

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Einfluss eines iterativen Algorithmus zur
Auflösungsrückgewinnung auf Adenomnachweis und
Bildkontrast in der planaren Nebenschilddrüsenszintigraphie**

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

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

vorgelegt von

Fischer, Thomas Jörg

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick

Tag der Disputation: 23.01.2020

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Primärer Hyperparathyreoidismus	1
1.1.1 Pathogenese	2
1.1.2 Diagnostik	3
1.1.3 Differenzialdiagnosen	4
1.1.4 Therapie	5
1.2 Nebenschilddrüsenszintigraphie	6
1.2.1 Aufbau und Funktionsweise der Gammakamera	6
1.2.2 Verwendete Radiopharmaka	7
1.2.3 Bildrekonstruktion	7
1.2.4 Stellenwert der Lokalisationsdiagnostik für die Operationsdurchführung	9
1.2.5 Möglichkeiten zur Verbesserung der Bildqualität	10
1.3 Fragestellung und Hypothesen	13
1.3.1 Hauptfragestellung und -hypothesen	13
1.3.2 Weitere Fragen und Hypothesen	14
2 Patienten und Methoden	15
2.1 Studienrahmen	15
2.2 Einschlusskriterien	15
2.3 Patientenkollektiv	17
2.4 Nebenschilddrüsenszintigraphie	17
2.5 Intraoperative Parathormonbestimmung	17
2.6 Volumenberechnung	18

2.7	Nebenschilddrüsenonographie	18
2.8	Nachbearbeitung	19
2.8.1	Grundprinzip des Nachbearbeitungsalgorithmus	19
2.8.2	Anwendung des Nachbearbeitungsalgorithmus	20
2.9	Bildbewertung.....	22
2.10	Interobserver-Übereinstimmung.....	23
2.11	Fehllokalisationen.....	24
2.12	Nebenschilddrüsen-SPECT	25
2.13	Quantifizierung des Bildkontrasts	26
2.13.1	ROI-Definition.....	26
2.14	Aktenrecherche	30
2.15	Statistische Datenauswertung	31
3	Ergebnisse	34
3.1	Gruppenbildung	34
3.2	Bildbewertung.....	35
3.2.1	Bewertungshäufigkeiten der planaren Szintigraphien	35
3.2.2	Veränderung der Bewertungshäufigkeiten durch die Nachbearbeitung.....	40
3.2.3	Bewertungshäufigkeiten des Zweituntersuchers	44
3.2.4	Interobserver-Übereinstimmung.....	45
3.2.5	Bewertungshäufigkeiten der Nebenschilddrüsen-SPECT	46
3.3	Kontrastauswertung	47
3.3.1	Gruppe 1: Patienten mit gesichertem Nebenschilddrüsenadenom	48
3.3.2	Gruppe 2: Patienten mit gesicherter Nebenschilddrüsenhyperplasie	50
3.3.3	Gruppe 3: Patienten mit unbekanntem Nebenschilddrüsenstatus.....	50
3.4	Aktenrecherche	51
3.4.1	Applizierte Aktivität	51

3.4.2	Laborparameter betreffend die Nebenschilddrüsen.....	52
3.4.3	Nebenschilddrüsenexstirpation.....	52
3.4.4	Nebenschilddrüsensonographie.....	55
3.5	Hypothesentestung.....	56
3.5.1	Durch die Nachbearbeitung wird häufiger ein Adenom erkannt.....	56
3.5.2	Die Nachbearbeitung erhöht den Bildkontrast.....	58
3.5.3	Durch die Nachbearbeitung erreicht die planare Szintigraphie die Sensitivität der SPECT.....	59
3.5.4	Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Herdkontrast und dem Adenomvolumen.....	61
3.5.5	Je höher der Parathormonspiegel, desto größer das Volumen des Nebenschilddrüsenadenoms.....	61
3.5.6	Dorsal der Schilddrüse gelegene Adenome sind schlechter zu erkennen als solche, die kranial oder kaudal der Schilddrüse lokalisiert sind.....	64
4	Diskussion.....	65
4.1	Algorithmen zur Auflösungsrückgewinnung.....	65
4.2	Hauptergebnisse.....	67
4.2.1	Verbesserte Erkennbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen.....	68
4.2.2	Kontrasterhöhung durch die Nachbearbeitung.....	72
4.2.3	Sensitivität der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie und der SPECT..	74
4.2.4	Zusammenhang zwischen Kontrast und Adenomvolumen.....	77
4.2.5	Zusammenhang zwischen Parathormonkonzentration und Adenomvolumen.....	79
4.2.6	Zusammenhang zwischen der Lage des Nebenschilddrüsenadenoms in Relation zur Schilddrüse und der Erkennbarkeit.....	82
4.3	Interobserver-Übereinstimmung.....	82
4.4	Limitationen.....	85

4.5	Schlussfolgerung.....	86
5	Zusammenfassung.....	88
6	Literaturverzeichnis.....	90
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	96
8	Veröffentlichung.....	97
9	Anhang.....	98
9.1	Erhöhung der Bewertungssicherheit durch die Nachbearbeitung.....	99
9.2	Artefaktbildung als Ursache für eine falsch-positive Bewertung.....	101
10	Danksagung.....	103

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schema der Projektion einer Strahlungsquelle durch einen Parallellochkollimator	12
Abbildung 2:	Beispiel für Szintigramme vor der Nachbearbeitung.....	21
Abbildung 3:	Beispiel für Szintigramme nach der Nachbearbeitung	22
Abbildung 4:	Beispiel für die Lokalisation der drei definierten ROIs in einer Frühaufnahme	27
Abbildung 5:	Beispiel für die Lokalisation der drei definierten ROIs in einer Spätaufnahme.....	28
Abbildung 6:	Bewertung der planaren Szintigraphien der Patienten mit histologisch bestätigtem Nebenschilddrüsenadenom in der Gesamtbetrachtung.....	37
Abbildung 7:	Art und Häufigkeit der qualitativen Veränderungen der Bildbefunde durch die Nachbearbeitung	44
Abbildung 8:	Kontrastzunahme durch die Nachbearbeitung	49
Abbildung 9:	Schema der Befundzusammenfassung vor Durchführung des Vorzeichentests	56
Abbildung 10:	Zusammenhang zwischen Parathormonkonzentration und Adenomvolumen nach logarithmischer Transformation	62
Abbildung 11:	Zusammenhang zwischen Parathormonkonzentration und Adenomvolumen nach Rücktransformation	63
Abbildung 12:	Stichprobensensitivität (schwarzer Querstrich) und dazugehöriges Konfidenzintervall (grauer Balken) der untersuchten Methoden im Vergleich.....	75
Abbildung 13:	Unbearbeitete Frühaufnahme der Patientin Nr. 39	99
Abbildung 14:	Nachbearbeitete Frühaufnahme der Patientin Nr. 39.....	100
Abbildung 15:	Unbearbeitete Spätaufnahme der Patientin Nr. 9.....	101
Abbildung 16:	Nachbearbeitete Spätaufnahme der Patientin Nr. 9	102

Abkürzungsverzeichnis

^{11}C	Kohlenstoff-11 (Kohlenstoff-Isotop)
CT	Computertomographie
FBP	Filtered back projection (= gefilterte Rückprojektion)
^{123}I	Iod-123 (Iod-Isotop)
MBq	Megabecquerel, abgeleitete SI-Einheit der Radioaktivität (1 MBq = 10^6 Zerfälle pro Sekunde)
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MHz	Megahertz, abgeleitete SI-Einheit der Frequenz (1 MHz = 10^6 Schwingungen pro Sekunde)
MIBI	Methoxyisobutylisonitril
MLEM	Maximum-likelihood expectation maximization
n	Anzahl
NaI	Natriumiodid
OSEM	Ordered-subset expectation maximization
PET/CT	Hybridbildgebung bestehend aus Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Computertomographie (CT)
pmol	Pikomol, abgeleitete SI-Einheit der Stoffmenge (1 mol = $6,02214076 \times 10^{23}$ Teilchen)
PSF	Punktspreizfunktion
ROI	Region of interest
SI-Einheit	Einheit des internationalen Einheitensystems
SPECT	Single-photon emission computed tomography (= Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	metastabiles Technetium-99 (Technetium-Isotop)
^{201}Tl	Thallium-201 (Thallium-Isotop)

1 Einleitung

Der Kalziumhaushalt des Menschen wird maßgeblich durch Parathormon gesteuert. Dieses Peptidhormon erhöht die Kalziumkonzentration im Plasma und wird von den Nebenschilddrüsen sezerniert, die auch als Epithelkörperchen bezeichnet werden (Oberleithner 2014, S. 466f.). Funktionell haben die Nebenschilddrüsen keinen Bezug zur Schilddrüse, die Bezeichnung geht allein auf die enge topographische Beziehung zur Schilddrüse zurück.

Im Regelfall sind vier Nebenschilddrüsen vorhanden, die sich dorsal der oberen und unteren Schilddrüsenpole befinden. Sie sind im Mittel $5 \times 3 \times 1$ mm groß und ungefähr 40 mg schwer. Abweichungen hinsichtlich Anzahl und Lage sind möglich. Die unteren Epithelkörperchen gehen aus der dritten Schlundtasche und die oberen aus der vierten Schlundtasche hervor (Wang 1976). Sie migrieren im Verlauf der Embryogenese an ihre endgültigen Positionen. Die Lagevarianten werden in erster Linie auf abnorme Migration zurückgeführt. Da die größere Strecke von den unteren Nebenschilddrüsen zurückzulegen ist, sind diese häufiger ektop lokalisiert als die oberen Nebenschilddrüsen. Eine weitere Ursache für ektope Lokalisation speziell im Fall der oberen Nebenschilddrüsen ist die Verlagerung aus ursprünglich regelhafter anatomischer Position durch tumorbedingte Vergrößerung (Phitayakorn & McHenry 2006).

Die Sekretion von Parathormon führt auf unterschiedlichen Wegen zu einer Erhöhung des Kalziumspiegels: Parathormon erhöht die Rückresorption von Kalzium aus dem Primärharn, bewirkt durch Stimulation der Osteoklasten die Freisetzung von Kalziumionen aus der Knochensubstanz und sorgt längerfristig durch Stimulation der Bildung von Vitamin D-Hormon für eine erhöhte intestinale Kalziumresorption (Johnson *et al.* 2007). Hemmend auf die Produktion von Parathormon wirkt im Sinne einer negativen Rückkopplung ein hoher Kalziumspiegel (Fraser 2009).

1.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

Als primären Hyperparathyreoidismus bezeichnet man eine Erhöhung des Parathormonspiegels aufgrund autonomer Parathormonproduktion einer oder mehrerer

Nebenschilddrüsen (Callender & Udelsman 2014), wodurch der physiologische Regelkreis der Parathormonsekretion außer Kraft gesetzt ist. Auf diese Weise lässt sich der primäre Hyperparathyreoidismus vom sekundären Hyperparathyreoidismus abgrenzen, bei dem die erhöhte Parathormonsekretion Folge einer Stimulation der Nebenschilddrüsen durch persistierende Hypokalzämie bei intaktem Regelkreis ist (Fraser 2009). Häufigste Ursache hierfür ist Vitamin D-Mangel aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung. Als tertiären Hyperparathyreoidismus bezeichnet man eine autonome Parathormonsekretion, die infolge eines lang anhaltenden sekundären Hyperparathyreoidismus entstanden ist (Fraser 2009).

Die höchste jährliche Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus wird bei Personen über 60 Jahren erreicht (188/100000 bei Frauen und 92/100000 bei Männern), wobei die jährliche Inzidenz ohne Berücksichtigung des Alters mit etwa 28/100000 angegeben wird (Heath *et al.* 1980).

1.1.1 Pathogenese

In einer Metaanalyse von Ruda *et al.* (2005), die Daten von mehr als 20000 Patienten umfasste, war die häufigste Ursache des primären Hyperparathyreoidismus ein einzelnes autonomes Adenom einer Nebenschilddrüse (89 %), gefolgt von der Hyperplasie mehrerer Nebenschilddrüsen (6 %). In 4 % der Fälle lagen zwei Adenome vor. Eine seltene Ursache (1 %) war das Nebenschilddrüsenkarzinom.

Nebenschilddrüsentumoren treten zum größten Teil sporadisch auf. Sie können sich jedoch auch hereditär im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ 1 oder Typ 2a manifestieren, die insbesondere mit der hyperplastischen Mehrdrüsenerkrankung assoziiert sind (Johnson *et al.* 2007). Allgemein entwickeln mehr als 90 % der Patienten mit MEN Typ 1 und 20 % der Patienten mit MEN Typ 2a einen primären Hyperparathyreoidismus (Jimenez Vasquez & Gagel 2012). Der Anteil von Patienten mit MEN Typ 1 an allen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus betrug in einer Studie von Yip *et al.* (2008) 4,5 %.

Außerdem wurde nachgewiesen, dass eine vorangegangene Bestrahlung der Halsregion das Auftreten eines Nebenschilddrüsenadenoms begünstigt (Beard *et al.* 1989).

1.1.2 Diagnostik

Der primäre Hyperparathyreoidismus fällt sehr häufig durch ein erhöhtes Serumkalzium auf. Zur Bestätigung der Diagnose wird der Parathormonwert im Plasma oder Serum bestimmt. Die typische Laborkonstellation stellt eine Hyperkalzämie mit erhöhtem Parathormon und oftmals erniedrigtem anorganischem Phosphat dar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Parathormon die renale Rückresorption von anorganischem Phosphat verringert. Ein Parathormonwert im Referenzbereich spricht jedoch nicht gegen das Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus, da dies bei bestehender Hyperkalzämie inadäquat ist (Potts & Jüppner 2012). Außerdem wird empfohlen, die Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin zu bestimmen (Bilezikian *et al.* 2009).

Gelegentlich wird angegeben, dass im Unterschied zu früheren Zeiten mittlerweile die Mehrzahl der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus asymptomatisch sei (Silverberg *et al.* 1999, Mundy *et al.* 1980). Dies gilt jedoch nur für klassische Symptome wie Nephrolithiasis und manifeste Knochenerkrankungen (z. B. Osteitis fibrosa cystica), die bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf auftreten. Eine einheitliche Definition des „asymptomatischen“ primären Hyperparathyreoidismus existiert nicht. Bei umfassender Anamnese mittels eines detaillierten Fragebogens konnten Clark *et al.* (1991) bei nahezu allen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus Symptome finden, die dieser Erkrankung zugeschrieben werden können. Am häufigsten genannt wurde Müdigkeit, gefolgt von Muskelschwäche und Knochenschmerzen.

An erster Stelle der bildgebenden Diagnostik steht die Nebenschilddrüsenultraschalluntersuchung, da diese Untersuchungsmethode günstig, breit verfügbar und frei von Belastung mit ionisierender Strahlung ist (Kunstman *et al.* 2013). Im Idealfall erscheint ein Nebenschilddrüsenadenom in der Sonographie als ovoide, scharf begrenzte, echoarme Raumforderung. Gesunde Nebenschilddrüsen sind aufgrund ihrer geringen Größe und der mit dem Schilddrüsenparenchym vergleichbaren Echogenität gewöhnlich nicht darstellbar (Mohebati & Shaha 2012). Die sonographische Nachweisbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen kann jedoch durch ektope Lage (z. B. retrotracheal oder mediastinal) und knotige Schilddrüsenveränderungen erschwert sein (Johnson *et al.* 2007).

Zur weiteren Lokalisationsdiagnostik ist die Nebenschilddrüsenzintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI fest etabliert, auf die in Kapitel 1.2 eingegangen wird. Die Sensitivität dieser nuklearmedizinischen Untersuchung wurde in der bereits erwähnten Metaanalyse von Ruda *et al.* (2005) mit 88 % angegeben, wogegen bei der Sonographie 79 % genannt werden.

Eine neuere Methode zur Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen ist die PET/CT mit ^{11}C -Methionin. Diese Spezialuntersuchung wird jedoch nur an nuklearmedizinischen Zentren angeboten und ist aufgrund der hohen Kosten keine Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland. Ihr Einsatz bietet sich an, wenn bei klinischem Verdacht auf Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms die übliche Lokalisationsdiagnostik mit Sonographie und MIBI-Szintigraphie erfolglos blieb oder keine übereinstimmenden Ergebnisse lieferte (Lenschow *et al.* 2015).

1.1.3 Differenzialdiagnosen

Der primäre Hyperparathyreoidismus stellt die häufigste Ursache einer im ambulanten Umfeld aufgefallenen Hyperkalzämie dar. Weitere mögliche Ursachen sind metastasierte Tumoren, das multiple Myelom und granulomatöse Erkrankungen wie die Sarkoidose. Eine Hyperkalzämie in Verbindung mit erhöhtem Parathormon liegt außerdem beim tertiären Hyperparathyreoidismus vor und kann bei der Einnahme von Thiaziddiuretika oder Lithium auftreten (Mohebati & Shaha 2012). Es ist daher wichtig, eine sorgfältige Medikamentenanamnese zu erheben und entsprechende Wirkstoffe vor der Kontrolle einer festgestellten Hyperkalzämie zu pausieren.

Auch bei der familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie, die in den meisten Fällen von einer inaktivierenden Mutation im Gen für den kalziumsensitiven Rezeptor verursacht wird, ist der Kalziumspiegel erhöht (Hannan & Thakker 2013). Christensen *et al.* (2011) fanden außerdem bei 23 % der Patienten mit familiärer hypokalziurischer Hyperkalzämie erhöhte Parathormonwerte. Dies ist von besonderer Bedeutung, weil die Labor constellation in diesem Fall derjenigen des primären Hyperparathyreoidismus ähnelt, eine Exstirpation der Nebenschilddrüsen jedoch kontraindiziert ist (Johnson *et al.* 2007). Hinweisend auf eine Genmutation ist eine im Referenzbereich liegende Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin trotz bestehender Hyperkalzämie. Die

Diagnose kann durch eine molekulargenetische Untersuchung gesichert werden. Bislang sind mehr als 100 inaktivierende Mutationen im Gen für den kalziumsensitiven Rezeptor bekannt, wobei kontinuierlich neue Mutationen beschrieben werden (Christensen *et al.* 2011).

1.1.4 Therapie

Beim primären Hyperparathyreoidismus besteht die einzige kurative Therapieoption in der chirurgischen Entfernung der betroffenen Nebenschilddrüse. Sofern auf eine präoperative bildgebende Diagnostik verzichtet wurde oder diese erfolglos blieb, wird in konventioneller Weise operiert. Dies bedeutet, dass alle vier Nebenschilddrüsen freigelegt und inspiziert werden. Nebenschilddrüsen, die makroskopisch vergrößert erscheinen, werden exstirpiert.

Wenn das Adenom präoperativ mittels bildgebender Verfahren erfolgreich lokalisiert wurde, ist die Anwendung minimalinvasiver Operationstechniken möglich. Dazu zählen die unilaterale Exploration (Norman *et al.* 1998), die endoskopische Parathyreoidektomie (Miccoli *et al.* 1998) und die nuklearmedizinisch geführte Chirurgie, bei der nach präoperativer Applikation von ^{99m}Tc -MIBI die adenomatöse Nebenschilddrüse intraoperativ mithilfe einer Gammasonde identifiziert wird (Flynn *et al.* 2000). Den minimalinvasiven Techniken ist gemeinsam, dass nur vergleichsweise kleine Hautschnitte benötigt werden. Bei der unilateralen Exploration und der nuklearmedizinisch geführten Chirurgie erfolgen diese direkt im Bereich des Adenombefundes. Bei der von Miccoli *et al.* (1998) beschriebenen endoskopischen Vorgehensweise wird eine Inzision auf Höhe der Fossa jugularis vorgenommen und ggf. ein weiterer Zugang im lateralen Halsbereich geschaffen. Im Unterschied zur konventionellen Exploration aller Nebenschilddrüsen erfolgt die Präparation bei den minimalinvasiven Techniken gezielt in Richtung des präoperativ lokalisierten Adenoms.

Sowohl die konventionelle Operation als auch die minimalinvasiven Methoden können mit der intraoperativen Parathormonmessung kombiniert werden. Da die biologische Halbwertszeit von Parathormon im Bereich von Minuten liegt, ist auf diese Weise eine rasche Erfolgskontrolle möglich. Wurde das Adenom vollständig exstirpiert, ist in der

Regel bereits nach zehn Minuten eine Normalisierung zu erwarten, zumindest aber ein deutlicher Abfall ($> 50\%$) gegenüber dem Ausgangswert (Johnson *et al.* 2007).

Mit dem Wirkstoff Cinacalcet, der durch Erhöhung der Empfindlichkeit des kalziumsensitiven Rezeptors die Sekretion von Parathormon verringert, existiert auch eine medikamentöse Therapieoption des primären Hyperparathyreoidismus. Aufgrund der fehlenden Heilungsperspektive steht die pharmakologische Therapie des primären Hyperparathyreoidismus gegenüber der chirurgischen Therapie im Hintergrund. Sie stellt eine Option für Patienten dar, für die eine Operation aufgrund ihrer Begleiterkrankungen ein zu hohes Risiko birgt (Khan *et al.* 2015).

1.2 Nebenschilddrüsenszintigraphie

Grundlegendes Prinzip der Szintigraphie ist es, die Verteilung radioaktiv markierter Substanzen (sog. Tracer) im menschlichen Körper mithilfe einer Gammakamera bildhaft darzustellen und auf diese Weise Stoffwechselprozesse sichtbar zu machen. Es handelt sich somit um eine Form der funktionellen Bildgebung.

1.2.1 Aufbau und Funktionsweise der Gammakamera

Der Messkopf der Gammakamera enthält einen plattenförmigen, mit Thallium dotierten NaI-Szintillationskristall, der sich hinter einem aus Blei bestehenden Kollimator befindet. In der Regel wird ein Parallellochkollimator verwendet. Dieser ist mit einer Vielzahl von Bohrungen versehen, sodass nur nahezu orthogonal zum Detektor eintreffende Strahlung passieren kann. Durch Absorption der divergent einfallenden Strahlenbündel wird so eine hohe Auflösung sichergestellt. Beim Auftreffen von Gammastrahlung sendet der Szintillationskristall Lichtsignale aus, die den absorbierten Energiequanten proportional sind. Diese werden von Photomultipliern detektiert und verstärkt. Aus den während einer Aufnahmedauer von mehreren Minuten gewonnenen Signalen werden die bildhaften Darstellungen rechnergestützt rekonstruiert (Schicha & Schober 2013, S. 91).

1.2.2 Verwendete Radiopharmaka

Als Tracer wurden in der Nebenschilddrüsenzintigraphie anfangs ^{201}Tl -Chlorid und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat in Kombination verwendet (Young *et al.* 1983). Alternativ zu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat wurde auch ^{123}I eingesetzt (Picard *et al.* 1987). In beiden Fällen handelte es sich um Subtraktionsverfahren. Hierbei wurde die Schilddrüse mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat oder ^{123}I dargestellt, während sich ^{201}Tl -Chlorid sowohl in der Schilddrüse als auch in den Nebenschilddrüsen anreicherte. Zur Beurteilung wurde das Schilddrüsenbild von dem mit Thalliumchlorid gewonnenen Bild subtrahiert. In den folgenden Jahren wurde ^{201}Tl -Chlorid durch $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ersetzt, da dieses günstigere Eigenschaften aufweist (Palestro *et al.* 2005).

Durch Taillefer *et al.* (1992) wurde außerdem ein Aufnahmeprotokoll in Zweiphasentechnik (Früh- und Spätphase) unter alleiniger Verwendung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI entwickelt. Hierbei macht man sich zunutze, dass $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI aus gesunden Schild- und Nebenschilddrüsen schneller ausgewaschen wird als aus adenomatösem Nebenschilddrüsenewebe. Auf diese Weise lassen sich Nebenschilddrüsenadenome durch ihr charakteristisches Retentionsverhalten in der Spätphase nachweisen (Taillefer *et al.* 1992). Die Verwendung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ist mittlerweile zum Standard in der nuklearmedizinischen Nebenschilddrüsendiagnostik geworden (Mohebati & Shaha 2012). Gebräuchlich sind sowohl die Subtraktionsszintigraphie in Kombination mit ^{123}I als auch das Zweiphasenprotokoll, dessen Durchführung in Kapitel 1.2.3 erläutert wird.

1.2.3 Bildrekonstruktion

In der Regel werden bei der Nebenschilddrüsenzintigraphie nicht nur zweidimensionale (planare), sondern auch dreidimensionale (tomographische) Rekonstruktionen angefertigt. Wie bereits in Kapitel 1.2.2 erwähnt, wird häufig ein Zweiphasenprotokoll mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI als alleinigem Tracer verwendet. Ein solches liegt auch den für die vorliegende Studie ausgewerteten Szintigrammen zugrunde. Im Folgenden werden die planare und die tomographische Szintigraphie in Zweiphasentechnik entsprechend der Leitlinie der European Association of Nuclear Medicine (Hindie *et al.* 2009) erläutert, wobei in der Literatur Variationen beschrieben sind, die sich u. a. hinsichtlich der eingestellten Projektion, der Art des verwendeten

Kollimators sowie im Zeitabstand zwischen Applikation des Radiopharmakons und Bildakquisition unterscheiden. Der grundsätzliche Ablauf ist, dass nach intravenöser Injektion von 600 MBq bis 900 MBq ^{99m}Tc -MIBI zunächst die planare Frühaufnahme, dann die tomographische Szintigraphie und zuletzt die planare Spätaufnahme erfolgen.

Planare Szintigraphie

Die Akquisition der planaren Frühaufnahme geschieht 10 bis 15 Minuten und die der Spätaufnahme 90 bis 150 Minuten nach der Injektion des Radiopharmakons, jeweils unter Verwendung einer Matrix von mindestens 128×128 Bildpunkten und eines Parallellochkollimators. Der Detektor wird während der gesamten Aufnahmezeit von mindestens zehn Minuten statisch über dem liegenden Patienten positioniert. Der Bildausschnitt wird dabei so gewählt, dass der Bereich von den submandibulären Speicheldrüsen bis zum Herzen erfasst wird (Hindie *et al.* 2009).

Daraus resultieren zweidimensionale anteriore Aufnahmen in der Frontalebene, die keine Tiefenauflösung bieten, sondern ein Summationsbild aller in Richtung auf den Kamerakopf räumlich hintereinander stattfindenden Zerfälle darstellen (Schicha & Schober 2013, S. 94). Von tiefer gelegenen Strukturen ausgehende Aktivität wird außerdem im darüber liegenden Gewebe abgeschwächt und gestreut, was die Auflösung reduziert. So beträgt die Halbwertsdicke von ^{99m}Tc in Wasser 4,5 cm, d. h. die Intensität der Strahlung halbiert sich jeweils pro 4,5 cm Dicke einer zwischen Strahlungsquelle und Detektor befindlichen Wasserschicht (Schicha & Schober 2013, S. 29).

Tomographische Szintigraphie

Bei der tomographischen Szintigraphie werden hingegen Serien von axialen, koronaren und sagittalen Schnittbildern durch Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) rekonstruiert. Bei der Aufnahme rotieren zwei einander gegenüberliegende Detektoren schrittweise um den Patienten und nehmen dabei 60 definierte Positionen mit Winkelunterschieden von 3° ein, in denen von beiden Detektoren während einer Aufnahmedauer von 15 bis 25 Sekunden jeweils ein Bilddatensatz akquiriert wird. Die Akquisition der tomographischen Aufnahmen beginnt unmittelbar nachdem die planare

Frühaufnahme beendet ist. Aus der Kombination aller Bilddatensätze lassen sich axiale, koronare und sagittale Schnittbilder rekonstruieren (Hindie *et al.* 2009).

Die SPECT liefert eine überlagerungsfreie Darstellung, wodurch eine bessere Unterscheidung von Retentionen in Schilddrüsenknoten und Nebenschilddrüsenewebe möglich ist (Mohebati & Shaha 2012). Sie kann in Hybridgeräten auch kombiniert mit der Röntgen-Computertomographie durchgeführt werden (SPECT/CT), was durch die zusätzliche morphologische Information die anatomische Zuordnung der Radioaktivitätsverteilung erleichtert. In diesem Fall ist außerdem die Durchführung einer Schwächungskorrektur möglich. Mithilfe der Daten der Röntgen-Computertomographie wird hierzu die Dichteverteilung im Körper des Patienten abgeschätzt. Bei der Bildrekonstruktion kann dadurch die stärkere Abschwächung der Gammastrahlung, die von tiefer im Körper gelegenen Regionen ausgeht, kompensiert werden.

1.2.4 Stellenwert der Lokalisationsdiagnostik für die Operationsdurchführung

Bei einer konventionellen Nebenschilddrüsenoperation mit Exploration aller vier Nebenschilddrüsen ist eine präoperative Lokalisationsdiagnostik nicht erforderlich. Ein erfahrener Operateur kann auf diese Weise eine Erfolgsrate von 97 % erreichen (Kaplan *et al.* 1992). In den letzten beiden Jahrzehnten wurden zur Exstirpation von Nebenschilddrüsenadenomen minimalinvasive Techniken entwickelt (vgl. Kapitel 1.1.4), von denen insbesondere die unilaterale Exploration weite Verbreitung gefunden hat. Udelsman *et al.* (2011) erreichten nach der Umstellung von der konventionellen Nebenschilddrüsenexploration auf die ambulant durchgeführte unilaterale Exploration eine höhere Heilungsrate und ein niedrigeres Risiko von Komplikationen. Wegen des kürzeren Krankenhausaufenthaltes sanken außerdem die Kosten. Eine präoperative Lokalisationsdiagnostik ist beim minimalinvasiven Vorgehen jedoch obligat. Grundsätzlich ist es möglich, sich hierbei auf die Sonographie zu beschränken. In einer Studie von Butt *et al.* (2015) konnten Nebenschilddrüsenadenome von einem erfahrenen Radiologen sonographisch zu 97 % korrekt lokalisiert werden. Nachteil der Sonographie ist jedoch die Abhängigkeit vom Untersucher. In einer Studie von Purcell *et al.* (1999) betrug die Sensitivität der Nebenschilddrüsenultraschalluntersuchung beim

erfahrensten Radiologen der betreffenden Abteilung 79 %, während die übrigen Mitarbeiter eine Sensitivität von 33 % erreichten. Eine Herausforderung für die Sonographie sind außerdem Schilddrüsen mit multiplen Knoten. Bei diesen fanden Gofrit *et al.* (1997) eine Sensitivität von 64 %, verglichen mit 90 % bei Patienten mit gesunder Schilddrüse oder singulären Schilddrüsenknoten. Durch eine Kombination von Nebenschilddrüsen-SPECT/CT und Ultraschall konnte in einer Studie von Noda *et al.* (2014) jedoch eine Sensitivität von 100 % erreicht werden, wobei die Sensitivität der alleinigen MIBI-SPECT/CT mit 89 % angegeben wurde. Auch am Universitätsklinikum Tübingen ist die Durchführung einer präoperativen planaren und tomographischen (SPECT/CT) Nebenschilddrüsenzintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI die Regel.

Vor diesem Hintergrund kommt der nuklearmedizinischen Lokalisationsdiagnostik große Bedeutung dabei zu, die Erfolgsrate der Adenomexstirpation auch bei minimalinvasivem Vorgehen auf dem von der konventionellen Operationstechnik bekannten Niveau zu sichern. Von der präoperativen Lokalisationsdiagnostik wird insbesondere erwartet, jene Patienten mit einer einzigen erkrankten Nebenschilddrüse zu identifizieren, da nur diese für eine minimalinvasive Operation geeignet sind.

1.2.5 Möglichkeiten zur Verbesserung der Bildqualität

Die Qualität einer Szintigraphie wird u. a. durch die Organspezifität des verwendeten Radiopharmakons, die Abbildungseigenschaften des Kollimators und das verwendete Rekonstruktionsverfahren bestimmt. Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung können grundsätzlich an jedem dieser Punkte ansetzen, worauf im Folgenden kurz eingegangen wird.

Radiopharmaka

Der hinsichtlich der verwendeten Tracer in den vergangenen Jahrzehnten vollzogene Wandel wurde bereits in Kapitel 1.2.2 erwähnt. Derzeit ist ^{99m}Tc -MIBI das Radiopharmakon der Wahl. Ein wichtiges Kriterium für den Nachweis eines Nebenschilddrüsenadenoms ist hierbei die Retention, die in den Spätaufnahmen der Zweiphasenzintigraphie beobachtet werden kann. Diese tritt jedoch nicht bei jedem Adenom auf. In einer Untersuchung von Lorberboym *et al.* (2003) zeigten nur 60 % der

Nebenschilddrüsenadenome das charakteristische Retentionsverhalten. Ein weiterer Nachteil von ^{99m}Tc -MIBI ist, dass es sich auch in Schilddrüsenknoten anreichert, was zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann (Lorberboym *et al.* 2003). Es ist offensichtlich, dass neue Tracer mit noch höherer Spezifität für Nebenschilddrüsenadenome die Aussagekraft der Szintigraphie steigern würden.

Abbildungseigenschaften des Kollimators

Das Auflösungsvermögen einer Gammakamera wird im Wesentlichen durch die Abbildungseigenschaften des verwendeten Kollimators festgelegt. Die Verwendung eines Pinhole-Kollimators kann gegenüber dem zur Nebenschilddrüsenzintigraphie meistens eingesetzten Parallellochkollimator zu einer verbesserten Nachweisbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen führen, da er eine höhere Auflösung ermöglicht (Tomas *et al.* 2008). Jedoch kann der Pinhole-Kollimator aufgrund seines geringeren Sichtfeldes nur kleinere Regionen, wie den Hals, abbilden und ist nicht zum Nachweis mediastinal gelegener Adenome geeignet. Er kann den Parallellochkollimator daher nicht ersetzen, sondern nur ergänzen, wodurch seine Verwendung einen Zusatzaufwand bei der Bildakquisition bedeutet.

Softwaregestützte Bildnachbearbeitung

Ein Nachteil technischer Verbesserungsansätze ist der hohe zeitliche und finanzielle Aufwand, der damit verbunden ist, die apparativen Komponenten zu verbessern oder beispielsweise neue Radiopharmaka zu entwickeln. Bei einer gegebenen, d. h. als unveränderlich angenommenen, technischen Ausstattung besteht eine weitere Verbesserungsmöglichkeit darin, die akquirierten Bilddaten softwaregestützt nachzubearbeiten, um den Auflösungsverlust auszugleichen, der bei der Verwendung eines Parallellochkollimators eintritt.

Dieser beruht darauf, dass Parallellochkollimatoren außer der genau orthogonal zum Kollimator eintreffenden Strahlung auch einen Teil der divergent verlaufenden Strahlenbündel passieren lassen, dessen Ausmaß von den Abmessungen der Öffnungen des Kollimators und dem Abstand zwischen Kollimator und Strahlungsquelle abhängt. Der Anteil der divergenten Strahlung, der den Kollimator passieren kann, steigt mit

zunehmendem Durchmesser der Kollimatoröffnungen und zunehmendem Abstand des Kollimators zur Strahlungsquelle. Abbildung 1 zeigt schematisch, wie die von einem bestimmten Ort ausgehende Strahlung mehrere benachbarte Öffnungen des Kollimators passiert.

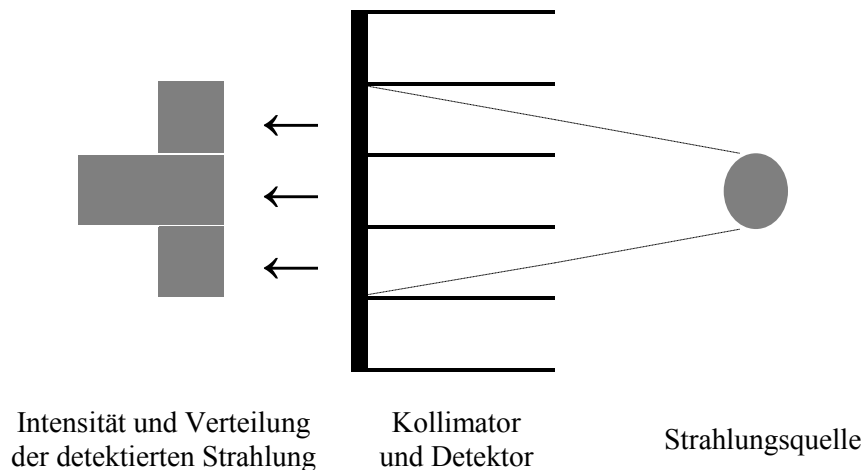


Abbildung 1: Schema der Projektion einer Strahlungsquelle durch einen Parallellochkollimator

Dass auch divergente Strahlenbündel detektiert werden, lässt sich nicht vermeiden, da der Durchmesser der Kollimatoröffnungen nicht beliebig verringert werden kann, ohne dass die Rate der detektierten Zerfallsereignisse, und damit die Sensitivität der Gammakamera, ebenfalls abnimmt. Die divergente Strahlung bewirkt, dass die gemessene Radioaktivitätsverteilung nicht der originalen Radioaktivitätsverteilung im untersuchten Patienten entspricht, sondern ein verwischtes Abbild derselben darstellt. Sie reduziert somit die Bildschärfe.

Der in dieser Arbeit verwendete Algorithmus wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen entwickelt und verfolgt das Ziel, ausgehend von der gemessenen, verwischten Verteilung, die originale Radioaktivitätsverteilung durch eine iterative Maximum-Likelihood-Methode (MLEM) bestmöglich zu bestimmen. Dies wird auch als Auflösungsrückgewinnung bezeichnet. Der Ansatz erscheint insbesondere unter ökonomischen Gesichtspunkten attraktiv, wenngleich die unveränderte Aufnahmetechnik der zu erwartenden Verbesserung Grenzen setzt.

Auf dem Prinzip der MLEM basierende iterative Rekonstruktionsverfahren werden im Bereich der tomographischen Bildgebung seit längerer Zeit verwendet (Schicha & Schober 2013, S. 96). Dagegen ist der Einsatz der MLEM in der planaren Nebenschilddrüsenzintigraphie noch nicht beschrieben worden. In dieser Arbeit soll daher das Potenzial untersucht werden, das die Anwendung eines solchen Algorithmus in der planaren Nebenschilddrüsenzintigraphie bietet. Im Fokus stehen insbesondere mögliche Verbesserungen in der Nachweisbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen und des Bildkontrasts.

1.3 Fragestellung und Hypothesen

Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung, in welcher Weise sich die Nachbearbeitung planarer Nebenschilddrüsenzintigraphien mithilfe des in der Tübinger Abteilung für Nuklearmedizin entwickelten iterativen Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung auf die Erkennbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen und auf den Bildkontrast auswirkt. Aus dieser Aufgabenstellung leiten sich die drei in Kapitel 1.3.1 formulierten Hypothesen ab.

1.3.1 Hauptfragestellung und -hypothesen

1. Verbessert die Nachbearbeitung planarer Nebenschilddrüsenzintigraphien mithilfe des iterativen Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung die Erkennbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen?

HYPOTHESE: Durch die Nachbearbeitung wird häufiger ein Adenom erkannt.

2. Inwieweit verändert die Nachbearbeitung den Bildkontrast?

HYPOTHESE: Die Nachbearbeitung erhöht den Bildkontrast.

3. Erreicht die planare Szintigraphie durch die Nachbearbeitung die Sensitivität der SPECT?

HYPOTHESE: Durch die Nachbearbeitung erreicht die planare Szintigraphie die Sensitivität der SPECT.

1.3.2 Weitere Fragen und Hypothesen

Neben der erwähnten Hauptfragestellung sollen folgende weitere Fragen beantwortet werden, die nicht in Zusammenhang mit der Bildnachbearbeitung stehen.

4. Hängt der Kontrast eines Herdes mit der Adenomgröße zusammen?

HYPOTHESE: Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Herdkontrast und dem Adenomvolumen.

5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Größe eines Nebenschilddrüsenadenoms und der Höhe des Parathormonspiegels?

HYPOTHESE: Je höher der Parathormonspiegel, desto größer das Volumen des Nebenschilddrüsenadenoms.

6. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Lage eines Nebenschilddrüsenadenoms in Relation zur Schilddrüse und der szintigraphischen Erkennbarkeit?

HYPOTHESE: Dorsal der Schilddrüse gelegene Adenome sind schlechter zu erkennen als solche, die kranial oder kaudal der Schilddrüse lokalisiert sind.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienrahmen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Nebenschilddrüsenszintigrammen aus den Jahren 2010 bis 2014, die unter der Leitung von Prof. Dr. med. Roland Bares in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt wurde. Der Studienplan hat der Ethikkommission am Universitätsklinikum Tübingen zur Beratung vorgelegen und wurde von dieser genehmigt (Projekt-Nr. 524/2016BO2). Die Auswertung sämtlicher erhobener Daten erfolgte anhand einer pseudonymisierten Patientendatenbank.

2.2 Einschlusskriterien

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die in der Zeit von Januar 2010 bis Dezember 2014 in der Abteilung für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Tübingen eine Nebenschilddrüsenszintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI erhalten hatten und nachfolgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Vorhandensein der Bildrohdaten der planaren Früh- und Spätaufnahmen
- Verdacht auf Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms als Anlass für die Zuweisung
- Durchführung der Szintigraphie unter Verwendung der Gammakamera Infinia[®] oder Millenium VG[®] (beide von GE Medical Systems Israel, Tirat Hacarmel, Israel).

Im genannten Zeitraum wurden 235 Nebenschilddrüsenszintigraphien an 232 Patienten durchgeführt. Drei Patientinnen wurden jeweils zweimal untersucht.

In Übereinstimmung mit den vor Studienbeginn formulierten Einschlusskriterien wurden 36 Patienten ausgeschlossen, bei denen die Bildrohdaten der Früh- oder Spätaufnahmen nicht vorhanden waren. Von den verbleibenden 196 Patienten wurden weitere 21 Patienten ausgeschlossen, die sich der Untersuchung aus einem anderen

Grund als dem Verdacht auf Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms unterzogen hatten. Weiterhin wurden 14 Patienten ausgeschlossen, deren Aufnahmen mit der im September 2014 neu installierten Gammakamera des Typs Discovery NM/CT 670 Pro[®] (GE Medical Systems Israel, Tirat Hacarmel, Israel) angefertigt worden waren, da die Abbildungseigenschaften dieses Gerätes mit den bei den übrigen Nebenschilddrüsen-szintigraphien verwendeten Gammakameras nicht vergleichbar sind. Es verblieben 164 Szintigraphien von 161 Patienten, die in die Studie gingen.

Von den drei Patientinnen, die zweifach untersucht wurden, hatten sich zwei Patientinnen zwischen den Untersuchungen einer Nebenschilddrüsenexstirpation unterzogen. Bei der dritten Patientin erfolgte die Operation erst nach der zweiten Untersuchung.

Im ersten Fall konnte das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms anhand des Operationspräparates histologisch bestätigt werden. Jedoch kam es drei Jahre nach der Operation zu einem erneuten Anstieg des Parathormonspiegels, sodass der Verdacht auf ein Rezidiv bestand und eine erneute Nebenschilddrüsen-szintigraphie durchgeführt wurde.

Im zweiten Fall konnte anhand des Operationspräparates histologisch kein Nebenschilddrüsenadenom bestätigt werden und es kam auch zu keinem Abfall des Parathormonspiegels. Es wurde angenommen, dass es nicht gelungen war, das Adenom bei der Operation zu entfernen. Daher wurde vier Monate nach der ersten Untersuchung eine weitere Nebenschilddrüsen-szintigraphie zur erneuten Lokalisationsdiagnostik durchgeführt.

Im dritten Fall war die Lokalisationsdiagnostik zunächst negativ ausgefallen. Zwei Jahre nach der ersten Untersuchung trat bei der Patientin eine Hyperkalziurie auf. Daher wurde eine erneute Lokalisationsdiagnostik veranlasst, die das typische Bild eines Nebenschilddrüsenadenoms ergab, welches nach der Exstirpation auch histologisch bestätigt wurde.

Da auch die zweite Untersuchung bei allen drei Patientinnen aufgrund des Verdachts auf Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms bei typischer Labor constellation durchgeführt wurde und seit der ersten Untersuchung zwischen vier und 45 Monate

vergangen waren, wurden Erst- und Zweituntersuchung als voneinander unabhängig angesehen. Sie gingen in die Studie ein, als wenn sie von unterschiedlichen Patienten stammen würden.

2.3 Patientenkollektiv

Die Gruppe der nach Anwendung der vorstehend beschriebenen Aufnahmekriterien in die Studie eingeschlossenen Patienten umfasste 51 Männer und 110 Frauen im Alter von elf bis 85 Jahren. Das mittlere Alter betrug bei beiden Geschlechtern 59 Jahre.

2.4 Nebenschilddrüsenzintigraphie

Zur Szintigraphie der Nebenschilddrüsen wurde den zu untersuchenden Patienten das Radiopharmakon ^{99m}Tc -MIBI intravenös injiziert, wobei eine Aktivität von 400 MBq bis 500 MBq angestrebt wurde. Etwa 15 Minuten nach der Injektion wurde mit einer der beiden erwähnten Gammakameras eine erste planare Aufnahme angefertigt, die im Weiteren als Frühaufnahme bezeichnet wird. Anschließend wurden tomographische Aufnahmen durch Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) hergestellt. Hierfür wurden 60 Projektionen mit einer Aufnahmedauer von 20 Sekunden pro Projektion akquiriert. Etwa zwei Stunden nach der Injektion des Radiopharmakons wurde eine weitere planare Aufnahme angefertigt, die in dieser Studie als Spätaufnahme bezeichnet wird. Die Aufnahmedauer für die beiden planaren Szintigramme betrug jeweils zehn Minuten.

2.5 Intraoperative Parathormonbestimmung

Standardmäßig wird der Parathormonwert in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen während einer Nebenschilddrüsenexstirpation zu drei verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Die erste Messung erfolgt beim Hautschnitt, die zweite zehn Minuten und die dritte 20 Minuten nach der Exstirpation des Adenoms. Wurde das Adenom vollständig entfernt, liegt der Parathormonspiegel in vielen Fällen bereits nach zehn Minuten im Referenzbereich. Nach 20 Minuten liegt auch bei hohen Ausgangswerten in der Regel eine Normalisierung vor. Gegebenenfalls wird noch ein

vierter Wert bestimmt. Bleibt die Normalisierung aus, ist davon auszugehen, dass das Adenom nicht oder nicht vollständig entfernt wurde.

2.6 Volumenberechnung

Bei der Bestimmung des Volumens der exstirpierten Nebenschilddrüsen wurde davon ausgegangen, dass diese näherungsweise einem Ellipsoid entsprechen. Für das Volumen eines Ellipsoids mit den Radien a , b und c gilt Gleichung (1).

$$\text{Volumen}_{\text{Ellipsoid}} = \frac{4}{3} \pi a b c \quad (1)$$

Da bei der histopathologischen Begutachtung nicht die Radien, sondern die Durchmesser d_1 , d_2 und d_3 des Nebenschilddrüsenexzidates erfasst werden, muss diese Formel angepasst werden. Dies führt zu Gleichung (2), mithilfe derer die Volumenberechnung der exstirpierten Nebenschilddrüsen vorgenommen wurde.

$$\text{Volumen}_{\text{NSD}} = \frac{1}{6} \pi d_1 d_2 d_3 \quad (2)$$

2.7 Nebenschilddrüsensonographie

In der Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen wird vor einer Nebenschilddrüsenzintigraphie standardmäßig eine Sonographie der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen durchgeführt. Hierzu werden zwei Geräte des Herstellers Hitachi (Hitachi Medical Corporation, Tokio, Japan) mit Linearschallköpfen verwendet. Es handelt sich um die Modelle EUB-5500 HV[®] (Frequenzbereich 5-13 MHz) und Hi Vision Avius[®] (Frequenzbereich 4,5-10 MHz). Die Schilddrüsenlappen und die jeweilige Nebenschilddrüsenregion werden systematisch durchgemustert. Alle adenomverdächtigen Läsionen und Schilddrüsenknoten werden dokumentiert und vermessen. Nach Durchführung der Nebenschilddrüsenzintigraphie wird der sonographische Befund mit dem Szintigramm korreliert. Finden sich außerhalb des Schilddrüsenorgans sonographisch echoarme Strukturen und szintigraphische Anreicherungen an derselben Stelle, erhärtet dies den Verdacht auf ein dort lokalisiertes Nebenschilddrüsenadenom.

2.8 Nachbearbeitung

Ausgehend von den Bildrohdaten wurden die planaren Früh- und Spätaufnahmen aller in die Studie eingeschlossenen Patienten mithilfe eines Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung nachbearbeitet, der in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen von Dipl.-Phys. Jürgen Kupferschläger entwickelt worden ist. Wie bereits in Kapitel 1.2.5 erwähnt wurde, verfolgt dieser Algorithmus den Ansatz, durch eine iterative Maximum-Likelihood-Methode (MLEM) den durch das Kamerasystem bedingten Auflösungsverlust zu kompensieren, indem ausgehend vom gemessenen (verwischten) Abbild eine bestmögliche Schätzung für die originale Radioaktivitätsverteilung ermittelt wird. Die Funktionsweise des Algorithmus wird in Kapitel 2.8.1 näher erläutert.

2.8.1 Grundprinzip des Nachbearbeitungsalgorithmus

Der Prozess, der zur Entstehung des gemessenen Abbildes führt, kann mathematisch als Faltung einer unbekannt originalen Radioaktivitätsverteilung $V_{original}$ mit einer sog. Punktspreizfunktion (PSF) aufgefasst werden, bei der es sich um eine zweidimensionale radialsymmetrische Gauß-Funktion handelt, die die Abbildungseigenschaften des verwendeten Kollimators modelliert. Diesen Zusammenhang bringt Formel (3) zum Ausdruck.

$$V_{gemessen} = V_{original} \otimes PSF \quad (3)$$

Der in dieser Arbeit verwendete Algorithmus verfolgt den Ansatz, $V_{original}$ mithilfe einer iterativen Maximum-Likelihood-Methode (MLEM) bestmöglich zu schätzen. Hierbei werden die Ergebnisse der Faltungsoperation als Erwartungswerte von Poisson-Verteilungen angesehen. Für jeden Bildpunkt ist damit eine Wahrscheinlichkeit für die Realisierung des Messwertes definiert, unter der Voraussetzung, dass das Faltungsergebnis sein Erwartungswert ist.

Die Maximierung der Gesamtwahrscheinlichkeit über alle Bildpunkte führt dann zu der mit Formel (4) dargestellten iterativen Lösung für die zu schätzende Verteilung. Für jeden einzelnen Bildpunkt ermittelt diese mithilfe der gemessenen Verteilung

(*Messung*) sowie der in der vorangehenden Iteration erhaltenen Verteilungen (*Modell*⁽ⁿ⁾ und *Schätzung*⁽ⁿ⁾) eine verbesserte *Schätzung*⁽ⁿ⁺¹⁾.

$$Schätzung_{ij}^{(n+1)} = \frac{Schätzung_{ij}^{(n)}}{\sum_{k,l} PSF_{i-k,j-l}} \times \sum_{k,l} \frac{PSF_{i-k,j-l} \times Messung_{kl}}{Modell_{kl}^{(n)}} \quad (4)$$

Für die erste Iteration wird das Messergebnis als Schätzung verwendet (*Schätzung*⁽⁰⁾ = *Messung*). Die modellhafte Verteilung ergibt sich jeweils gemäß Formel (5) durch Faltung der geschätzten Radioaktivitätsverteilung mit der Punktspreizfunktion.

$$Modell = Schätzung \otimes PSF \quad (5)$$

Durch insgesamt zehn Iterationen gemäß den Formeln (4) und (5) wird diejenige Radioaktivitätsverteilung ermittelt, die bei der Faltung mit der gegebenen, gerätespezifischen Punktspreizfunktion am wahrscheinlichsten die gemessene Verteilung ergeben hätte. Auf diese Weise kann der durch den Abbildungsprozess des Kollimators eingetretene Auflösungsverlust kompensiert werden, was als Auflösungsrückgewinnung (resolution recovery) bezeichnet wird. Mathematisch gesehen entspricht der Vorgang einer sog. iterativen Dekonvolution bzw. Entfaltung.

2.8.2 Anwendung des Nachbearbeitungsalgorithmus

Die Nachbearbeitung der akquirierten Bildrohdaten erfolgte an einer GE Xeleris[®] Processing and Review Workstation (GE Medical Systems Israel, Tirat Hacarmel, Israel). Der Nachbearbeitungsalgorithmus war in das Programm Xeleris[®] (Version 3.1) eingebunden worden, sodass er über dessen grafische Benutzeroberfläche aufgerufen und auf die damit angezeigten Szintigramme angewandt werden kann. Für die Auflösungsrückgewinnung stehen hierbei mehrere Stufen zur Verfügung, die mit *low*, *medium*, *normal*, *high* und *extreme* bezeichnet werden und unterschiedlichen Halbwertsbreiten der verwendeten Punktspreizfunktion entsprechen.

Grundsätzlich steigt die Halbwertsbreite mit zunehmendem Abstand zwischen dem Detektor und der sog. Fokusebene, in der die zu schätzende Verteilung liegt und deren Lage repräsentativ für das untersuchte Organ sein sollte. Die iterative Entfaltung kann

prinzipbedingt nur unter Verwendung eines festen Wertes für diesen Abstand durchgeführt werden. Alle Bildebenen vor der Fokusebene werden mit erhöhten Kontrasten wiedergegeben und alle Ebenen dahinter mit erniedrigten Kontrasten.

Für Schilddrüsenuntersuchungen wurde der Abstand vom Entwickler des Algorithmus aufgrund von Messungen auf 12 cm festgesetzt. Daraus resultiert eine Halbwertsbreite von 10 mm, was der Stufe *normal* entspricht. Aufgrund der engen räumlichen Beziehung der Nebenschilddrüsen zur Schilddrüse wurde entschieden, im Rahmen der vorliegenden Arbeit ebenfalls die Stufe *normal* zur Nachbearbeitung der Szintigramme einzusetzen.

Nach Abschluss der Nachbearbeitung lagen daher zu jedem Patienten zwei Bildserien vor: eine ohne Nachbearbeitung und eine mit Nachbearbeitung in der Stufe *normal*. Jede Serie enthielt eine Früh- und eine Spätaufnahme. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen beispielhaft die Szintigramme der Patientin Nr. 141 jeweils vor und nach der Nachbearbeitung.

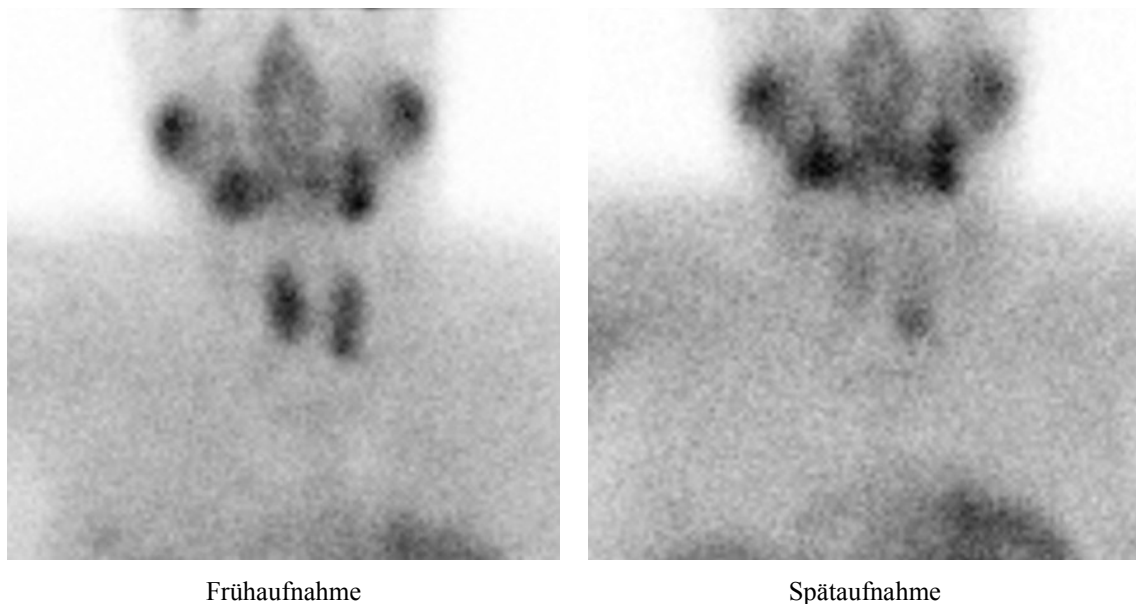


Abbildung 2: Beispiel für Szintigramme vor der Nachbearbeitung

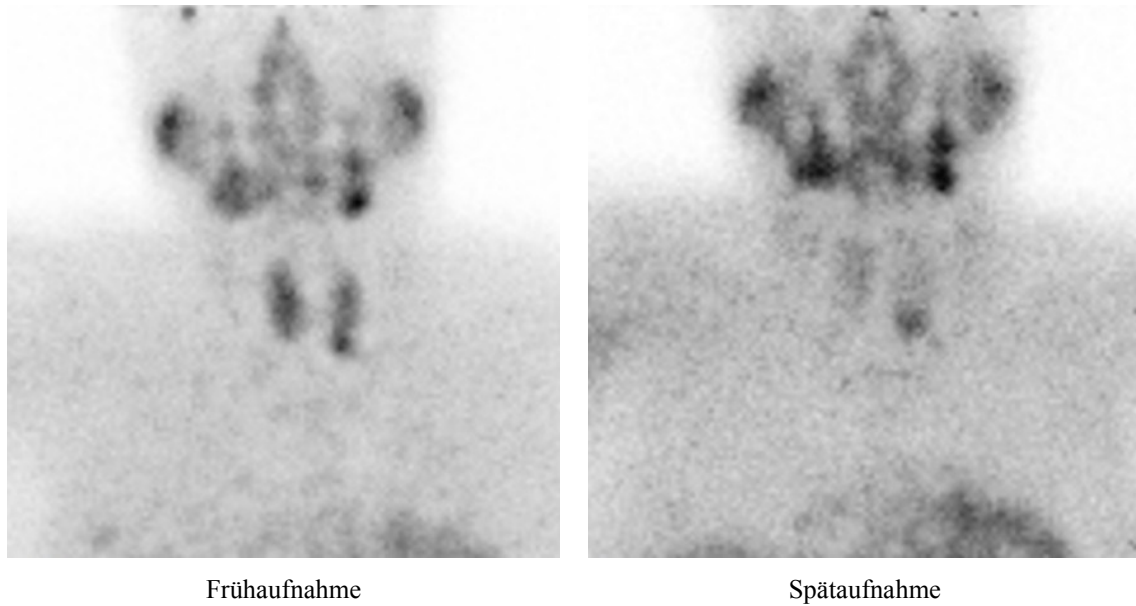


Abbildung 3: Beispiel für Szintigramme nach der Nachbearbeitung

2.9 Bildbewertung

Sämtliche Bilder wurden im Hinblick auf die Frage bewertet, ob ein für ein Nebenschilddrüsenadenom typischer Befund zu erkennen ist. Die Beurteilung erfolgte an derselben Workstation, die auch zur Nachbearbeitung eingesetzt wurde (GE Xeleris[®] Processing and Review Workstation, GE Medical Systems Israel, Tirat Hacarmel, Israel). Im Unterschied zur Befundung in der klinischen Routine wurden zu dieser Entscheidung keine weiteren Informationen herangezogen. Sie basierte allein auf den planaren Szintigrammen. Dabei wurden unbearbeitete und nachbearbeitete Aufnahmen separat bewertet. Um eine mögliche Beeinflussung durch erneute Betrachtung von Aufnahmen desselben Patienten möglichst auszuschließen, wurde ein zeitlicher Abstand von mindestens vier Wochen zwischen der Bewertung der beiden Serien eingehalten. Weil sich das zur Nebenschilddrüsenzintigraphie verwendete Radiopharmakon auch in Schilddrüsenknoten anreichern kann, wurde für die vorliegende Untersuchung festgelegt, dass Anreicherungen in Projektion auf die zentralen Anteile der Schilddrüsenlappen nicht als adenomverdächtig gelten, sondern als Schilddrüsenknoten angesehen werden. Als verdächtig auf das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms wurden nur jene Befunde eingestuft, die sich auf das obere oder untere Drittel der Schilddrüsenlappen projizierten oder ektop lokalisiert waren.

Die Bewertung der adenomverdächtigen Herde erfolgte auf einer vierstufigen Skala. Diese umfasste die folgenden Kategorien:

- sicher negativ
- unsicher negativ
- unsicher positiv
- sicher positiv.

Zur Erfassung der Lokalisation der Befunde wurden sieben Kategorien gebildet: rechter Oberpol, rechter Unterpol, linker Oberpol, linker Unterpol, rechts zentral, links zentral und ektope Lokalisation.

2.10 Interobserver-Übereinstimmung

Die Szintigramme derjenigen Patienten, bei denen sich das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms postoperativ bestätigt hatte, wurden außer vom Verfasser selbst auch vom Betreuer der vorliegenden Arbeit beurteilt. Hierbei wurden dieselbe Bewertungsstrategie und dieselben Kategorien eingesetzt, die in Kapitel 2.9 beschrieben wurden. Als Maß für die Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchern wurde der Kappa-Koeffizient von Cohen gemäß Gleichung (6) berechnet. Dieser Koeffizient bietet den Vorteil, dass er die durch Zufall bedingten Übereinstimmungen berücksichtigt.

$$\kappa = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e} \quad (6)$$

p_0 stellt hierbei den Anteil übereinstimmender Bewertungen dar und p_e entspricht dem aufgrund der Bewertungshäufigkeiten beider Untersucher erwarteten Anteil zufällig übereinstimmender Bewertungen. Der Koeffizient setzt also den über den Zufall hinausgehenden Anteil der tatsächlich vorliegenden Übereinstimmung ins Verhältnis zum maximal möglichen über den Zufall hinausgehenden Anteil der Übereinstimmung beider Untersucher. Wenn diese identisch urteilen, beträgt $\kappa = 1$. Entspricht die Übereinstimmung der Zufallserwartung, ergibt sich $\kappa = 0$.

2.11 Fehllokalisationen

In der bildgebenden Diagnostik besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass ein visuell erkannter Befund nicht jener Pathologie entspricht, die der Auswerter dem Befund zuordnet. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass eine andere Pathologie sich bildmorphologisch ähnlich darstellt oder dass es sich um eine Fehlinterpretation eines vermeintlichen Bildbefundes durch den Auswerter handelt, während tatsächlich keine Pathologie vorliegt.

In dieser Arbeit wird es als Fehllokalisation bezeichnet, wenn eine Seitendifferenz zwischen dem szintigraphischen und dem intraoperativen Befund einer Nebenschilddrüsenpathologie vorliegt (rechts statt links oder umgekehrt). Fehlende Übereinstimmung in der Höhe (Oberpol statt Unterpol oder umgekehrt) wurde in der vorliegenden Arbeit nicht als Fehler gewertet, da davon ausgegangen wurde, dass diese Differenzierung bei schwierigen anatomischen Gegebenheiten intraoperativ nicht mit absoluter Sicherheit getroffen werden kann.

Für eine Fehllokalisation der beschriebenen Art kommen vorrangig zwei Ursachen in Betracht, auf die in den nachfolgenden Abschnitten eingegangen wird.

Zum einen könnte es sich bei dem adenomverdächtigen Befund in Wirklichkeit um einen Schilddrüsenknoten handeln, denn diese können in Bezug auf ^{99m}Tc -MIBI ein mit Nebenschilddrüsenadenomen vergleichbares Anreicherungsverhalten zeigen. Die irrtümliche Einstufung eines Schilddrüsenknotens als Nebenschilddrüsenadenom wird außerdem dadurch begünstigt, dass in dieser Studie entsprechend der in Kapitel 2.9 beschriebenen Bewertungsstrategie generell davon ausgegangen wurde, dass es sich bei Herdbefunden in Projektion auf das obere oder untere Drittel der Schilddrüse um Nebenschilddrüsenadenome handelt. Auf die Heranziehung der Sonographie, wie es in der nuklearmedizinischen Routinediagnostik üblich ist, wurde bewusst verzichtet. Es sollte ausschließlich das Leistungsvermögen der planaren Szintigraphie, insbesondere in Verbindung mit der Bildnachbearbeitung, untersucht werden.

Zum anderen könnte die Ursache einer Fehllokalisation aber auch ein Bildartefakt sein, d. h. ein scheinbarer Herdbefund ohne morphologisches Korrelat. Dieser kann z. B.

durch die Bildrekonstruktion oder eine ungleichmäßige Radioaktivitätsverteilung bedingt sein.

Wenn ein fehllokalisierter Befund bereits in den unbearbeiteten Bildern aufgetreten ist und sich dessen Bewertung in den nachbearbeiteten Bildern nicht ändert, ist nicht anzunehmen, dass die Nachbearbeitung das Ergebnis beeinflusst hat. Sowohl bei einem Schilddrüsenknoten als auch bei einem Bildartefakt ist es aber auch denkbar, dass diese erst auf den nachbearbeiteten Bildern als tatsächlicher oder vermeintlicher Herdbefund abgrenzbar werden oder dass sie durch die Nachbearbeitung an Bewertungssicherheit gewinnen. Dann läge der Schluss nahe, dass die Nachbearbeitung Einfluss auf die Erkennbarkeit hatte. Die Frage, ob dieser Einfluss positiver oder negativer Art ist, wäre damit aber noch nicht beantwortet. Dies hängt wesentlich von der zugrunde liegenden Ursache ab. Handelte es sich um einen Schilddrüsenknoten, so wäre trotz der Tatsache, dass das eigentliche Nebenschilddrüsenadenom nicht erkannt wurde, ein positiver Effekt der Nachbearbeitung im Sinne einer verbesserten Herderkennbarkeit anzunehmen. Wenn sich kein morphologisches Korrelat findet, müsste dagegen von einer Artefaktbildung und somit von einem negativen Effekt der Nachbearbeitung ausgegangen werden. Ohne zusätzliche Informationen – etwa durch die Sonographie – ist diese Frage jedoch nicht zu entscheiden. Daher wurde bei allen fehllokalisierten Befunden eine erneute Beurteilung in Zusammenschau mit der Sonographie vorgenommen, deren Ergebnisse an den entsprechenden Stellen in Kapitel 3.2.1 dargestellt werden.

2.12 Nebenschilddrüsen-SPECT

Auch wenn im Fokus der vorliegenden Arbeit die *planare* Nebenschilddrüsen-szintigraphie steht, wurden von einer Teilgruppe des Patientenkollektivs auch die tomographischen Aufnahmen ausgewertet, um eine Grundlage für den Vergleich mit der planaren Szintigraphie zu schaffen. Bei allen Patienten, bei denen sich das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms histologisch bestätigte, wurde geprüft, ob tomographische Aufnahmen archiviert waren. Dies war bei 62 Patienten der Fall. Daraufhin wurden diese tomographischen Aufnahmen hinsichtlich der Erkennbarkeit eines Nebenschilddrüsenadenoms nach derselben vierstufigen Skala bewertet, die in

Kapitel 2.9 bereits bezüglich der planaren Szintigramme erläutert wurde. Auch die Lokalisation der erkannten Nebenschilddrüsenadenome wurde in dieselben dort genannten sieben Kategorien eingeteilt. Eine Nachbearbeitung wurde bei den tomographischen Aufnahmen nicht vorgenommen.

2.13 Quantifizierung des Bildkontrasts

Der Begriff des Kontrasts bezeichnet per Definition einen Helligkeitsunterschied zwischen zwei Bildpunkten oder -bereichen. Zur quantitativen Untersuchung des Bildkontrasts und der diesbezüglich durch die Nachbearbeitung bewirkten Veränderungen mussten daher auf allen Bildern, auf denen ein Adenom erkannt worden war, zu vergleichende Bildbereiche festgelegt werden. Dazu wurde die sog. ROI-Technik eingesetzt. Eine ROI (region of interest) bezeichnet einen umgrenzten Bildbereich, der mithilfe der Bildauswertungssoftware markiert wird. Dadurch ist es möglich, Informationen über diesen Bildausschnitt zu gewinnen, z. B. die maximale, minimale und mittlere gemessene Radioaktivitätsmenge in diesem Bildbereich.

2.13.1 ROI-Definition

In jedem Szintigramm wurde eine kreisförmige ROI erstellt, deren Zentrum über dem Bereich des Aktivitätsmaximums des erkannten Herdes positioniert wurde. Danach wurde die Größe dieses Kreises so angepasst, dass der adenomverdächtige Bereich nach dem visuellen Eindruck des Untersuchers möglichst knapp eingegrenzt wurde. Bei unregelmäßig geformten Herdbefunden wurde darauf verzichtet, alle Ausläufer vollständig in die ROI aufzunehmen. Stattdessen wurde darauf geachtet, einen zentral gelegenen, repräsentativen Bereich des Herdes in die ROI einzuschließen.

Da der Begriff des Kontrasts – wie erwähnt – einen Unterschied zwischen zwei Bildbereichen bezeichnet, werden zum Vergleich mit der im ersten Schritt markierten Herdregion (ROI_{Herd}) noch weitere ROIs benötigt. Daher wurde zusätzlich ein Bereich innerhalb der Schilddrüse, aber außerhalb des mutmaßlichen Nebenschilddrüsenherdes markiert (ROI_{SD}). Weiterhin wurde eine ROI in einem Bereich mit gleichmäßig niedriger Aktivität in Projektion auf den Oberkörper des Patienten, jedoch außerhalb mehranreichernder Strukturen gezeichnet (ROI_{EXT}). Die Lokalisation dieser drei ROIs

wird in Abbildung 4 beispielhaft für die unbearbeitete Frühaufnahme des Patienten Nr. 96 und in Abbildung 5 für die entsprechende Spätaufnahme veranschaulicht.

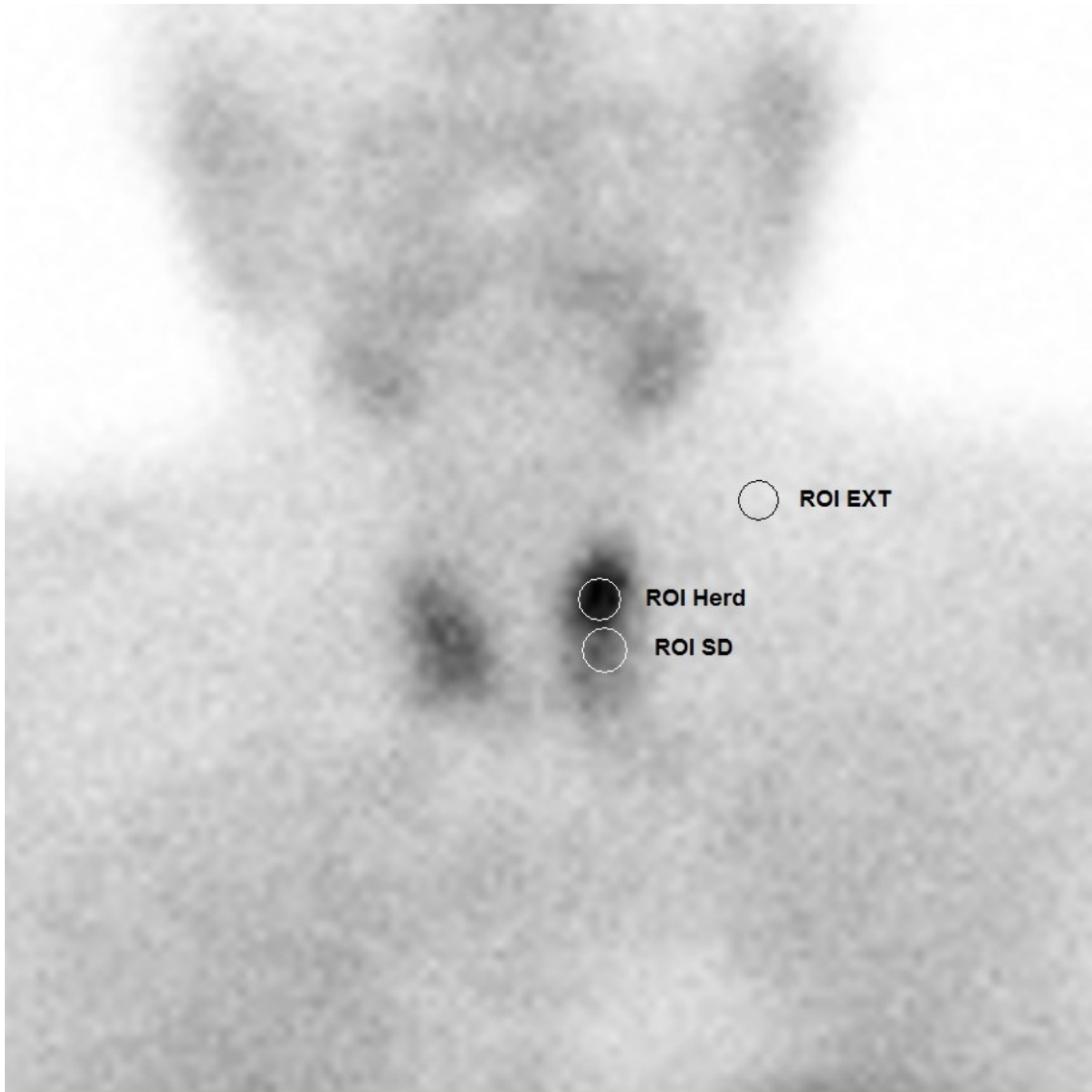


Abbildung 4: Beispiel für die Lokalisation der drei definierten ROIs in einer Frühaufnahme

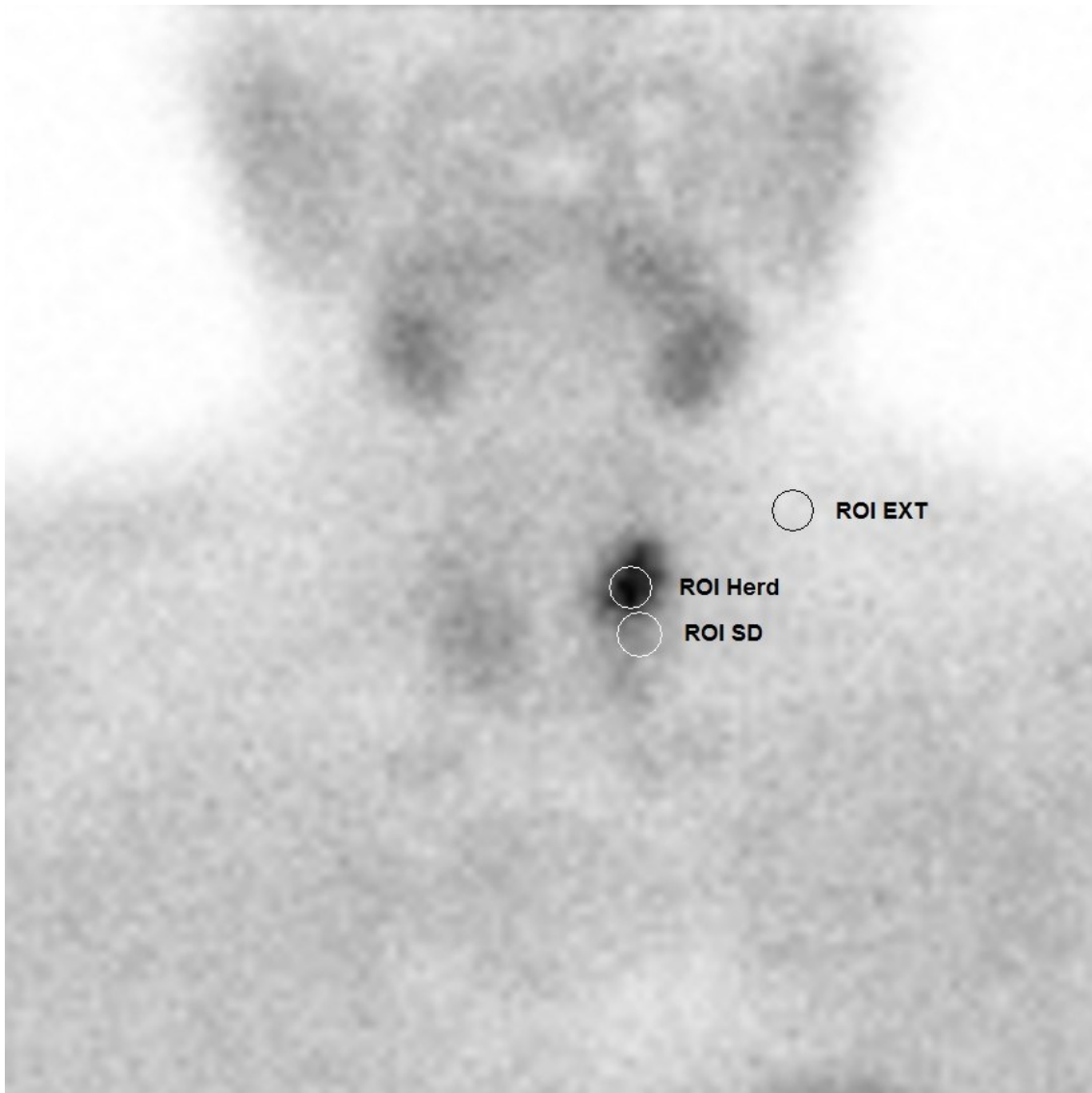


Abbildung 5: Beispiel für die Lokalisation der drei definierten ROIs in einer Spätaufnahme

Sämtliche ROIs wurden zunächst in den unbearbeiteten Frühaufnahmen markiert. Die ROI_{EXT} wurde dann mit den Funktionen „Ausschneiden“ und „Einfügen“ in die nachbearbeiteten Frühaufnahmen übertragen. Dadurch wurde sichergestellt, dass sich diese an derselben Stelle befanden und damit die Möglichkeit von nicht durch die Nachbearbeitung bedingten Veränderungen des Aktivitätsmittelwertes minimiert. Weil erwartet wurde, dass sich die Herde durch die Nachbearbeitung in ihrer Ausdehnung und Abgrenzbarkeit verändern, erschien es nicht sinnvoll, die ROI_{Herd} und die ROI_{SD} in den nachbearbeiteten Bildern nur als Kopie der jeweiligen ROI der unbearbeiteten Bilder zu markieren. Daher wurden diese beiden ROIs in den nachbearbeiteten

Aufnahmen jeweils neu gezeichnet. Es wurde ferner darauf geachtet, dass alle ROIs in einem Bild dieselbe Größe in Pixeln haben, bzw. wenn dies softwarebedingt nicht möglich war, die Abweichung auf ± 1 Pixel zu begrenzen. Maßgeblich für die Größe war jeweils die ROI_{Herd} . Dazu wurde auch die aus den unbearbeiteten Aufnahmen kopierte ROI_{EXT} in den nachbearbeiteten Aufnahmen soweit verkleinert bzw. vergrößert, bis sie in der Größe den anderen beiden ROIs entsprach. Nachdem auf diese Weise drei ROIs in den Frühaufnahmen jedes Patienten definiert worden waren, wurde in gleicher Weise auch mit den Spätaufnahmen aller Patienten verfahren.

Von jeder der drei ROIs wurde der Aktivitätsmittelwert erfasst und daraus die drei Kontrastverhältnisse K_1 , K_2 und K_3 gebildet, die folgendermaßen definiert sind:

$$K_1 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{EXT}}} \quad (7)$$

$$K_2 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{SD}}} \quad (8)$$

$$K_3 = \frac{\overline{ROI_{SD}}}{\overline{ROI_{EXT}}} \quad (9)$$

Dabei werden durch $\overline{ROI_{Herd}}$, $\overline{ROI_{EXT}}$ und $\overline{ROI_{SD}}$ die Aktivitätsmittelwerte der jeweiligen ROIs bezeichnet.

In den wenigen Fällen mit ektop gelegenen Herdbefund wurde auf die Definition einer ROI in der Schilddrüsenregion verzichtet, da der Kontrast des (ektopen) Nebenschilddrüsenherdes zur Schilddrüse in diesen Fällen ohne Bedeutung ist. In einigen weiteren Fällen war es insbesondere in den Spätaufnahmen nicht möglich, eine ROI_{SD} zu definieren, weil keine Schilddrüsenregion abgrenzbar war. Im Vergleich zur Gesamtzahl der betrachteten Patienten handelte es sich dabei nur um wenige Fälle, sodass der geringfügige Unterschied zwischen der Menge der Werte für K_2 und der Menge der Werte für K_1 und K_3 als vernachlässigbar angesehen wurde.

Neben den durch K_1 , K_2 und K_3 definierten absoluten Kontrastwerten ist auch deren Veränderung durch die Nachbearbeitung von Interesse. Daher wurden für jeden Patienten, bei dem in den unbearbeiteten Aufnahmen ein Nebenschilddrüsenadenom

erkannt worden war, aus den Kontrastverhältnissen K_1 , K_2 und K_3 vor und nach der Nachbearbeitung die drei Quotienten Q_1 , Q_2 und Q_3 gebildet. Dabei gilt:

$$Q_1 = \frac{K_{1,nachbearbeitet}}{K_{1,unbearbeitet}} \quad (10)$$

$$Q_2 = \frac{K_{2,nachbearbeitet}}{K_{2,unbearbeitet}} \quad (11)$$

$$Q_3 = \frac{K_{3,nachbearbeitet}}{K_{3,unbearbeitet}} \quad (12)$$

An diesen Quotienten ist die relative Änderung des Kontrasts direkt ablesbar.

2.14 Aktenrecherche

In Ergänzung zur Bewertung der Szintigramme und der Quantifizierung des Kontrasts wurde eine Recherche in den archivierten Patientenakten unternommen. Folgende Informationen wurden mit Microsoft[®] Excel[®] 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) in einer Tabelle dokumentiert:

1. Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Nebenschilddrüsenzintigraphie
2. Geschlecht
3. Datum der Untersuchung
4. applizierte Aktivität in MBq
5. Kalzium im Serum
6. Kalzium im 24-Stunden-Urin
7. Parathormon im Plasma
8. anorganisches Phosphat im Serum
9. a) Wurde eine Nebenschilddrüsenexstirpation durchgeführt?
 - b) Operationsdatum
 - c) intraoperativ bestimmte Parathormonwerte
 - d) Intervall zwischen Nebenschilddrüsenzintigraphie und -exstirpation
10. a) Ist ein histologischer Befund des Operationspräparates vorhanden?
 - b) Lag histologisch ein Adenom vor?
 - c) Lag histologisch eine Hyperplasie vor?

- d) Abmessungen des Adenoms bzw. der Hyperplasie gemäß Histologiebefund
- 11. Lokalisation des Adenoms bzw. der Hyperplasie gemäß Operationsbericht
- 12. Lage und Größe des Adenoms in der Sonographie, soweit erkennbar

2.15 Statistische Datenauswertung

Sämtliche im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten wurden zunächst mit Microsoft[®] Excel[®] 2010 in einer Tabelle dokumentiert und danach in pseudonymisierter Form mit dem Programm IBM[®] SPSS[®] Statistics 24 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) ausgewertet. Nachfolgend wird erläutert, welche Methoden zur Überprüfung der in Kapitel 1.3 postulierten Hypothesen benutzt wurden. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Hypothese 1

Zur Klärung der Frage, ob durch die Nachbearbeitung häufiger ein Adenom erkannt wird, wurde der Vorzeichentest herangezogen. Es erschien nicht sinnvoll, in den Test alle vier bei der Bildbewertung verwendeten Sicherheitsniveaus eingehen zu lassen, da sich in diesem Fall auch als wenig praxisrelevant angesehene Veränderungen wie beispielsweise von „sicher negativ“ zu „unsicher negativ“ in gleicher Weise wie zusätzliche sicher positive Adenombefunde ausgewirkt hätten. Daher wurden die ursprünglich vier Bewertungskategorien für den Vorzeichentest zu zwei Kategorien („positiv“ und „negativ“) zusammengefasst. Die Trennung zwischen beiden Gruppen wurde in zwei unterschiedlichen Varianten vollzogen, die nachfolgend erläutert werden.

In Variante 1 wurden in der neuen Kategorie „positiv“ nur „sicher positiv“ bewertete Befunde berücksichtigt. Alle übrigen Bewertungen wurden als „negativ“ gezählt. Als Verbesserung wurde demnach jede Veränderung von einem beliebig bewerteten Befund zu einer sicher positiven Bewertung gezählt. Umgekehrt bedeutet eine Verschlechterung in diesem Sinne, dass ein vor der Nachbearbeitung „sicher positiv“ erkannter Befund nach der Nachbearbeitung eine andere Bewertung erhielt.

In Variante 2 wurden jeweils „unsicher“ und „sicher“ bewertete Befunde zu einer Gruppe zusammengefasst. Eine Verbesserung stellt in diesem Fall jede Veränderung von einer unsicher oder sicher negativen Bewertung zu einer unsicher oder sicher

positiven Bewertung dar, während der umgekehrte Fall als Verschlechterung gezählt wird. Veränderungen innerhalb der positiven oder negativen Kategorien bleiben hier unberücksichtigt.

Hypothese 2

Die Kontrastveränderung wurde mit dem Einstichproben-t-Test untersucht. Wenn der Bildkontrast durch die Nachbearbeitung nicht oder nur in zufälliger Weise verändert würde, müssten die Mittelwerte der in Kapitel 2.13.1 definierten Quotienten Q_1 , Q_2 und Q_3 näherungsweise den Wert ,1‘ annehmen. Daher wurde mit dem Einstichproben-t-Test geprüft, ob sich die gefundenen Stichprobenmittelwerte von dem bei Gültigkeit der Nullhypothese erwarteten Mittelwert ,1‘ unterscheiden.

Hypothese 3

Zum Vergleich der Sensitivität von planarer und tomographischer Szintigraphie wurden die Konfidenzintervalle für die jeweiligen Erkennungsraten berechnet. Als „erkannt“ zählten für diese Auswertung alle „unsicher positiv“ oder „sicher positiv“ bewerteten Befunde. Die Grenzen der Konfidenzintervalle sind für einen gegebenen Anteilswert p durch die Formeln (13) und (14) definiert.

$$\text{Obere Grenze:} \quad p + z \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (13)$$

$$\text{Untere Grenze:} \quad p - z \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (14)$$

Dabei stellt $\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$ den durch die Stichprobengröße n geschätzten Standardfehler dar.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ beträgt der z -Wert gemäß der Tabelle der Standardnormalverteilung $z = 1,96$.

Hypothese 4

Die Korrelation zwischen Bildkontrast und der bei der histologischen Begutachtung ermittelten Adenomgröße wurde mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht.

Hypothese 5

Mithilfe linearer Regression wurde geprüft, inwieweit das Adenomvolumen mit dem laborchemisch bestimmten Parathormonwert zusammenhängt. Die lineare Regression liefert die Koeffizienten a und b für eine lineare Gleichung (15), die das Adenomvolumen y als Funktion der Parathormonkonzentration beschreibt. Das Volumen wurde aus den Abmessungen der Nebenschilddrüsenexzidate errechnet, die bei der histopathologischen Begutachtung ermittelt worden waren (vgl. Kapitel 2.6).

$$y = ax + b \quad (15)$$

Vor der Durchführung der Regressionsrechnung wurden die Werte für das Adenomvolumen (in mm^3) und für die Parathormonkonzentration (in pmol/l) unter Verwendung des natürlichen Logarithmus transformiert, um der Voraussetzung der Normalverteilung der Residuen zu genügen. Die Anpassung der erhaltenen Regressionsfunktion an die Stichprobe wurde mit dem Bestimmtheitsmaß R^2 beurteilt und die Verallgemeinerbarkeit des Regressionsmodells mit dem F-Test geprüft.

Hypothese 6

Ob die Lage des Adenoms in Relation zur Schilddrüse Einfluss auf die szintigraphische Erkennbarkeit hat, wurde mit dem exakten Test nach Fisher geprüft. Als „erkannt“ galten hierbei alle Befunde, die mit „unsicher positiv“ oder „sicher positiv“ bewertet wurden.

3 Ergebnisse

Dieses Kapitel gliedert sich in fünf Hauptabschnitte. Nach der einleitenden Definition der für einige Auswertungen innerhalb des Patientenkollektivs gebildeten Untergruppen werden zunächst die Resultate der Bewertung der unbearbeiteten und der nachbearbeiteten Szintigramme dargestellt. Danach folgen die Ergebnisse der Kontrastauswertung. Der vierte Abschnitt enthält die Ergebnisse der Aktenrecherche. Der letzte Teil handelt von den Resultaten der Hypothesenprüfungen.

3.1 Gruppenbildung

Für einige der in den nachfolgenden Abschnitten dargestellten Auswertungen wurde das Patientenkollektiv in verschiedene Untergruppen aufgegliedert.

Die Patienten, bei denen eine Nebenschilddrüsenpathologie – gleich welcher Art – histologisch bestätigt wurde, sind von besonderem Interesse, weil in diesen Fällen alle durchgeführten Untersuchungen validiert werden können. Daher wurden alle Patienten mit nachgewiesenem Nebenschilddrüsenadenom der Gruppe 1 zugeordnet und alle Patienten mit bestätigter Nebenschilddrüsenhyperplasie in Gruppe 2 zusammengefasst. Die einzige Patientin mit nachgewiesenem Nebenschilddrüsenkarzinom wurde Gruppe 4 zugeordnet. Diese Unterscheidung wurde vorgenommen, um Patientengruppen zu erhalten, die hinsichtlich der festgestellten Nebenschilddrüsenpathologie homogen sind.

Die restlichen 91 Patienten, die sich keiner der genannten Gruppen zuweisen ließen, bilden die dritte Gruppe.

Die vorstehend erläuterten Zuordnungskriterien werden in Tabelle 1 nochmals in übersichtlicher Weise zusammengefasst.

Tabelle 1: Gewählte Gruppenzuordnung im Patientenkollektiv

	Zuordnungskriterium	Anzahl Patienten
Gruppe 1	Histologische Bestätigung eines Nebenschilddrüsenadenoms	64
Gruppe 2	Histologische Bestätigung einer Nebenschilddrüsenhyperplasie	8
Gruppe 3	Alle Patienten, die nicht einer der Gruppen 1, 2 oder 4 zugeordnet werden konnten	91
Gruppe 4	Histologische Bestätigung eines Nebenschilddrüsenkarzinoms	1

3.2 Bildbewertung

3.2.1 Bewertungshäufigkeiten der planaren Szintigraphien

Tabelle 2 zeigt die Bewertungshäufigkeiten der planaren Szintigraphien vor und nach der Nachbearbeitung. Für die Spalte „Gesamtbetrachtung“ wurde der jeweils höherstehende Befund der Früh- oder Spätaufnahmen nach folgender Reihenfolge herangezogen: sicher positiv > unsicher positiv > unsicher negativ > sicher negativ. Dies gilt für alle nachfolgenden Auswertungen.

Tabelle 2: Ergebnisse der Bewertung der planaren Szintigraphien vor und nach der Nachbearbeitung

	Frühaufnahmen		Spätaufnahmen		Gesamtbetrachtung	
	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.
sicher negativ	96	88	94	81	82	67
unsicher negativ	8	9	11	8	12	9
unsicher positiv	21	17	15	17	17	22
sicher positiv	39	50	44	58	53	66

Es wird deutlich, dass bei der Bewertung der nachbearbeiteten Bilder die Anzahl der sicher positiven Befunde höher ist. Bei den Frühaufnahmen steigen diese von 39 auf 50. Im Gegenzug nimmt die Anzahl der sicher negativen Befunde ab. Diese fällt von 96 auf

88. Gleiches gilt für die Spätaufnahmen. Hier steigen die sicher positiven Befunde von 44 auf 58, während die sicher negativen Befunde von 94 auf 81 fallen.

Hinsichtlich der Zahl der unsicheren Befunde besteht beim Vergleich der nachbearbeiteten und unbearbeiteten Aufnahmen keine klare Tendenz.

Insgesamt ergibt sich ein Anstieg der sicher positiven Befunde von 53 auf 66. Dagegen nimmt die Anzahl der sicher negativen Bewertungen von 82 auf 67 ab.

Die Betrachtung in der Gesamtgruppe ist jedoch nur von eingeschränkter Aussagefähigkeit. Von einem erheblichen Anteil der darin enthaltenen Patienten ist nicht bekannt, ob sie tatsächlich an einem Nebenschilddrüsenadenom erkrankt waren. Daher geht aus dieser Betrachtung nicht hervor, ob der Zuwachs an sicher positiven Befunden bedeutet, dass mehr tatsächlich vorhandene Adenome erkannt werden. Denkbar wäre auch ein Anstieg an falsch-positiv erkannten Befunden.

Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse zusätzlich getrennt nach den in Kapitel 3.1 definierten Untergruppen ausgewertet, deren Ergebnisse in den folgenden Abschnitten dargestellt werden.

Gruppe 1: Patienten mit gesichertem Nebenschilddrüsenadenom

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse für Gruppe 1, welche die Patienten mit histologisch bestätigtem Nebenschilddrüsenadenom enthält.

Tabelle 3: Bewertungshäufigkeiten der planaren Szintigraphien der Patienten mit histologisch bestätigtem Nebenschilddrüsenadenom

	Frühaufnahmen		Spätaufnahmen		Gesamtbetrachtung	
	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.
fehllokalisiert	1	1	0	1	0	2
sicher negativ	26	23	20	15	19	12
unsicher negativ	3	3	7	3	4	2
unsicher positiv	11	6	10	10	8	8
sicher positiv	23	31	27	35	33	40

Die bereits bei der Auswertung des Gesamtkollektivs festgestellte Zunahme an sicher positiven Befunden bei gleichzeitiger Abnahme an sicher negativen Befunden besteht auch in der Gruppe der Patienten mit histologisch bestätigtem Adenom.

Die Anzahl sicher positiver Befunde in den Frühaufnahmen nimmt von 23 auf 31 zu. Bei den Spätaufnahmen ist ein Anstieg von 27 auf 35 zu verzeichnen. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich ein Anstieg von 33 auf 40.

Sicher negative Befunde nehmen im Gegenzug ab. In den Frühaufnahmen fällt ihre Anzahl von 26 auf 23. In den Spätaufnahmen ist ein Rückgang von 20 auf 15 zu beobachten. Insgesamt betrachtet fällt die Anzahl der sicher negativen Bewertungen von 19 auf 12.

Abbildung 6 zeigt die gegenläufige Entwicklung der Anteile der sicher positiven und sicher negativen Befunde.

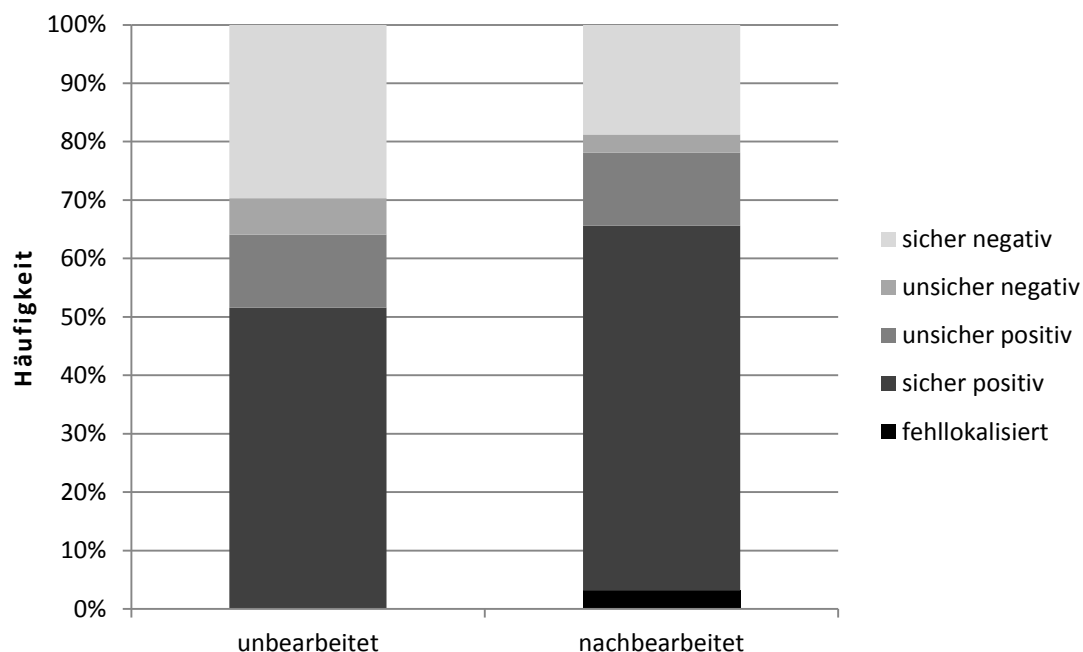


Abbildung 6: Bewertung der planaren Szintigraphien der Patienten mit histologisch bestätigtem Nebenschilddrüsenadenom in der Gesamtbetrachtung

Es ist jedoch auch eine Zunahme von nicht korrekt lokalisierten Befunden zu beobachten. Hierunter wurden alle Befunde eingeordnet, deren Lokalisation bezüglich der Seite nicht mit dem Operationsbefund übereinstimmte (vgl. Kapitel 2.11). Um die

fehllokalisierten Befunde kenntlich zu machen, werden diese unabhängig von ihrer Bewertung in einer separaten Tabellenzeile aufgeführt. Alle anderen Zeilen enthalten nur in oben beschriebenem Sinne korrekt lokalisierte Befunde.

Bei den unbearbeiteten und nachbearbeiteten Frühaufnahmen kam es nur zu einer einzigen Fehllokalisierung. Bei den Spätaufnahmen gab es vor der Nachbearbeitung keine Fehllokalisierung und nach der Nachbearbeitung eine einzige. Insgesamt resultiert ein Anstieg von falsch lokalisierten Befunden von null auf zwei.

Diese fehllokalisierten Befunde wurden einer erneuten Bewertung in Zusammenschau mit der Sonographie unterzogen, um genauere Erkenntnisse über die Ursachen der Fehllokalisationen zu gewinnen. Herauszufinden galt es insbesondere, ob ein morphologisches Korrelat für den positiven szintigraphischen Befund vorhanden war, da in diesem Fall nicht von einem falsch-positiven Befund im engeren Sinn gesprochen werden kann. Es handelt sich dann vielmehr um eine durch die im Vorfeld festgelegte Interpretationsstrategie begünstigte falsche Deutung eines tatsächlich vorhandenen Befundes (vgl. Kapitel 2.9).

Insgesamt war es bei drei Patienten dieser Gruppe vor oder nach der Nachbearbeitung zu einer Fehllokalisierung gekommen. Bei einer Patientin wurde auf der betreffenden Seite ein Schilddrüsenknoten gefunden, wodurch sich die Fehllokalisierung erklären ließ. Bei einem weiteren Patienten wurde als wahrscheinlichste Ursache für die Fehllokalisierung ein geometrischer Effekt angenommen: Durch ungleichmäßigen Abstand der beiden Schilddrüsenlappen vom Detektor wurde eine Seite relativ zur Gegenseite stärker kontrastiert und als Herd fehlgedeutet. Bei einer Patientin ließ sich in der Sonographie kein morphologisches Korrelat für den fehllokalisierten Befund finden. Jedoch fiel auf, dass der Schilddrüsenlappen auf der betreffenden Seite weiter in die Tiefe reichte als auf der Gegenseite, sodass es möglicherweise aufgrund des größeren Volumens zu einer stärkeren Aktivitätsanreicherung kam, die als Herd fehlgedeutet wurde.

Im Falle der Patientin mit dem Schilddrüsenknoten wurde dieser erst auf dem nachbearbeiteten Bild erkannt. Auch wenn der festgestellte Befund somit keinem Nebenschilddrüsenadenom entsprach, könnte doch eine verbesserte Herderkennbarkeit

vorliegen, was als positiver Einfluss der Nachbearbeitung gewertet werden müsste. Bei dem auf den Geometrieeffekt zurückgeführten falsch-positiven Befund war auch das unbearbeitete Szintigramm positiv beurteilt worden, weshalb hier keine Aussage über den Einfluss der Nachbearbeitung möglich ist. Bei der Patientin, deren fehllokalisierter Befund mutmaßlich auf einem ungleichmäßigen Volumen der Schilddrüsenlappen beruhte, war nur das nachbearbeitete Szintigramm positiv beurteilt worden. Hier ist somit ein negativer Einfluss der Nachbearbeitung denkbar.

Gruppe 2: Patienten mit gesicherter Nebenschilddrüsenhyperplasie

Tabelle 4: Bewertungshäufigkeiten der planaren Szintigraphien der Patienten mit histologisch bestätigter Nebenschilddrüsenhyperplasie

	Frühaufnahmen		Spätaufnahmen		Gesamtbetrachtung	
	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.
fehllokalisiert				1		1
sicher negativ	5	5	5	5	4	4
unsicher negativ						
unsicher positiv	1		1		2	
sicher positiv	2	3	2	2	2	3

Da im gesamten Patientenkollektiv nur acht Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Nebenschilddrüsenhyperplasie enthalten sind, entfallen auf die einzelnen Bewertungskategorien in Gruppe 2 jeweils nur wenige Patienten. Im Vergleich zu Gruppe 1 fällt der Anteil sicher negativer Befunde in allen Bearbeitungsstufen größer aus. Während in Gruppe 1 auch bei den unbearbeiteten Aufnahmen deutlich weniger als die Hälfte der Befunde sicher negativ waren, überwiegen diese in Gruppe 2 vor der Nachbearbeitung. Dies spricht dafür, dass Hyperplasien im Vergleich zu Adenomen weniger häufig erkannt werden. Dennoch ist auch hier festzustellen, dass die Anzahl „sicher positiv“ erkannter Befunde in den Frühaufnahmen und in der Gesamtbetrachtung ansteigt (jeweils von zwei auf drei). Im Gegenzug nimmt die Anzahl sicher negativer Befunde ab, sodass ein positiver Effekt der Nachbearbeitung auch in der Gruppe der Patienten mit hyperplastischen Nebenschilddrüsen möglich ist.

Bei der einzigen in dieser Gruppe aufgetretenen Fehllokalisierung konnte nach erneuter Beurteilung unter Hinzuziehung der Sonographie kein morphologisches Korrelat für den positiven Befund gefunden werden. Als wahrscheinlichste Ursache wurde eine Fehlinterpretation aufgrund eines geometrischen Effektes angenommen.

Gruppe 3: Patienten mit unbekanntem Nebenschilddrüsenstatus

Tabelle 5: Bewertungshäufigkeiten der planaren Szintigraphien der Patienten mit unbekanntem Nebenschilddrüsenstatus

	Frühaufnahmen		Spätaufnahmen		Gesamtbeurteilung	
	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.
sicher negativ	65	60	69	61	59	51
unsicher negativ	5	6	4	5	8	7
unsicher positiv	8	10	4	6	7	12
sicher positiv	13	15	14	19	17	21

Da in dieser Gruppe keine Patienten enthalten sind, die erwiesenermaßen an einem Nebenschilddrüsenadenom erkrankt waren, verwundert es nicht, dass der Anteil der sicher negativen Befunde vergleichsweise hoch ist. Die aus den bisher betrachteten Gruppen bekannte, mit der Nachbearbeitung einhergehende Zunahme von sicher positiven Befunden bei gleichzeitiger Abnahme von sicher negativen Befunden findet sich auch in dieser Gruppe. Da jedoch nicht bekannt ist, bei welchen Patienten tatsächlich ein Nebenschilddrüsenadenom vorlag, können daraus keine weiteren Schlüsse gezogen werden. Aus demselben Grund können auch keine Angaben über etwaige Fehllokalisierungen gemacht werden.

3.2.2 Veränderung der Bewertungshäufigkeiten durch die Nachbearbeitung

Neben der Betrachtung der absoluten Häufigkeiten in den verschiedenen Nachbearbeitungsstufen (vgl. Kapitel 3.2.1) ist es auch von Interesse, wie diese im Einzelnen zustande gekommen sind. In dem nun folgenden Abschnitt wird detailliert aufgezeigt, in welcher Weise sich die Bewertung der Szintigramme durch die Nachbearbeitung geändert hat.

Als Darstellungsform bieten sich Kreuztabellen an, denn aus ihnen ist direkt ablesbar, wie sich die Bewertungen durch die Nachbearbeitung entwickelt haben. Tabelle 6 zeigt die Veränderung der Bewertungen zwischen unbearbeiteten und nachbearbeiteten Frühaufnahmen der Gruppe 1. Für die Spätaufnahmen wird derselbe Zusammenhang in Tabelle 7 veranschaulicht.

Tabelle 6: Veränderung der Bewertungen der Frühaufnahmen durch die Nachbearbeitung

Frühaufnahmen		nachbearbeitet					Summe
		falsch lokalisiert.	sicher negativ	unsicher negativ	unsicher positiv	sicher positiv	
unbearbeitet	falsch lokalisiert.				1 ¹		1
	sicher neg.	1 ²	22	1		2	26
	unsicher neg.		1	1	1		3
	unsicher pos.			1	4	6	11
	sicher pos.					23	23
Summe		1	23	3	6	31	64

Tabelle 7: Veränderung der Bewertungen der Spätaufnahmen durch die Nachbearbeitung

Spätaufnahmen		nachbearbeitet					Summe
		falsch lokalisiert.	sicher negativ	unsicher negativ	unsicher positiv	sicher positiv	
unbearbeitet	sicher neg.	1 ³	13		4	2	20
	unsicher neg.		2	3	2		7
	unsicher pos.				4	6	10
	sicher pos.					27	27
Summe		1	15	3	10	35	64

In dieser Darstellung entsprechen die Zahlen auf den schattierten Diagonalen den Bewertungen, die sich nicht verändert haben. Darüber befinden sich jene, bei denen eine Veränderung in Richtung „positiv“ stattgefunden hat, und darunter jene, die sich in Richtung „negativ“ verändert haben. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Felder mit

¹ Dieser Befund wurde *unbearbeitet* ebenfalls mit „unsicher positiv“ bewertet.

² Dieser Befund wurde *nachbearbeitet* mit „unsicher positiv“ bewertet.

³ Dieser Befund wurde *nachbearbeitet* mit „unsicher positiv“ bewertet.

der Anzahl ,0‘ leer gelassen. Da von allen Patienten dieser Gruppe bekannt ist, dass sie tatsächlich an einem Nebenschilddrüsenadenom erkrankt waren, kann eine Verschiebung zu mehr positiven Bewertungen in diesem Fall als Verbesserung angesehen werden, während umgekehrt eine Verschiebung zu mehr negativen Bewertungen eine Verschlechterung darstellt.

Bei den Frühaufnahmen sind unterhalb der Diagonalen drei Befunde zu finden, darunter eine Fehllokalisierung. Die Auswertung der Sonographie zeigte an der betreffenden Stelle einen Schilddrüsenknoten. Oberhalb der Diagonalen befinden sich elf Befunde, sodass die Verbesserungen die Verschlechterungen deutlich überwiegen.

Bei den Spätaufnahmen befinden sich unterhalb der Diagonalen ebenfalls drei Befunde, einschließlich einer Fehllokalisierung. Für diese wurde in der Sonographie kein morphologisches Korrelat gefunden. Demgegenüber stehen 14 verbesserte Befunde oberhalb der Diagonalen.

Bei dieser Art der Auswertung muss jedoch beachtet werden, dass nicht jede Verbesserung denselben Nutzen hat, auch wenn sie formal einen Schritt in die richtige Richtung darstellt. Beispielsweise ist eine Zunahme von unsicher negativen Befunden in der Praxis nicht hilfreich. Für eine sinnvolle Quantifizierung der durch die Nachbearbeitung erzielten Verbesserungen sind mehrere Varianten denkbar. Eine Möglichkeit ist es, ausschließlich die zusätzlichen „sicher positiv“ bewerteten Befunde als Verbesserung zu zählen (Variante 1). Eine andere Möglichkeit ist es, ohne Differenzierung zwischen „unsicheren“ und „sicheren“ Befunden alle zusätzlich erhaltenen positiven Befunde zu berücksichtigen (Variante 2).

Diesbezüglich ist den obenstehenden Tabellen zu entnehmen, dass in den nachbearbeiteten Bildern sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen jeweils acht zusätzliche „sicher positive“ Adenombefunde erkannt wurden (Variante 1). Sechs davon waren in den unbearbeiteten Bildern „unsicher positiv“ und zwei waren „sicher negativ“ gewesen. Die Lokalisation der letzteren beiden wurde vor der Nachbearbeitung als mittig in Relation zur Schilddrüse eingestuft, weshalb sie hinsichtlich des Vorliegens eines Schilddrüsenknotens als positiv und hinsichtlich des Vorliegens eines Nebenschilddrüsenadenoms als negativ gewertet wurden. Falsch lokalisierte „sicher

positive“ Befunde sind nicht aufgetreten. Wenn auch „unsicher positive“ Befunde als Adenomnachweis gewertet werden (Variante 2), ergibt sich sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen ein Gewinn von sieben zusätzlichen positiven Befunden.

In beiden Fällen ist festzuhalten, dass die Nachbearbeitung in der hier untersuchten Gruppe zu einer verbesserten Erkennbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen geführt hat.

Tabelle 8 zeigt die Veränderung zwischen den Gesamtbetrachtungen von unbearbeiteten und nachbearbeiteten Szintigraphien der Gruppe 1.

Tabelle 8: Veränderung der Bewertungen durch die Nachbearbeitung

Gesamtbetrachtung (früh und spät)		nachbearbeitet					Summe
		falsch lokalis.	sicher negativ	unsicher negativ	unsicher positiv	sicher positiv	
unbearbeitet	sicher neg.	2 ⁴	11		4	2	19
	unsicher neg.		1	2	1		4
	unsicher pos.				3	5	8
	sicher pos.					33	33
Summe		2	12	2	8	40	64

Insgesamt ergibt sich sowohl bei Auswertung nach Variante 1 als auch nach Variante 2 ein Gewinn von sieben zusätzlich erkannten Adenombefunden in den nachbearbeiteten Aufnahmen. Bei den zwei zusätzlichen falsch lokalisierten Befunden handelte es sich in einem Fall um eine Fehlinterpretation eines Schilddrüsenknotens. Im anderen Fall wurde kein sonomorphologisches Korrelat gefunden.

Ein Bildbeispiel für die Erhöhung der Bewertungssicherheit und eines für einen falsch-positiven Befund aufgrund von Artefaktbildung sind im Anhang (Kapitel 9) zu finden.

Abschließend werden in Abbildung 7 die qualitativen Veränderungen durch die Nachbearbeitung dargestellt. Hierbei wurden unter „Verbesserung“ alle Veränderungen zusammengefasst, die zu einer höheren Bewertungssicherheit führten und unter „Verschlechterung“ alle Veränderungen in Richtung einer niedrigeren

⁴ Diese beiden Befunde wurden nach der Nachbearbeitung mit „unsicher positiv“ bewertet.

Bewertungssicherheit. Es wird deutlich, dass die Verbesserungen die Verschlechterungen überwiegen, wobei die Mehrzahl der Befunde sich nicht geändert hat.

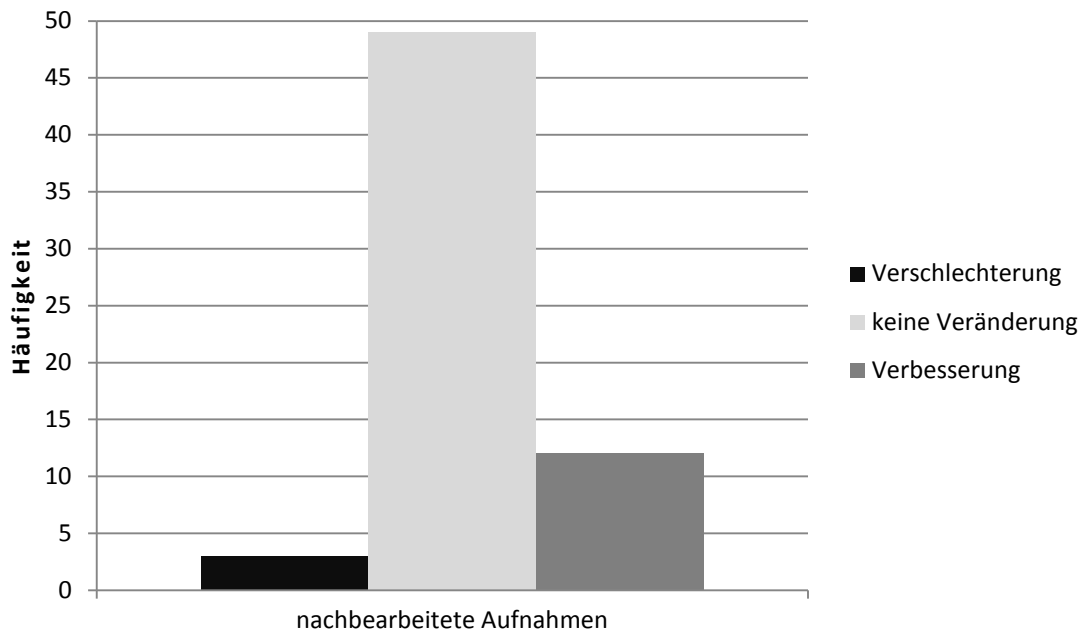


Abbildung 7: Art und Häufigkeit der qualitativen Veränderungen der Bildbefunde durch die Nachbearbeitung

3.2.3 Bewertungshäufigkeiten des Zweituntersuchers

Die Bewertung der Szintigraphien der Patienten mit nachgewiesenem Nebenschilddrüsenadenom (Gruppe 1) durch den Betreuer der vorliegenden Studie, einen erfahrenen Facharzt für Nuklearmedizin, ergab die in Tabelle 9 dargestellten Häufigkeiten. Die korrespondierenden Ergebnisse des Erstuntersuchers finden sich in Tabelle 3 (S. 36).

Tabelle 9: Ergebnisse der Bewertung der planaren Szintigraphien der Patienten mit histologisch bestätigtem Nebenschilddrüsenadenom durch den Zweituntersucher

	Frühaufnahmen		Spätaufnahmen		Gesamtbeurteilung	
	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.
fehllokalisiert	4	4	5	2	3	1
sicher negativ	13	12	9	12	8	10
unsicher negativ	13	7	8	6	8	4
unsicher positiv	12	13	11	10	10	9
sicher positiv	22	28	31	34	35	40

Auch im Fall des Zweituntersuchers ist die Anzahl sicher positiver Adenombefunde in den nachbearbeiteten Aufnahmen stets größer als vor der Nachbearbeitung. Verglichen mit dem Ergebnis des Erstuntersuchers ist das Ausmaß der Zunahme jedoch geringer. Dies bedeutet, dass der Erstuntersucher einen größeren Nutzen aus der Nachbearbeitung zog als der Zweituntersucher.

Im Unterschied zum Erstuntersucher, bei dem der Zugewinn an sicher positiven Befunden in den nachbearbeiteten Früh- und Spätaufnahmen identisch war, ist dieser beim Zweituntersucher in den Frühaufnahmen höher als in den Spätaufnahmen.

Die Anzahl sicher negativer Befunde des Erstuntersuchers liegt in den unbearbeiteten Aufnahmen deutlich über jener des Zweituntersuchers. Sie nimmt mit der Nachbearbeitung ab, was den Nutzen der Nachbearbeitung für den Erstuntersucher widerspiegelt. Im Gegenzug steigt die Anzahl der sicher positiven Befunde des Erstuntersuchers an, sodass die Summe aus sicher positiven und sicher negativen Befunden keine Richtungstendenz zeigt.

3.2.4 Interobserver-Übereinstimmung

Vor der Berechnung des als Maß für die Übereinstimmung zwischen beiden Beurteilern herangezogenen Kappa-Koeffizienten von Cohen wurden die un-/sicher positiven und un-/sicher negativen Bewertungen jeweils zusammengefasst. Der Grund hierfür war, dass den Differenzen innerhalb der beiden positiven und negativen Kategorien weniger

Bedeutung beigemessen wurde als der grundsätzlichen Differenzierung zwischen einer Beurteilung positiver oder negativer Art.

Die für den Kappa-Koeffizienten nach der Zusammenfassung berechneten Werte sind in Tabelle 10 aufgeführt. Der p-Wert ist in allen Fällen kleiner als 0,001, weswegen alle Koeffizienten als statistisch signifikant einzustufen sind.

Tabelle 10: Werte für Cohens Kappa als Maß für die Übereinstimmung zwischen beiden Beurteilern

	Frühaufnahmen		Spätaufnahmen		Gesamtbetrachtung	
	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.
Kappa-Koeffizient	0,63	0,60	0,65	0,56	0,69	0,55

Die Werte des Koeffizienten bewegen sich zwischen $\kappa = 0,55$ und $\kappa = 0,69$. Dies kann als mittlere bis substanzielle Übereinstimmung gewertet werden. Verglichen mit den unbearbeiteten Aufnahmen ist nach der Nachbearbeitung eine leichte Abnahme des Koeffizienten zu verzeichnen.

3.2.5 Bewertungshäufigkeiten der Nebenschilddrüsen-SPECT

Die auf die Patienten mit histologisch bestätigtem Nebenschilddrüsenadenom beschränkte Bewertung der SPECT ergab die in Tabelle 11 aufgeführten Häufigkeiten.

Tabelle 11: Bewertungen der Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT)

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
falsch lokalisiert	3 ⁵	5 %
sicher negativ	1	2 %
unsicher negativ	3	5 %
unsicher positiv	15	24 %
sicher positiv	40	64 %

⁵ Diese falsch lokalisierten Befunde wurden wie folgt bewertet: einmal „unsicher negativ“, zweimal „unsicher positiv“.

Die Gruppe, die dieser Bewertung zugrunde lag, umfasste 62 Patienten und war bis auf zwei Patientinnen, von denen keine tomographischen Aufnahmen zur Verfügung standen, identisch mit der Gruppe 1 der Auswertung der unbearbeiteten planaren Szintigraphien. In dieser waren 18 Szintigraphien „sicher negativ“ und 32 Szintigraphien „sicher positiv“ bewertet worden, wobei die beiden Patientinnen, deren tomographische Szintigramme fehlten, hier nicht mitgezählt wurden. Im Vergleich dazu wurde in der SPECT nur eine einzige Szintigraphie als „sicher negativ“ bewertet und 40 Szintigraphien als „sicher positiv“. Dieser Unterschied ist ein Hinweis darauf, dass die Sensitivität der tomographisch durchgeführten Szintigraphie höher ist als die der planaren Szintigraphie. Tabelle 12 ermöglicht den detaillierten Vergleich zwischen den Resultaten der SPECT und der planaren Szintigraphie.

Tabelle 12: Bewertung der planaren und tomographischen Szintigramme im Vergleich

		Bewertung der SPECT					Summe
		falsch lokalis.	sicher negativ	unsicher negativ	unsicher positiv	sicher positiv	
plan. Bewertung	sicher neg.	3		2	7	6	18
	unsicher neg.		1		2	1	4
	unsicher pos.			1	2	5	8
	sicher pos.				4	28	32
Summe		3	1	3	15	40	62

3.3 Kontrastauswertung

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Kontrastauswertung getrennt nach den in Kapitel 3.1 definierten Untergruppen dargestellt.

3.3.1 Gruppe 1: Patienten mit gesichertem Nebenschilddrüsenadenom

Absoluter Kontrast

Die nachfolgende Tabelle 13 zeigt die Mittelwerte für die drei Kontrastverhältnisse $K_1 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{EXT}}}$, $K_2 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{SD}}}$ und $K_3 = \frac{\overline{ROI_{SD}}}{\overline{ROI_{EXT}}}$ in den Szintigrammen der Patienten mit gesichertem Nebenschilddrüsenadenom.

Tabelle 13: Mittelwerte für den Kontrast in den Szintigrammen der Patienten mit histologisch bestätigtem Nebenschilddrüsenadenom

	$K_1 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{EXT}}}$		$K_2 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{SD}}}$		$K_3 = \frac{\overline{ROI_{SD}}}{\overline{ROI_{EXT}}}$	
	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.
Frühaufnahmen	3,70	4,58	1,25	1,37	3,07	3,51
Spätaufnahmen	2,54	3,18	1,32	1,51	1,97	2,18

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass der Kontrast mit der Nachbearbeitung ansteigt. Der größte Kontrast besteht naturgemäß zwischen dem Herd, welcher den Ort der stärksten Aktivität darstellt, und dem Hintergrund, der nur eine vergleichsweise niedrige Aktivität aufweist. Der Kontrast der Schilddrüse zum Hintergrund ist etwas kleiner. Der geringste Kontrast besteht zwischen dem Herd und der Schilddrüse. Es kann weiterhin festgestellt werden, dass der Kontrast in den Frühaufnahmen meist größer ist als in den Spätaufnahmen. Nur beim Kontrast des Herdes zur Schilddrüse ist dies nicht der Fall.

Kontrastveränderung

Zur Darstellung des Ausmaßes der beobachteten Kontrastzunahme wurden paarweise Quotienten aus den Kontrastverhältnissen K_1 , K_2 und K_3 vor und nach der Nachbearbeitung eines jeden Szintigramms berechnet. Die Mittelwerte dieser Quotienten Q_1 , Q_2 und Q_3 werden in Tabelle 14 dargestellt. An ihnen kann die relative Änderung des Kontrasts abgelesen werden.

Tabelle 14: Mittelwerte für die Kontrastveränderung in den Szintigrammen der Patienten mit histologisch bestätigtem Nebenschilddrüsenadenom

	$Q_1 = \frac{K_{1,nachbearb.}}{K_{1,unbearb.}}$	$Q_2 = \frac{K_{2,nachbearb.}}{K_{2,unbearb.}}$	$Q_3 = \frac{K_{3,nachbearb.}}{K_{3,unbearb.}}$
Frühaufnahmen	1,24	1,09	1,14
Spätaufnahmen	1,23	1,14	1,08

Das Ausmaß der Kontrastveränderung unterscheidet sich je nach betrachtetem Verhältnis K_1 , K_2 oder K_3 . In den nachbearbeiteten Frühaufnahmen erhöht sich am meisten der Kontrast des Herdes zum Hintergrund (+24 %). Der Kontrast des Herdes zur Schilddrüse steigt in geringerem Maße an (+9 %). Die Zunahme des Kontrasts der Schilddrüse zum Hintergrund liegt dazwischen (+14 %).

Auch bei den nachbearbeiteten Spätaufnahmen ist die größte Zunahme beim Kontrast des Herdes zum Hintergrund zu finden (+23 %). Die Kontrastveränderung des Herdes zur Schilddrüse fällt geringer aus (+14 %). Anders als bei den Frühaufnahmen ist die kleinste Zunahme nicht beim Kontrast des Herdes zur Schilddrüse, sondern beim Kontrast der Schilddrüse zum Hintergrund (+8 %) zu verzeichnen.

Abbildung 8 veranschaulicht die Kontrastzunahme durch die Nachbearbeitung.

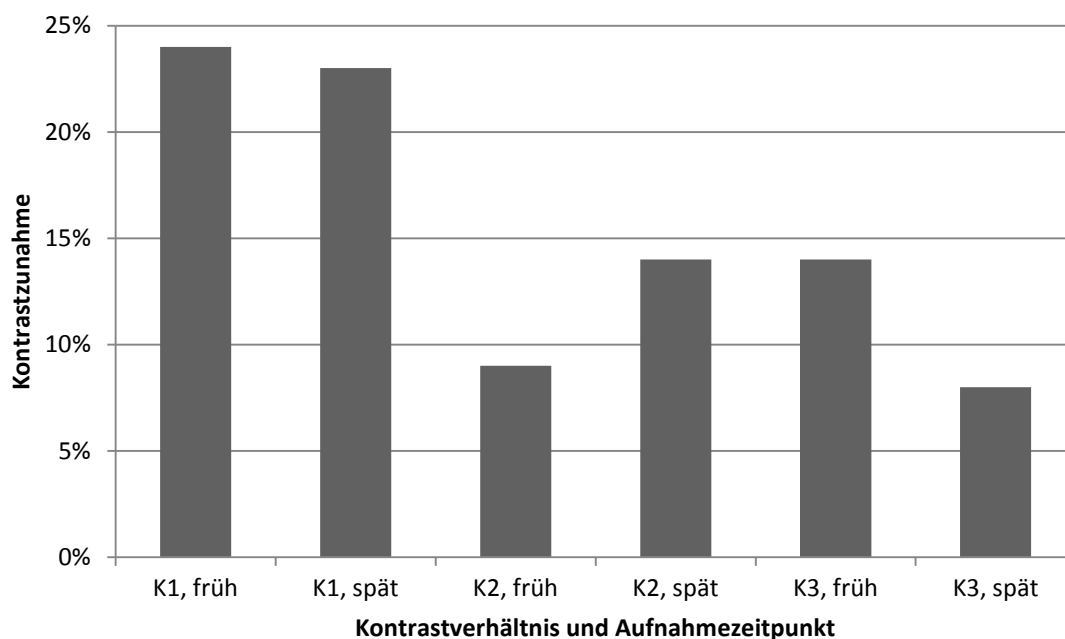


Abbildung 8: Kontrastzunahme durch die Nachbearbeitung

3.3.2 Gruppe 2: Patienten mit gesicherter Nebenschilddrüsenhyperplasie

Da in dieser Gruppe nur bei drei Patienten ein Herd erkannt wurde, beruhen die in Tabelle 15 aufgeführten Werte für den absoluten Kontrast auf einer vergleichsweise geringen Fallzahl. Es bestehen jedoch keine grundsätzlichen Unterschiede zu den Kontrastwerten der Gruppe 1. Auch in Gruppe 2 steigt der Kontrast durch die Nachbearbeitung in allen Fällen an. Ebenso ist auch hier der größte Kontrast zwischen Herd und Hintergrund zu finden, während der kleinste Kontrast zwischen Herd und Schilddrüse besteht.

Tabelle 15: Mittelwerte für den Kontrast in den Szintigrammen der Patienten mit histologisch bestätigter Nebenschilddrüsenhyperplasie

	$K_1 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{EXT}}}$		$K_2 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{SD}}}$		$K_3 = \frac{\overline{ROI_{SD}}}{\overline{ROI_{EXT}}}$	
	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.
Frühaufnahmen	2,93	3,76	1,18	1,33	2,79	3,22
Spätaufnahmen	2,29	2,79	1,30	1,51	2,08	2,20

In Tabelle 16 sind die relativen Veränderungen des Bildkontrasts für die Szintigramme der Patienten der Gruppe 2 aufgeführt. Es sind keine wesentlichen Unterschiede zur Gruppe 1 zu erkennen (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 16: Mittelwerte für die Kontrastveränderung in den Szintigrammen der Patienten mit histologisch bestätigter Nebenschilddrüsenhyperplasie

	$Q_1 = \frac{K_{1,nachbearb.}}{K_{1,unbearb.}}$	$Q_2 = \frac{K_{2,nachbearb.}}{K_{2,unbearb.}}$	$Q_3 = \frac{K_{3,nachbearb.}}{K_{3,unbearb.}}$
	Frühaufnahmen	1,28	1,13
Spätaufnahmen	1,21	1,16	1,06

3.3.3 Gruppe 3: Patienten mit unbekanntem Nebenschilddrüsenstatus

Auch bei dieser großen Teilgruppe von 91 Patienten wird deutlich, dass die Nachbearbeitung den Bildkontrast erhöht. Die entsprechenden Kontrastverhältnisse sind

in Tabelle 17 aufgeführt. Jedoch ist nicht bekannt, ob es sich bei den Herden, deren Kontrast zugenommen hat, tatsächlich um Nebenschilddrüsenadenome gehandelt hat.

Tabelle 17: Mittelwerte für den Kontrast in den Szintigrammen der Patienten mit unbekanntem Nebenschilddrüsenstatus

	$K_1 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{EXT}}}$		$K_2 = \frac{\overline{ROI_{Herd}}}{\overline{ROI_{SD}}}$		$K_3 = \frac{\overline{ROI_{SD}}}{\overline{ROI_{EXT}}}$	
	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.	unbearb.	nachb.
Frühaufnahmen	3,96	5,01	1,29	1,48	3,28	3,60
Spätaufnahmen	2,62	3,29	1,29	1,52	2,06	2,22

Tabelle 18 zeigt die Mittelwerte für die Kontrastveränderung in den Szintigrammen von Patienten mit unbekanntem Nebenschilddrüsenstatus. Die Kontrastzunahmen bewegen sich in einem ähnlichen Bereich wie bei Gruppe 1.

Tabelle 18: Mittelwerte für die Kontrastveränderung in den Szintigrammen der Patienten mit unbekanntem Nebenschilddrüsenstatus

	$Q_1 = \frac{K_{1,nachbearb.}}{K_{1,unbearb.}}$	$Q_2 = \frac{K_{2,nachbearb.}}{K_{2,unbearb.}}$	$Q_3 = \frac{K_{3,nachbearb.}}{K_{3,unbearb.}}$
	Frühaufnahmen	1,25	1,14
Spätaufnahmen	1,31	1,15	1,16

3.4 Aktenrecherche

In diesem Abschnitt werden die wesentlichen Ergebnisse der Aktenrecherche hinsichtlich der in Kapitel 2.14 genannten Parameter dargestellt.

3.4.1 Applizierte Aktivität

Bei der Durchführung der für die vorliegende Studie ausgewerteten Nebenschilddrüsenzintigraphien wurde durchschnittlich eine Aktivität von 437 MBq appliziert. Das Minimum betrug 139 MBq und der Maximalwert lag bei 539 MBq.

3.4.2 Laborparameter betreffend die Nebenschilddrüsen

Die von Erkrankungen der Nebenschilddrüsen vorrangig beeinflussten Laborparameter werden in Tabelle 19 dargestellt. Für Kalzium im Serum und Parathormon im Plasma lagen für einen sehr großen Teil des Patientenkollektivs Werte vor. Auch für das Kalzium im 24-Stunden-Urin und anorganisches Phosphat konnten in der Mehrzahl der Fälle Werte ermittelt werden. Demgegenüber war das ionisierte Kalzium nur bei 14 Patienten bestimmt worden und ist hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Tabelle 19: Übersicht über die hinsichtlich der Nebenschilddrüsen erhobenen Laborparameter

	Gesamtzahl der Werte	d a v o n			Mittelwert	Normbereich ⁶
		erniedrigt	normal	erhöht		
Kalzium	147	1	48	98	2,75 mmol/l	2,1-2,6 mmol/l
Ionisiertes Kalzium	14	1	0	13	1,39 mmol/l	1,19-1,29 mmol/l
Parathormon	153	0	6	147	20,8 pmol/l	1,5-7,6 pmol/l
Kalzium im 24 h-Urin	92	-	23	69	9,4 mmol/24 h	<6,0 mmol/24 h
Phosphat	125	52	64	9	0,91 mmol/l	0,8-1,5 mmol/l

Bei etwa einem Drittel des Patientenkollektivs (32 %) bestand eine Normokalzämie. Bei einer einzigen Patientin war der Wert erniedrigt und bei 98 Patienten (67 %) erhöht. Das Parathormon war hingegen in nahezu allen Fällen erhöht (96 %) und lag bei nur sechs Patienten (4 %) innerhalb des Normbereichs. Das Kalzium im 24-Stunden-Urin war in 75 % der Fälle erhöht. Das anorganische Phosphat lag in etwas mehr als der Hälfte der Fälle (51 %) im Referenzbereich und war bei 52 Patienten (42 %) erniedrigt. Nur bei neun Patienten (7 %) bestand eine Hyperphosphatämie.

3.4.3 Nebenschilddrüsenexstirpation

Bei 77 der 161 in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte die Durchführung einer Nebenschilddrüsenexstirpation. Im Mittel vergingen 114 Tage von der Szintigraphie bis

⁶ Entsprechend den Angaben des Zentrallabors des Universitätsklinikums Tübingen.

zur Adenomexstirpation, bei einem Minimum von acht Tagen und einem Maximum von 997 Tagen.

Intraoperative Parathormonbestimmung

Von den 77 Patienten, die sich einer Nebenschilddrüsenexstirpation unterzogen hatten, war bei 69 mindestens ein Parathormonwert vom Tag der Operation dokumentiert. In 66 Fällen war auch eine Messung nach der Exstirpation vorhanden. Bei 57 Patienten lagen alle drei üblicherweise erhobenen Werte vor. Tabelle 20 zeigt Mittelwert und Spannweite der am Operationstag bestimmten Parathormonwerte.

Tabelle 20: Intraoperativ erhobene Parathormonwerte (in pmol/l)

	Mittelwert	Minimum	Maximum
vor dem Hautschnitt	25,4	5,0	137,3
10 Minuten nach Exstirpation	5,3	0,7	33,5
20 Minuten nach Exstirpation	3,9	0,3	38,8

In acht Fällen war auch der dritte Wert noch erhöht, wenngleich es in vier Fällen davon zu einem deutlichen Absinken (>50 %) gegenüber dem präoperativen Wert gekommen war. Bei einer weiteren Patientin wurde eine Stunde nach der Exstirpation ein vierter Wert bestimmt, der schließlich im Referenzbereich lag. In den anderen drei Fällen (5 %) war keine Tendenz zur Abnahme zu verzeichnen. Hier ist anzunehmen, dass das Adenom nicht erfolgreich exstirpiert wurde. Dies bedeutet umgekehrt, dass die Operation in 95 % der Fälle zum Erfolg führte.

Postoperative Histologie

Von 73 der 77 Patienten, die sich einer Nebenschilddrüsenexstirpation unterzogen hatten, lagen verwertbare Histologiebefunde des Exzidates vor. In 64 Fällen (88 %) konnte ein Nebenschilddrüsenadenom histologisch bestätigt werden. In acht Fällen (11 %) handelte es sich um eine Nebenschilddrüsenhyperplasie und eine Patientin hatte ein Nebenschilddrüsenkarzinom.

Tabelle 21 veranschaulicht die Lokalisation der histologisch bestätigten Nebenschilddrüsentumoren (Adenome, Hyperplasien, Karzinom) bezogen auf die Schilddrüse. Häufigste Lokalisationen waren der rechte und linke Schilddrüsenunterpol.

Tabelle 21: Lokalisation der Nebenschilddrüsentumoren gemäß Operationsbefund

Lokalisation	Anzahl
rechts	40
- Oberpol	15
- zentral	2
- Unterpol	23
links	29
- Oberpol	6
- zentral	1
- Unterpol	22
ektope Lokalisation	4

In 62 Fällen konnten dem histologischen Befund Angaben über die Abmessungen des Operationspräparates bzw. des darin enthaltenen Tumors entnommen werden. Aus diesen wurden gemäß Gleichung (2) (vgl. Kapitel 2.6) Werte für das Volumen der exstirpierten Nebenschilddrüsen berechnet. Die auf diese Weise erhaltenen Volumina der Nebenschilddrüsenadenome und -hyperplasien sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22: Volumina der exstirpierten Nebenschilddrüsentumoren (in ml)

	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum
Adenome	54	1,70	0,05	15,25
Hyperplasien	7	0,41	0,07	0,71

Das einzige im Patientenkollektiv vorhandene Nebenschilddrüsenkarzinom hatte ein Volumen von 20,99 ml.

3.4.4 Nebenschilddrüsenultraschall

Bei der Auswertung der Ultraschalluntersuchungen wurden Lage, Abmessungen und Volumen adenomverdächtiger Strukturen erfasst, sofern solche zu identifizieren waren. Es wurden nur die Ultraschalluntersuchungen derjenigen Patienten ausgewertet, die sich einer Nebenschilddrüsenexstirpation unterzogen hatten, da in allen anderen Fällen aufgrund des fehlenden Pathologiebefundes keine Validierung des sonographischen Befundes möglich war. Dies ergab insgesamt 70 Ultraschalluntersuchungen. In 21 Fällen (30 %) war kein sonographischer Adenomnachweis möglich. Tabelle 23 zeigt die gefundenen Werte für die Abmessungen und das Volumen der Adenombefunde.

Tabelle 23: Sonographisch ermittelte Werte für Größe und Volumen der Adenombefunde

	Mittelwert	Minimum	Maximum
Länge (in mm)	15,1	4,1	38,8
Breite (in mm)	10,3	4,4	27,2
Tiefe (in mm)	8,1	2,4	16,1
Volumen (in ml)	0,93	0,02	6,20

Die sonographisch identifizierbaren Nebenschilddrüsenadenome oder -hyperplasien waren zu etwa drei Vierteln dorsal der Schilddrüse lokalisiert. Knapp ein Viertel befand sich kaudal der Schilddrüse. Kranial oder ektopt gelegene Adenome waren dagegen selten. Die Verteilung der 49 sonographisch identifizierbaren Nebenschilddrüsentumoren auf die verschiedenen möglichen Lokalisationen in Relation zur Schilddrüse veranschaulicht Tabelle 24.

Tabelle 24: Lokalisation der sonographisch identifizierbaren Nebenschilddrüsentumoren

Lokalisation	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
- kranial	1	2 %
- dorsal	36	74 %
- kaudal	11	22 %
- ektopt	1	2 %

3.5 Hypothesentestung

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse hinsichtlich der in Kapitel 1.3 formulierten Hypothesen dargestellt. In die Hypothesenprüfungen gingen nur die Patienten mit histologisch bestätigtem Nebenschilddrüsenadenom (Gruppe 1) ein.

3.5.1 Durch die Nachbearbeitung wird häufiger ein Adenom erkannt.

Die Überprüfung dieser Hypothese erfolgte mithilfe des Vorzeichentests. Vor der Testdurchführung wurden aufgrund der in Kapitel 2.15 beschriebenen Erwägungen die vier Abstufungen der Befundbewertung auf zwei reduziert. Diese Zusammenfassung wurde in zwei unterschiedlichen Varianten durchgeführt. In Variante 1 wurde die Trennung zwischen sicher positiven und unsicher positiven Befunden vorgenommen. In Variante 2 wurde zwischen unsicher negativen und unsicher positiven Bewertungen getrennt (vgl. Abbildung 9).

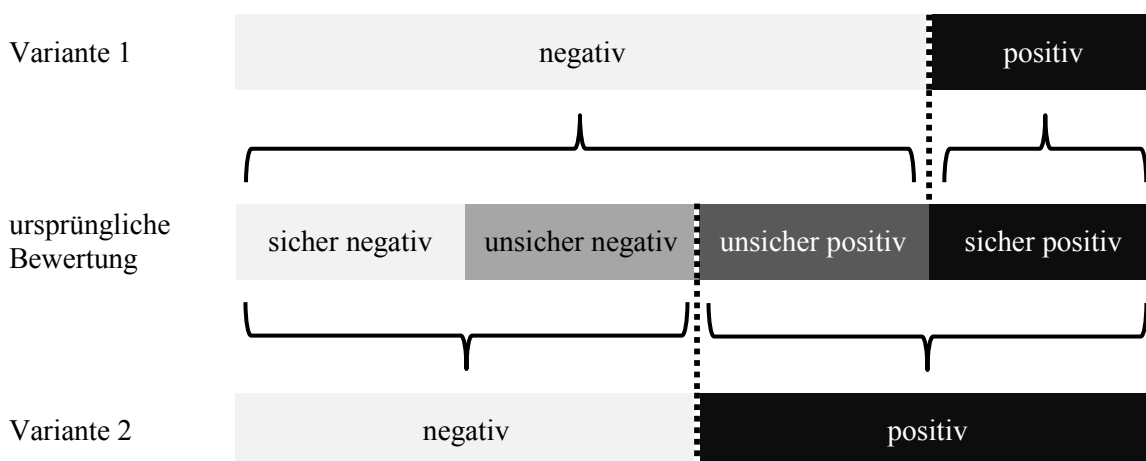


Abbildung 9: Schema der Befundzusammenfassung vor Durchführung des Vorzeichentests

Variante 1

Das Ergebnis des Vergleichs der nachbearbeiteten mit den unbearbeiteten Aufnahmen bei Zusammenfassung der Kategorien gemäß Variante 1 (sicher positive Befunde versus alle übrigen Bewertungen) wird in Tabelle 25 dargestellt. Hier zeigte sich sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen ein Zuwachs von jeweils acht zusätzlichen sicher positiven Adenombefunden. Insgesamt betrachtet resultierte ein Anstieg um sieben sicher positive Befunde. Verschlechterungen traten nicht auf.

Tabelle 25: Ergebnis des Vorzeichentests beim Vergleich von unbearbeiteten und nachbearbeiteten Aufnahmen (Zusammenfassung der Kategorien gemäß Variante 1)

	Frühaufnahmen	Spätaufnahmen	Gesamtbetrachtung
Verbesserungen	8	8	7
Verschlechterungen	0	0	0
unveränderte Befunde	56	56	57
p-Wert	0,008	0,008	0,016

Als Ergebnis ist festzustellen, dass durch die Nachbearbeitung signifikant häufiger ein Adenom „sicher positiv“ erkannt wird.

Variante 2

Das Ergebnis des Vorzeichentests bezüglich des Vergleichs der nachbearbeiteten mit den unbearbeiteten Aufnahmen bei Zusammenfassung der Bewertungskategorien gemäß Variante 2 (positive versus negative Bewertungen, jeweils ohne Berücksichtigung des Sicherheitsniveaus) wird in Tabelle 26 dargestellt. In den Frühaufnahmen ist die Anzahl der Verbesserungen auf nur noch vier zurückgegangen, denn viele der bei Testdurchführung in Variante 1 festgestellten Verbesserungen waren durch eine Befundveränderung von „unsicher positiv“ zu „sicher positiv“ zustande gekommen. Diese wirken sich nun nicht mehr aus. In den Spätaufnahmen bleibt es bei acht Verbesserungen. Sechs dieser Befunde waren vor der Nachbearbeitung als „sicher negativ“ eingestuft worden. Bei drei dieser sechs Befunde beruhte dies allerdings darauf, dass der Herd aufgrund mittiger Lokalisation als Schilddrüsenknoten eingestuft wurde. In der Gesamtbetrachtung resultieren sieben Verbesserungen.

Tabelle 26: Ergebnis des Vorzeichentests beim Vergleich von unbearbeiteten und nachbearbeiteten Aufnahmen (Zusammenfassung der Kategorien gemäß Variante 2)

	Frühaufnahmen	Spätaufnahmen	Gesamtbetrachtung
Verbesserungen	4	8	7
Verschlechterungen	2	1	2
unveränderte Befunde	58	55	55
p-Wert	0,688	0,039	0,18

Die Fälle, in denen es zu einer Verschlechterung gekommen war, wurden wiederum einer Überprüfung unterzogen. In den Frühaufnahmen war der Grund für die Verschlechterung in einem Fall eine Seitendifferenz in der Lokalisation, die durch einen Schilddrüsenknoten erklärt werden konnte. Im anderen Fall wurde vor der Nachbearbeitung die Bewertung „unsicher positiv“ vergeben, welche sich nach der Nachbearbeitung zu „unsicher negativ“ veränderte, also an Sicherheit einbüßte. Die Verschlechterung in den Spätaufnahmen beruhte auf einer Fehllokalisierung, die am ehesten darauf zurückgeführt wurde, dass bei dieser Patientin aufgrund der ungleichen Größe der Schilddrüsenlappen die rechte Seite stärker kontrastierte, was als adenomverdächtiger Befund fehlinterpretiert wurde. Das auf der linken Seite befindliche Adenom war auch im Nachhinein nicht sicher zu erkennen.

Als Ergebnis bleibt festzustellen, dass auch bei Zusammenfassung von sicheren und unsicheren Bewertungen häufiger ein Adenom erkannt wurde. Die Verbesserung erreicht jedoch nur in den Spätaufnahmen Signifikanz.

3.5.2 Die Nachbearbeitung erhöht den Bildkontrast.

Die Quotienten Q_1 , Q_2 und Q_3 , welche die relative Zunahme von K_1 , K_2 und K_3 ausdrücken, wurden auf ihre Übereinstimmung mit dem Wert ‚1‘ überprüft, der sich ergäbe, wenn die Nachbearbeitung den Kontrast nicht erhöhen würde.

Der Einstichproben-t-Test zeigte bei den nachbearbeiteten Frühaufnahmen, dass sich alle drei untersuchten Kontrastverhältnisse in signifikanter Weise erhöhten. Die Ergebnisse und die dazugehörigen Konfidenzintervalle sind in Tabelle 27 zu finden. Tabelle 28 zeigt dieselbe Auswertung für die Spätaufnahmen.

Tabelle 27: Kontrastzunahme in den Frühaufnahmen durch die Nachbearbeitung

	Mittelwert	95 %-Konfidenzintervall		p-Wert
		untere Grenze	obere Grenze	
$Q_1 = \frac{K_{1,nachbearbeitet}}{K_{1,unbearbeitet}}$	1,24	1,21	1,27	p < 0,001
$Q_2 = \frac{K_{2,nachbearbeitet}}{K_{2,unbearbeitet}}$	1,09	1,07	1,12	p < 0,001
$Q_3 = \frac{K_{3,nachbearbeitet}}{K_{3,unbearbeitet}}$	1,14	1,11	1,17	p < 0,001

Tabelle 28: Kontrastzunahme in den Spätaufnahmen durch die Nachbearbeitung

	Mittelwert	95 %-Konfidenzintervall		p-Wert
		untere Grenze	obere Grenze	
$Q_1 = \frac{K_{1,nachbearbeitet}}{K_{1,unbearbeitet}}$	1,23	1,20	1,26	p < 0,001
$Q_2 = \frac{K_{2,nachbearbeitet}}{K_{2,unbearbeitet}}$	1,14	1,11	1,17	p < 0,001
$Q_3 = \frac{K_{3,nachbearbeitet}}{K_{3,unbearbeitet}}$	1,08	1,06	1,11	p < 0,001

Die Nachbearbeitung führte somit bei allen untersuchten Kontrastverhältnissen zu einer signifikanten Zunahme um 8 % bis 24 %. Sowohl für die Früh- als auch für die Spätaufnahmen gilt, dass die stärkste Erhöhung beim Kontrast des Herdes zum Hintergrund zu verzeichnen ist. Die zweitgrößte Zunahme findet sich dagegen in den Frühaufnahmen beim Kontrastverhältnis K_3 (Schilddrüse zu Hintergrund) und in den Spätaufnahmen bei K_2 (Herd zu Schilddrüse).

3.5.3 Durch die Nachbearbeitung erreicht die planare Szintigraphie die Sensitivität der SPECT.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde die Sensitivität sowohl für die SPECT als auch für die unbearbeiteten und nachbearbeiteten planaren Szintigraphien berechnet.

Die hierbei verwendete Stichprobe umfasste alle 62 Patienten der Gruppe 1, bei denen tomographische Aufnahmen vorhanden waren (vgl. Kapitel 3.2.5). Zur Berechnung der Sensitivität wurde die Summe aus „unsicher positiv“ und „sicher positiv“ bewerteten Befunden herangezogen, welche in Tabelle 29 als „positive Befunde“ bezeichnet wird. Die Grenzen der dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mithilfe der in Kapitel 2.15 genannten Formeln (13) und (14) berechnet.

Tabelle 29: Sensitivität der SPECT und der planaren Szintigraphie

	positive Befunde	Sensitivität	95 %-Konfidenzintervall	
			untere Grenze	obere Grenze
unbearbeitet	40	65 %	52,6 %	76,4 %
nachbearbeitet	47	76 %	65,1 %	86,5 %
SPECT	55	89 %	80,8 %	96,6 %

Die höchste Sensitivität wird erwartungsgemäß von der SPECT erreicht (89 %). Die unbearbeitete planare Szintigraphie hat eine Sensitivität von 65 %. Da sich die entsprechenden Konfidenzintervalle nicht überschneiden, ist der Unterschied signifikant. Durch die Nachbearbeitung erhöht sich die Sensitivität der planaren Szintigraphie auf 76 %. Jedoch überschneidet sich das Konfidenzintervall der Sensitivität der nachbearbeiteten Szintigraphie sowohl mit dem Konfidenzintervall der Sensitivität der unbearbeiteten Szintigraphie als auch mit demjenigen der SPECT. Daher kann ein signifikanter Unterschied weder zwischen unbearbeiteter und nachbearbeiteter planarer Szintigraphie noch zwischen nachbearbeiteter planarer Szintigraphie und SPECT festgestellt werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die anhand der Stichprobengröße ermittelten Konfidenzintervalle etwa 20 Prozentpunkte breit sind, was die statistische Nachweisbarkeit eines Unterschiedes erschwert. Die für die Sensitivität gefundenen Werte lassen jedoch die Vermutung zu, dass die Sensitivität der planaren Szintigraphie durch die Nachbearbeitung ansteigt und sich jener der SPECT annähert, ohne diese zu erreichen. Für ein statistisch signifikantes Ergebnis wäre jedoch ein größerer Stichprobenumfang nötig.

3.5.4 Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Herdkontrast und dem Adenomvolumen.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde der Zusammenhang zwischen dem Kontrastverhältnis K_1 (Herd zu Hintergrund) und dem errechneten Volumen der erkannten, korrekt lokalisierten Adenome mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht. Bei den Frühaufnahmen lagen in 31 Fällen und bei den Spätaufnahmen in 38 Fällen für beide Variablen Werte vor. Sowohl in den Früh- als auch in den Spätaufnahmen konnte eine mittlere, positive Korrelation zwischen dem Kontrast des Herdes zum Hintergrund und dem Volumen des Adenoms gefunden werden. Das genaue Ergebnis zeigt Tabelle 30.

Tabelle 30: Korrelation von Herdkontrast und Adenomvolumen

	Anzahl	Korrelationskoeffizient	p-Wert
unbearbeitete Frühaufnahmen	31	0,394	p = 0,028
unbearbeitete Spätaufnahmen	38	0,377	p = 0,020

3.5.5 Je höher der Parathormonspiegel, desto größer das Volumen des Nebenschilddrüsenadenoms.

Die mittels linearer Regression erhaltenen Koeffizienten und die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle lauten $a = 0,727$ (0,170-1,283) und $b = 4,664$ (2,991-6,298). Daraus ergibt sich folgende Regressionsgleichung:

$$y_{ln} = 0,727x_{ln} + 4,664 \quad (16)$$

Hierbei wird das logarithmierte Adenomvolumen y_{ln} als Funktion der logarithmierten laborchemisch gemessenen Parathormonkonzentration x_{ln} dargestellt. Die durch diese Funktion beschriebene Regressionsgerade und die Menge aller logarithmierten Wertepaare für Parathormonkonzentration und Adenomvolumen werden in Abbildung 10 veranschaulicht. Die beiden unterbrochenen Linien stellen die Regressionsgeraden unter Verwendung der Grenzen der 95 %-Konfidenzintervalle der Regressionskoeffizienten dar.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 , das als Gütekriterium für die Anpassung der Regressionsfunktion an die beobachteten Werte herangezogen werden kann, beträgt $R^2 = 0,117$. Dies bedeutet, dass knapp 12 % der Streuung der Volumenwerte durch die Parathormonkonzentration erklärt wird.

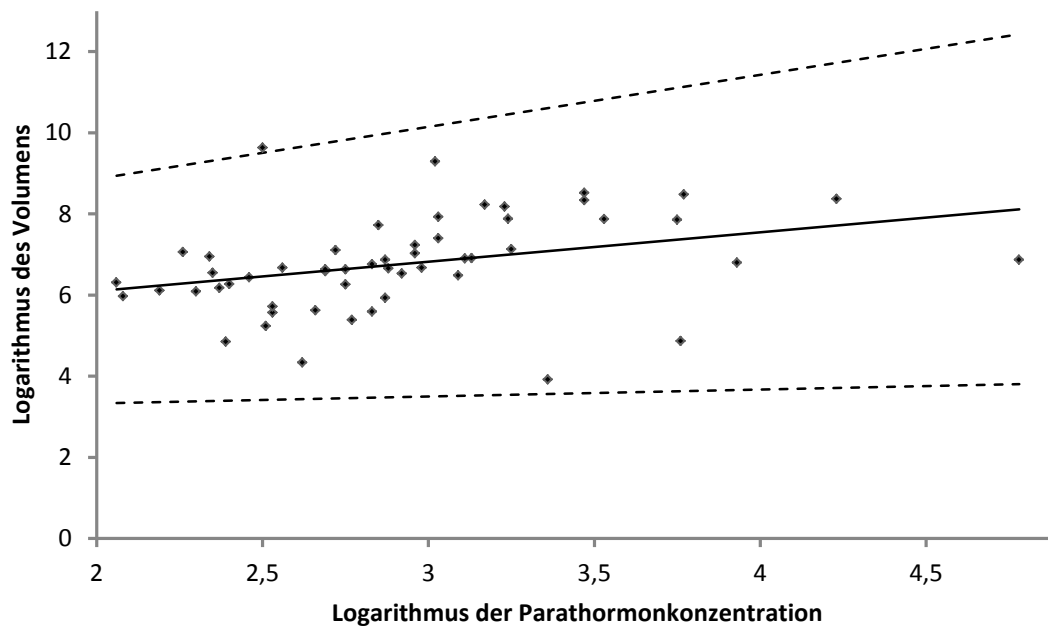


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Parathormonkonzentration und Adenomvolumen nach logarithmischer Transformation
 Rauten: Wertepaare für Volumen und Parathormonkonzentration; durchgezogene Linie: errechnete Regressionsgerade; unterbrochene Linien: Regressionsgeraden unter Verwendung der Grenzen der Konfidenzintervalle der Regressionskoeffizienten.

Das Streudiagramm und der Verlauf der Regressionsgeraden zeigen, dass in der vorliegenden Stichprobe ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe der Parathormonkonzentration und dem Volumen des Adenoms besteht. Ob dieser verallgemeinerbar ist, kann mithilfe des F-Tests entschieden werden. Die Nullhypothese des F-Tests besagt, dass die wahren Regressionskoeffizienten gleich null sind und zwischen der Konzentration von Parathormon und dem Adenomvolumen kein Zusammenhang besteht. Im vorliegenden Fall beträgt die Testgröße $F = 6,86$ und ist signifikant ($p = 0,012$). Die Nullhypothese ist daher abzulehnen. Als Ergebnis kann festgestellt werden, dass in der Grundgesamtheit das Adenomvolumen mit steigender Parathormonkonzentration zunimmt.

Da die oben genannte Regressionsgleichung den Zusammenhang zwischen den Logarithmen der Parathormonkonzentration und des Volumens ausdrückt, wurde eine Rücktransformation vorgenommen, die zu folgender Gleichung für die untransformierten Daten führt (Angabe in pmol/l bzw. in cm³):

$$y = 0,1039 \times x^{0,727} \quad (17)$$

Abbildung 11 zeigt den Graphen dieser Funktion zusammen mit der Menge aller unlogarithmierten Wertepaare für das Volumen und die Parathormonkonzentration.

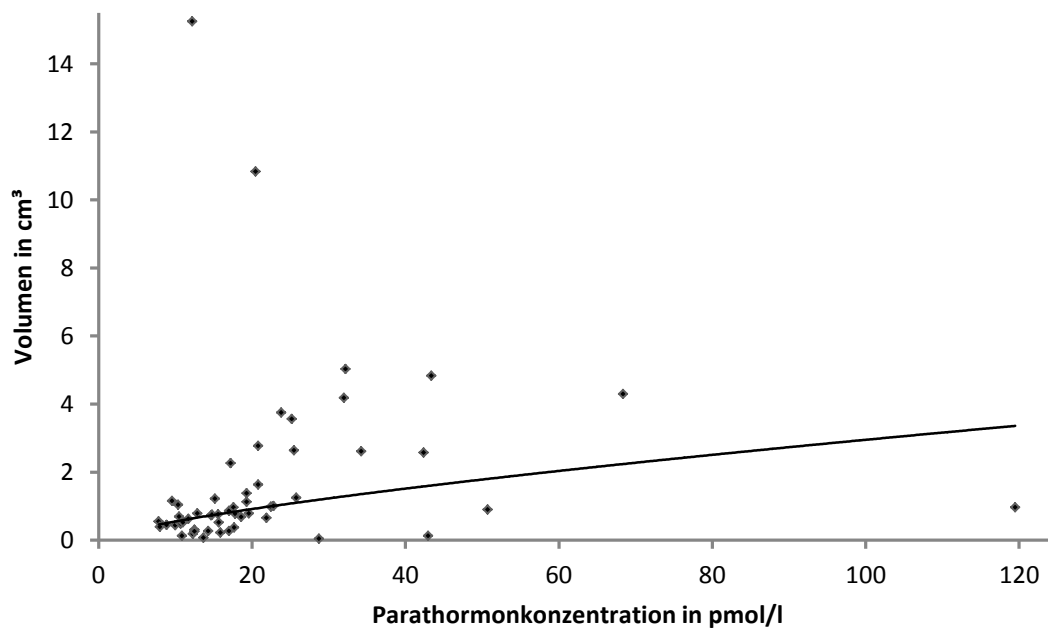


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Parathormonkonzentration und Adenomvolumen nach Rücktransformation
 Rauten: Wertepaare für Volumen und Parathormonkonzentration; durchgezogene Linie: rücktransformierte Regressionsfunktion.

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen Parathormonkonzentration und Adenomvolumen gibt, der sich mithilfe einer Potenzfunktion beschreiben lässt. Trotz der signifikanten Korrelation der Werte besteht eine beträchtliche Variabilität der Adenomvolumina, die nur zu einem kleinen Teil durch die Parathormonkonzentration erklärbar ist.

3.5.6 Dorsal der Schilddrüse gelegene Adenome sind schlechter zu erkennen als solche, die kranial oder kaudal der Schilddrüse lokalisiert sind.

In Tabelle 31 werden die sonographisch ermittelte Lage des Adenoms in Bezug zur Schilddrüse und der szintigraphische Befund einander gegenübergestellt.

Tabelle 31: Sonographisch ermittelte Lage und szintigraphischer Befund

	un-/sicher negativ	un-/sicher positiv
kranial oder kaudal (n = 11)	2	9
dorsal (n = 34)	13	21

Von insgesamt elf ober- oder unterhalb der Schilddrüse gelegenen Adenomen wurden neun erkannt. Dies ergibt eine Quote von 82 %. Die dorsal der Schilddrüse gelegenen Adenome wurden nur zu 62 % erkannt. Dies spricht zwar für die schlechtere Erkennbarkeit von dorsal der Schilddrüse lokalisierten Nebenschilddrüsenadenomen, jedoch liefert der exakte Test nach Fisher für diesen Zusammenhang kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,288$).

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 164 Nebenschilddrüsenzintigraphien von 161 unterschiedlichen Patienten unter Einsatz eines auf Maximum-likelihood expectation maximization basierenden Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung (Prinzip der iterativen Dekonvolution) rechnergestützt nachbearbeitet. Es wurde untersucht, ob auf den nachbearbeiteten Szintigraphien häufiger ein Nebenschilddrüsenadenom zu erkennen ist, ob die Nachbearbeitung den Bildkontrast verändert und ob durch die Nachbearbeitung die Sensitivität der SPECT erreicht wird. Außerdem wurden Daten aus den Patientenakten erhoben, um drei weitere vor Studienbeginn postulierte Hypothesen zu überprüfen, die nicht in Zusammenhang mit der Nachbearbeitung stehen (vgl. Kapitel 1.3.2).

Durch Algorithmen zur Auflösungsrückgewinnung kann der Auflösungsverlust kompensiert werden, der durch den Abstand zwischen Detektor und untersuchtem Objekt hervorgerufen wird (vgl. Kapitel 2.8.1). Sie erreichen dies, indem sie ein Modell der Abbildungseigenschaften des Kamerasystems, welche hauptsächlich durch die Abmessungen der Kollimatorbohrungen bestimmt werden, in den Rekonstruktionsprozess einbeziehen (DePuey 2013).

Es liegt bisher keine Studie vor, in der die Nachbearbeitung *planarer* Nebenschilddrüsenzintigraphien mithilfe eines iterativen Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung untersucht wurde. Berichte über die Verwendung von Algorithmen zur Auflösungsrückgewinnung liegen u. a. für die Nebenschilddrüsen- und Myokard-SPECT sowie für die planare Knochenszintigraphie vor. Nachfolgend wird auf die Ergebnisse einiger dieser Studien eingegangen.

4.1 Algorithmen zur Auflösungsrückgewinnung

Bar *et al.* (2012) untersuchten Nebenschilddrüsen-SPECT von 90 Patienten, die außer mit dem Standardprotokoll der betreffenden Abteilung zusätzlich noch mit halbierte Aufnahmezeit durchgeführt worden waren. Zur Rekonstruktion der letzteren wurde der Algorithmus Evolution[®] (GE Healthcare Technologies, Milwaukee, Wisconsin, USA) verwendet, der auf der Methode der Ordered-subset expectation maximization (OSEM)

basiert und zudem das Merkmal der Auflösungsrückgewinnung aufweist. Die OSEM ist eine neuere Entwicklung, die von der Maximum-likelihood expectation maximization (MLEM) abgeleitet ist, die bei dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Algorithmus eingesetzt wurde, jedoch weniger Rechenzeit erfordert. Bei der OSEM werden die Daten in Untergruppen aufgeteilt, wodurch eine Beschleunigung erreicht wird (DePuey 2013).

Für das Standardprotokoll verwendeten Bar *et al.* einen OSEM-Algorithmus ohne Auflösungsrückgewinnung. Alle Aufnahmen wurden von zwei erfahrenen Untersuchern im Konsens hinsichtlich der Erkennbarkeit eines Nebenschilddrüsenadenoms und der allgemeinen Bildqualität jeweils auf einer dreistufigen Skala bewertet. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bewertungen der beiden Rekonstruktionsarten festgestellt werden. Die Autoren schlossen daraus, dass das standardmäßig verwendete Vollzeitprotokoll und das Halbzeitprotokoll mit Auflösungsrückgewinnung austauschbar seien.

Ein vergleichbares Ergebnis publizierten Valenta *et al.* (2010) bezüglich der myokardialen Perfusions-SPECT und des Algorithmus Evolution for Cardiac[®] (GE Healthcare Technologies, Milwaukee, Wisconsin, USA), der ebenfalls auf OSEM basiert und Auflösungsrückgewinnung beinhaltet. Sie stellten fest, dass bei Verwendung dieses Algorithmus die Aufnahmezeit im Vergleich zu einer OSEM-Rekonstruktion ohne Auflösungsrückgewinnung halbiert werden kann, ohne dass die Bildqualität beeinträchtigt wird.

Diese Beispiele zeigen, dass Algorithmen zur Auflösungsrückgewinnung bereits mit Erfolg in der tomographischen Bildgebung von Herz und Nebenschilddrüsen eingesetzt wurden. Die erzielte Verbesserung von Kontrast, Rauschen und Auflösung ermöglicht es, die Aufnahmezeit oder alternativ die applizierte Aktivität zu halbieren, ohne dass dies zu Einbußen in der Bildqualität führt. Algorithmen zur Auflösungsrückgewinnung bieten somit das Potenzial, entweder den Untersuchungsablauf durch die kürzere Aufnahmezeit für die Patienten angenehmer zu gestalten und gleichzeitig den Patientendurchsatz pro Gammakamera zu erhöhen, oder die Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu verringern.

Demgegenüber ist es das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie, durch Einsatz eines Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung bei gleichbleibender applizierter Aktivität und Untersuchungsdauer eine Verbesserung der Bildqualität zu erzielen.

4.2 Hauptergebnisse

Im für die vorliegende Studie untersuchten Patientenkollektiv fanden sich 64 Fälle eines histologisch bestätigten Nebenschilddrüsenadenoms, acht Fälle einer histologisch bestätigten Nebenschilddrüsenhyperplasie und eine Patientin mit Nachweis eines Nebenschilddrüsenkarzinoms. Bei 91 Patienten war keine endgültige Aussage über das Vorhandensein einer Pathologie möglich, da keine Operation durchgeführt wurde oder kein Histologiebefund verfügbar war.

Die höchste Aussagekraft besitzen die Ergebnisse jener Patienten, bei denen sich das Vorliegen einer Nebenschilddrüsenpathologie histologisch bestätigte, da nur in diesen Fällen eine Validierung möglich ist. Im Mittelpunkt der Diskussion sollen daher die in der Gruppe 1 (Patienten mit histologisch gesichertem Nebenschilddrüsenadenom) erzielten Ergebnisse stehen. Diesbezüglich erbrachte die vorliegende Studie nachfolgend aufgeführte Hauptergebnisse.

1. Bei der Auswertung der nachbearbeiteten Szintigramme zeigte sich, dass die Anzahl adenomverdächtiger Befunde durch die Nachbearbeitung ansteigt. Unter ausschließlicher Berücksichtigung von „sicher positiv“ beurteilten Befunden konnte eine signifikante Zunahme nachgewiesen werden. Wenn auch die „unsicher positiv“ bewerteten Befunde gezählt wurden, erreichte die Zunahme nur in den Spätaufnahmen statistische Signifikanz.
2. Der Bildkontrast nahm durch die Nachbearbeitung in signifikanter Weise zu. Die drei untersuchten Kontrastverhältnisse erhöhten sich um 8 % bis 24 %.
3. Zwischen der Sensitivität der unbearbeiteten planaren Szintigraphie und der SPECT bestand ein signifikanter Unterschied. Aufgrund sich überschneidender Konfidenzintervalle war ein solcher weder zwischen der unbearbeiteten und nachbearbeiteten planaren Szintigraphie noch zwischen der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie und der SPECT festzustellen. Einerseits ist damit

nachgewiesen, dass die SPECT der unbearbeiteten planaren Szintigraphie überlegen ist, andererseits kann eine Überlegenheit der SPECT über die nachbearbeitete planare Szintigraphie nicht nachgewiesen werden. Aus statistischer Sicht scheint es möglich, dass durch die Nachbearbeitung die Sensitivität der SPECT erreicht wird, wie es in Hypothese 3 postuliert wurde. Gesichert ist dies jedoch nicht, da sich der statistische Nachweis einer Überlegenheit der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie über die unbearbeitete Szintigraphie ebenfalls nicht führen ließ.

4. Es konnte gezeigt werden, dass zwischen dem Kontrast des Herdbefundes zum Bildhintergrund und dem Adenomvolumen, welches aus den Abmessungen der Operationspräparate errechnet wurde, eine statistisch signifikante mittlere Korrelation besteht.
5. Mithilfe eines linearen Regressionsmodells konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel von Parathormon und dem errechneten Adenomvolumen gefunden werden. Jedoch erklärt das Modell die große Variationsbreite des Volumens nur zu einem kleinen Teil.
6. Nebenschilddrüsenadenome, die dorsal der Schilddrüse lokalisiert waren, wurden zu einem geringeren Teil erkannt, als solche, die sich kranial oder kaudal der Schilddrüsenlappen befanden. Eine statistische Signifikanz des Unterschiedes konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Diese Hauptergebnisse werden in den nachfolgenden Abschnitten diskutiert.

4.2.1 Verbesserte Erkennbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen

Zur Kategorisierung der adenomverdächtigen Befunde wurde in der vorliegenden Studie eine vierstufige Skala verwendet, die neben der grundsätzlichen Einstufung (positiv oder negativ) auch die Bewertungssicherheit berücksichtigte (sicher oder unsicher). Es zeigte sich, dass auf den nachbearbeiteten Szintigrammen häufiger ein Nebenschilddrüsenadenom erkannt wurde. Die Anzahl als „sicher positiv“ eingestufte Adenombefunde stieg von 33 auf 40 (+21 %), wobei es sich um eine statistisch signifikante Zunahme handelte. Überwiegend war diese darauf zurückzuführen, dass

Befunde, die vor der Nachbearbeitung als „unsicher positiv“ bewertet worden waren, durch die Nachbearbeitung an Sicherheit gewannen.

Bei ausschließlicher Differenzierung zwischen positiven und negativen Befunden (ohne Berücksichtigung der Bewertungssicherheit) war der Zuwachs an positiven Befunden geringer (+17 %) und erreichte keine statistische Signifikanz. Nicht alle der zusätzlich erkannten Befunde entsprachen jedoch tatsächlich einem Nebenschilddrüsenadenom. Wenn Schilddrüsenknoten und solche Befunde, für die sich kein morphologisches Korrelat fand, unberücksichtigt bleiben, ergibt sich ein Zuwachs von 12 %.

Diese Zahlen legen nahe, dass der für die Nachbearbeitung verwendete Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung eine verbesserte Abgrenzbarkeit von Herdbefunden ermöglicht. Die Nachbearbeitung bewirkt vor allem, dass ursprünglich mittelmäßig erkennbare Herde deutlicher hervortreten und mit einer größeren Sicherheit bewertet werden. Möglicherweise führt sie auch dazu, dass zuvor unerkannte Läsionen überhaupt als solche identifiziert werden können. Die Verbesserung der Bildqualität ist dabei am wahrscheinlichsten auf eine mit der Auflösungsrückgewinnung einhergehende Erhöhung des Bildkontrasts zurückzuführen. Im Idealfall werden hierbei vorbestehende Anreicherungen verstärkt, während die umgebenden Bereiche niedrigerer Aktivität unverändert bleiben. In der Folge überschreitet die Anreicherung jene Schwelle, die für den Auswerter die Grenze der Erkennbarkeit darstellt.

Wie bereits erwähnt, fand sich in der Literatur keine Studie über den Einsatz eines Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung in der planaren Nebenschilddrüsen-szintigraphie. Eine solche Studie liegt lediglich für die planare Knochenszintigraphie vor. Grüning *et al.* (2012) verglichen darin die kommerziell erhältlichen Algorithmen HiScan[®] (Scivis GmbH, Göttingen, Deutschland) und Xact.bone[®] (Ultraspect Ltd., Raanana, Israel). Die Ganzkörperszintigramme von 33 Patienten wurden mit beiden Algorithmen nachbearbeitet und von zwei erfahrenen Untersuchern hinsichtlich der Dignität des szintigraphischen Gesamtbefundes und der einzelnen Läsionen bewertet. Die Anzahl als maligne eingestufte Läsionen erhöhte sich im Vergleich zu den unbearbeiteten Aufnahmen um 25 % bis 38 %, wobei beide Untersucher mit dem Algorithmus HiScan[®] die höchste Zunahme erzielten.

Die von Grüning *et al.* publizierten Zuwachsraten an erkannten Herdbefunden liegen somit über jenen der vorliegenden Studie. Bei diesem Vergleich ist jedoch zu berücksichtigen, dass maligne Knochenläsionen typischerweise ein multiples Auftreten zeigen, während Nebenschilddrüsenadenome fast immer singuläre Tumoren sind. Somit ist bei Nebenschilddrüsenzintigraphien die Zahl potenziell erkennbarer Befunde in der Regel auf einen einzigen pro Szintigramm beschränkt. Demgegenüber kann ein einzelnes Knochenszintigramm eine Vielzahl potenziell erkennbarer Herde aufweisen. Beispielsweise betrug in der Studie von Grüning *et al.* die Gesamtzahl maligner Läsionen – abhängig vom Untersucher – zwischen 60 und 90, die sich auf sechs bis zehn als maligne eingestufte Szintigraphien verteilten. Daraus folgt, dass jede dieser Szintigraphien durchschnittlich etwa zehn Läsionen aufwies. Somit bieten Knochenszintigraphien ein bedeutend größeres Potenzial für die Erkennung zusätzlicher Herde als Nebenschilddrüsenzintigraphien, wodurch auch die Zahl tatsächlich erkannter Läsionen ansteigt. Außerdem nahmen Grüning *et al.* eine Befundvalidierung nur für einen Teil ihres Patientenkollektivs vor. Es ist deshalb nicht gesichert, dass es sich bei allen von ihnen identifizierten malignen Läsionen tatsächlich um solche gehandelt hat. Demgegenüber ist in der eigenen Studie bei allen Patienten der Gruppe 1, anhand derer die oben genannten Zuwachsraten berechnet wurden, das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms histologisch gesichert.

Die genannten Gründe erklären zumindest einen Teil der Differenz zu den von Grüning *et al.* ermittelten höheren Erkennungsraten. Insgesamt erscheint es durchaus möglich, dass zwischen der Leistungsfähigkeit des in der Tübinger Abteilung für Nuklearmedizin entwickelten Algorithmus, der in dieser Studie untersucht wurde, und den von Grüning *et al.* untersuchten kommerziell vertriebenen Algorithmen kein wesentlicher Unterschied besteht. Um eine sichere Aussage treffen zu können, wären jedoch weitere Studien notwendig, in denen ein direkter Vergleich der entsprechenden Algorithmen bei der Diagnostik derselben Pathologie vorgenommen wird.

Fehllokalisationen

Die Verstärkung der Darstellung von Aktivitätsanreicherungen, wie sie durch den Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung vorgenommen wird, könnte grundsätzlich auch bewirken, dass vermehrt unerwünschte Artefakte entstehen. Tatsächlich

entsprachen nicht alle nach Anwendung des Nachbearbeitungsalgorithmus erkannten Herdbefunde einem Nebenschilddrüsenadenom. Es handelte sich hierbei um drei Fälle, bei denen der szintigraphisch erkannte Herd kontralateral zum histologisch nachgewiesenen Adenom lag⁷. Alle drei Herde wurden als „unsicher positiv“ bewertet.

In einem Fall konnte ein Schilddrüsenknoten als Ursache des positiven Szintigraphiebefundes festgestellt werden. Auch wenn es sich somit nicht um ein Adenom handelte, liegt trotzdem ein positiver Effekt des Nachbearbeitungsalgorithmus vor, da dieser Knoten vor der Nachbearbeitung überhaupt nicht erkannt worden war. Ein Nachteil durch die szintigraphische Erkennung zusätzlicher Schilddrüsenknoten und deren Einstufung als adenomverdächtige Befunde ist in der Praxis nicht anzunehmen. Solche Befunde können klinisch mithilfe der Sonographie als Schilddrüsenknoten identifiziert werden, da diese Untersuchung standardmäßig als Ergänzung zur Nebenschilddrüsenzintigraphie durchgeführt wird.

In den verbleibenden zwei Fällen konnte an der Stelle des szintigraphischen Herdbefundes kein sonographisches Korrelat festgestellt werden. Bei einem dieser Patienten wurde der vermeintliche Herd bereits in den unbearbeiteten Aufnahmen festgestellt, sodass ebenfalls kein negativer Effekt der Nachbearbeitung anzunehmen ist. Der andere Herd, der keinem realen Befund entsprach, trat erst nach der Nachbearbeitung auf und könnte somit als durch den Algorithmus hervorgerufenes Artefakt angesehen werden. Die Anzahl der zusätzlich erkannten, auf der korrekten Seite lokalisierten Adenombefunde beträgt sieben (bei Auswertung gemäß Variante 2, vgl. Kapitel 3.2.2) und überwiegt somit deutlich. Zusammenfassend scheint das Risiko der Entstehung von Bildartefakten kleiner als der mögliche Zugewinn in der Erkennung tatsächlich vorhandener Adenome, sodass hieraus kein Argument gegen den Einsatz des Nachbearbeitungsalgorithmus abgeleitet werden kann. Zur genauen Quantifizierung der positiven und negativen Effekte wäre jedoch die Durchführung weiterer Studien mit größeren Fallzahlen wünschenswert.

⁷ Das Vorliegen eines zweiten Adenoms ist äußerst unwahrscheinlich, da sich die Parathormonwerte der betreffenden Patienten postoperativ normalisierten.

4.2.2 Kontrasterhöhung durch die Nachbearbeitung

Die Untersuchung des Einflusses der Nachbearbeitung auf den Bildkontrast zeigte eine signifikante Erhöhung der drei Kontrastverhältnisse „Herd zu Hintergrund“, „Herd zu Schilddrüse“ und „Schilddrüse zu Hintergrund“. Am meisten erhöhte sich der Kontrast zwischen Herd und Hintergrund, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen Früh- und Spätaufnahmen bestand. Beim Verhältnis „Herd zu Schilddrüse“ stieg der Kontrast stärker in den Spät- als in den Frühaufnahmen. Beim Kontrastverhältnis „Schilddrüse zu Hintergrund“ war es umgekehrt.

Zur Erklärung der unterschiedlichen Kontrastzunahme im Fall der Verhältnisse „Herd zu Schilddrüse“ und „Schilddrüse zu Hintergrund“ müssen die zugrunde liegenden Aktivitätsmittelwerte betrachtet werden, aus denen sich der Kontrast berechnet. Hierbei zeigt sich, dass durch die Nachbearbeitung die höchsten Aktivitätswerte, wie sie im Bereich des Herdes auftreten, am meisten verstärkt werden. Die niedrige Hintergrundaktivität ändert sich dagegen nur minimal. In den Frühaufnahmen ist die von der Schilddrüse ausgehende Aktivität ebenfalls hoch und wird durch die Nachbearbeitung deutlich verstärkt. Der Kontrast zwischen Herd und Schilddrüse nimmt folglich nur in geringem Maß zu, während der Kontrast zwischen Schilddrüse und Hintergrund stärker ansteigt.

In den Spätaufnahmen ist die Aktivität aus den Schilddrüsenlappen zu einem großen Teil ausgewaschen, wobei adenomverdächtige Herde oftmals eine Aktivitätsretention zeigen. Gerade dieses Phänomen ist ein wichtiger Bestandteil des szintigraphischen Adenomnachweises. Aufgrund des Auswaschphänomens ist in den Spätaufnahmen die Aktivität der Schilddrüse gemessen am Aktivitätsmaximum der betreffenden Szintigraphie geringer als in den Frühaufnahmen. Deshalb nimmt die Schilddrüsenaktivität durch die Nachbearbeitung weniger stark zu als in den Frühaufnahmen. Im Zusammenhang mit der in Früh- und Spätaufnahmen annähernd identischen Verstärkung des Herdes ergibt sich hieraus die stärkere Erhöhung des Kontrasts zwischen Herd und Schilddrüse in den Spätaufnahmen.

Zur Frage der Kontrastveränderung von Nebenschilddrüsenzintigraphien durch Anwendung eines Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung ist in der Literatur lediglich eine Studie von Aldridge *et al.* (2013) zu finden. In dieser wurde ein

gemischtes Kollektiv von zehn Nebenschilddrüsen-SPECT und 20 Knochen-SPECT vergleichend mit gefilterter Rückprojektion (FBP), einem OSEM-Algorithmus ohne Auflösungsrückgewinnung, aber mit Schwächungskorrektur und einem OSEM-Algorithmus mit Auflösungsrückgewinnung (Evolution for Bone[®], GE Healthcare Technologies, Milwaukee, Wisconsin, USA) rekonstruiert. Aus jeder Szintigraphie wurde ein repräsentativ ausgewählter Schnitt hinsichtlich Auflösung, Rauschen und Kontrast bewertet, wobei als Referenz die gefilterte Rückprojektion diente. Es wurde eine fünfstufige, semiquantitative Skala (-2 bis +2) verwendet, wobei die Bewertung ‚0‘ bedeutete, dass kein Unterschied zur FBP bestand. Die mit Auflösungsrückgewinnung rekonstruierten Schnitte erhielten in allen drei untersuchten Eigenschaften die beste Bewertung. Hinsichtlich des Bildkontrasts betrug diese -0,10 für die gefilterte Rückprojektion, -0,19 für konventionelle OSEM und +0,53 für OSEM mit Auflösungsrückgewinnung.

Somit zeigte auch die Studie von Aldridge *et al.*, dass die Verwendung eines Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung eine signifikante Verbesserung des Bildkontrasts ermöglicht. Jedoch ist kein direkter Vergleich mit der eigenen Studie möglich, da unterschiedliche Bewertungsskalen verwendet wurden. Ein weiterer Unterschied ist, dass sich bei Aldridge *et al.* keine Veränderung der klinischen Beurteilung durch die Auflösungsrückgewinnung ergab, sondern nur eine leichte Verbesserung der Bewertungssicherheit. Dies kann möglicherweise mit der fehlenden Verblindung erklärt werden. In der vorliegenden Studie wurden unbearbeitete und nachbearbeitete Szintigramme in separaten Durchgängen beurteilt, wobei die Bewertung der nachbearbeiteten Szintigraphien ohne Kenntnis der Bewertung der unbearbeiteten Szintigraphien erfolgte. Im Unterschied dazu wurden in der Studie von Aldridge *et al.* den Auswertern die Szintigramme paarweise zusammen mit der konventionellen Rekonstruktion gezeigt und die Entscheidung, ob die alternative Rekonstruktion zu einer anderen Beurteilung führte, oblag ihnen selbst. Die Bewertung selbst wurde nicht erfasst. Ebenso wenig wurde eine Validierung vorgenommen. Auch wenn die Ergebnisse von Aldridge *et al.* eine geringere Veränderung durch die Auflösungsrückgewinnung ergaben, so stehen sie nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

4.2.3 Sensitivität der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie und der SPECT

In der vorliegenden Studie ergab sich für die unbearbeitete planare Szintigraphie eine Sensitivität von 65 % für die Erkennung von Nebenschilddrüsenadenomen. Vergleichbare Studien ermittelten Werte von 60 % (Lorberboym *et al.* 2003), 62 % (Slater & Gleeson 2005) und 85 % (Noda *et al.* 2014). Die SPECT erreichte in der eigenen Studie eine Sensitivität von 89 %. In vergleichbaren Studien werden für die SPECT Werte von 73 % (Slater & Gleeson 2005) und 96 % (Civelek *et al.* 2002) angegeben. Somit bewegt sich die in der vorliegenden Studie ermittelte Sensitivität sowohl der planaren Szintigraphie als auch der SPECT in der Spannweite der von anderen Forschern publizierten Daten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Werte, die anhand einer Stichprobe berechnet werden, zufallsbedingten Schwankungen unterliegen und um den realen Wert der Grundgesamtheit streuen. Für die Abschätzung des wahren Wertes kann die Angabe von Konfidenzintervallen hilfreich sein. In den angeführten Studien wurde darauf jedoch verzichtet.

In der vorliegenden Studie lag die Sensitivität der nachbearbeiteten Aufnahmen bei 76 %. Abbildung 12 verdeutlicht, dass sich das Konfidenzintervall der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie sowohl mit jenem der unbearbeiteten Aufnahmen als auch mit jenem der SPECT überschneidet. Keine Überschneidung gab es dagegen zwischen dem Konfidenzintervall für die Sensitivität der unbearbeiteten planaren Szintigraphie und demjenigen für die SPECT. Somit bestätigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen SPECT und unbearbeiteter planarer Szintigraphie, was in Hypothese 3 implizit postuliert wurde.

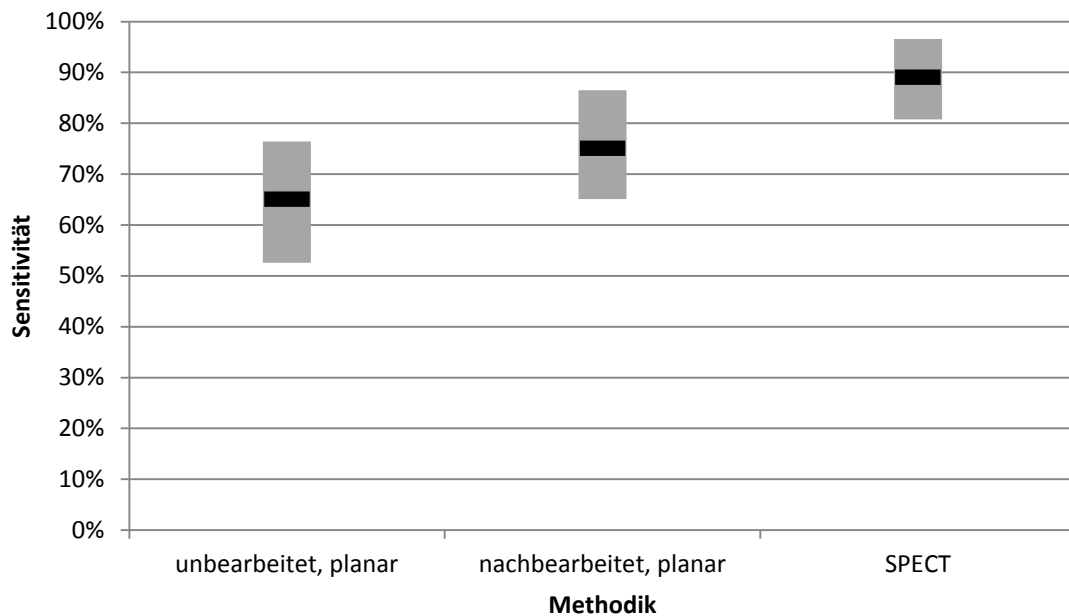


Abbildung 12: Stichprobensensitivität (schwarzer Querstrich) und dazugehöriges Konfidenzintervall (grauer Balken) der untersuchten Methoden im Vergleich

Die Überlegenheit der SPECT über die planare Szintigraphie wurde in Bezug auf die Zweiphasentechnik mit ^{99m}Tc -MIBI auch von Slater und Gleeson (2005) nachgewiesen. Sie lässt sich dadurch erklären, dass die SPECT eine überlagerungsfreie Darstellung bietet und im Gegensatz zur planaren Szintigraphie eine Tiefeninformation beinhaltet. So können Schilddrüsenknoten von Nebenschilddrüsenadenomen abgegrenzt werden und insbesondere auch hinter der Schilddrüse liegende Adenome sicher erkannt werden. Diese Vorteile der SPECT werden durch die Verwendung eines Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung nicht aufgewogen. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt wurde, erhöht ein solcher Algorithmus zwar den Bildkontrast und führt dadurch zu einer verbesserten Erkennbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen, allerdings fehlt weiterhin die Tiefeninformation, die nur eine dreidimensionale Darstellung bieten kann, wie sie durch SPECT ermöglicht wird.

Aufgrund der Überschneidung der Konfidenzintervalle lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen unbearbeiteter und nachbearbeiteter planarer Szintigraphie nachweisen. Dies bedeutet, dass eine Verbesserung der Sensitivität durch die Nachbearbeitung statistisch nicht gesichert ist. Andererseits überschneiden sich auch die Konfidenzintervalle der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie und der SPECT. Damit

ist ein Unterschied zwischen nachbearbeiteter planarer Szintigraphie und SPECT statistisch ebenfalls nicht gesichert, sodass es nicht ausgeschlossen scheint, dass durch die Nachbearbeitung die Sensitivität der SPECT erreicht wird. Eine dritte Möglichkeit ist, dass der wahre Wert für die Sensitivität der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie genau zwischen den Konfidenzintervallen der unbearbeiteten planaren Szintigraphie und der SPECT liegt (d. h. im Bereich von 76 % bis 81 %). Bemerkenswerterweise liegen die in der Stichprobe gemessenen Sensitivitätswerte der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie in diesem Intervall bzw. auf dessen Grenze. In diesem Fall wäre erwiesen, dass die Nachbearbeitung lediglich zu einer Annäherung an die Sensitivität der SPECT führt, ohne dass diese erreicht wird.

Da sich diese drei Möglichkeiten gegenseitig ausschließen, kann nur eine davon zutreffen. Anhand der Daten der vorliegenden Studie ist bei Verwendung des festgelegten Signifikanzniveaus von 5 % (vgl. Kapitel 2.15) jedoch keine Entscheidung möglich. Hierbei ist anzumerken, dass die resultierenden Konfidenzintervalle etwa 20 Prozentpunkte breit sind. Dies erschwert einerseits den statistischen Nachweis eines Unterschiedes zwischen unbearbeiteten und nachbearbeiteten planaren Szintigraphien und begünstigt andererseits, dass ein solcher zwischen nachbearbeiteter planarer Szintigraphie und SPECT gerade nicht nachzuweisen ist.

Der dritten Möglichkeit kommt aufgrund folgender Erwägungen eine hohe Plausibilität zu.

- Wie in dieser Studie gezeigt wurde, führt die Nachbearbeitung zu einer signifikanten Kontrastzunahme. Dies sollte die Erkennung von Adenomen erleichtern.
- Die Anzahl positiver Befunde stieg in der untersuchten Stichprobe durch die Nachbearbeitung stets an und nahm niemals ab, auch wenn die Zunahme nur bei Zählung ausschließlich der sicher positiven Bewertungen statistisch signifikant war.
- Die SPECT liefert eine überlagerungsfreie Darstellung, wozu die planare Szintigraphie nicht in der Lage ist. Durch die fehlende Überschneidung der dazugehörigen Konfidenzintervalle ist außerdem nachgewiesen, dass die

Sensitivität der SPECT signifikant höher ist als die der unbearbeiteten planaren Szintigraphie.

Der Vergleich der Konfidenzintervalle lässt – wie erwähnt – keine eindeutigen Schlüsse zu. Die gefundenen Ergebnisse sind jedoch vereinbar mit der Vermutung, dass die Sensitivität der planaren Szintigraphie durch die Nachbearbeitung ansteigt, ohne dass die Sensitivität der SPECT erreicht wird. Zur sicheren Klärung dieser Frage wären jedoch weitere Studien mit größerem Stichprobenumfang erforderlich.

Die Überlegenheit der Nebenschilddrüsen-SPECT über die unbearbeitete planare Szintigraphie konnte bestätigt werden.

4.2.4 Zusammenhang zwischen Kontrast und Adenomvolumen

In dieser Studie zeigte sich eine mäßige Korrelation zwischen Kontrast und Volumen von Nebenschilddrüsenadenomen. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug $r = 0,394$ für die Frühaufnahmen und $r = 0,377$ für die Spätaufnahmen. Zur Quantifizierung des Kontrasts wurde hierbei das Verhältnis von mittlerer Herdaktivität (ROI_{Herd}) zur mittleren Hintergrundaktivität (ROI_{EXT}) herangezogen. Erstere repräsentiert die Menge des im Adenom befindlichen Tracers und letztere die Menge des Tracers in Blut und Muskulatur. Der so errechnete Kontrast wird einerseits durch den Uptake und andererseits durch das Auswaschverhalten beider Strukturen beeinflusst. Die gefundene Korrelation lässt sich dadurch erklären, dass ein Adenom mit größerem Volumen aus einer größeren Anzahl von Zellen besteht, wobei der Gesamtuptake die Summe des Uptakes der Einzelzellen darstellt. Das Ergebnis ist vergleichbar mit jenem einer früheren Studie, in der für die Spätaufnahmen ein Wert von $r = 0,40$ errechnet wurde (Melloul *et al.* 2001).

Das lediglich mittlere Ausmaß der Korrelation deutet darauf hin, dass der Uptake eines Nebenschilddrüsenadenoms, aus dem sich der Mittelwert der Herdaktivität ableitet, nicht nur vom Volumen bzw. der Zellzahl abhängt, sondern noch von weiteren Faktoren beeinflusst wird. Hierzu werden in der Literatur der Anteil oxyphiler Zellen und die metabolische Aktivität genannt. Melloul *et al.* (2001) fanden eine mittlere Korrelation ($r = 0,49$) zwischen dem Herdkontrast und dem Anteil oxyphiler Zellen von

Nebenschilddrüsenadenomen. Auch in einer Studie von Carpentier *et al.* (1998) zeigte sich eine Assoziation zwischen positivem Uptake von ^{99m}Tc -MIBI und dem Anteil oxyphiler Zellen. Es handelt sich jedoch nicht um eine strikte Beziehung, da in beiden Studien auch einzelne Fälle von hohem Uptake bei geringem Anteil oxyphiler Zellen und umgekehrt auftraten. Die Assoziation zwischen Uptake von ^{99m}Tc -MIBI und dem Anteil oxyphiler Zellen wird auf deren hohen Gehalt an Mitochondrien zurückgeführt. So zeigten Hetrakul *et al.* (2001) an isolierten Zellen adenomatöser und hyperplastischer Nebenschilddrüsen, dass 92 % des Uptakes von ^{99m}Tc -MIBI in den Mitochondrien stattfand. Darüber hinaus stellten Elgazzar *et al.* (2017) eine Korrelation zwischen Herdkontrast und Gehalt an Mitochondrien fest. Bezüglich der metabolischen Aktivität wurde ebenfalls von einer mittleren Korrelation des Herdkontrasts sowohl mit dem Serum-Parathormon ($r = 0,33$) als auch mit dem Kalziumspiegel ($r = 0,44$) berichtet (Melloul *et al.* 2001). In der Studie von Elgazzar *et al.* (2017) ergab sich jedoch keine solche Korrelation.

Neben diesen biologischen Faktoren ist auch der Einfluss messtechnischer Aspekte auf den Kontrast zu berücksichtigen. Hierbei spielen das Auflösungsvermögen des Abbildungssystems und die Größe des abzubildenden Objekts eine Rolle. Objekte, die kleiner als das Auflösungsvermögen des Abbildungssystems sind, werden aufgrund des Partialvolumeneffekts mit einem geringeren als dem tatsächlichen Kontrast dargestellt. Es wird davon ausgegangen, dass die Auflösungsgrenze einer Gammakamera unter realen Bedingungen bei 10 bis 20 mm liegt, sodass sich der Partialvolumeneffekt bei einem nicht geringen Teil aller Nebenschilddrüsenadenome auswirken dürfte. Beispielsweise hatten 44 % der für diese Studie erfassten Nebenschilddrüsenadenome eine Länge von 15 mm oder weniger.

Weitere Störfaktoren, die sich auf die detektierte Aktivität und damit auf den berechneten Kontrast auswirken können, sind Artefakte durch willkürliche oder unwillkürliche (Atmung, Pulsation) Bewegungen des Patienten und der statistische Fehler der Messungen, auf denen das Szintigramm basiert. Auch ein Einfluss der Lage des Adenoms ist anzunehmen, denn die von Adenomen in größerer Tiefe ausgehende Strahlung wird vom darüber liegenden Gewebe stärker geschwächt und gestreut als von jenen Adenomen, die näher an der Körperoberfläche lokalisiert sind. So könnten sich

zwei Adenome mit derselben Aktivitätsaufnahme mit einem unterschiedlichen Kontrast darstellen. Diese Annahme wird durch das Ergebnis von Ugur *et al.* (2004) gestützt, die intraoperativ das Verhältnis der Zählraten von bereits exzidierten Nebenschilddrüsenadenomen und dem verbliebenen Gewebe bestimmten und eine höhere Korrelation dieses Quotienten mit dem Volumen fanden ($r = 0,66$).

Schließlich wirken sich auch Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des Volumens negativ auf die Korrelation aus. Dieses wurde in der vorliegenden Studie unter der Annahme errechnet, dass Nebenschilddrüsen die Form eines Ellipsoids aufweisen (vgl. Kapitel 2.6). Dabei handelt es sich naturgemäß nur um eine Näherung.

Insgesamt betrachtet, scheint der Aufnahme von ^{99m}Tc -MIBI ein multifaktorielles Geschehen zugrunde zu liegen, ohne dass sich ein dominierender Faktor feststellen ließe. Wäre es messtechnisch möglich, den Kontrast exakt zu bestimmen, sollte sich ein stärkerer Zusammenhang mit dem Adenomvolumen ergeben, da sich ein Teil der diskutierten Störeinflüsse dann nicht auswirken würde. Die Annahme, dass das Volumen eines Nebenschilddrüsenadenoms einer der Faktoren für die Aufnahme von ^{99m}Tc -MIBI und damit für den Kontrast zwischen Herd und Hintergrund ist, wird durch das Ergebnis der vorliegenden Studie gestützt.

4.2.5 Zusammenhang zwischen Parathormonkonzentration und Adenomvolumen

Ausgehend von der Vermutung, dass eine größere Anzahl von Zellen in der Lage ist, eine größere Menge an Hormon zu sezernieren, wurde postuliert, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Volumen eines Adenoms und dem Plasmaspiegel von Parathormon gibt. Wenn sich ein solcher Zusammenhang nachweisen ließe, wäre es möglich, dass der Operateur aufgrund der präoperativen Laborwerte einen Anhaltspunkt für die Größe des zu entfernenden Nebenschilddrüsenadenoms erhält. In der vorliegenden Studie konnte nach logarithmischer Transformation der Parathormon- und Volumenwerte ein signifikantes ($p = 0,012$) lineares Modell für die Vorhersage des Adenomvolumens durch den Parathormonwert berechnet werden. Dieses lautet $y = 4,644 + 0,727x$. Das Modell kann etwa 12 % der Streuung der Volumenwerte durch die Parathormonkonzentration erklären.

Die meisten bislang zur Frage des Zusammenhanges zwischen Parathormonspiegel und Adenomvolumen durchgeführten Studien beschränkten sich auf die Berechnung eines Korrelationskoeffizienten. Überwiegend wurde ein signifikanter, schwacher bis mittelmäßiger Zusammenhang gefunden, wobei sich die Werte des Koeffizienten zwischen $r = 0,278$ und $r = 0,46$ bewegten (Bindlish *et al.* 2002, Kiyici *et al.* 2011, Kamani *et al.* 2013, Stern *et al.* 2017). Dagegen konnten Moretz *et al.* (2007) keine signifikante Korrelation feststellen.

Ein Modell zur Vorhersage des Adenomvolumens durch die Parathormonkonzentration mithilfe linearer Regression wurde lediglich von Locchi *et al.* (1997) berechnet. Die gefundene Gleichung für die logarithmierten Werte lautet $y = 2,3828 + 1,0424x$. Die Rücktransformation ergibt $y = 10,835 \times x^{1,0424}$. Der positive Zusammenhang zwischen Adenomvolumen und Parathormonkonzentration wird somit auch hier bestätigt. Da Locchi *et al.* für die Parathormonkonzentration die Einheit pg/ml benutzten, während die vorliegende Studie die Einheit pmol/l verwendet, wurde zur besseren Vergleichbarkeit aus den Daten der vorliegenden Studie auch eine Regressionsgleichung für die Einheit pg/ml berechnet. Sie lautet $y = 3,014 + 0,727x$ und weist somit eine geringere Steigung als die von Locchi *et al.* gefundene Gleichung auf. Dies bedeutet, dass das vorhergesagte Adenomvolumen bei höheren Parathormonwerten weniger stark ansteigt.

Ein Grund für den Unterschied in den beiden gefundenen Regressionsmodellen könnte die geringere Stichprobengröße der Studie von Locchi *et al.* sein, die 25 Patienten umfasste und außer Patienten mit Nebenschilddrüsenadenom auch solche mit hyperplastischen Nebenschilddrüsen einschloss. Sofern relevante Unterschiede in der Sekretionscharakteristik von Adenomen und Hyperplasien bestehen, könnte die fehlende Homogenität des Patientenkollektivs die Qualität der Regression negativ beeinflusst haben.

Eine weitere potenzielle Fehlerquelle liegt in der Genauigkeit der Volumenbestimmung der Nebenschilddrüsenadenome, die in beiden Studien anhand der Abmessungen der Exzidate vorgenommen wurde. Da Locchi *et al.* hierzu dieselbe Formel verwendeten, die auch in der vorliegenden Studie benutzt wurde (vgl. Kapitel 2.6), und von Saxe *et al.* (1987) gezeigt wurde, dass zwischen dem auf diese Weise errechneten und dem

mittels Wasserverdrängung gemessenen Volumen von Nebenschilddrüsenexzidaten eine sehr hohe Korrelation besteht ($r = 0,93$), ist ein methodenbedingter Unterschied nicht zu erwarten. Jedoch erfolgte die Vermessung der Exzidate nicht unter Studienbedingungen, sodass eine Verzerrung der Messwerte durch anhängende Gewebsreste oder vorherige Zerteilung der Exzidate nicht ausgeschlossen ist.

Trotz des nachgewiesenen positiven Zusammenhangs zwischen Parathormonspiegel und Adenomvolumen besteht im Einzelfall eine beträchtliche Variationsbreite des Volumens bei vergleichbarer Parathormonkonzentration (vgl. Abbildung 11). Darin kann ein weiterer Grund sowohl für die Differenz der Regressionsmodelle liegen als auch dafür, dass das in der vorliegenden Studie gefundene Regressionsmodell lediglich 12 % der Streuung der Volumenwerte erklärt. Dies schränkt die Aussagekraft der mathematischen Modellierung ein. Die Variabilität des Volumens könnte außer durch Ungenauigkeiten in der Volumenbestimmung auch dadurch bedingt sein, dass dieses nicht zwangsläufig mit der Menge an sekretorisch aktiven Zellen korrespondiert. Insbesondere große Nebenschilddrüsenadenome können Einblutungen, Zysten und Fibrosierungen aufweisen, die nicht sekretorisch wirksam sind (LiVolsi 1994). Außerdem können Unterschiede in der Sekretionskapazität der Zellen und dem Sollwert der Kalziumrezeptoren bestehen (Brown *et al.* 1979). Daher wird ein streng mathematischer Blick auf das Verhältnis zwischen Parathormonspiegel und Adenomvolumen der komplexen Wirklichkeit nicht gerecht (Hamidi *et al.* 2006).

Ferner finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass die Parathormonkonzentration bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus intraindividuell zum Teil erhebliche Schwankungen aufweist. Die Ergebnisse von Sinha *et al.* (1975) legen einen zirkadianen Rhythmus der Parathormonsekretion nahe. Bei den von Aydin *et al.* (2014) untersuchten Patienten erhöhte sich der Parathormonspiegel durchschnittlich um ein Drittel, als sie nach einstündigem Liegen in eine aufrechte Haltung gewechselt hatten. Somit könnten sowohl die Tageszeit als auch die Körperhaltung der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme das Ergebnis beeinflussen.

Insgesamt lassen die diskutierten Umstände vermuten, dass es nicht möglich ist, anhand einer gegebenen Parathormonkonzentration das Adenomvolumen mit einer für die Anwendung in der chirurgischen Praxis ausreichenden Genauigkeit vorherzusagen.

4.2.6 Zusammenhang zwischen der Lage des Nebenschilddrüsenadenoms in Relation zur Schilddrüse und der Erkennbarkeit

In der planaren Szintigraphie wurden etwa 62 % der dorsal der Schilddrüse gelegenen Nebenschilddrüsenadenome erkannt. Von den ober- oder unterhalb der Schilddrüse gelegenen Adenomen wurden hingegen 82 % erkannt. Nebenschilddrüsenadenome, die sich außerhalb der Schilddrüsenkontur abbilden, scheinen somit besser erkennbar zu sein, als solche, die dorsal der Schilddrüse gelegen sind. Dies ließe sich durch Abschwächungs- und Überlagerungseffekte erklären. Ein Adenom, das dorsal der Schilddrüse liegt, ist von einer dickeren Gewebsschicht überdeckt, was zu einer stärkeren Abschwächung der abgestrahlten Radioaktivität führt. Das darüber liegende Schilddrüsenengewebe reichert außerdem selbst Aktivität an, sodass in der planaren Szintigraphie dorsal der Schilddrüse gelegene Adenome bei vergleichbarer Aktivitätsaufnahme einen geringeren Kontrast zur Umgebung aufweisen, als Adenome, die sich außerhalb der Schilddrüsenkontur abbilden.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Hypothese hinsichtlich der schlechteren Erkennbarkeit von dorsal der Schilddrüse gelegenen Nebenschilddrüsenadenomen zutreffen könnte. Statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht ($p = 0,288$), sodass die gegenteilige Aussage der Nullhypothese nicht abgelehnt werden kann. Möglicherweise ist der Einfluss der Lage nicht groß genug, um statistische Signifikanz zu erreichen. Auch erschwert in der vorliegenden Studie die vergleichsweise kleine Anzahl ober- oder unterhalb der Schilddrüse gelegener Adenome (11 von 45) die statistische Nachweisbarkeit eines Unterschiedes. Für zukünftige Untersuchungen sollte daher eine größere Fallzahl angestrebt werden.

4.3 Interobserver-Übereinstimmung

Hinsichtlich der Übereinstimmung von Erst- und Zweituntersucher in der Gesamtbeurteilung der unbearbeiteten Szintigraphien ergab sich in der vorliegenden Studie für den Kappa-Koeffizienten nach Cohen ein Wert von $\kappa = 0,69$. Nach der von Landis und Koch (1977) vorgeschlagenen Einteilung entspricht dies einer „substanziellen Übereinstimmung“, was die zweithöchste Übereinstimmungsstufe darstellt.

Die Übereinstimmung beider Beurteiler bezüglich der unbearbeiteten Szintigraphien ist vergleichbar mit dem Ergebnis von Arveschoug *et al.* (2002). In jener Studie wurden planare Szintigraphien von 47 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus von zwei Untersuchern bewertet und ein Wert von $\kappa = 0,67$ für die Übereinstimmung der Befunde ermittelt. Im Unterschied zur eigenen Studie wurde allerdings neben einem Parallellochkollimator auch ein Pinhole-Kollimator verwendet.

Es kommen verschiedene Gründe dafür infrage, dass die Übereinstimmung in der eigenen Studie nicht höher ausfällt. Eine fehlende Übereinstimmung resultiert naturgemäß dann, wenn einer der Beobachter eine Läsion erkennt, der andere aber nicht. Hierbei können ein unterschiedlicher subjektiver Schwellenwert für die Einstufung eines Herdes als „positiv“ und ein unterschiedlicher Erfahrungsschatz der Beurteiler eine Rolle spielen. Durch die in der vorliegenden Studie angewandte Bewertungsstrategie, nach der Herde in Projektion auf die zentralen Anteile der Schilddrüsenlappen als Schilddrüsenknoten und nicht als Nebenschilddrüsenadenom angesehen werden, ergibt sich eine weitere Ursache für differierende Bewertungen. Wenn derselbe Herd zwar von beiden Beobachtern erkannt wurde, von einem jedoch „zentral“ und vom anderen „oben“ bzw. „unten“ lokalisiert wurde, ergibt sich daraus im ersten Fall eine negative und im zweiten Fall eine positive Bewertung hinsichtlich des Vorliegens eines Nebenschilddrüsenadenoms.

Die Nachbearbeitung war für Erst- und Zweituntersucher von unterschiedlichem Nutzen, denn beim Erstuntersucher nahm die Anzahl der sicher positiven Befunde durch die Nachbearbeitung stärker zu als beim Zweituntersucher. Dies könnte auf den abweichenden Erfahrungsstand beider Untersucher zurückzuführen sein. Es ist denkbar, dass die durch die Nachbearbeitung bewirkte Veränderung zu gering war, um sich auf die Beurteilung des erfahrenen Zweituntersuchers auszuwirken. Möglicherweise stufte der Zweituntersucher schwach erkennbare Befunde bereits vor der Nachbearbeitung als Adenome ein, während dies dem weniger erfahrenen Erstuntersucher erst bei den nachbearbeiteten Aufnahmen gelang.

Beim Erstuntersucher war sowohl die Anzahl der sicher negativen Befunde als auch die Zunahme der „sicher positiv“ bewerteten Befunde stets höher als beim Zweituntersucher. Dies ist möglicherweise Ausdruck einer unterschiedlichen

subjektiven Skala bei der Beurteilung adenomverdächtiger Befunde. Während die Schwelle, ab der der Erstuntersucher einen Befund *nicht* mehr als „sicher negativ“ einstufte, höher lag als beim Zweituntersucher, war der Erstuntersucher eher als der Zweituntersucher bereit, einen Befund als „sicher positiv“ zu beurteilen.

Aus den Bewertungen der nachbearbeiteten Aufnahmen resultiert ein Wert für den Kappa-Koeffizienten von $\kappa = 0,55$, was gegenüber den unbearbeiteten Aufnahmen ($\kappa = 0,69$) einen Rückgang darstellt. Die Nachbearbeitung hat somit die Übereinstimmung zwischen beiden Beurteilern nicht gefördert. Dazu tragen mehrere Gründe bei. Zwar erkannten beide Beurteiler durch die Nachbearbeitung häufiger ein Nebenschilddrüsenadenom, dabei handelte es sich jedoch nur zum Teil um dieselben Patienten. Wenn einer der Beurteiler in einem zuvor übereinstimmend als negativ eingestuften Szintigramm einen Herd erkennt, der andere jedoch nicht, nimmt die Übereinstimmung offensichtlich ab. Wenn beide Auswerter dagegen ein übereinstimmend als negativ beurteiltes Szintigramm nach der Nachbearbeitung als positiv einstufen, liegt zwar ein erfreuliches Resultat bezüglich des Nutzens der Nachbearbeitung vor, die Übereinstimmung zwischen den Beobachtern ändert sich allerdings nicht. Der Wert des Kappa-Koeffizienten wird außerdem durch die Verteilung der Randhäufigkeiten beeinflusst, denn daraus leitet sich der geschätzte Anteil zufälliger Übereinstimmungen ab, der bei der Berechnung des Koeffizienten herausgerechnet wird (Grouven *et al.* 2007). Je ungleicher die Randhäufigkeiten verteilt sind, desto mehr nimmt der Wert des Koeffizienten ab, weil eine zufallsbedingte Übereinstimmung wahrscheinlicher wird. Da bei den nachbearbeiteten Aufnahmen die Randhäufigkeiten der positiven Bewertungen aufgrund der höheren Erkennungsraten noch stärker überwiegen als bei den unbearbeiteten Szintigrammen, erklärt dies einen Teil der Abnahme des Kappa-Koeffizienten.

Insgesamt ist festzustellen, dass in der vorliegenden Studie ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen beiden Beurteilern vorliegt, welches mit dem Ergebnis anderer Forscher vergleichbar ist.

4.4 Limitationen

Eine wichtige Limitation liegt in der retrospektiven Natur der vorliegenden Studie. Daraus folgt, dass ein großer Teil der verwendeten Daten nicht eigens für diese Studie unter standardisierten Bedingungen erhoben wurde, sondern im Rahmen der allgemeinen Patientenbehandlung entstanden ist. Daran war eine große Zahl von Personen beteiligt, die im Einzelnen nicht bekannt sind. Dies schränkt die Datenqualität ein, da Verzerrungen durch Messfehler und unterschiedliche Vorgehensweisen möglich sind. Hiervon betroffen sind alle Daten, die den Patientenunterlagen entnommen wurden, wozu Laborwerte, sonographische, intraoperative und histologische Befunde gehören. Auch die Durchführung der Nebenschilddrüsenuntersuchungen, aus denen die Szintigramme resultieren, deren Nachbearbeitung die Grundlage dieser Arbeit darstellt, fällt darunter.

Eine weitere Einschränkung stellt der unvermeidliche subjektive Anteil an der Bildbewertung dar. Die beiden Auswerter der vorliegenden Studie verfügten nicht über denselben Erfahrungsstand. Während der Erstuntersucher keine praktische Vorerfahrung in der Nuklearmedizin besaß, kann der Zweituntersucher auf umfassende klinische und wissenschaftliche Erfahrung in diesem Fachgebiet zurückblicken. Der Effekt der Nachbearbeitung fiel beim Erstuntersucher deutlicher aus als beim Zweituntersucher, woraus gefolgert wurde, dass die Nachbearbeitung für den Erstuntersucher von größerem Nutzen war. Obwohl zwischen den Bewertungen beider Untersucher eine substantielle Übereinstimmung gemessen wurde, ist es allerdings auch nicht ausgeschlossen, dass anhand der Ergebnisse des Erstuntersuchers der Effekt der Nachbearbeitung auf die Erkennbarkeit überschätzt wird.

Die Aussagekraft der statistischen Tests wird teilweise durch eine geringe Fallzahl eingeschränkt. Denn obwohl sich die Studie auf einen Zeitraum von fünf Jahren bezieht und 164 Nebenschilddrüsenzintigraphien umfasst, ließ sich die Exstirpation eines Nebenschilddrüsenadenoms oder einer -hyperplasie bei weniger als der Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten nachweisen. Nur diese konnten jedoch zum Test der Hypothesen herangezogen werden, da in allen anderen Fällen das Vorliegen einer Nebenschilddrüsenpathologie nicht zweifelsfrei erwiesen ist. In der Folge resultieren bei

weiterer Differenzierung nach bestimmten Merkmalen, wie z. B. der Lage, zum Teil geringe Gruppengrößen.

Die Ergebnisse sind außerdem nicht ohne weiteres auf andere Kombinationen aus Gammakamera und Kollimator übertragbar, da die Punktspreizfunktion des Nachbearbeitungsalgorithmus auf jede dieser Kombinationen angepasst werden muss.

4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Nachbearbeitung mithilfe eines Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung den Bildkontrast planarer Nebenschilddrüsenszintigraphien signifikant erhöht. Die erkannten Adenombefunde wurden zudem signifikant häufiger als „sicher positiv“ bewertet, was in den meisten Fällen darauf zurückzuführen war, dass sich deren Bewertung von „unsicher positiv“ zu „sicher positiv“ änderte. Diese Verbesserung des Sicherheitsniveaus lässt sich durch die erwähnte Erhöhung des Bildkontrasts erklären.

Bei der Gegenüberstellung positiver und negativer Bewertungen *ohne* Berücksichtigung des Sicherheitsniveaus konnte dagegen keine signifikante Änderung nachgewiesen werden. Daraus lässt sich schließen, dass der Haupteffekt der Nachbearbeitung darin besteht, dass positive Befunde mit einer größeren Sicherheit bewertet werden, während der zusätzliche Nachweis zuvor unerkannt gebliebener Adenome statistisch nicht belegbar ist.

Die Bewertungen des wenig erfahrenen Erstuntersuchers zeigten eine substantielle Übereinstimmung mit denjenigen des erfahrenen Zweituntersuchers. Gleichwohl stieg beim Erstuntersucher die Anzahl „sicher positiver“ Befunde durch die Nachbearbeitung stärker als im Falle des Zweituntersuchers. Dies zeigt, dass es auch eine untersucherabhängige Einflusskomponente auf die Bildbewertung gibt. Es ist nicht auszuschließen, dass anhand der Ergebnisse des Erstuntersuchers der Effekt der Nachbearbeitung überschätzt wird. Denkbar ist jedoch auch, dass die Nachbearbeitung einem weniger erfahrenen Untersucher durch eine einfachere Mustererkennung mehr Nutzen bringt als einem erfahrenen Untersucher. Daher wären weitere Studien durch andere Auswerter sinnvoll.

Der Vergleich mit der SPECT bestätigte, dass diese der unbearbeiteten planaren Szintigraphie überlegen ist. Bei geringer Fallzahl konnte statistisch weder belegt noch ausgeschlossen werden, dass die Sensitivität der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie diejenige der SPECT erreicht. Aufgrund theoretischer Überlegungen ist es wahrscheinlich, dass die Sensitivität der planaren Szintigraphie durch die Nachbearbeitung ansteigt, ohne jene der SPECT zu erreichen.

Zwischen dem Herdkontrast und dem Volumen eines Nebenschilddrüsenadenoms besteht nur eine mittlere Korrelation, da es weitere Einflussfaktoren biologischer und messtechnischer Art gibt. Die tatsächlich errechnete Korrelation ist deshalb geringer, als theoretisch zu erwarten wäre.

Zwischen dem Volumen eines Nebenschilddrüsenadenoms und der gemessenen Parathormonkonzentration im Plasma besteht ein positiver Zusammenhang. Dieser ist jedoch zu variabel, um daraus praktischen Nutzen für das chirurgische Vorgehen ziehen zu können.

Eine Beeinflussung der szintigraphischen Erkennbarkeit durch eine Adenomlokalisierung dorsal der Schilddrüse lässt sich nicht nachweisen. Die theoretisch zu erwartenden Abschwächungs- und Überlagerungseffekte wirken sich nicht statistisch signifikant aus.

5 Zusammenfassung

Die Nebenschilddrüsenszintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI ist ein etabliertes nuklearmedizinisches Verfahren zur Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen. Beim Abbildungsprozess an der Gammakamera entsteht ein verwischtes Abbild der originalen Radioaktivitätsverteilung, da Parallelochkollimatoren auch Teile der divergent einfallenden Strahlenbündel passieren lassen. Eine Möglichkeit, diesen Auflösungsverlust zu kompensieren, stellt die Verwendung eines iterativen Entfaltungsalgorithmus zur sog. Auflösungsrückgewinnung dar. Solche Algorithmen wurden bereits in der Nebenschilddrüsen-SPECT und der planaren Knochenszintigraphie mit Erfolg eingesetzt.

In der vorliegenden Studie wurde der Einsatz eines Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung in der planaren Nebenschilddrüsenszintigraphie untersucht, welcher in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen entwickelt wurde. Hierzu wurden 164 Nebenschilddrüsenszintigraphien rechnergestützt nachbearbeitet. Es sollte geklärt werden, wie sich die Nachbearbeitung auf den Bildkontrast und die Herderkennbarkeit auswirkt. Außerdem wurde ein Vergleich mit den Ergebnissen der Nebenschilddrüsen-SPECT durchgeführt. Es wurde eine Datenrecherche in den elektronischen Patientenakten unternommen, um herauszufinden, ob zwischen der Größe eines Herdes und dem Bildkontrast oder der Parathormonkonzentration ein Zusammenhang besteht. Ferner sollte geklärt werden, ob sich eine Adenomlokalisierung dorsal der Schilddrüse auf die szintigraphische Erkennbarkeit auswirkt.

Der Bildkontrast wurde mittels ROI-Analyse untersucht. Es zeigte sich, dass die Nachbearbeitung zu einer signifikanten Kontrasterhöhung aller drei untersuchten Kontrastverhältnisse führt. Bei der verblindeten, separaten Beurteilung der unbearbeiteten und nachbearbeiteten Szintigramme unter Verwendung einer vierstufigen Skala ergab sich bei den nachbearbeiteten Datensätzen stets eine höhere Herderkennbarkeit. Insbesondere stieg die Zahl „sicher positiv“ bewerteter Szintigramme signifikant an. Der Anstieg der Zahl der erkannten Herde kann mit der festgestellten Erhöhung des Bildkontrasts erklärt werden.

Der Vergleich mit der SPECT bestätigte, dass die unbearbeitete planare Szintigraphie der SPECT unterlegen ist. Die Sensitivität der nachbearbeiteten planaren Szintigraphie war ebenfalls geringer als diejenige der SPECT, unterschied sich jedoch nicht signifikant.

Der Herdkontrast zeigte eine mittlere Korrelation mit dem Volumen des jeweiligen Nebenschilddrüsenadenoms. Aufgrund weiterer Einflussfaktoren biologischer und messtechnischer Art war diese geringer, als theoretisch zu erwarten gewesen wäre.

Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen dem Volumen der exstirpierten Nebenschilddrüsenadenome und der Parathormonkonzentration im Plasma. Der Zusammenhang ist jedoch zu variabel, um daraus praktischen Nutzen für das chirurgische Vorgehen ziehen zu können.

Es war nicht möglich, einen Einfluss der Lage in Relation zur Schilddrüse auf die Erkennbarkeit eines Nebenschilddrüsenadenoms nachzuweisen, da die bei Lokalisation dorsal der Schilddrüse theoretisch zu erwartende Beeinflussung des szintigraphischen Befundes durch Abschwächungs- und Überlagerungseffekte keine statistische Signifikanz erreichte.

Die vorliegende Studie zeigte, dass die Nachbearbeitung planarer Nebenschilddrüsen-szintigramme mithilfe eines iterativen Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung durch eine Verstärkung des Bildkontrasts eine höhere Bewertungssicherheit ermöglicht. Die Kontrastverbesserung könnte insbesondere einem weniger erfahrenen Untersucher durch eine einfachere Mustererkennung von Nutzen sein. Ob durch die Nachbearbeitung die Sensitivität der methodisch aufwändigeren SPECT tatsächlich erreicht werden kann, erscheint fraglich, da sie die fehlende Möglichkeit zur überlagerungsfreien Darstellung nicht ausgleichen kann.

6 Literaturverzeichnis

- Aldridge MD, Waddington WW, Dickson JC, Prakash V, Ell PJ & Bomanji JB (2013) Clinical evaluation of reducing acquisition time on single-photon emission computed tomography image quality using proprietary resolution recovery software. *Nucl Med Commun* 34: 1116-1123.
- Arveschoug AK, Bertelsen H & Vammen B (2002) Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of Tc-99m sestamibi: comparison of high-resolution parallel-hole and pinhole collimators, and interobserver and intraobserver variation. *Clin Nucl Med* 27: 249-254.
- Aydin C, Polat SB, Dirikoc A, Ogmen B, Cuhaci N, Ersoy R & Cakir B (2014) Evaluation of postural parathyroid hormone change in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol* 2014: 628010.
- Bar R, Przewloka K, Karry R, Frenkel A, Golz A & Keidar Z (2012) Half-Time SPECT Acquisition with Resolution Recovery for Tc-MIBI SPECT Imaging in the Assessment of Hyperparathyroidism. *Mol Imaging Biol* 14: 647-651.
- Beard CM, Heath H, 3rd, O'Fallon WM, Anderson JA, Earle JD & Melton LJ, 3rd (1989) Therapeutic radiation and hyperparathyroidism. A case-control study in Rochester, Minn. *Arch Intern Med* 149: 1887-1890.
- Bilezikian JP, Khan AA & Potts JT, on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism (2009) Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 335-339.
- Bindlish V, Freeman JL, Witterick IJ & Asa SL (2002) Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head Neck* 24: 1000-1003.
- Brown EM, Gardner DG, Brennan MF, Marx SJ, Spiegel AM, Attie MF, Downs RW, Jr., Doppman JL & Aurbach CD (1979) Calcium-regulated parathyroid hormone release in primary hyperparathyroidism: studies in vitro with dispersed parathyroid cells. *Am J Med* 66: 923-931.
- Butt HZ, Husainy MA, Bolia A & London NJ (2015) Ultrasonography alone can reliably locate parathyroid tumours and facilitates minimally invasive parathyroidectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 97: 420-424.
- Callender GG & Udelsman R (2014) Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer* 120: 3602-3616.
- Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, Lefebvre B, Bisson G, Mongeau CJ & Maheux P (1998) Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism:

- relationship between technetium-99m-MIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med* 39: 1441-1444.
- Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P & Mosekilde L (2011) Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18: 359-370.
- Civelek AC, Ozalp E, Donovan P & Udelsman R (2002) Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 131: 149-157.
- Clark OH, Wilkes W, Siperstein AE & Duh QY (1991) Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge. *J Bone Miner Res* 6 Suppl 2: S135-142; discussion 151-132.
- DePuey EG (2013) New Software Solutions for Cardiac SPECT Imaging. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 6: 314-321.
- Elgazzar AH, Anim JT, Dannoon SF & Farghaly MM (2017) Ultrastructure of Hyperfunctioning Parathyroid Glands: Does it Explain Various Patterns of 99mTc-sestamibi Uptake. *World J Nucl Med* 16: 145-149.
- Flynn MB, Bumpous JM, Schill K & McMasters KM (2000) Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 191: 24-31.
- Fraser WD (2009) Hyperparathyroidism. *Lancet* 374: 145-158.
- Gofrit ON, Lebensart PD, Pikarsky A, Lackstein D, Gross DJ & Shiloni E (1997) High-resolution ultrasonography: highly sensitive, specific technique for preoperative localization of parathyroid adenoma in the absence of multinodular thyroid disease. *World J Surg* 21: 287-290; discussion 290-291.
- Grouven U, Bender R, Ziegler A & Lange S (2007) The kappa coefficient. *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1: e65-68.
- Grüning T, Brogsitter C, Jones IW & Heales JC (2012) Resolution recovery in planar bone scans: diagnostic value in metastatic disease. *Nucl Med Commun* 33: 1307-1310.
- Hamidi S, Aslani A, Nakhjavani M, Pajouhi M, Hedayat A & Kamalian N (2006) Are biochemical values predictive of adenoma's weight in primary hyperparathyroidism? *ANZ J Surg* 76: 882-885.
- Hannan FM & Thakker RV (2013) Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27: 359-371.
- Heath H, 3rd, Hodgson SF & Kennedy MA (1980) Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 302: 189-193.

- Hetrakul N, Civelek AC, Stagg CA & Udelsman R (2001) In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery* 130: 1011-1018.
- Hindie E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Urena P, Kettle A, Gulec SA, Pons F & Rubello D (2009) 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 1201-1216.
- Jimenez Vasquez C & Gagel RF (2012). Polyendokrinopathien. S. 3320-3328 In: LONGO, DL & DIETEL, M (eds.) *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage ed. McGraw-Hill, ABW Wiss.-Verl.: London, Berlin.
- Johnson NA, Tublin ME & Ogilvie JB (2007) Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 188: 1706-1715.
- Kamani F, Najafi A, Mohammadi SS, Tavassoli S & Shojaei SP (2013) Correlation of Biochemical Markers of Primary Hyperparathyroidism with Single Adenoma Weight and Volume. *Indian J Surg* 75: 102-105.
- Kaplan EL, Yashiro T & Salti G (1992) Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 215: 300-317.
- Khan A, Bilezikian J, Bone H, Gurevich A, Lakatos P, Misiorowski W, Rozhinskaya L, Trotman ML & Toth M (2015) Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol* 172: 527-535.
- Kiyici S, Cander S, Oz Gul O, Sigirli D, Kaan Unal O, Duran C, Saraydaroglu O, Ersoy C, Tuncel E, Erturk E & Imamoglu S (2011) Preoperative parathyroid hormone levels are correlated with parathyroid adenoma volume and bone mineral density but not serum calcium levels. *Minerva Endocrinol* 36: 123-128.
- Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A & Udelsman R (2013) Parathyroid Localization and Implications for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 902-912.
- Landis JR & Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33: 159-174.
- Lenschow C, Gassmann P, Wenning C, Senninger N & Colombo-Benkmann M (2015) Preoperative ¹¹C-Methionine PET/CT Enables Focussed Parathyroidectomy in MIBI-SPECT Negative Parathyroid Adenoma. *World J Surg* 39: 1750-1757.
- LiVolsi VA (1994). Embryology, Anatomy, and Pathology of the Parathyroids. S. 1-14 In: BILEZIKIAN, JP, MARCUS, R & LEVINE, MA (eds.) *The parathyroids: basic and clinical concepts*. Raven Press: New York.

- Locchi F, Tommasi M, Brandi ML, Tonelli F & Meldolesi U (1997) A controversial problem: is there a relationship between parathyroid hormone level and parathyroid size in primary hyperparathyroidism? *Int J Biol Markers* 12: 106-111.
- Lorberboym M, Minski I, Macadziob S, Nikolov G & Schachter P (2003) Incremental Diagnostic Value of Preoperative ^{99m}Tc -MIBI SPECT in Patients with a Parathyroid Adenoma. *J Nucl Med* 44: 904-908.
- Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser R & Gal R (2001) ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med* 28: 209-213.
- Miccoli P, Bendinelli C, Vignali E, Mazzeo S, Cecchini GM, Pinchera A & Marcocci C (1998) Endoscopic parathyroidectomy: Report of an initial experience. *Surgery* 124: 1077-1080.
- Mohebati A & Shaha AR (2012) Imaging techniques in parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol* 33: 457-468.
- Moretz WH, 3rd, Watts TL, Virgin FW, Jr., Chin E, Gourin CG & Terris DJ (2007) Correlation of intraoperative parathyroid hormone levels with parathyroid gland size. *Laryngoscope* 117: 1957-1960.
- Mundy GR, Cove DH & Fisker R (1980) Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1: 1317-1320.
- Noda S, Onoda N, Kashiwagi S, Kawajiri H, Takashima T, Ishikawa T, Yoshida A, Higashiyama S, Kawabe J, Imanishi Y, Tahara H, Inaba M, Osawa M & Hirakawa K (2014) Strategy of operative treatment of hyperparathyroidism using US scan and ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT. *Endocr J* 61: 225-230.
- Norman J, Chheda H & Farrell C (1998) Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: decreasing operative time and potential complications while improving cosmetic results. *Am Surg* 64: 391-395; discussion 395-396.
- Oberleithner H (2014). Salz- und Wasserhaushalt. S. 440-472 In: PAPE, H-C, KURTZ, A & SILBERNAGL, S (eds.) *Physiologie*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Thieme: Stuttgart [u.a.].
- Palestro CJ, Tomas MB & Tronco GG (2005) Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 35: 266-276.
- Phitayakorn R & McHenry CR (2006) Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 191: 418-423.
- Picard D, D'Amour P, Carrier L, Chartrand R & Poisson R (1987) Localization of abnormal parathyroid gland(s) using thallium-201/iodine-123 subtraction scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 12: 60-64.

- Potts JT, Jr & Jüppner H (2012). Erkrankungen der Nebenschilddrüse und Kalziumhomöostase. S. 3342-3366 In: LONGO, DL & DIETEL, M (eds.) *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage ed. McGraw-Hill, ABW Wiss.-Verl.: London, Berlin.
- Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey R & et al. (1999) Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium tc 99m sestamibi. *Arch Surg* 134: 824-830.
- Ruda JM, Hollenbeak CS & Stack Jr BC (2005) A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 359-372.
- Saxe AW, Lincenberg S & Hamburger SW (1987) Can the volume of abnormal parathyroid tissue be predicted by preoperative biochemical measurement? *Surgery* 102: 840-845.
- Schicha H & Schober O (2013). *Nuklearmedizin : Basiswissen und klinische Anwendung; mit ... 66 Tab*, Stuttgart, Schattauer.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ & Stewart AF (1999) To Treat or Not To Treat: Conclusions from the NIH Consensus Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2275-2278.
- Sinha TK, Miller S, Fleming J, Khairi R, Edmondson J, Johnston CC, Jr. & Bell NH (1975) Demonstration of a diurnal variation in serum parathyroid hormone in primary and secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 1009-1013.
- Slater A & Gleeson FV (2005) Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase sestamibi for parathyroid adenoma detection. *Clin Nucl Med* 30: 1-3.
- Stern S, Mizrachi A, Strenov Y, Knaanie A, Benbassat C, Shpitzer T & Bachar G (2017) Parathyroid adenoma: a comprehensive biochemical and histological correlative study. *Clin Otolaryngol* 42: 381-386.
- Taillefer R, Boucher Y, Potvin C & Lambert R (1992) Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 33: 1801-1807.
- Tomas MB, Pugliese PV, Tronco GG, Love C, Palestro CJ & Nichols KJ (2008) Pinhole Versus Parallel-Hole Collimators for Parathyroid Imaging: An Intraindividual Comparison. *J Nucl Med Technol* 36: 189-194.
- Udelsman R, Lin Z & Donovan P (2011) The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 253: 585-591.

- Ugur O, Bozkurt MF, Hamaloglu E, Sokmensuer C, Etikan I, Ugur Y, Sayek I & Gulec SA (2004) Clinicopathologic and radiopharmacokinetic factors affecting gamma probe-guided parathyroidectomy. *Arch Surg* 139: 1175-1179.
- Valenta I, Treyer V, Husmann L, Gaemperli O, Schindler MJ, Herzog BA, Veit-Heibach P, Buechel RR, Nkoulou R, Pazhenkottil AP & Kaufmann PA (2010) New reconstruction algorithm allows shortened acquisition time for myocardial perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 750-757.
- Wang C (1976) The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 183: 271-275.
- Yip L, Ogilvie JB, Challinor SM, Salata RA, Thull DL, Yim JH & Carty SE (2008) Identification of multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with apparent sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 144: 1002-1007.
- Young AE, Gaunt JI, Croft DN, Collins RE, Wells CP & Coakley AJ (1983) Location of parathyroid adenomas by thallium-201 and technetium-99m subtraction scanning. *Br Med J (Clin Res Ed)* 286: 1384-1386.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde an der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung durch den Leiter des Lehr- und Forschungsbereiches Nuklearmedizinische Endokrinologie, Herrn Professor Dr. med. Roland Bares, erstellt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Roland Bares, der auch das Manuskript korrigierte.

Der zur Nachbearbeitung der Nebenschilddrüsenszintigramme eingesetzte iterative Entfaltungsalgorithmus wurde von Dipl.-Phys. Jürgen Kupferschläger entwickelt.

Die für die Nachbearbeitung verwendeten Nebenschilddrüsenszintigraphien wurden vom medizinisch-technischen Assistenzpersonal der Abteilung für Nuklearmedizin im Rahmen der klinischen Routinetätigkeit angefertigt.

Die Nachbearbeitung der Nebenschilddrüsenszintigramme sowie die Beurteilung der unbearbeiteten und nachbearbeiteten Nebenschilddrüsenszintigraphien wurden von mir durchgeführt. Eine Teilgruppe von unbearbeiteten und nachbearbeiteten Datensätzen wurde davon unabhängig von Prof. Dr. med. Roland Bares beurteilt. Die daraus folgenden Ergebnisse wurden eindeutig gekennzeichnet (Kapitel 3.2.3: „Bewertungshäufigkeiten des Zweituntersuchers“). Die Erhebung aller weiteren Daten und die Auswertung der Ergebnisse erfolgten eigenständig.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn Professor Dr. rer. nat. Martin Eichner vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Backnang, den 20. August 2019

8 Veröffentlichung

Ausgewählte Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auf der 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin als Poster präsentiert.

Fischer T, Kupferschläger J, Müller S, Gallwitz B, Dittmann H, Reimold M, la Fougere Ch, Bares R: „Iterative Dekonvolution planarer Nebenschilddrüsenszintigramme – ist ein sensitiverer Adenomnachweis möglich?“

9 Anhang

In diesem Kapitel finden sich zwei Sets von Szintigrammen als Beispiel für Veränderungen, die durch die Nachbearbeitung hervorgerufen wurden.

Abschnitt 9.1 zeigt ein Beispiel für die Erhöhung der Bewertungssicherheit durch die Nachbearbeitung.

Abschnitt 9.2 enthält ein Beispiel für einen falsch-positiven Befund, der auf Artefaktbildung zurückgeführt wurde.

9.1 Erhöhung der Bewertungssicherheit durch die Nachbearbeitung

In einigen Fällen, für die stellvertretend die Frühaufnahmen der Patientin Nr. 39 gezeigt werden, führte die Nachbearbeitung zu einer höheren Bewertungssicherheit.



Abbildung 13: Unbearbeitete Frühaufnahme der Patientin Nr. 39

Szintigramm: unbearbeitete Frühaufnahme

Bewertung: unsicher positiv

Lokalisation: links unten

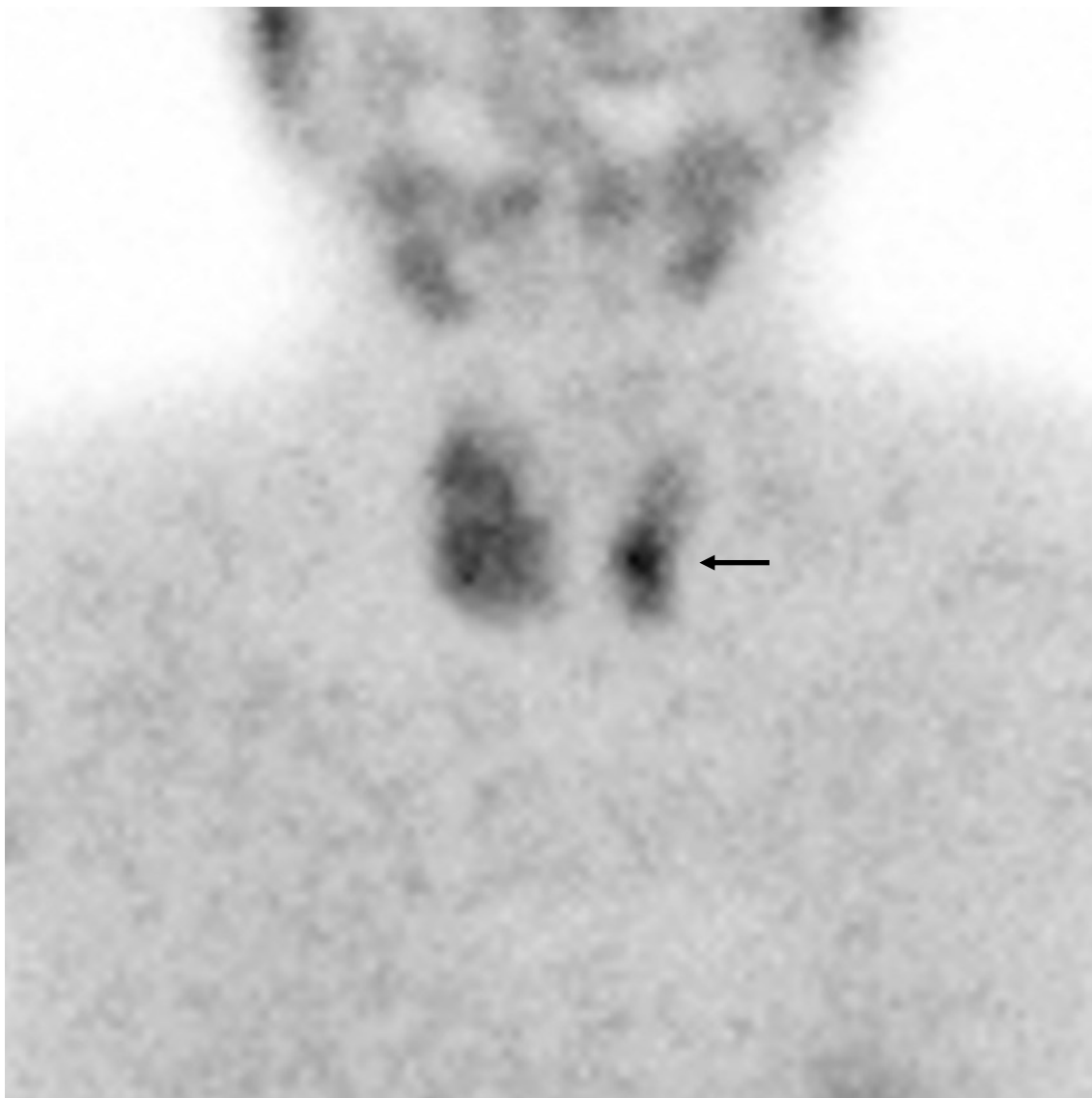


Abbildung 14: Nachbearbeitete Frühaufnahme der Patientin Nr. 39

Szintigramm: nachbearbeitete Frühaufnahme

Bewertung: sicher positiv

Lokalisation: links unten

9.2 Artefaktbildung als Ursache für eine falsch-positive Bewertung

In einem Fall fand sich kein morphologisches Korrelat für einen vermeintlich zusätzlich erkannten Befund, sodass von einer Artefaktbildung durch die Nachbearbeitung ausgegangen wurde. Das histologisch nachgewiesene Nebenschilddrüsenadenom befand sich bei dieser Patientin im Bereich des linken Schilddrüsenoberpols.



Abbildung 15: Unbearbeitete Spätaufnahme der Patientin Nr. 9

Szintigramm: unbearbeitete Spätaufnahme

Bewertung: sicher negativ

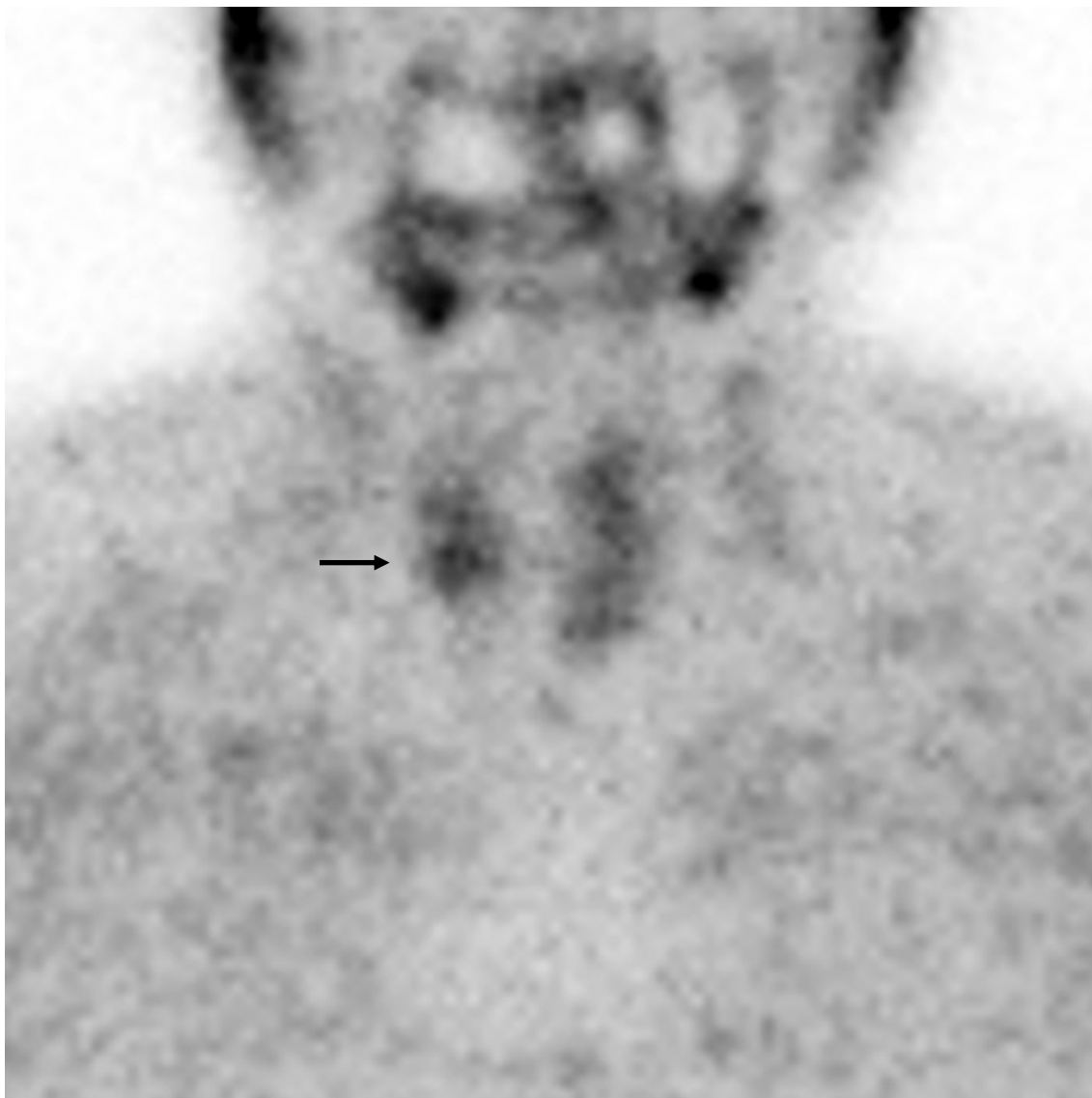


Abbildung 16: Nachbearbeitete Spätaufnahme der Patientin Nr. 9

Szintigramm: nachbearbeitete Spätaufnahme

Bewertung: unsicher positiv

Lokalisation: rechts unten

10 Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Roland Bares danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und die Möglichkeit, die Arbeit in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen durchführen zu können. Hervorzuheben ist insbesondere seine vorbildhafte Betreuung. Herr Professor Bares ermöglichte bei Bedarf stets ein kurzfristiges Treffen und hatte immer ein offenes Ohr für meine Fragen. Seine wohlfundierten Rückmeldungen und Verbesserungsvorschläge haben entscheidend zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Besonders danken möchte ich Herrn Dipl.-Ing. (FH) Martin Bökle für seine große Hilfsbereitschaft bei der Bewältigung aller organisatorischen und technischen Probleme.

Mein Dank gilt auch Herrn Dipl.-Phys. Jürgen Kupferschläger für die Möglichkeit, den von ihm entwickelten Nachbearbeitungsalgorithmus zu verwenden und für die Erläuterung der Funktionsweise desselben.

Außerdem danke ich Frau Gabriele Boutin für die freundliche Hilfe beim Umgang mit der Radiologie-Workstation.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Martin Eichner vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen gebührt Dank für die statistische Beratung bei der Auswertung der erhobenen Daten.

Vor allem aber danke ich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglichten und mich bei allen Vorhaben in Wort und Tat unterstützt haben.