

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Einsatz der iterativen Dekonvolution bei der
Nebenschilddrüsen-SPECT: Ist eine Verbesserung der
diagnostischen Ergebnisse möglich?**

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

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

vorgelegt von

Bender, Johannes Benedikt

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares
2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Gatidis

Tag der Disputation: 27.04.2022

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie und Physiologie.....	1
1.2	Hyperparathyreoidismus.....	3
1.3	Präoperative Diagnostik.....	4
1.4	Szintigrafie.....	5
1.4.1	Gammakamera.....	6
1.4.2	Radioaktive Marker.....	6
1.4.3	Planare Nebenschilddrüsen-Szintigraphie.....	7
1.4.4	SPECT.....	9
1.4.5	Rekonstruktion.....	9
1.4.6	Nachbearbeitung.....	11
1.4.7	Ergebnisse der Nebenschilddrüsen-Szintigraphie.....	11
1.4.8	Positronen-Emissions-Tomographie.....	12
1.5	Therapie.....	13
1.6	Limitationen der Bildgebung.....	14
1.7	Fragestellung.....	15
2	Material und Methoden	16
2.1	Patientengut.....	16
2.2	Patientenkollektiv.....	17
2.3	Diagnostik.....	17
2.3.1	Laborparameter.....	17
2.3.2	Halssonographie.....	18
2.3.3	Schilddrüsen-Szintigraphie.....	19
2.4	Chirurgisches Vorgehen.....	19
2.5	SPECT.....	20
2.5.1	Standard-Rekonstruktion der SPECT-Daten.....	21
2.5.2	Nachbearbeitung der SPECT-Daten.....	21
2.5.3	Anwendung der iterativen Dekonvolution für SPECT-Daten.....	24
2.5.4	Auswertung der erhobenen Daten.....	24
2.5.5	Visuelle Auswertung der Nebenschilddrüsen-SPECT.....	25

2.5.6	Einfluss der Erfahrung des Untersuchers.....	26
2.5.7	Diagnostische Kennwerte	27
2.5.8	Quantitative Auswertung des Bildkontrasts.....	27
2.5.9	Gründe für Fehllokalisationen	30
2.6	Statistik	31
2.6.1	Überprüfung der Befunde	31
2.6.2	Prüfung auf Signifikanz	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Operative Befunde	34
3.2	Histologische Befunde.....	35
3.3	Präoperative Laborbefunde.....	35
3.4	Bildgebung.....	36
3.4.1	Sonografie	36
3.4.2	Schilddrüsenszintigrafie.....	37
3.4.3	Planare Nebenschilddrüsen-Szintigrafie	37
3.5	Vergleich der SPECT-Bilder	38
3.5.1	Herderkennbarkeit und Adenomnachweis.....	38
3.5.2	Bestimmung der Seitenlokalisierung des Nebenschilddrüsenadenoms	41
3.5.3	Bestimmung der Lage des Nebenschilddrüsenadenoms.....	42
3.5.4	Einfluss des Aufnahmezeitpunkts.....	42
3.5.5	Einfluss der Adenomgröße	43
3.5.6	Einfluss knotiger Schilddrüsenbefunde	46
3.5.7	Einfluss der Erfahrung des Untersuchers.....	48
3.6	Kontrast.....	51
3.6.1	Herdkontrast.....	51
3.6.2	Kontrastverhältnisse bei Früh- und Spätaufnahmen	53
3.6.3	Kontrastverhältnisse bei richtig-positiven und falsch-positiven Adenombefunden	53
3.6.4	Kontrastverhältnisse bei sicheren und unsicheren Adenombefunden	54
3.6.5	Kontrastverhältnisse bei Adenomen mit benachbarten Schilddrüsenknoten	55
3.6.6	Kontrastverhältnisse in Abhängigkeit von der Adenomgröße.....	56

3.7	Beantwortung der Fragestellungen	58
4	Diskussion	62
4.1	Rekonstruktionsalgorithmus	62
4.2	Erkennbarkeit von Herd und Adenom	64
4.3	Diagnostische Sensitivität.....	66
4.4	Einfluss der Adenomgröße	68
4.5	Einfluss der Erfahrung des Auswerters	69
4.6	Einfluss knotiger Schilddrüsenveränderungen	70
4.7	Änderung des Kontrastverhaltens	71
4.8	Fehlerquellen	73
4.9	Schlussfolgerung.....	74
5	Zusammenfassung.....	76
6	Literaturverzeichnis.....	77
7	Erklärung zum Eigenanteil	84
8	Danksagung	85

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Zweiphasen-Nebenschilddrüsen-Szintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI. Obere Bildreihe: planare Szintigramme (anteriore/links und posteriore Projektion/rechts) 15 Minuten nach Tracerinjektion. Untere Bildreihe: Spätaufnahmen nach 125 Minuten. In der anterioren Sicht zeigt sich jeweils eine fokale Mehranreicherung (Pfeil) in Höhe des rechten Schilddrüsen-Unterpols, deren Kontrast auf der Spätaufnahme zunimmt. 8
- Abbildung 2: Vergleich der Nebenschilddrüsen-SPECT: konventionell rekonstruierter Transversalschnitt (oben) und nach Anwendung der iterativen Dekonvolution (unten)..... 12
- Abbildung 3: Eigene schematische Darstellung der 7 möglichen Lokalisationen eines Nebenschilddrüsenadenoms (Rechtecke) im Bereich der Schilddrüse (Lobus dexter und sinister) 19
- Abbildung 4: Verbesserte Abgrenzbarkeit einer adenomtypischen Anreicherung dorsal des rechten Schilddrüsenlappens passend zu einem Nebenschilddrüsenadenom. Obere Bildreihe: Standard OSEM-SPECT, Untere Bildreihe: nach iterativer Dekonvolution..... 23
- Abbildung 5: Verwendete Parameter (oberer Pfeil) für die Nachbearbeitung der dreidimensionalen SPECT-Bilder: 30 Iterationsschritte, Halbwertsbreite 1,2 cm FWHM (full width at half maximum) der Punkt-Abbildungsfunktion (PSF) und einer Nachglättung (3D-Gauss) mit einer Halbwertsbreite von 0,6 cm. Die Zahlen links unten (unterer Pfeil) stellen die Matrix, bzw. die Pixelgröße dar. 24
- Abbildung 6: Verwendetes Schema zum Ablauf der visuellen Auswertung 26
- Abbildung 7: SPECT als Standard OSEM-Rekonstruktion mit typischem Nebenschilddrüsenherd dorsal des rechten Schilddrüsenlappens. Der Transversalschnitt (rechts) zeigt kreisförmige ROI (region of interest) im rechten Schilddrüsenlappen, in einem dorsal davon gelegenen Herd (Nebenschilddrüsenadenom) und den rechten Halsweichteilen (Fadenkreuz) 28
- Abbildung 8: SPECT nach iterativer Dekonvolution desselben Patienten wie in Abbildung 7 mit identischer Lage der ROI (region of interest)..... 28
- Abbildung 9: Resultat-Vergleich von Herd- bzw. Adenomnachweis in konventionell und nachbearbeiteten SPECT-Bildern 39
- Abbildung 10: Anzahl und maximaler Durchmesser (cm) der entfernten Nebenschilddrüsenadenome 44

Abbildung 11: Adenomtypische Befunde der Nebenschilddrüse bei der konventionellen Rekonstruktion (konvent.) und nach iterativer Dekonvolution (Neu) in Abhängigkeit von der Größe des Adenoms.....	45
Abbildung 12: Herderkennbarkeit bei Fällen mit bzw. ohne knotige Schilddrüsenveränderungen für die konventionelle und iterativ nachbearbeitete (Nachbe.) Darstellung.....	47
Abbildung 13: Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen bei Fällen mit bzw. ohne knotige Schilddrüsenveränderungen für die konventionelle (Konvent.) und iterativ nachbearbeitete (Nachbe.) Darstellung.....	47
Abbildung 14: Herderkennbarkeit und Adenomnachweis in Abhängigkeit von der Erfahrung des Betrachters für die konventionelle (Konvent.) und iterativ nachbearbeitete (Nachbe.) Darstellung.....	50
Abbildung 15: Ereignisse pro Pixel in Schilddrüsengewebe (S), Weichteilgewebe (W) und vermuteten Adenomen (A); ermittelt aus der konventionell (K) bzw. iterativ nachbearbeiteten (N) Darstellung.....	52
Abbildung 16: Sensitivität der Seiten- und Lagelokalisation der gesuchten Nebenschilddrüsenadenome durch einen unerfahrenen bzw. erfahrenen Betrachter.....	60
Abbildung 17: Bildkontrast im konventionell rekonstruiertem und nachbearbeiteten Bild als Quotient ($Q_1 - Q_3$) zwischen $A = \text{Adenom}$, $S = \text{Schilddrüse}$ und $W = \text{Weichgewebe}$	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anzahl und Lokalisation der aller resezierten Nebenschilddrüsenadenome	34
Tabelle 2:	Präoperative und postoperative Laborwerte (Abkürzungen: n = Anzahl, anorgan. = anorganisches, MW = Mittelwert, SU =Sammelurin)	36
Tabelle 3:	Anzahl und Ergebnisse der Halssonografie in allen 97 Fällen, hinsichtlich der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome	37
Tabelle 4:	Veränderung für den Herdnachweis durch die iterative Nachbearbeitung	40
Tabelle 5:	Veränderung für den Adenomnachweis durch die iterative Nachbearbeitung	41
Tabelle 6:	Ergebnisse der Seitenlokalisierung der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome (fehlend = kein adenomtypischer Befund).	41
Tabelle 7:	Ergebnisse der Lagebestimmung der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome	42
Tabelle 8:	Vergleich der SPECT-Ergebnisse im Rahmen der Früh- bzw. Spätaufnahmen.....	43
Tabelle 9:	Ergebnisse der Seiten- und Lagelokalisation der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome (konventioneller und nachbearbeitete Darstellung) in Abhängigkeit von der Adenomgröße.....	46
Tabelle 10:	Vergleich der Seiten- und Lagelokalisation der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome in Abhängigkeit vom Vorhandensein knotiger Schilddrüsenveränderungen.....	48
Tabelle 11:	Cohens-Kappa-Übereinstimmung der Beurteilung der Nebenschilddrüsen-SPECT bei konventioneller und nachbearbeiteter Rekonstruktion	49
Tabelle 12:	Vergleich der Ergebnisse bei der Seiten- und Lagelokalisation der operativ gesicherten Adenome in Abhängigkeit vom Erfahrungswert des Betrachters	51
Tabelle 13:	Mittelwerte des Kontrasts der Zielstrukturen als Quotient (Q1-Q3) in den konventionell und nachbearbeiteten Bildern (A = Adenom, S = Schilddrüse, W = Weichgewebe)	52

Tabelle 14:	Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) der Früh- und Spätaufnahmen sowie der Aufnahmen ohne Angaben zum Aufnahmezeitpunkt (o.A.) für die konventionellen sowie die nachbearbeiteten Bilder, mit Signifikanztests zwischen den Gruppen (ANOVA) und zwischen den Bildvarianten (t-Test).....	53
Tabelle 15:	Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) bei richtig-positiven (RP) und falsch-positiven (FP) Adenombefunden mit unabhängigem t-Test.....	54
Tabelle 16:	Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) bei sicheren (Ja) und unsicheren (Fraglich) Herdbefunden mit unabhängigem t-Test.....	55
Tabelle 17:	Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) bei Nebenschilddrüsenadenomen mit oder ohne benachbarte Schilddrüsenknoten mit unabhängigem t-Test.....	56
Tabelle 18:	Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) für die konventionelle Rekonstruktion und die iterative Dekonvolution bei unterschiedlichen Adenomgrößen	56

Abkürzungsverzeichnis und Synonyme

CT	= Computertomografie
Cts (Counts)	= gemessene Ereignisse
FBP	= Filtered Back Projektion (konventionelle Rekonstruktion)
FN	= falsch-negativ
FP	= falsch-positiv
HPT	= Hyperparathyreoidismus
iPTH	= intaktes Parathormon
i.S.	= im Serum
i.v.	= intravenös
MEN	= multiple endokrine Neoplasie
MIP	= minimal-invasive Parathyreoidektomie
MIBI	= Methoxyisobutylisonitril
MLEM	= Maximum-likelihood expectation maximization
MRT	= Magnetresonanztomografie
OSEM	= Ordered-subset expectation maximization
PET	= Positronen-Emissions-Tomografie
p. i.	= per infusionem (nach Injektion)
pHPT	= primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	= Parathormon
RN	= richtig-negativ
ROI	= region of interest
RP	= richtig-positiv
sHPT	= sekundärer Hyperparathyreoidismus
SPECT	= Single Photon Emission Computed Tomography
SU	= Sammelurin
Subset	= Teil der Gesamtmenge der gemessenen Projektionen
SUV	= Standard Uptake Value
VOI	= volume of interest
Voxel	= Pixel in einem dreidimensionalen Gitter
^{99m} Tc	= metastabiles Technetium-99
V. a.	= Verdacht auf

1 Einleitung

Die Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen) liegen vierfach angelegt unmittelbar hinter der Schilddrüse und regulieren durch Anpassung der Inkretion von Parathormon (PTH) den Serumkalzium-Spiegel des Körpers. Eine Über- oder Unterfunktion der Organe kann schwerwiegende Auswirkungen auf die Homöostase der Serum-Elektrolyte haben. Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) stellt mit einer Inzidenz von 25 – 30 / 100.000 Personen in den Industrienationen nach Diabetes mellitus und den Stoffwechselstörungen der Schilddrüse die dritthäufigste endokrine Dysfunktion des Menschen dar. Da die Behandlung primär chirurgisch ist, kommt dem Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen eine erhebliche Bedeutung zu.

Standardmäßig wird dafür neben der Sonographie die Nebenschilddrüsen-Szintigraphie eingesetzt, in deren Rahmen meist auch eine Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) erfolgt. Im Vergleich zu anderen dreidimensionalen Bildgebungen wie Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) ist das räumliche Auflösungsvermögen der SPECT allerdings wesentlich geringer. Damit ist auch die Erkennbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen limitiert. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein neuer Entfaltungs-Algorithmus (iterative Dekonvolution) für die gerätespezifische Auflösungsrückgewinnung von SPECT-Datensätzen evaluiert.

1.1 Anatomie und Physiologie

Der Aufbau der Nebenschilddrüse kann sehr stark variieren. Als typische Anordnung findet man bei Erwachsenen jeweils ein Epithelkörperchen dorsal des Ober- und Unterpols beider Schilddrüsenlappen. Bei 2 % – 5 % der Bevölkerung findet man weniger oder mehr als vier Epithelkörperchen. Sie sind reis- oder bohnenförmig, messen durchschnittlich 5 x 3 x 1 mm und wiegen 20 - 30 mg. Die individuellen Werte können allerdings erheblich von diesen Angaben abweichen. Bei einem Gewicht von mehr als 70 mg besteht der Verdacht auf eine tumoröse Veränderung (Siewert et al. 2012, S. 237). Auch die Lage der Epithelkörperchen kann variieren. Unter normalen Umständen (ca. 90 %) liegen sie an der Rückseite der Schilddrüsenkapsel. Für die Oberen gilt

generell, dass sie kranial der Arteria thyroidea inferior sowie des Nervus laryngeus recurrens liegen, die Kaudalen befinden sich unterhalb der Arteria thyroidea inferior und ventral des Nervus laryngeus recurrens (Schlosser und Wirowski 2013a, S. 25).

Etwa 10 % der Patienten haben ektope Nebenschilddrüsen, bei denen es sich zum überwiegenden Teil um die kaudalen Epithelkörperchen handelt. Grund dafür sind embryologische Ursachen. Die unteren Epithelkörperchen entstehen wie der Thymus aus der 3. Schlundtasche. Daher finden sie sich bei ektoper Lage typischerweise im Ligamentum Thyreothymicum bzw. im Thymus, im Mediastinum oder tief intrathorakal. Die oberen Epithelkörperchen stammen aus der 4. Schlundtasche und finden sich regelhaft hinter dem mittleren oder oberen Drittel der Schilddrüse. In seltenen Fällen können sie retroösophageal oder retrotracheal liegen (Schlosser und Wirowski 2013a, S. 24).

Das Hormon der Nebenschilddrüse (Parathormon) wird als Prä-Pro-Parathormon in das Blut sezerniert und dort schnell in das fertige PTH gespalten. Mit Calcitonin und Calcitriol (Vitamin D₃) reguliert PTH den Calcium- und Phosphathaushalt. Die PTH-Ausschüttung wird in den Nebenschilddrüsen durch den Calcium-Sensing-Rezeptor gesteuert (S.-Y. Sheu-Grabellus und K. W. Schmid, S. 716). Der weitaus größte Teil des Calciumsanteils im Körper ist zusammen mit Phosphat im Knochen gespeichert. Der kleine Anteil, welcher im Serum gelöst ist, hat eine mittlere Konzentration von 2,2 - 2,6 mmol/l bzw. 8,4 - 10,5 mg/dl, wovon die Hälfte als Ionen biologisch aktiv ist. Auch Phosphat befindet sich zu weniger als 1 % im Serum und dort nur als Pufferpaar. Calcium und Phosphat bilden ein konstantes Löslichkeitsprodukt, welches sich gegenläufig ausgleicht.

Sinkt die Calciumkonzentration im Plasma ab, wird vermehrt PTH freigesetzt. Dadurch wird Hydroxylapatit aus dem Knochen gelöst, in der Niere die Phosphatausscheidung bzw. die Calciumrückresorption gefördert und im Darm vermehrt Calcium resorbiert. Das Vitamin D Hormon Calcitriol fördert ebenfalls die Calcium-Resorption im Darm und führt damit zum Sinken der PTH-Sekretion. Calcitonin wird aus den C-Zellen der Schilddrüse abgegeben, wenn der Calciumspiegel des Plasmas zu hoch wird. Es sorgt für eine vermehrte Einlagerung von Calcium in die Knochen und fördert die Calcium- und

Phosphatausscheidung im Urin. Dadurch wird ein Gleichgewicht zwischen der Calcium-Aufnahme im Darm, der Speicherung im Knochen und der Ausscheidung über die Nieren erreicht. Eine Hyperkalzämie kann selten auch durch eine Vitamin D-Überdosierung, ein multiples Myelom, eine Sarkoidose oder auch eine Tumorerkrankung ausgelöst werden. Die häufigste Ursache ist jedoch der primäre Hyperparathyreoidismus.

1.2 Hyperparathyreoidismus

Als Hyperparathyreoidismus (HPT) wird die pathologisch gesteigerte Inkretion von Parathormon durch die Nebenschilddrüse bezeichnet. Er kommt in mehreren Varianten vor.

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist die häufigste Variante. Die pathologische Übersekretion von PTH kommt in der Regel (ca. 85 %) durch Nebenschilddrüsenadenome zustande, durch die unabhängig von der Höhe des Kalziumspiegels Parathormon produziert und inkretiert wird. Wie die normalen Epithelkörperchen können auch die Adenome der Nebenschilddrüse in Größe und Gewicht erheblich variieren. Im Schnitt beträgt das Gewicht 1,8 g, der Durchmesser reicht von 5 mm bis 40 mm. Daneben können seltener auch Hauptzellhyperplasien, primäre wasserhelle Zellhyperplasien oder Nebenschilddrüsenkarzinome (0,5 % - 4 %) die Ursache sein (Siewert et al. 2012, S. 242).

Meist tritt die Krankheit nach dem 50. Lebensjahr auf. Liegt der Krankheitsbeginn vor dem 40. Lebensjahr ist dies ein Indiz für einen progredienten Verlauf (Delorme et al. 2013, S. 263). Die Prävalenz beträgt 0,2 % - 0,4 %. Der Anteil der Frauen ist 2- bis 3-mal höher als bei Männern (Miedlich et al. 2002). In den letzten Jahren wurde eine deutliche Steigerung der Inzidenz beobachtet. Die jährliche Hospitalisierungsrate beläuft sich auf 8,3 pro 100.000 Patienten (Schlosser und Wirowski 2013a, S. 24). Der pHPT kann sporadisch (90 %) oder familiär (10 %) auftreten. Die multiple endokrine Neoplasie (MEN) gehört wie der isolierte familiäre Hyperparathyreoidismus zu den familiären Formen des pHPT. Eine vererbte MEN Typ 1 führt so gut wie immer im Laufe des Lebens zu einem HPT. Der Gendefekt MEN Typ 2 kann zu Tumoren der Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Nebennieren führen (Piciucchi et al. 2012).

Durch eine Hyperkalzämie können neuromuskuläre sowie psychische Symptome auftreten. Bei schwerem Verlauf sind Knochenläsionen, Weichteilverkalkungen und eine Nephro- oder Chondrokalzinose möglich. Im Rahmen einer hyperkalzämischen Krise (ab 3,5 mmol/l) kann es sogar zu einer Bewusstseinsintrübung bis hin zum Koma kommen (Delorme et al. 2013, S. 263).

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) ist die Folge eines gestörten Elektrolythaushalts. Klinisch imponiert der sHPT als chronische Hypokalzämie, durch die langfristig vermehrt Parathormon ausgeschüttet wird, so dass eine Hyperplasie aller Epithelkörperchen resultiert. Größe und Gewicht der Epithelkörperchen korrelieren dann mit dem Grad der Erkrankung. Der renale sHPT entsteht durch eine Niereninsuffizienz. Hierbei wird 25-OH-Cholecalciferol nicht mehr zu 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol hydroxyliert, so dass die Aufnahme von Kalzium aus dem Magen-Darm-Trakt abnimmt, während Phosphat renal zurückgehalten wird. Dies stimuliert die Produktion von PTH. Beim enteralen sHPT ist die Resorption von Kalzium und eines Vitamin D-Vorläufers gehemmt. Der Phosphat-Spiegel ist hierbei erhöht.

Der tertiäre Hyperparathyreoidismus entsteht aus dem sHPT. Die Epithelkörperchen vergrößern sich nach längerer Überstimulation unter Entwicklung einer funktionellen Autonomie, die sich auch nach Wegfall des Sekretionsreizes nicht zurückbildet.

1.3 Präoperative Diagnostik

Zur Klärung der Art und Ursache eines Hyperparathyreoidismus sind laborchemische Befunde von entscheidender Bedeutung. Dazu zählen: Phosphat, alkalische Phosphatase, Kreatinin im Serum, Calcium-/Kreatinin-Quotient im Urin, Vitamin D-Metabolite i.S. (25-Hydroxy Vitamin D, 1,25-Dihydroxy Vitamin D) (Schnabel et al. 2016). Sie erlauben jedoch nicht das Krankheitsgeschehen (i.d.R. Adenome) zu lokalisieren. Hierzu sind bildgebende Untersuchungen erforderlich, insbesondere wenn eine minimal-invasive Parathyreoidektomie (MIP) angestrebt wird. Die Möglichkeiten zum Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen wurden in den letzten Jahrzehnten intensiv untersucht und verbessert. Dabei haben sich die Sonographie und Nebenschilddrüsen-Szintigraphie fest

etabliert. In Kombination erreichen beide Untersuchungen eine Sensitivität von über 90 %.

Die Sonographie gilt als präoperative Standarduntersuchung, da sie eine kostengünstige und schnelle Untersuchung erlaubt. Bei Anwendung hochauflösender Systeme mit einer Frequenz von 7,5 MHz - 10 MHz, ggfs. in Kombination mit einer Farbdoppler-Sonographie, konnte eine Sensitivität von bis zu 86 % für den Adenomnachweis erreicht werden (Rickes et al. 2003). Kleine Adenome werden seltener erkannt.

CT oder MRT werden bei voroperierten Patienten oder vermuteter ektooper Lage des Nebenschilddrüsenadenoms verwendet. Die MRT erlaubt gegenüber der CT eine bessere Weichteildarstellung im Mediastinum. Ihre Sensitivität wird je nach Größe der Adenome mit 40 % - 86 % bzw. 69 % – 88 % angegeben. Neben der hohen Ortsauflösung besteht ein weiterer Vorteil darin, dass die MRT mit keiner Strahlenbelastung für die Patienten verbunden ist. Für die dynamische 4D-CT wurde eine Sensitivität von 80 % - 90 % beschrieben (Schlosser und Wirowski 2013b, S. 42–43).

1.4 Szintigrafie

Die Szintigrafie ist das Standardverfahren für die nuklearmedizinische Diagnostik. Sie stellt die Verteilung zuvor applizierter Radiopharmaka dar. Limitationen bestehen durch das begrenzte räumliche Auflösungsvermögen der eingesetzten Messgeräte (Gammakameras), durch Überlagerungen infolge der routinemäßig eingesetzten planaren Darstellung und der fehlenden morphologischen Bildinformationen. Zur Verbesserung werden daher 3-D Datensätze aufgenommen, aus denen durch geeignete Algorithmen Tomogramme (SPECT) der Radioaktivitätsverteilung rekonstruiert werden können, die eine überlagerungsfreie Darstellung erlauben. Durch die Kombination mit einem CT-Gerät (SPECT/CT) wird eine Verbesserung der Messgenauigkeit durch Schwächungskorrektur sowie die gleichzeitige Beurteilung der Gewebemorphologie möglich. Hierdurch kann die Aussagekraft der Untersuchung, insbesondere Sensitivität und Spezifität beim Nachweis gesuchter Krankheitsherde, erheblich gesteigert werden. Zur Verbesserung der Ortsauflösung bieten sich neben optimierten Kollimatoren oder neu entwickelten Detektoren auch verbesserte Algorithmen für die Datenrekonstruktion und Nachbearbeitung an, die auch in der vorgelegten Arbeit Einsatz finden.

1.4.1 Gammakamera

Im Jahr 1958 wurde die Gammakamera von Anger entwickelt. Der Detektor der Gammakamera besteht aus einem Kollimator, einem Szintillator, Photomultipliern und Elektronik. Die Photonen gelangen durch die Bohrungen des Parallellochkollimators orthogonal auf den Detektor und erzeugen dort Szintillationen, die durch die Photomultiplier verstärkt werden. Die nachgeschaltete Elektronik ermöglicht dann eine Bilderstellung.

Der Kollimator hat einen erheblichen Einfluss auf die Ortsauflösung des entstehenden Bilds. Abhängig von der Lochgeometrie des Kollimators und dem Abstand zum Messobjekt können neben der orthogonalen Strahlung auch schräg verlaufende Strahlenbündel auftreten. Je größer dabei die Distanz zwischen Messobjekt und Kollimator ist, desto unschärfer wird die Abbildung. Die Streustrahlung verändert die Darstellung der applizierten Radiopharmaka, indem die Aktivitätsverteilung verschwimmt und die Bildschärfe reduziert wird. Eine Verbesserung des Kollimators durch eine parallele Anordnung der Bohrungen sowie eine Reduzierung der Lochdurchmesser soll die Streustrahlung minimieren, ist aber durch die physikalischen Eigenschaften der Bildgebung limitiert. Bei zu geringem Durchmesser der Bohrungen sinkt die Sensitivität der Gammakamera. Resultat ist ein "verschmiertes" Abbild der tatsächlichen Radionuklidverteilung (Blum et al. 2014, S. 293–294).

1.4.2 Radioaktive Marker

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist kein radioaktiver Tracer bekannt, der sich ausschließlich in der Nebenschilddrüse anreichert. Erschwert wird die Darstellung der Nebenschilddrüse daher durch die Speicherung der umliegenden Gewebe, z.B. der Schilddrüse und der Speicheldrüsen.

Um zwischen der Schilddrüse und den Epithelkörperchen differenzieren zu können, wurden zunächst Untersuchungen mit zwei verschiedenen Tracern vorgeschlagen. 1962 begannen die Versuche mit ^{57}Co -Vitamin B₁₂ durch Sisson und Beierwaltes, allerdings ohne Erfolg. Die Idee einer Kombinationsanwendung von Radiopharmaka wurde in den 80er Jahren weitergeführt. Ferlin et al. beschrieben 1983 die Anwendung von Thallium-

^{201}Tl -Chlorid und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat (G. Ferlin et al. 1983). Auch andere Kombinationen wurden untersucht. Mit ^{201}Tl -Chlorid und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat ließen sich zwar Adenome oder Karzinome der Nebenschilddrüsen darstellen, die Methode konnte sich aber in der Folgezeit aufgrund der aufwendigen Untersuchungstechnik (Subtraktionsszintigraphie) nicht durchsetzen.

1989 veröffentlichten Coakley et al. eine Studie zur Retention von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (Methoxyisobutylisonitril) in pathologischen Epithelkörperchen bei Patienten mit pHPT. Zuvor war in einer anderen Studie zur myokardialen Perfusion eine Mehranreicherung des radioaktiven Markers in der Nebenschilddrüse festgestellt worden (Coakley et al. 1989). Die Eignung des Tracers wurde anschließend in mehreren Studien bestätigt (Geatti et al. 1994; Aigner et al. 1996). Als großen Vorteil erkannte man das unterschiedliche Auswaschverhalten von Adenomen und dem normalen Gewebe der Schild- oder Nebenschilddrüse. Zusätzlich war auch die Strahlenexposition im Vergleich zu ^{201}Tl deutlich geringer. Wie bei ^{201}Tl bleibt jedoch das Problem, dass eine Anreicherung sowohl in Schilddrüsenknoten als auch in Nebenschilddrüsenadenomen stattfindet, die sich szintigraphisch nicht differenzieren lässt. Eine Alternative zu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI stellt $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin dar, das ebenso wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI primär für die Myokard-Diagnostik entwickelt wurde. Für die Positronen Emissions Tomografie (PET) haben sich ^{11}C -Methionin und ^{18}F -Fluorocholin als geeignet erwiesen (Delorme et al. 2013, S. 271).

1.4.3 Planare Nebenschilddrüsen-Szintigraphie

Bei der Nebenschilddrüsen-Szintigraphie werden standardmäßig planare, also zweidimensionale, Bilder aufgezeichnet um die Radioaktivitätsverteilung im Hals- und Thoraxbereich darzustellen. Hierzu hat sich die erstmals 1992 beschriebene Zweiphasen-Technik durchgesetzt (Taillefer et al. 1992). Bei diesem Vorgehen wird die unterschiedliche Retentionsdauer von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin im normalen Schilddrüsen- bzw. Adenomgewebe ausgenutzt, wobei Adenome der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse die gleiche Kinetik aufweisen. In Abbildung 1 sind vier Szintigramme einer Zweiphasen-Nebenschilddrüsen-Szintigraphie dargestellt, die die selektive Retention des Tracers in einem Nebenschilddrüsenadenom zeigen.

Bei der seltener angewandten Subtraktionsszintigrafie wird nach Injektion von ^{99m}Tc -Pertechnetat eine erste Szintigraphie aufgezeichnet, die die physiologische Anreicherung in der Schilddrüse darstellt. Anschließend wird nach Injektion (p. i.) ^{201}Tl -Chlorid eine erneute Szintigraphie durchgeführt, von der die erste Aufnahme gewichtet subtrahiert wird. Verbleibende Anreicherungen im Subtraktionsbild werden der Nebenschilddrüse zugeordnet und als Adenome interpretiert (Delorme et al. 2013, S. 271).

Die Subtraktionsszintigrafie wurde inzwischen weitgehend durch die Zwei-Phasen-Szintigrafie verdrängt. Der entscheidende Vorteil der Zweiphasenszintigrafie besteht in der geringeren Strahlenexposition und einfacheren Durchführung. (Schommartz et al. 2006; Mazzeo et al. 1996; Neumann et al. 1997).

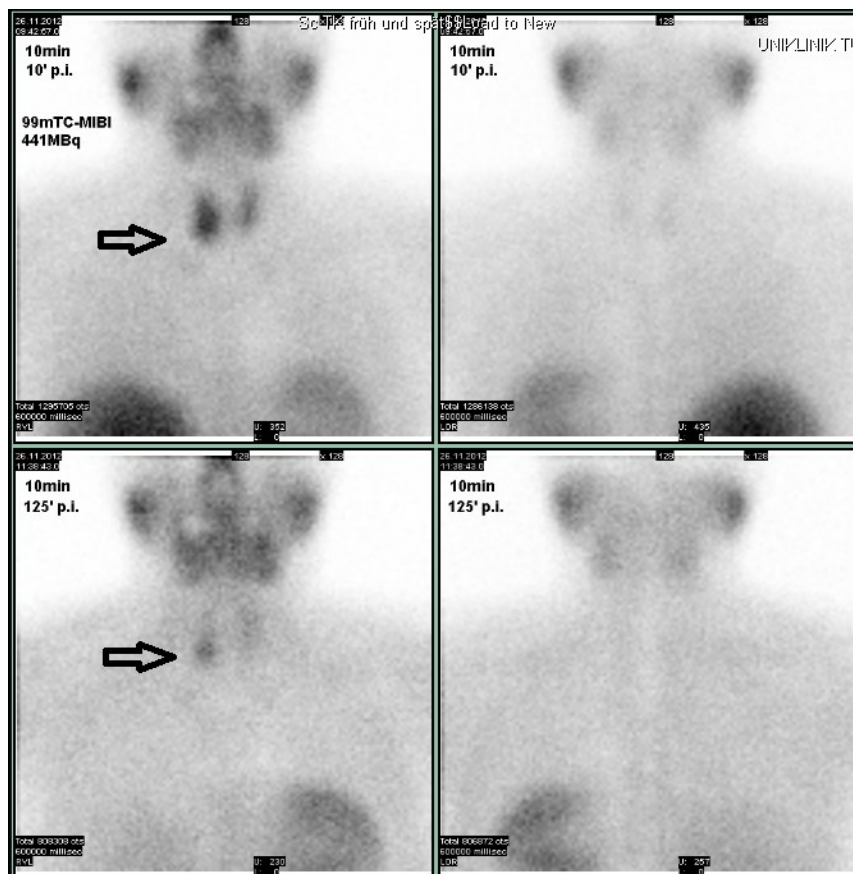


Abbildung 1: Zweiphasen-Nebenschilddrüsen-Szintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI. Obere Bildreihe: planare Szintigramme (anteriore/links und posteriore Projektion/rechts) 15 Minuten nach Tracerinjektion. Untere Bildreihe: Spätaufnahmen nach 125 Minuten. In der anterioren Sicht zeigt sich jeweils eine fokale Mehranreicherung (Pfeil) in Höhe des rechten Schilddrüsen-Unterpols, deren Kontrast auf der Spätaufnahme zunimmt.

1.4.4 SPECT

Die SPECT ist eine Weiterentwicklung der planaren Szintigrafie, bei der ein dreidimensionales Datensatz des untersuchten Körpervolumens aufgezeichnet wird. Im Gegensatz zur planaren Szintigraphie bewegen sich bei der Aufnahme die Detektoren der Gammakamera um den Patienten. Auf diese Weise werden aus verschiedenen Projektionswinkeln Bilder der Radioaktivitätsverteilung erzeugt, aus denen später Schichtaufnahmen (Tomogramme) der Radioaktivitätsverteilung berechnet werden können. Während ursprünglich die Messköpfe der Gammakamera-Systeme wie bei der Röntgen-CT einer kreisförmigen Umlaufbahn um das zu untersuchende Körpervolumen folgten, werden nun elliptische bzw. der Körperkontur angepasste Umlaufbahnen verwendet, durch die eine Verbesserung der räumlichen Auflösung der Systeme erreicht werden kann. Die tomographische Aufnahme erfolgt normalerweise zwischen planarer Früh- und Spätaufnahme.

1.4.5 Rekonstruktion

Bei der SPECT werden Projektionen der Radioaktivitätsverteilung aus verschiedenen Winkeln aufgenommen, aus denen Tomogramme rekonstruiert werden. Hierzu stehen zwei verschiedene Verfahren zur Verfügung. Die gefilterte Rückprojektion (FBP für filtered back projection) war lange Zeit der Standard. Hierbei werden Filter verwendet, welche die einzelnen Projektionen unterschiedlich gewichten. Ähnlich wie bei der Computertomographie beruht das Verfahren auf einer Integralrechnung, das die Projektionen zuerst filtert und dann in der jeweiligen Richtung über die Bildfläche rückprojiziert (Wieler 1995). Dieses Verfahren ist schnell und benötigt wenig Rechenleistung, hat jedoch den Nachteil, dass Fehler nicht mehr korrigiert werden können.

Heute ermöglichen leistungsfähige Computer die aufwändigere iterative Bildrekonstruktion und damit eine Optimierung in der Erfassung, Prozessierung und Nachbearbeitung der Bildinformationen. Hierbei wird zunächst die Verteilung der Aktivitäten mathematisch simuliert und auf zweidimensionale Schnittbilder projiziert. Die Simulation wird dann mit den Originalaufnahmen verglichen. Der erste Abgleich

liefert Korrekturwerte für die zuvor geschätzte Aktivitätsverteilung der Bilder. Mit den neuen Werten kann der gleiche Durchlauf erneut beginnen. Dieser Ablauf (Iteration) wiederholt sich in einer Schleife bis zu einem vorbestimmten Endpunkt und wird dann abgebrochen. Für die schrittweise Optimierung und Anpassung der Bilder werden modellbasierte Algorithmen verwendet.

Die iterative Rekonstruktion hat sich gegenüber der FBP durchgesetzt und gilt heute als Standard (Winz et al. 2012; Moka et al. 2000). Die Bildqualität der SPECT hängt auch hier von dem angewendeten Rekonstruktionsalgorithmus ab. Moka et al. verglichen im Jahr 2000 die gefilterte Rückprojektion und die iterative Rekonstruktion bei der Diagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen. Sie zeigten, dass die schweren Artefakte der gefilterten Rückprojektion bei kleinen Adenomen durch die iterative Rekonstruktion verringert werden können. Die Sensitivität erhöhte sich dadurch nicht wesentlich und blieb auf dem hohen Niveau von 94 %. Es verbesserte sich jedoch die Bildqualität mit Verringerung der Artefakte (Moka et al. 2000). Auch Spintzik untersuchte 2008 beide Rekonstruktionsvarianten, konnte aber für beide Methoden keine nennenswerten Vorteile feststellen. Er empfahl daher eine Anwendung in Abhängigkeit von der Erfahrung des Nutzers (Spintzik und Gotthardt 2008).

Die iterative Rekonstruktion wird durch die Anwendung von Algorithmen ermöglicht. Eine breite Anwendung hat aktuell der Maximum-Likelihood Expectation-Maximization (MLEM)-Algorithmus, der bereits Gegenstand mehrerer Studien über die SPECT-Bildgebung war. Eine Fortentwicklung der MLEM ist die beschleunigte OSEM-Rekonstruktion (ordered subset expectation maximisation). Bei diesem Algorithmus werden die Originalbilder zunächst in Untereinheiten (Subsets) geteilt, rekonstruiert und mit der steigenden Zahl an Iterationen zu einem endgültigen Bild zusammengefügt. Wie bei der gefilterten Rückprojektion kann auch hier ein Rauschen auftreten. Deshalb werden die rekonstruierten Bilder normalerweise mit einem Gauß-Filter erneut gefiltert und geglättet (Ritt et al. 2011, S. 11). Die in dieser Studie verwendeten SPECT-Daten basieren auf einer OSEM-Rekonstruktion (2 Iterationen und 10 Subsets).

1.4.6 Nachbearbeitung

Eine volumenbasierte Bestimmung von Organaktivitäten bleibt trotz verbesserter Rekonstruktion eine Herausforderung. Der Partialvolumeneffekt kann in der medizinischen und biologischen Bildgebung wie der PET oder SPECT als Verlust der scheinbaren Aktivität in kleinen Objekten oder Regionen aufgrund der begrenzten Auflösung des Bildgebungssystems definiert werden. Kompensiert werden kann er nur durch eine Verringerung der rekonstruierten Schichtdicke, wodurch das Bildrauschen verstärkt zunimmt. Diese Problematik und die Umrechnung von Impuls- in Aktivitätsverteilung limitiert die SPECT trotz verbesserter Rekonstruktion (Tran-Gia et al. 2018).

Eine Möglichkeit die Bildqualität zu verbessern ist eine inverse Nachbearbeitung bzw. Filterung der rekonstruierten Datensätze, die in dieser Arbeit evaluiert werden soll. Hierfür bietet sich eine Entfaltungsmethode (Dekonvolution) auf Basis eines iterativen Algorithmus an (Tsui et al. 1988). Ihren Ursprung hat dieses Verfahren in der Astrophysik. Die Limitation der Bildschärfe mit Auflösungsverlust soll dadurch kompensiert werden. Die Nachschärfung erfolgt durch eine sogenannte Punktspreizfunktion, welche die erzeugte Unschärfe modellbasiert beschreibt. Ziel ist die verbesserte Läsionserkennbarkeit durch höheren Kontrast und bessere räumliche Auflösung, die u. a. in Phantomstudien bereits bewiesen wurde. Relevante Bildinhalte sollen so nachgeschärft werden, ohne dass wichtige Bildinformationen verloren gehen (Kacperski et al. 2011; Mignotte und Meunier 2000).

1.4.7 Ergebnisse der Nebenschilddrüsen-Szintigraphie

In der Literatur werden je nach Studie und eingesetzter Messtechnik unterschiedliche Ergebnisse für den Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen genannt. Für die Zweiphasenszintigraphie werden i.d.R. Werte zwischen 75 % und 80 %, für die Subtraktionsszintigraphie dagegen Werte zwischen 60 % und 75 % angegeben.

Die SPECT ermöglicht eine dreidimensionale und damit überlagerungsfreie Darstellung der Radioaktivitätsverteilung. Gerade für den Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen, welche meist dorsal der Schilddrüse lokalisiert sind, hat dies einen großen

Vorteil. Für die MIBI-SPECT wurde bei Patienten mit einem pHPT eine Sensitivität von 78.9 % - 90.7 % beschrieben (Cheung et al. 2012). Die Spezifität betrug 99 % (Lavelly et al. 2007). Die SPECT wird daher inzwischen grundsätzlich für die szintigrafische Diagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen empfohlen (Thomas et al. 2009; Sharma et al. 2006). Eine Kombination aus Ultraschall und Szintigrafie kann die Sensitivität auf 95 % steigern. Somit gilt die Kombination aus beiden Verfahren als die beste präoperative Lokalisationsmöglichkeit (Lumachi et al. 2000).

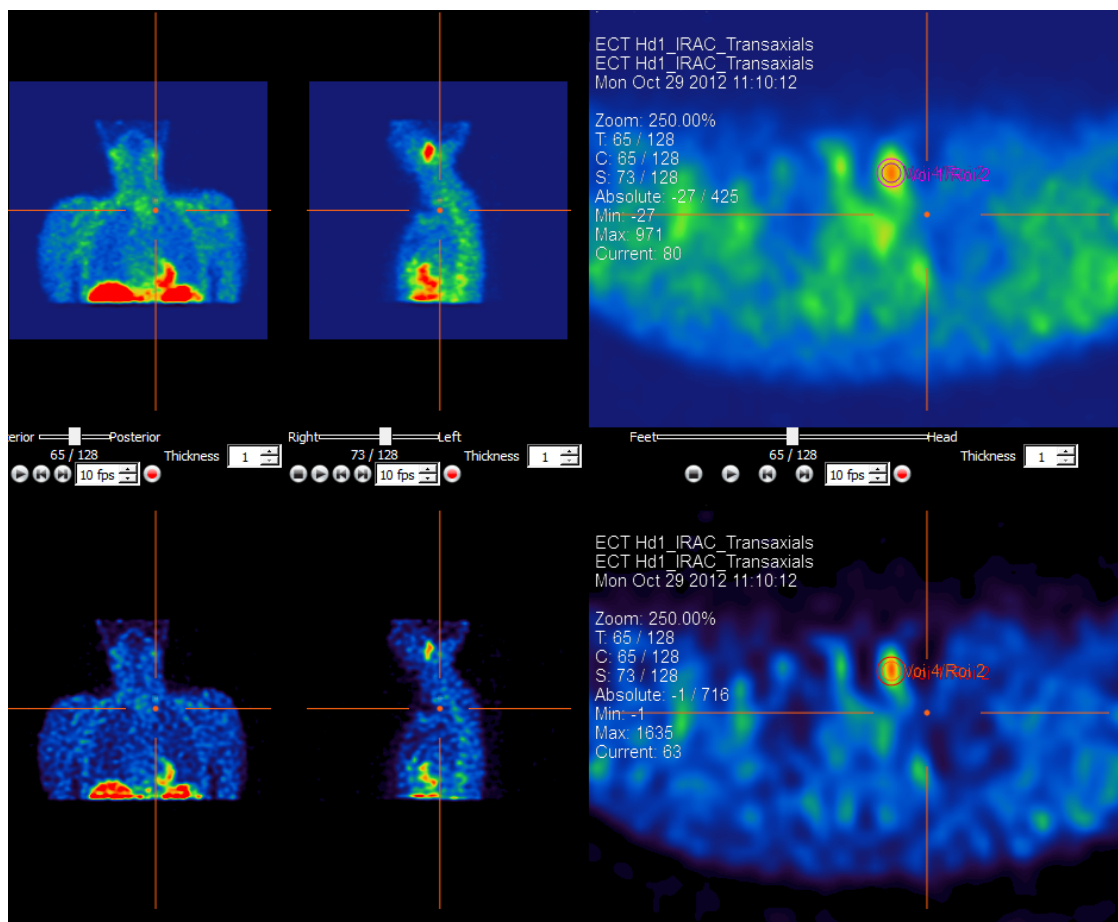


Abbildung 2: Vergleich der Nebenschilddrüsen-SPECT: konventionell rekonstruierter Transversalschnitt (oben) und nach Anwendung der iterativen Dekonvolution (unten)

1.4.8 Positronen-Emissions-Tomographie

Auch mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine Lokalisations-Diagnostik möglich. Mit ^{18}F -Fluorocholin wurde in der Literatur eine Sensitivität und Spezifität von 92 % bzw. 100 % beschrieben. Mit ^{11}C -Methionin wurde bei Patienten mit

negativem szintigraphischen Befund incl. SPECT/CT in 91,7 % der Fälle ein korrekter Adenomnachweis erzielt (Braeuning et al. 2015).

1.5 Therapie

Die Therapie des pHPT richtet sich nach der Ausprägung der Erkrankung. Im asymptomatischen Stadium ist unter regelmäßiger Überwachung eine Therapie nicht zwingend erforderlich. Demgegenüber ist bei symptomatischem pHPT eine Resektion des/der verursachenden Epithelkörperchen indiziert. Wenn die Indikation zur OP gestellt wurde, sollte zusätzlich eine Schilddrüsen-Diagnostik erfolgen, um den Eingriff, sofern erforderlich, auf die Schilddrüse ausdehnen zu können. Die chirurgische Entfernung der vergrößerten Nebenschilddrüse/n erfolgt bei der klassischen bilateralen Exploration durch einen erfahrenen Chirurgen, indem alle vier Epithelkörperchen dargestellt werden. Eine präoperative Bildgebung ist dafür nicht notwendig.

Ist von einem primären HPT auszugehen und lieferte die bildgebende Diagnostik einen klaren Lokalisationshinweis für ein Nebenschilddrüsenadenom, kann eine minimal-invasive Parathyreoidektomie (MIP) erfolgen. Diese Operation hat wie das klassische Vorgehen eine Erfolgsrate von 92 % (Frilling et al. 2000). Zwingend notwendig ist hierbei die intraoperative Messung des intakten Parathormons (iPTH), um den Erfolg der Adenomexstirpation zu dokumentieren.

Vor Festlegung des operativen Vorgehens muss eine Lokalisationsdiagnostik erfolgen, zu der standardmäßig eine Ultraschall-Untersuchung des Halses und eine Nebenschilddrüsen-Szintigraphie gehören. Bei dem minimal-invasiven Vorgehen ist die Operationszeit verkürzt und meist eine Lokalanästhesie ausreichend, so dass eine Intubationsnarkose und das mit ihr verbundene Komplikationsrisiko vermieden werden kann. Der anschließende stationäre Aufenthalt kann u. U. entfallen. Durch den kleineren Eingriff ist auch die Narbenbildung und das Risiko von Komplikationen wie Schädigung des Nervus laryngeus recurrens oder eines postoperativen Hypoparathyreoidismus geringer. Besonderheiten bestehen bei voroperierten Patienten oder ektop lokalisierten Epithelkörperchen. Durch die veränderten anatomischen Gegebenheiten (z.B. Lage im Mediastinum) ist hier die präoperative Lokalisationsdiagnostik besonders wichtig.

Vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum operativen Eingriff kann der Patient ggfs. medikamentös behandelt werden. Eine ausschließlich medikamentöse Therapie des Hyperparathyreoidismus kommt jedoch nur bei inoperablen Patienten in Betracht (Delorme et al. 2013, S. 264).

Eine Resektion der Epithelkörperchen wird beim renalen sHPT nur nach individueller Indikation durchgeführt. Diese ist abhängig von den Laborwerten und den schon bestehenden Knochenveränderungen. Als Alternative ist eine Behandlung mit Cinacalcet möglich. Bei der enteralen Form erfolgt keine Resektion (Delorme et al. 2013, S. 265).

1.6 Limitationen der Bildgebung

Der Adenomnachweis hängt von der verwendeten Akquisitionstechnik und patientenspezifischen anatomischen Gegebenheiten ab. So beeinflusst die Größe des Adenoms die Erkennbarkeit. Auch pathologische Befunde in benachbarten Organen, wie der Schilddrüse, können den Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen stören und zu Fehlbefunden führen. Schließlich fließt auch die Erfahrung des Auswerters in die Beurteilung des Szintigramms und damit das Ergebnis der Untersuchung ein. Bislang existiert überdies auch kein für den Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen spezifisches Radiopharmakon.

Die Herderkennbarkeit hängt generell vom Bildkontrast und Auflösungsvermögen des Bildgebungssystems ab. Beides wird bei der SPECT erheblich vom verwendeten Rekonstruktionsalgorithmus beeinflusst. In dieser Arbeit wird daher geprüft, ob durch Nachbearbeitung von SPECT-Datensätzen, der Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen verbessert werden kann. Grundlage hierfür ist ein neuer MLEM-Algorithmus, für die iterative Dekonvolution (Entfaltung). Der Algorithmus wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen entwickelt und soll den gerätespezifischen Auflösungsverlust kompensieren und eine Verbesserung der Diagnostik bewirken.

1.7 Fragestellung

Es sollen zwei Varianten von SPECT-Darstellungen für Nebenschilddrüsenuntersuchungen miteinander verglichen werden. Zum einen die routinemäßig angewandte SPECT-Rekonstruktion und zum anderen die mit der iterativen Dekonvolution nachbearbeitete Variante. Hierbei sollen folgende Hypothesen geprüft werden:

- 1) Durch die Nachbearbeitung mit dem neuen iterativen Algorithmus wird die Anzahl falsch-negativer und falsch-positiver Adenombefunde reduziert.
- 2) Eine Verbesserung findet sowohl für die Früh- als auch für die Spätaufnahme der SPECT statt.
- 3) Der Vorteil beruht auf dem verbesserten Nachweis kleiner Adenome.
- 4) Durch die Nachbearbeitung ist eine zuverlässigere Unterscheidung zwischen Schilddrüsenherden und Nebenschilddrüsenadenomen möglich.
- 5) Der neue Algorithmus erleichtert dem unerfahrenen Untersucher den Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen.
- 6) Der neue Algorithmus bewirkt einen erhöhten Bildkontrast zwischen Adenom und dem umliegenden Gewebe.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Von Januar 2008 bis August 2014 wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen bei 300 Patienten eine Nebenschilddrüsen-Szintigrafie bei Vorliegen der laborchemischen Konstellation eines Hyperparathyreoidismus durchgeführt. Von ihnen wurden unter Nutzung der unten aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien 94 Patienten (27 männlich und 67 weiblich) ausgewählt, bei denen 97 SPECT-Untersuchungen durchgeführt worden waren. Der Studienplan wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen eingereicht und genehmigt (Projekt-Nr. 571/2015BO2). Die vorliegende Arbeit resultiert aus einer retrospektiven Auswertung der Daten der oben genannten Untersuchungen. Sämtliche erhobenen Daten wurden in einer anonymisierten Datenbank gespeichert.

Einschlusskriterien:

- laborchemische Konstellation eines Hyperparathyreoidismus basierend auf erhöhten Werten für PTH und Calcium
- histologisch gesicherter Befund mit eindeutiger Seitenlokalisierung gemäß OP-Bericht und Angabe zur Herdlage in Bezug auf die Topographie der Schilddrüse
- intra- und ggfs. postoperative Werte für PTH und Calcium
- auswertbare präoperative Hals-Sonographie
- Nebenschilddrüsen-Szintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI bestehend aus planaren Früh- und Spätaufnahmen
- vollständiger Datensatz einer Nebenschilddrüsen-SPECT mit Tomogrammen in Standard-Rekonstruktion und in nachbearbeiteter Variante (iterativer Algorithmus)

Optional: Zusätzliche Datensätze von Schilddrüsen-Szintigrammen und Untersuchungen der Nebenschilddrüse.

Ausschlusskriterien

Patienten, die eines oder mehrere der o. g. Kriterien nicht erfüllten. Dies betraf 187 Patienten, bei denen nach Aktenlage die exakte Lage des Adenoms oder der Erfolg der OP nicht festgestellt werden konnte. Bei weiteren 19 Patienten waren die rekonstruierten Daten der SPECT für eine spätere Nachbearbeitung nicht mehr verfügbar.

2.2 Patientenkollektiv

Das mediane Alter der 94 eingeschlossenen Patienten betrug 57 Jahre, wobei das Minimum bei 16 Jahren und das Maximum bei 84 Jahren lag. Das mediane Alter der weiblichen Patienten (n = 27) betrug 56 Jahre und das der männlichen (n = 67) 59 Jahre. Es wurden insgesamt 97 SPECT-Untersuchungen ausgewertet, hierunter drei Wiederholungsuntersuchungen nach gesonderter Indikationsstellung. Von den 97 Eingriffen erfolgten 95 aufgrund eines pHPT und zwei aufgrund eines sHPT.

2.3 Diagnostik

2.3.1 Laborparameter

Neben dem Serumspiegel von Calcium und Parathormon wurden folgende weitere Werte in die Auswertung einbezogen:

- anorganisches Phosphat im Serum
- 25-OH-Vitamin D im Serum
- ionisiertes Calcium im Serum
- Kreatinin Serum
- Kreatinin im Urin
- Calcium und Phosphat im 24h-Sammelurin

Intraoperative PTH-Bestimmung

Im Rahmen der Adenomexstirpation wird in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen das PTH intraoperativ bestimmt. Die Bestimmung erfolgt dabei zu Beginn der OP und 10 bzw. 20 Minuten nach Entfernung des Adenoms. Bei erfolgreichem Eingriff

sollten sich die Werte nach 10, spätestens aber nach 20 Minuten normalisiert haben. Alle Werte wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen ermittelt.

2.3.2 Halssonographie

Zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik gehört als Standarduntersuchung die Sonographie der Schild- und Nebenschilddrüse. Die Untersuchungen erfolgten mit zwei Geräten der Firma Hitachi (EUB-5500 HV[®]; HI VISION Avius[®]) unter Verwendung linearer Schallköpfe mit Sendebereichen von 5 MHz - 13 MHz bzw. 7,5 MHz. Die erhobenen Befunde wurden jeweils mit den Ergebnissen der Nebenschilddrüsen-Szintigraphie verglichen, um die Genauigkeit der Vorhersage der Adenomlokalisierung zu optimieren. Die Ergebnisse der Halssonographie wurden 2-fach ausgewertet. Zum einen lagen bei 93 Patienten Befundberichte vor, aus denen folgende Angaben entnommen wurden:

Schilddrüse:

- Vorhandensein pathologischer Befunde: Ja/Nein
- Größe der Struma (Volumen in ml separat für den rechten und linken Lappen)
- Vorhandensein von Knoten (Größe, Seitenangabe, exakte Lokalisation)

Nebenschilddrüse:

- Vorhandensein von Adenomen (ggf. Anzahl)
- Lage (Seitenangabe, exakte Lokalisation)
- Volumen (ml und größter Durchmesser)
- Echogenität

Zusätzlich wurden die vorhandenen Sonogramme unabhängig von den o. g. Befundberichten nach folgenden Kriterien erneut beurteilt:

- Ist ein Herd sichtbar?
- Ist der Herd der Nebenschilddrüse zuzuordnen?
- Liegt der Herd auf der operativ verifizierten Adenomseite?
- Befindet sich der Herd in der verifizierten Lage?

2.3.3 Schilddrüsen-Szintigraphie

47 Patienten hatten präoperativ zusätzlich zur Nebenschilddrüsen-Szintigraphie noch eine Schilddrüsen-Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat erhalten. Sie diente zur Klärung fraglicher Befunde der Sonographie, insbesondere zur Unterscheidung zwischen Adenomen der Schilddrüse und Nebenschilddrüse. Sofern Herdbefunde vorlagen, wurde deren Lokalisation erfasst und in Bezug zur Lokalisation der später nachgewiesenen Nebenschilddrüsenadenome gesetzt.

2.4 Chirurgisches Vorgehen

Für jede der 97 in die Auswertung eingeschlossenen Nebenschilddrüsen-untersuchungen liegt zur Validierung der Bericht der anschließend vorgenommenen Operation inkl. Histologie vor. Erfasst wurde insbes. die exakte Lage der entnommenen Adenome, deren Einteilung in Abbildung 3 dargestellt ist (Seite: rechts / links; Lage in Bezug zur Schilddrüse: oben / mitte / unten / ektop).

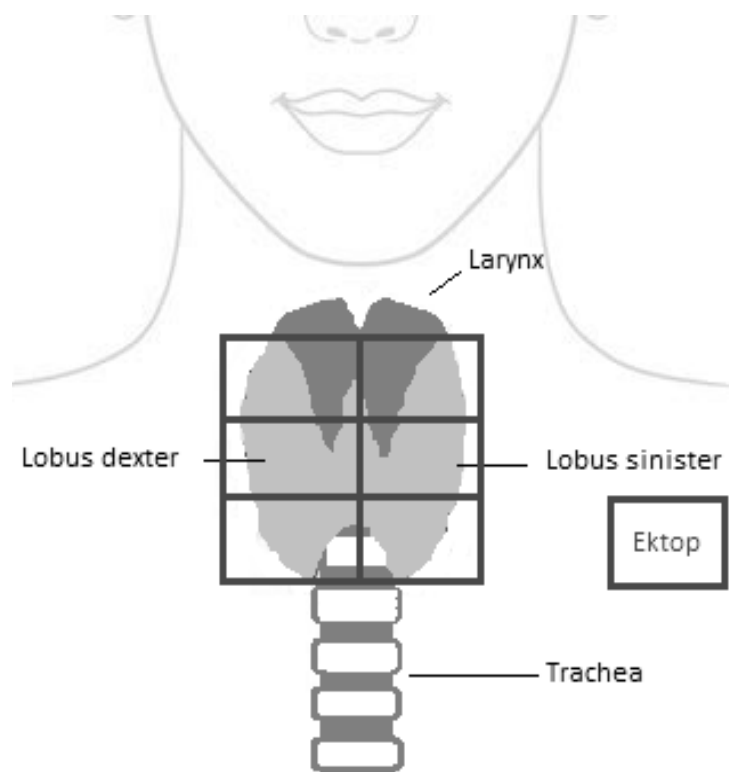


Abbildung 3: Eigene schematische Darstellung der 7 möglichen Lokalisationen eines Nebenschilddrüsenadenoms (Rechtecke) im Bereich der Schilddrüse (Lobus dexter und sinister)

Bei der histopathologischen Untersuchung wurde die definitive Diagnose sowie der maximale Durchmesser und die Größe des Adenoms festgelegt. Zur Auswertung lagen 97 Befunde von 94 Patienten vor. 96 Operationen erfolgten in der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen (UKT), eine Operation wurde in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des UKT durchgeführt. Bei 95 Operationen war die Indikation ein primärer, bei zwei Operationen ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Acht Patienten waren bereits zuvor am Hals operiert worden, drei aufgrund eines Rezidivs bei früher diagnostizierten pHPT, ein Patient hatte einen persistierenden pHPT und ein Patient einen HPT bei MEN Typ1-Syndrom. Bei den übrigen 3 Patienten lag der Eingriff mehr als 10 Jahre zurück. Über die Indikation und Art des Eingriffs waren keine Informationen verfügbar.

2.5 SPECT

Die szintigraphischen Untersuchungen wurden mit den Großfeldgammakameras Infinia GP3 H3000 WT[®] bzw. Millenium VG[®] (GE Healthcare) unter Verwendung hochauflösender, niederenergetischer Parallelochkollimatoren durchgeführt.

Die planaren Frühaufnahmen wurden 10 bis 15 Minuten nach der Injektion des Radiopharmakons angefertigt. Die gesamte Messzeit betrug jeweils 600 Sekunden, die verwendete Bildmatrix betrug: 128 x 128. Die planaren Spätaufnahmen wurden unter den selben Einstellungen 90 bis 150 Minuten nach der Injektion angefertigt.

Zwischen den planaren Szintigrafien wurden die tomographischen Aufnahmen in axialer, koronarer und sagittaler Richtung erzeugt und als SPECT rekonstruiert. Aus 60 unterschiedlichen Winkelpositionen, mit je 3° Unterschied, wurde so ein Datensatz erzeugt. Für jede Projektion wurde eine Aufnahmedauer von ca. 20 Sekunden benötigt. Bei Untersuchungen, die mit dem System Millenium VG[®] erfolgt waren, wurde zusätzlich eine low dose CT zur Schwächungskorrektur der SPECT-Daten aufgenommen. Die ebenfalls verfügbare Bildfusion aus SPECT und low dose CT wurde im Rahmen dieser Studie nicht genutzt.

Der Zeitpunkt der SPECT war entweder nach der planaren Frühaufnahme 15 Minuten ($n = 13$) p. i. oder mit der planaren Spätaufnahme 2 Stunden nach Injektion (p. i.) des Radiopharmazeutikums ($n = 46$). Bei 38 Fällen war der Aufnahmezeitpunkt nicht mehr eindeutig festzustellen.

Bei der Befundung im Rahmen der klinischen Routine der Universitätsklinik Tübingen wurden sowohl die planaren Szintigramme als auch die SPECT bewertet und mit den übrigen vorliegenden Untersuchungsergebnissen (Sonographie, ggfs. Schilddrüsen-Szintigraphie, Laborbefunde) verglichen, so dass der Endbefund die zusammenfassende Interpretation aller vorliegenden Daten darstellt. Die Richtigkeit der Befundung wurde nach denselben Kriterien wie die der nachbearbeiteten SPECT-Daten beurteilt.

2.5.1 Standard-Rekonstruktion der SPECT-Daten

Für alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten lagen die rekonstruierten SPECT-Daten vor. Als Standard wurde eine OSEM - Rekonstruktion (ordered subset expectation maximization) mit 2 Iterationen und 10 Subsets verwendet.

2.5.2 Nachbearbeitung der SPECT-Daten

Die rekonstruierten Daten der SPECT-Bildgebung wurden mithilfe eines Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung nachbearbeitet. Der Algorithmus wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen von Dipl.-Phys. Jürgen Kupferschläger entwickelt. Der Algorithmus basiert auf einer iterativen Dekonvolution mit einer Maximum-Likelihood-Methode als Optimierer und soll den physikalisch bedingten Auflösungsverlust durch eine verbesserte Schätzung der Aktivitätsverteilung ausgleichen und damit den Kontrast verbessern. Das Verfahren kann sowohl für die planare Szintigraphie als auch für die SPECT angewendet werden.

Die nachfolgende Beschreibung zur iterativen Dekonvolution für die Nebenschilddrüsen-SPECT beruht auf einer persönlichen Mitteilung von J. Kupferschläger und soll das Vorgehen nochmals erklären. Die Wiedergabe erfolgt mit freundlicher Erlaubnis von Herrn Kupferschläger:

„Bei der planaren Szintigraphie und den Winkelprojektionen in SPECT wird eine zweidimensionale Darstellung der dreidimensionalen Radionuklidverteilung erfasst. Das endgültige Bild ist aufgrund verschiedener physikalischer Effekte wie Compton-Streuung, Dämpfung, des endlichen Auflösungsvermögens des Kollimators und der intrinsischen Auflösung des Gamma-Kamerasystems unscharf. Aufgrund der statistischen Natur des radioaktiven Zerfalls wird das Bild auch durch Poisson-Rauschen beeinträchtigt. Sowohl Unschärfe als auch Rauschen führen zu einer deutlichen Reduzierung der Bildqualität: Heiße Läsionen erscheinen mit geringem Kontrast, die Ränder der Läsionen sind unscharf, kalte Läsionen können im Hintergrund verschwinden, überlagert von Rauschen.

Die wichtigste Ursache für Bildunschärfen ist das entfernungsabhängige Auflösungsvermögen des Kollimators. Eine akzeptable Näherung des Bildentstehungsprozesses besteht darin, das aufgenommene Bild als Faltung eines idealisierten Bildes (das wir bestimmen wollen) mit der für die Unschärfe verantwortlichen sogenannten Point Spread Function (PSF) zu beschreiben. Das idealisierte Bild kann durch Ausführen einer inversen Operation, die als Dekonvolution bezeichnet wird, erhalten werden. Wir verwenden eine iterative Dekonvolutionstechnik (IDT), bei der Poisson-Rauschen berücksichtigt wird. Die Prozedur beginnt mit einer Schätzung für das idealisierte Bild, führt die Faltung aus, vergleicht das Ergebnis der Faltung mit dem erfassten Bild, was eine verbesserte Schätzung für das idealisierte Bild ergibt. Dieses Verfahren wird bis zur Konvergenz fortgesetzt. 10 Iterationsschritte reichen für bemerkenswerte Ergebnisse aus, die Nachbearbeitung dauert nur wenige Sekunden.

Wichtigste Ergebnisse für die planare Darstellung:

Der IDT verbessert die räumliche Auflösung von 10-15 mm (je nach Entfernung zwischen Objekt und Detektor) auf 6-8 mm bei der Ganzkörperszintigraphie und den Kontrast um

den Faktor drei. Als Nachteil verursacht die Entfaltung zunehmendes Rauschen. Der IDT kann jedoch zur Verbesserung der Bildqualität oder zur Verkürzung der Aufnahmezeiten bei konstanter Bildqualität eingesetzt werden“ (Kupferschläger, J. (Dipl.-Phys) 2021).

In der planaren Szintigraphie sind 10 Iterationen ausreichend für eine hinreichende Bildqualität, in den rekonstruierten SPECT-Daten werden 30 Iterationsschritte benötigt. Da mit zunehmender Iterationszahl auch das Rauschen zunimmt, wird zum Abschluss des Verfahrens noch eine Glättung (3D-Gauss) mit einer Halbwertsbreite von 6 mm durchgeführt.

Die Halbwertsbreite (FWHM) von 1,2 cm entspricht einem mittleren Rotationsradius von 15 cm und damit einem mittleren Abstand der Quellen (d.h. der Voxel im Objekt) zum Detektor. Da es keine einheitliche (isotrope) PSF für alle Voxel im Objekt gibt, stellt dieses Verfahren eine quantitative Näherung dar mit dem Vorteil einer verbesserten (kontrastreichereren) Visualisierung.

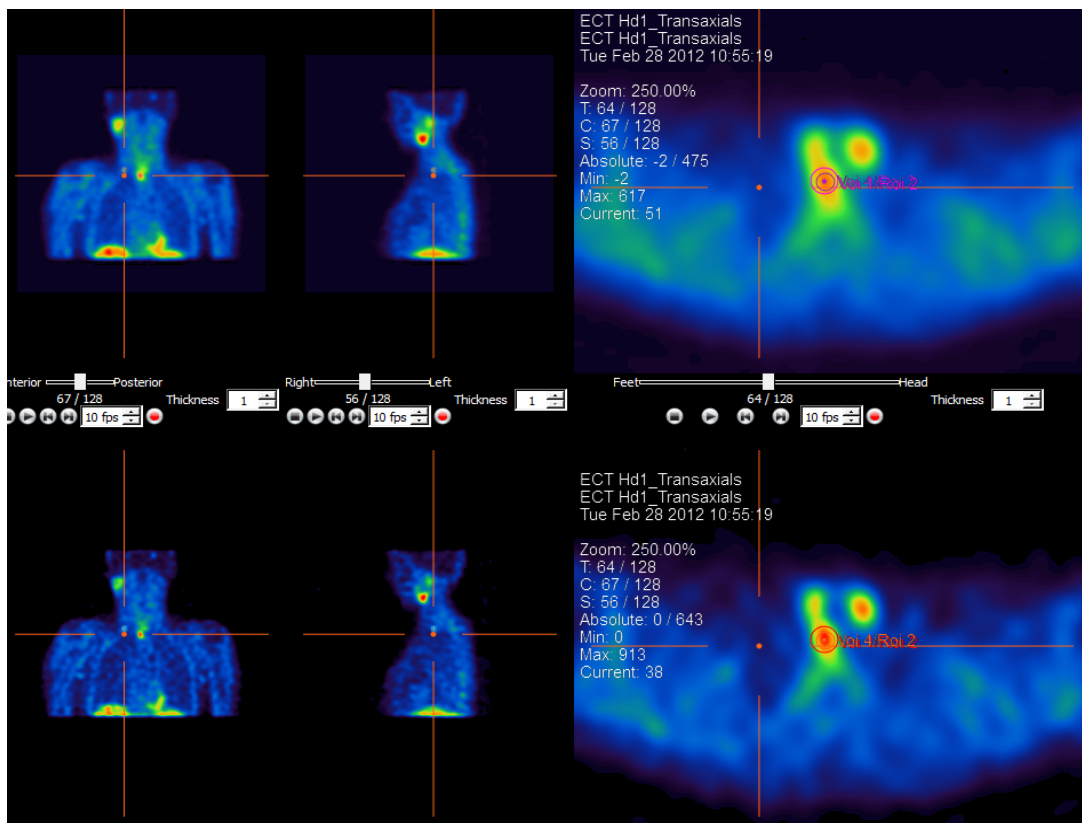


Abbildung 4: Verbesserte Abgrenzbarkeit einer adenomtypischen Anreicherung dorsal des rechten Schilddrüsenlappens passend zu einem Nebenschilddrüsenadenom. Obere Bildreihe: Standard OSEM-SPECT, Untere Bildreihe: nach iterativer Dekonvolution

2.5.3 Anwendung der iterativen Dekonvolution für SPECT-Daten

Die rekonstruierten Daten, der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten, wurden an einer GE Xeleris® Processing and Review Workstation (GE Medical Systems Israel, Tirat Hacarmel, Israel) akquiriert und nachbearbeitet, so dass jeder Fall zwei Varianten von SPECT-Bildern hatte. Hierfür wurde das Programm Xeleris® (Version 3.1) verwendet. Der neue Algorithmus wurde mit folgenden Einstellungen angewandt (Abbildung 5):

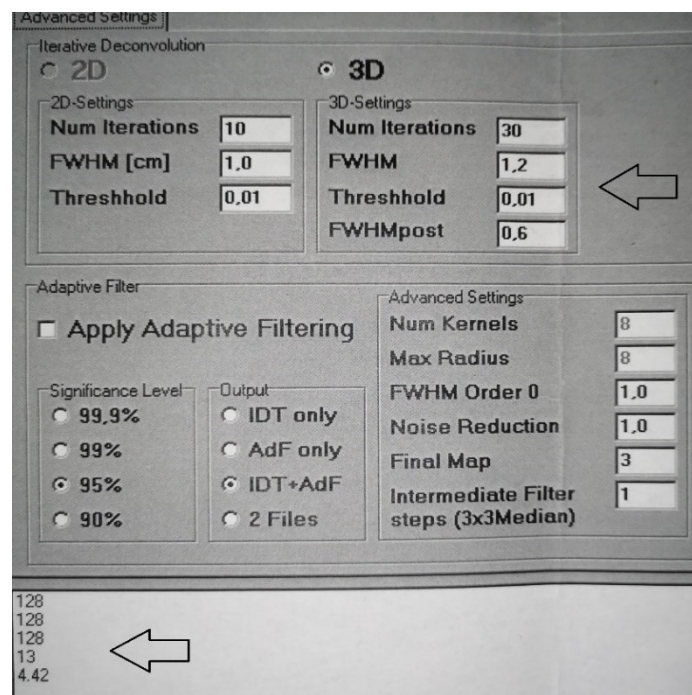


Abbildung 5: Verwendete Parameter (oberer Pfeil) für die Nachbearbeitung der dreidimensionalen SPECT-Bilder: 30 Iterationsschritte, Halbwertsbreite 1,2 cm FWHM (full width at half maximum) der Punkt-Abbildungsfunktion (PSF) und einer Nachglättung (3D-Gauss) mit einer Halbwertsbreite von 0,6 cm. Die Zahlen links unten (unterer Pfeil) stellen die Matrix, bzw. die Pixelgröße dar.

2.5.4 Auswertung der erhobenen Daten

Die Lokalisation der histologisch bestätigten Adenome wurde als Goldstandard zur Beurteilung der Richtigkeit der Befundung genutzt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die standard rekonstruierten Bilder mit den restaurierten Bildern verblindet verglichen, um einen möglichen diagnostischen Vorteil der nachbearbeiteten Bilder zu erkennen. Dazu wurde zunächst im Sinne der richtigen Seitenlokalisierung des Adenoms die Befunde in „richtig“, „falsch“ oder „fehlend“ unterteilt und später daraus die Sensitivität bestimmt.

Da bei allen untersuchten Patienten ein Nebenschilddrüsenadenom vorlag, war eine Ermittlung der eigentlichen Spezifität nicht möglich. Stattdessen wurde die Rate an falsch positiven Befunden bezogen auf die Gesamtzahl der Untersuchungen ermittelt. Danach wurden die Befunde nach gleichem Muster für die Lage (Seite + vertikale Position in Bezug zur Schilddrüse) bewertet. In einem nächsten Schritt wurden die Kontrastverhältnisse in Relation zur Herderkennbarkeit, zur Lokalisation und zur Größe des Adenoms gesetzt. Abschließend wurde untersucht, ob die Erfahrung des Untersuchers eine Auswirkung auf den Befund hatte. Hierzu wurde jeweils geprüft, ob ein Herd erkannt und als typisches Adenom gedeutet wurde. Verglichen wurden die Ergebnisse eines Nuklearmediziners mit langjähriger Erfahrung mit denen eines zuvor trainierten, jedoch unerfahrenen Untersuchers.

2.5.5 Visuelle Auswertung der Nebenschilddrüsen-SPECT

Die Standard-Tomogramme (OSEM-Rekonstruktion: 2 Iterationen, 10 Subsets) wie auch die nachbearbeiteten Tomogramme (Entfaltungs-Algorithmus) wurden hinsichtlich des Vorhandenseins fokaler Anreicherungen im mutmaßlichen Bereich der Epithelkörperchen beurteilt. Dies erfolgte unabhängig voneinander durch die o. g. Untersucher mit unterschiedlich großer Erfahrung in der Auswertung von Nebenschilddrüsen-SPECT-Untersuchungen. Die Bilder wurden verblindet, ohne Kenntnis weiterer Informationen über die Patienten, analysiert. Zwischen der Auswertung der beiden Datensätze lagen mindestens vier Wochen, so dass die Beeinflussung durch die vorausgegangene Bildanalyse möglichst gering war.

Die Auswertung erfolgte nach einem vorher festgelegten Schema (Abbildung 6) an einem Hermes Hybrid Viewer[®] (Hermes Medical Solutions) unter Benutzung der „Kidney“-Farbtafel. Die Bilder wurden zunächst hinsichtlich der Herderkennbarkeit mit Ja/Nein/Fraglich eingestuft. Als Herd wurde eine fokale Anreicherung gewertet, die sich von der normalen Speicherung der Schilddrüse abgrenzen lässt. Im nächsten Schritt wurde entschieden, ob es sich bei dem Herd um ein Nebenschilddrüsenadenom (Ja/Nein/Fraglich) oder um einen Knoten innerhalb der Schilddrüse handelt. Typischerweise lagen die Herde in unmittelbarer Nähe der Schilddrüse, meist dorsal der

Schilddrüsenober- bzw. Unterpole, in seltenen Fällen aber auch davon unabhängig und damit ektop.



Abbildung 6: Verwendetes Schema zum Ablauf der visuellen Auswertung

Die exakte Adenomlage wurde in Bezug zum Schilddrüsenlappen („Oben“, „Mitte“ bzw. „Unten“) beurteilt. Hieraus ergaben sich sechs mögliche Positionen innerhalb der Halsregion, zusätzlich im Falle eines atypisch lokalisierten Herdes noch die Möglichkeit einer „ektopen“ Lage. Die nachgewiesenen Herde wurden dann mit dem operativ und histologisch gesicherten Befund verglichen, um die Richtigkeit des Befunds zu bewerten. Ein gefundener Herd konnte somit entweder richtig-positiv, falsch-positiv oder fehlend (kein Herd sichtbar) sein. Nicht entdeckte Adenomherde wurden als falsch-negativ gewertet. Diese Bewertung wurde bei jedem Patienten sowohl für die ursprünglichen als auch für die nachbearbeiteten Tomogramme vorgenommen.

2.5.6 Einfluss der Erfahrung des Untersuchers

Alle SPECT-Bilder wurden von den zwei Betrachtern mit unterschiedlicher Erfahrung separat beurteilt. Anschließend erfolgte eine Konsensus-Bewertung der Bilder gemäß der in Abbildung 6 dargestellten Systematik. Im Falle einer unterschiedlichen Einschätzung

wurde der positivere Befund übernommen. Ein sicherer Herdbefund wurde hierbei positiver als ein fraglicher Befund gewertet und ein fraglicher Befund positiver als kein Herdnachweis. Für die Bildauswertung bieten sich also die Möglichkeiten:

$$\textit{kein Herd} < \textit{fraglicher Herd} < \textit{sicherer Herd} \quad (1)$$

Anschließend wurden die Ergebnisse der beiden Betrachter noch direkt miteinander verglichen. Von besonderem Interesse war hierbei, ob sich Unterschiede zwischen der Deutung der ursprünglichen bzw. der nachbearbeiteten Bilder ergaben.

2.5.7 Diagnostische Kennwerte

Aus den Ergebnissen der Bildanalysen wurden folgende Parameter berechnet:

1. Zahl der richtigen Befunde (Seite) bezogen auf die Zahl der Patienten mit gesichertem Adenom (Patientenbezogene Sensitivität).
2. Zahl der exakten Befunde (Seite sowie Lage) bezogen auf die Anzahl der gesicherten Adenome (Läsionsbezogene Sensitivität).
3. Zahl der falsch-positiven SPECT-Befunde bezogen die Gesamtzahl der Untersuchungen.

2.5.8 Quantitative Auswertung des Bildkontrasts

Der Kontrast in einem nuklearmedizinischen Bild wird bestimmt durch den Unterschied der gemessenen Ereignisse in benachbarten Bildpunkten. Bei der SPECT hängt dieser nicht nur von der Radioaktivitätsverteilung im untersuchten Körpervolumen, sondern auch von der Art der Bildrekonstruktion bzw. Nachbearbeitung ab. Ein höherer Kontrast sollte dem Betrachter die Herderkennung erleichtern. Die erfolgte Quantifizierung des Bildkontrasts diene zur Ergänzung der visuellen Beurteilung der SPECT-Untersuchungen. So sollte u. a. geklärt werden, ob falsch-positive oder richtig-positive Befunde durch eine algorithmusbedingte Änderung des Bildkontrasts begünstigt werden.

Um zu prüfen, ob Adenome durch die Nachbearbeitung besser von Schilddrüse und Weichgewebe abzugrenzen sind, mussten zunächst die gemessenen Ereignisse in den jeweiligen Bereichen bestimmt und danach miteinander verglichen werden. Hierzu wurde die ROI-Methode (Region Of Interest) verwendet.

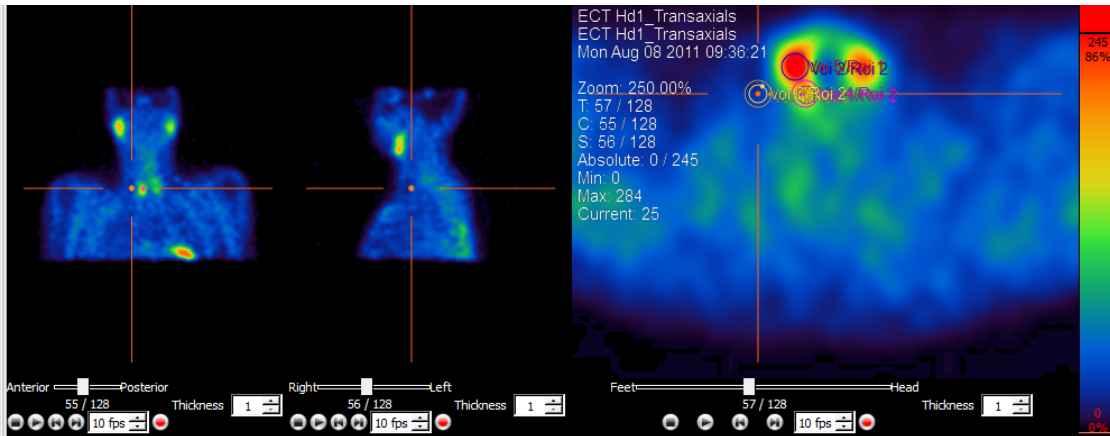


Abbildung 7: SPECT als standard OSEM-Rekonstruktion mit typischem Nebenschilddrüsenherd dorsal des rechten Schilddrüsenlappens. Der Transversalschnitt (rechts) zeigt kreisförmige ROI (region of interest) im rechten Schilddrüsenlappen, in einem dorsal davon gelegenen Herd (Nebenschilddrüsenadenom) und den rechten Halsweichteilen (Fadenkreuz)

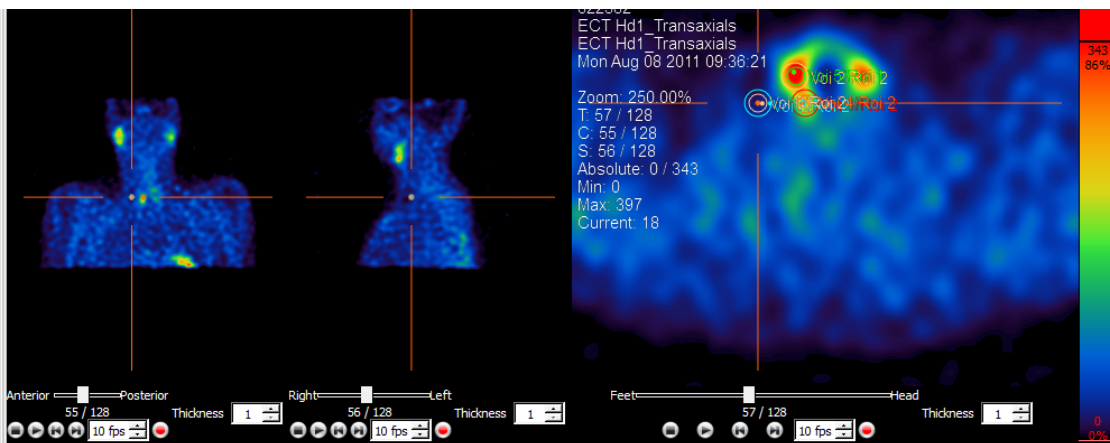


Abbildung 8: SPECT nach iterativer Dekonvolution desselben Patienten wie in Abbildung 7 mit identischer Lage der ROI (region of interest).

Da es sich bei der SPECT-Bildgebung um eine dreidimensionale Darstellung der untersuchten Körpervolumina handelt, wurde mit dem Hermes Hybrid Viewer[®] zunächst eine Kugel als VOI (Volume Of Interest) um jeden identifizierten Herd gelegt. Diese erlaubt es, aus den Messwerten (Counts) aller Bildpunkte (Pixel) innerhalb der Kugel einen Mittelwert zu bilden. Der Durchmesser der VOI lag immer bei 1,5 cm oder 2 cm.

Danach wurde eine VOI-Kugel derselben Größe in das Schilddrüsengewebe sowie in die umliegenden Weichgewebe gelegt. Im Routinebild wie auch im separat nachbearbeiteten Bild wurden die VOI ortsgleich positioniert. Somit lagen für das mögliche Adenom, das normale Schilddrüsengewebe und das umliegende Weichgewebe entsprechende VOI in beiden Bildern vor. Beispiele für die VOI-Positionierung finden sich in den Abbildungen 7 und 8.

Die Zahl der gemessenen Ereignisse (Cts) innerhalb der VOI-Kugeln stellte sich in den Bildern farblich unterschiedlich dar: Eine hohe Zahl kam gelb bzw. rot, eine niedrige dunkelblau bis schwarz zur Darstellung. Nimmt die Zahl der Ereignisse in bestimmten VOI durch die Nachbearbeitung zu, so nimmt der Betrachter dies als Zunahme des Kontrasts und ggfs. mit einem Farbübergang wahr. Zur Quantifizierung wurden die absoluten Zahlen der Cts direkt miteinander verglichen. Um die Kontrastveränderungen in den VOI zu erfassen, wurden die Mittelwerte der gesamten VOI verwendet und folgende Quotienten gebildet:

$$F_{\text{allgemein}} = \left(\frac{\text{nachbearbeitet (n)}}{\text{original (o)}} \right) \quad (2)$$

Im direkten Vergleich gilt:

$$F_{\text{direkter Vergleich}} = \frac{\text{Adenom(n)}}{\text{Adenom(o)}} \quad \text{oder} = \frac{\text{Schilddrüse (n)}}{\text{Schilddrüse (o)}} \quad \text{oder} = \frac{\text{Weichgewebe (n)}}{\text{Weichgewebe (o)}} \quad (3)$$

Wichtiger ist jedoch die Änderung der Kontrastverhältnisse, die anhand des Quotienten aus der Speicherung im Adenom und den Nachbarstrukturen (Schilddrüse oder Weichteile) bewertet werden kann. Hierzu wurden die Quotienten Q1-Q3 gebildet:

$$Q1 = \frac{\text{Adenom}}{\text{Schilddrüse}} \quad Q2 = \frac{\text{Adenom}}{\text{Weichgewebe}} \quad Q3 = \frac{\text{Schilddrüse}}{\text{Weichgewebe}} \quad (4)$$

Sie erlauben einen objektiven Vergleich der Bilder, indem die Speicherverhältnisse mit dem visuellen Eindruck in Beziehung gesetzt werden.

2.5.9 Gründe für Fehllokalisationen

Die Diagnose eines Hyperparathyreoidismus wird laborchemisch gestellt. Die Bildgebung dient als Diagnoseergänzung und soll eine Hilfestellung zur Therapieplanung sein. Sie birgt jedoch auch die Gefahr einer falschen Information durch falsch-positive Befunde ohne vorhandene Pathologie oder durch falsch-negative Befunde, obwohl Adenome vorhanden sind. Mögliche Gründe falscher Befunde werden nachfolgend besprochen.

Lokalisationsdiagnose der Adenome

In dieser Arbeit wurde zwischen einer richtigen Seiten- und einer richtigen Lagelokalisation unterschieden. Ein Fehlbefund der SPECT wurde angenommen, wenn die Auswertung der SPECT nicht mit dem operativ gesicherten Befund übereinstimmte. Der OP-Befund kann hinsichtlich der Adenomlage in Bezug auf den benachbarten Schilddrüsenlappen unsicher sein, während dies im Hinblick auf die Seitenlokalisation des Adenoms nicht anzunehmen ist.

Größe des Adenoms

Die Herdgröße ist einer der wichtigsten Faktoren, die die Herderkennbarkeit bei SPECT-Untersuchungen limitiert. Deshalb sollte der Einfluss der Adenomgröße auf die Sensitivität und die gemessenen Kontrastwerte untersucht werden. In 93 Fällen existierten Größenangaben für die entnommenen Adenome. Für die Auswertung wurde jeweils der größte Durchmesser verwendet. Da das Auflösungsvermögen der eingesetzten Gammakameras unter klinischen Bedingungen bei ca. 10 mm anzunehmen ist (Knoll et al. 2012), wurden zur Berechnung der Sensitivität drei Gruppen für Herde < 1 cm, $1 - 2$ cm und > 2 cm gebildet. Zusätzlich wurden auch die Kontrastverhältnisse in den Gruppen verglichen.

Pathologische Schilddrüsenbefunde

In der Literatur wird beschrieben, dass in Strumaendemiegebieten eine erhöhte Prävalenz von Schilddrüsenknoten vorhanden ist. Dies kann zu falsch-positiven Befunden der Nebenschilddrüsen-Szintigraphie führen (Joseph et al. 1994). Es sollte daher geprüft werden, ob durch den neuen Algorithmus eine bessere Differenzierung zwischen Herden

der Schilddrüse und der Nebenschilddrüsen möglich ist. Hierzu wurden die Ergebnisse präoperativer Untersuchungen der Schilddrüse (Sonografie, Szintigrafie) bezüglich des Vorhandenseins von Knoten ausgewertet und dabei zwischen Patienten mit bzw. ohne Schilddrüsenknoten auf der Seite des später entfernten Nebenschilddrüsenadenoms unterschieden.

Bildartefakte

Falsch-positive pathologische Befunde ohne anatomisch-physiologisches Korrelat können Folge eines Rekonstruktionsartefakts sein. Da in dieser Arbeit für alle Patienten die Adenomlokalisationen operativ gesichert waren, konnten falsch-positive Befunde erkannt werden. Sollten diese bei den nachbearbeiteten Bildern gehäuft auftreten, wäre dies ein Hinweis auf algorithmusbedingte Artefakte.

2.6 Statistik

Ziel der Arbeit war der Vergleich zwischen routinemäßig angewandter iterativer Rekonstruktion und iterativ nachbearbeiteten SPECT-Datensätzen bezüglich des Nachweises von Nebenschilddrüsenadenomen und weiterer Faktoren, die das Untersuchungsergebnis beeinflussen (Erkrankungen der Schilddrüse, Größe der Herde, Erfahrung des Betrachters). Die Datenerhebung erfolgte mit Microsoft Excel[®] 2010, die Auswertung und statistische Analyse der anonymisierten Parameter via IBM SPSS[®] Statistics 24 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

2.6.1 Überprüfung der Befunde

Zunächst wurden die Herdbefunde mit der Histologie abgeglichen. Daraus ergaben sich richtig-positive Befunde, falsch-positive Befunde und falsch-negative Befunde. Zum Vergleich mit den Werten aus der Literatur wurde für die Befunde die Sensitivität errechnet. Da das Patientenkollektiv keine gesunden Patienten enthielt, wurde auf die Berechnung einer Spezifität verzichtet.

Die Lokalisations-Sensitivität eines diagnostischen Tests gibt an, welcher Anteil der erkrankten Patienten tatsächlich als krank erkannt wird. Rechnerisch ist die Sensitivität der Quotient der richtig positiven Ergebnisse und der Summe von richtig-positiv (RP) und falsch-negativen (FN) Ergebnissen.

$$\text{Sensitivität (\%)} = RP / (RP + FN) \times 100 \quad (5)$$

2.6.2 Prüfung auf Signifikanz

McNemar-Test: Prüfung der Lokalisation

Um zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der SPECT mit den originalen bzw. den nachbearbeiteten Tomogrammen besteht, wurde der McNemar-Test verwendet. Der McNemar-Test ist ein nicht parametrischer Test bei verbundenen Stichproben. Die Testvariable ist dabei binär skaliert. Somit kann ein Vorher-Nachher-Vergleich derselben Patienten erfolgen, hier z. B. der Lokalisations-Vergleich der SPECT-Bilder eines Patienten vor und nach der iterativen Nachbearbeitung der Bilder. Die Bildbeurteilung des Betrachters konnte in Bezug auf die gesicherten Adenome nur „richtig“ oder „falsch“ sein.

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: Einteilung der Herderkennbarkeit

Mit dem Wilcoxon-Test können abhängige Stichproben auf eine signifikante Änderung überprüft werden. Er ermöglicht einen Paarvergleichstest des Patienten als Vorher-Nachher-Modell. Beweist die Nullhypothese H_0 keine Änderung der Variable, so besteht auch kein Vorher-Nachher Effekt. Der Wilcoxon-Test wurde eingesetzt, um die Befundung der SPECT-Bilder in drei Kategorien (ja / nein / fraglich) vor und nach Anwendung des iterativen Algorithmus zu vergleichen und zu bewerten.

Cohens-Kappa-Test

Cohens-Kappa wurde als Maß zur Berechnung der Interrater-Reliabilität herangezogen. Damit kann die Einschätzung zweier Personen auf ihre Ähnlichkeit analysiert werden. Ein Kappa von 1 steht für eine perfekte Übereinstimmung der Beurteilungen, ein Kappa

von 0 repräsentiert eine totale Uneinigkeit der Beurteiler. Eine genauere Einteilung erfolgt nach Landis und Koch (1977). Diese reicht von < 0 bis 1 und wird aufsteigend in „poor“, „slight“, „fair“, „moderate“, „substantial“, „almost perfect“ klassifiziert.

T-Test

Der t-Test basiert auf der Analyse des Unterschieds der Mittelwerte zweier Gruppen. Der Test wurde bei abgängigen Stichproben (gleiche Gruppe Vorher-Nachher) oder bei unabhängigen Stichproben (zwischen zwei Gruppen) angewandt, um die Kontrastverhältnisse zu vergleichen. Die Varianzgleichheit bei unabhängigen Stichproben wurde mittels Levene-Test geprüft.

ANOVA

Die einfaktorielle Varianzanalyse ist eine Erweiterung des t-Tests für unabhängige Stichproben und wurde zum Vergleich der drei Gruppen mit unterschiedlicher Adenomgröße oder unterschiedlichem Aufnahmezeitpunkt angewandt.

3 Ergebnisse

Zunächst soll ein Überblick über die operativen und histopathologischen Befunde gegeben werden, die als Goldstandard für die Richtigkeit der präoperativen Diagnostik dienen. Anschließend sollen die Ergebnisse der konventionellen Nebenschilddrüsendiagnostik (Labor, Sonographie, planare Szintigraphie) vorgestellt werden, bevor der Vergleich der konventionellen mit den nachbearbeiteten SPECT Bildern sowie die aus ihnen ermittelten Kontrastverhältnisse dargestellt werden.

3.1 Operative Befunde

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Lokalisation der resezierten und histologisch gesicherten Nebenschilddrüsenadenome.

Tabelle 1: Anzahl und Lokalisation der aller resezierten Nebenschilddrüsenadenome

	Seitenlokalisierung				
		Ektop	Links	Rechts	Gesamt
Lage in Bezug zur Schilddrüse	Oben	0	10	18	28
	Mitte	0	3	3	6
	Unten	0	33	35	68
	Ektop	2	0	0	2
Gesamt		2	46	56	104

Bei 92 Eingriffen fand sich ein solitäres Adenom, bei vier Fällen fanden sich zwei Adenome, davon dreimal einseitig und in einem Fall beidseitig lokalisiert. Ein Patient hatte vier Adenome, die beidseitig verteilt waren. Die Gesamtzahl der Adenome erhöht sich somit auf 104.

Bei 86 Patienten liegen Angaben zur intraoperativen Bestimmung des PTH-Spiegels vor: Bei 84 fiel er direkt adäquat ab, bei zwei Patienten kam es erst postoperativ zur

Normalisierung. Im Durchschnitt betrug der PTH-Spiegel präoperativ 24,6 pmol/l, 10 Minuten nach Entfernung des Adenoms 5,7 pmol/l und nach 20 Minuten 4,0 pmol/l.

3.2 Histologische Befunde

Im Schnitt wurden pro Operation 1,7 Materialentnahmen an die Pathologie gesendet. Der größte Durchmesser der Proben betrug im Mittel 1,6 cm (Minimum: 0,2 cm, Maximum: 4,5 cm), das Volumen 3,5 cm³. Bei zwei Operationen wurde ein Karzinom, bei 83 ein oder mehrere Adenome nachgewiesen, 6-mal fand sich eine Hyperplasie und 6-mal regelrechtes Nebenschilddrüsengewebe. Da es bei den letzteren Fällen intraoperativ jeweils zu einem signifikanten PTH-Abfall kam, wurde bei der weiteren Analyse angenommen, dass es sich bei den resezierten Strukturen trotz fehlenden histologischen Nachweises dennoch um Adenome gehandelt hat.

3.3 Präoperative Laborbefunde

Bei den in die Auswertung eingeschlossenen Patienten lautete die Abschlussdiagnose 95-mal primärer und 2-mal sekundärer Hyperparathyreoidismus. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die beim Gesamtkollektiv erhobenen Laborbefunde.

Bei allen 97 Fällen war präoperativ sowohl das PTH wie auch das ionisierte Calcium erhöht. Postoperativ war bei 2 Patienten das Parathormon weiterhin erhöht, obwohl histopathologisch ein Adenom entfernt worden war. Fünf Patienten hatten postoperativ noch erhöhte Calcium-Spiegel im Serum, bei vier von ihnen lagen die Werte zwischen 2,7 mmol/l und 2,9 mmol/l. Ein Patient mit einem Nebenschilddrüsenkarzinom hatte einen deutlich erhöhten Wert von 3,7 mmol/l.

Tabelle 2: Präoperative und postoperative Laborwerte (Abkürzungen: n = Anzahl, anorgan. = anorganisches, MW = Mittelwert, SU =Sammelurin)

	N	MW	Referenzwert	erniedrigt (%)	normal (%)	erhöht (%)
Präoperativ						
Calcium im Serum	97	2,8	2,1 - 2,6 mmol/l	0	28,9	71,1
ionisiertes Calcium	12	1,4	1,19 - 1,29 mmol/l	0	0	100
Calcium im 24h-SU	69	4,6	bis 6,0 mmol/l	0	72,5	27,5
anorgan. Phosphat	83	0,75	0,8 - 1,5 mmol/l	57,8	39,8	2,4
PTH	97	22,8	1,5 - 7,6 pmol/l	0	0	100
Postoperativ						
Calcium im Serum	96	2,2	2,1 - 2,6 mmol/l	22,4	72,4	5,1
ionisiertes Calcium	11	1,05	1,19 - 1,29 mmol/l	81,8	18,2	0
anorgan. Phosphat	21	0,96	0,8 - 1,5 mmol/l	23,8	76,2	0
PTH	92	4,7	1,5 - 7,6 pmol/l	16,3	81,5	2,2

3.4 Bildgebung

3.4.1 Sonografie

Ein dokumentierter präoperativer sonographischer Befund der Halsorgane lag für 93 Patienten vor. Innerhalb der Schilddrüse stellten sich bei 61 Patienten knotige Veränderungen dar, 2-mal ergab sich der Verdacht auf eine Hashimoto-Erkrankung. Bei 44 Patienten lagen die Schilddrüsenknoten auf der Seite der später resezierten Nebenschilddrüsenadenome. Das Volumen der Schilddrüse betrug im Mittel 24,2 ml und lag bei 68 % der Patienten im Referenzbereich, bei den übrigen 32 % war es erhöht.

Bezogen auf die Nebenschilddrüse wurden folgende Befunde dokumentiert: Bei 48 Patienten ergaben sich insgesamt 53 Befunde, die verdächtig auf ein Nebenschilddrüsenadenom waren, bei vier Patienten fanden sich fragliche Befunde, und

bei einem Patienten zeigten sich zwei mögliche Adenome. In 52 Fällen lagen Angaben zur Herdgröße vor. Mit 1,4 cm im Schnitt lag die Herdgröße dabei ähnlich zu den Angaben aus den histologischen Befunden. Der Vergleich mit den operativ gesicherten Daten (Tabelle 3) ergab für die Seitenlokalisierung einen richtigen Befund in 47 Fällen, für die exakte Lokalisation in 36 Fällen. Bei 44 Untersuchungen gelang kein Nachweis eines Nebenschilddrüsenadenoms.

Tabelle 3: Anzahl und Ergebnisse der Halssonografie in allen 97 Fällen, hinsichtlich der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome

Befund	Validierung	Lage
Adenom	Lage falsch	11
	Lage richtig	36
	Seite falsch	6
Kein Adenom		44
Gesamtanzahl		97

Im Falle eines positiven sonographischen Befundes war die Seitenlokalisierung in 88,7 % der Fälle korrekt, die Lagebestimmung in 67,9 %.

3.4.2 Schilddrüsenzintigrafie

Bei 47 Patienten war präoperativ eine Schilddrüsenzintigrafie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat durchgeführt worden. 16-mal ergab sich dabei der Verdacht auf ein autonomes Schilddrüsenadenom, einmal ein fraglicher Befund und einmal ein Befund, der auf eine Thyreoiditis hinweist. Zusätzlich wurden 13-mal kalte Knoten festgestellt, die sich alle auf der Seite des später operierten Nebenschilddrüsenadenoms befanden.

3.4.3 Planare Nebenschilddrüsen-Szintigrafie

Bei allen 97 Patienten wurden im Rahmen der präoperativen Nebenschilddrüsen-Szintigrafie planare Szintigramme angefertigt. Bei 78 Untersuchungen wurde dabei ein

Adenom identifiziert, 2-mal ergab sich ein fraglicher Befund, bei einer Untersuchung zwei Adenome und bei 16 Untersuchungen zeigte sich kein adenomtypischer Befund. Verglichen mit den definitiven Diagnosen wurde bei den fraglichen und adenomtypischen Befunden die Seitenlokalisierung in 78,4 %, und die Lage in 61,9 % korrekt vorhergesagt. Zusätzlich stellten sich bei 20 Untersuchungen Schilddrüsenknoten dar, 10-mal solitär, in weiteren 10 Fällen jeweils zwei Knoten. 14 der Befunde lagen auf der Seite des später operativ bestätigten Nebenschilddrüsenadenoms.

3.5 Vergleich der SPECT-Bilder

Um zu prüfen, ob durch die Anwendung des Entfaltungs-Algorithmus ein diagnostischer Vorteil gegenüber den konventionell rekonstruierten Bildern entsteht, wurde die Sensitivität für den Nachweis der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome und die Rate falsch positiver Befunde ermittelt. Hierzu wurde zunächst die richtige Seitenlokalisierung, anschließend die korrekte Lagevorhersage der Adenome geprüft. In einem weiteren Schritt wurden die Kontrastverhältnisse berechnet und in Relation zur Herderkennbarkeit, zur Herdlokalisierung und zur Herdgröße gesetzt. Ebenfalls untersucht wurde, ob die Erfahrung des Untersuchers eine Auswirkung auf die Erkennbarkeit der Nebenschilddrüsenadenome hatte.

In fünf Fällen kam es durch die Anwendung des neuen Algorithmus zu einer deutlichen Verschlechterung der Bildqualität, so dass eine zuverlässige Analyse dieser Bilder nicht möglich war. Diese Bilder werden in der weiteren Analyse als „mangelhafte Nachbearbeitung“ gekennzeichnet.

3.5.1 Herderkennbarkeit und Adenomnachweis

Zunächst wurde geprüft, ob durch angewandte iterative Nachbearbeitung generell mehr Herde erkannt werden konnten und mehr Herde als Nebenschilddrüsenadenome gedeutet wurden. Hierzu wurden die Ergebnisse der Konsensus-Auswertung verwendet. Die Herd/Adenom-Einteilung erfolgte in die Kategorien: „Ja“, „Nein“ und „Fraglich“. Abbildung 9 stellt die zwei Bildvarianten gegenüber.

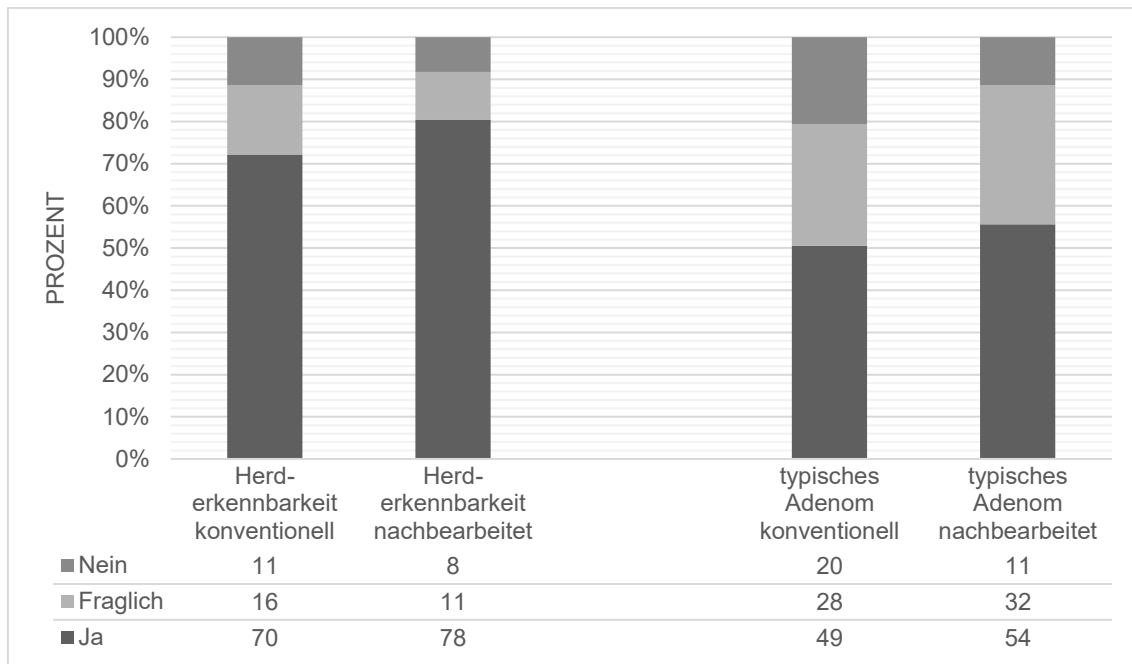


Abbildung 9: Resultat-Vergleich von Herd- bzw. Adenomnachweis in konventionell und nachbearbeiteten SPECT-Bildern

Die Zahl der Herde stieg von 70 auf 78 an, während die Anzahl fraglicher Befunde von 16 auf 11 fiel. Die negativen Befunde verringerten sich von 11 auf 8.

Die Einteilung der gefundenen Herde in die Kategorie „typisches Adenom“ veränderte sich ebenfalls. Auch hier stieg die Anzahl der positiven Befunde von 49 auf 54, während die der negativen Befunde sich von 20 auf 11 beinahe halbierten. Die Zahl der fraglichen Befunde stieg von 28 auf 32 an (Abbildung 9) Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den konventionell und nachbearbeiteten Bildern ergab sich für die Herderkennbarkeit ($p = 0,666$) nicht und wurde für den Adenomnachweis knapp verfehlt ($p = 0,092$).

Von Interesse ist die Tendenz, wie sich die Beurteilung der Bilder durch die Nachbearbeitung verändert hat. Dies ist für den Herd- und Adenomnachweis in den Kreuztabellen 4 und 5 dargestellt. Darin ist die Veränderung der Konsensus-Werte dargestellt, wobei unveränderte Bewertungen grau schattiert sind und eine Diagonale ergeben. Die Werte über der grauen Schattierung zeigen die Entwicklung zu positiven Befunden, die Werte darunter zu negativen Befunden.

Tabelle 4: Veränderung für den Herdnachweis durch die iterative Nachbearbeitung

Iterative Nachbearbeitung					
Konventionelle Rekonstruktion		Nein	Fraglich	Ja	Summe
	Nein	5	4	2	11
	Fraglich	1	3	12	16
	Ja	2	4	64	70
	Summe	8	11	78	97

Auffällig ist, dass beim Herdnachweis viele der vormals fraglichen Befunde nun als eindeutig positiv und ein Teil der vormals negativen Befunde nun als fraglich oder positiv bewertet wurden. In 7 Fällen wurde der Herdnachweis unsicherer oder unterblieb. Da eine Verschlechterung der Beurteilbarkeit der Bilder gegen eine breite Anwendung des Algorithmus spricht, wurden diese Fälle genauer analysiert. Bei der Untersuchung, bei der der vormals fragliche Befund nach Anwendung des Algorithmus nicht mehr nachweisbar war, ließ sich abgesehen von einer besseren Bildqualität, die eine klarere Beurteilung ermöglichte, kein Grund für eine unsichere Beurteilung feststellen. Die beiden Fälle, bei denen ein ursprünglich klarer Befund durch die Nachbearbeitung nicht mehr nachweisbar war, fielen jeweils in die Kategorie „mangelhafte Nachbearbeitung“, d.h. es hatte sich eine Verschlechterung der Bildqualität ergeben, die eine zuverlässige Beurteilung nicht mehr zuließ.

Für den Adenomnachweis (Tabelle 5) ergaben sich tendenziell ähnliche Veränderungen: In 21 Fällen wurde durch die Nachbearbeitung erstmals oder eindeutiger ein typischer Adenombefund erzielt. Demgegenüber war in 7 Fällen ein vormals eindeutiger Adenombefund nur noch fraglich oder nicht mehr nachweisbar. Zwei dieser Fälle zählten zur Kategorie „mangelhafte Nachbearbeitung“, bei 4 Fällen führten evtl. Schilddrüsenknoten in der unmittelbaren Nachbarschaft zu einer Fehldeutung.

Tabelle 5: Veränderung für den Adenomnachweis durch die iterative Nachbearbeitung

Iterative Nachbearbeitung					
		Nein	Fraglich	Ja	Summe
Konventionelle Rekonstruktion	Nein	9	9	2	20
	Fraglich	1	17	10	28
	Ja	1	6	42	49
	Summe	11	32	54	97

Für die Bestimmung der diagnostischen Sensitivität wurden die sicheren und fraglich positiven SPECT-Befunde zusammengefasst. Es wurde jeweils geprüft, ob eine korrekte Lokalisation der Halsseite bzw. Lage (oben – mitte – unten) des Nebenschilddrüsenadenoms erreicht werden konnte.

3.5.2 Bestimmung der Seitenlokalisierung des Nebenschilddrüsenadenoms

Durch die iterative Nachbearbeitung erhöhte sich die Zahl der richtig erkannten Adenome um 4, während die Zahl der Fehllokalisationen um 1 und die Anzahl der nicht erkannten Herde um 3 sank (Tabelle 6). Im McNemar-Test erwies sich der Unterschied jedoch nicht als signifikant ($p = 0,683$). Die ektopen Adenome wurden bei dieser Analyse mit einbezogen.

Tabelle 6: Ergebnisse der Seitenlokalisierung der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome (fehlend = kein adenomtypischer Befund).

Darstellung	Richtig	Falsch	Fehlend	Gesamt	Sensitivität %
Konventionell	77	9	11	97	79,4
Nachbearbeitet	81	8	8	97	83,5

3.5.3 Bestimmung der Lage des Nebenschilddrüsenadenoms

Die Anzahl der bezüglich der Seite und Lage richtig erkannten Adenome erhöhte sich um 3, während die Zahl der Fehllokalisationen unverändert blieb (Tabelle 7). Mit Hilfe der Nachbearbeitung ließ sich somit keine wesentliche Verbesserung der diagnostischen Ergebnisse erzielen, was auch im McNemar-Test bestätigt wurde ($p = 0,502$).

Tabelle 7: Ergebnisse der Lagebestimmung der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome

Darstellung	Richtig	Falsch	Fehlend	Gesamt	Sensitivität %
Konventionell	51	35	11	97	53,6
Nachbearbeitet	54	35	8	97	55,6

3.5.4 Einfluss des Aufnahmezeitpunkts

Bei 59 Untersuchungen ließ sich der Aufnahmezeitpunkt der SPECT exakt feststellen, bei 38 Untersuchungen ließ sich nur das Datum der Datenspeicherung oder der Aufnahmezeitpunkt der planaren Szintigramme ermitteln. Die separate Auswertung der 97 Fälle (Tabelle 8) ergab, dass bei der SPECT im Rahmen der Frühaufnahmen durch die Nachbearbeitung keine signifikante Veränderung der Befunde auftrat (ein zusätzliches Adenom korrekt lokalisiert, ein falsch positiver Fall durch Kontrastverschiebung im Bild). Bei der SPECT im Rahmen der Spätaufnahmen nahm die Zahl der richtig lokalisierten Fälle gering zu, die der falsch-positiven Fälle gering ab. Ähnlich verhielt es sich bei den Untersuchungen, bei denen der Zeitpunkt der SPECT nicht mehr zuverlässig nachvollzogen werden konnte. Die Anzahl der richtig lokalisierten Fälle nahm gering zu, während in dieser Gruppe nicht die Zahl der falsch positiven, sondern der falsch negativen Befunde abnahm. Insgesamt scheint ein Nutzen der SPECT durch iterative Nachbearbeitung somit im Rahmen der Spätaufnahme zu bestehen.

Tabelle 8: Vergleich der SPECT-Ergebnisse im Rahmen der Früh- bzw. Spätaufnahmen

Zeitpunkt	Darstellung	S=Seite L=Lage	Richtig	Falsch	Fehlend
Frühaufnahme (n = 13)	Konventionell	S	11	0	2
		L	5	6	2
	Nachbearbeitet	S	10	1	2
		L	6	5	2
Spätaufnahme (n = 46)	Konventionell	S	37	5	4
		L	26	16	4
	Nachbearbeitet	S	39	3	4
		L	27	15	4
Keine eindeutigen Zeitangaben (n = 38)	Konventionell	S	29	4	5
		L	20	13	5
	Nachbearbeitet	S	32	4	2
		L	21	15	2

3.5.5 Einfluss der Adenomgröße

Da aufgrund des limitierten räumlichen Auflösungsvermögens der eingesetzten Messgeräte die Größe des darzustellenden Objekts (Nebenschilddrüsenadenom) eine wesentliche Rolle spielt, wurde der Einfluss der Größe des entfernten Adenoms auf den szintigraphischen Nachweis gesondert betrachtet. Abbildung 10 gibt einen Überblick über den im Rahmen der histopathologischen Untersuchung ermittelten Durchmesser der entfernten Adenome.

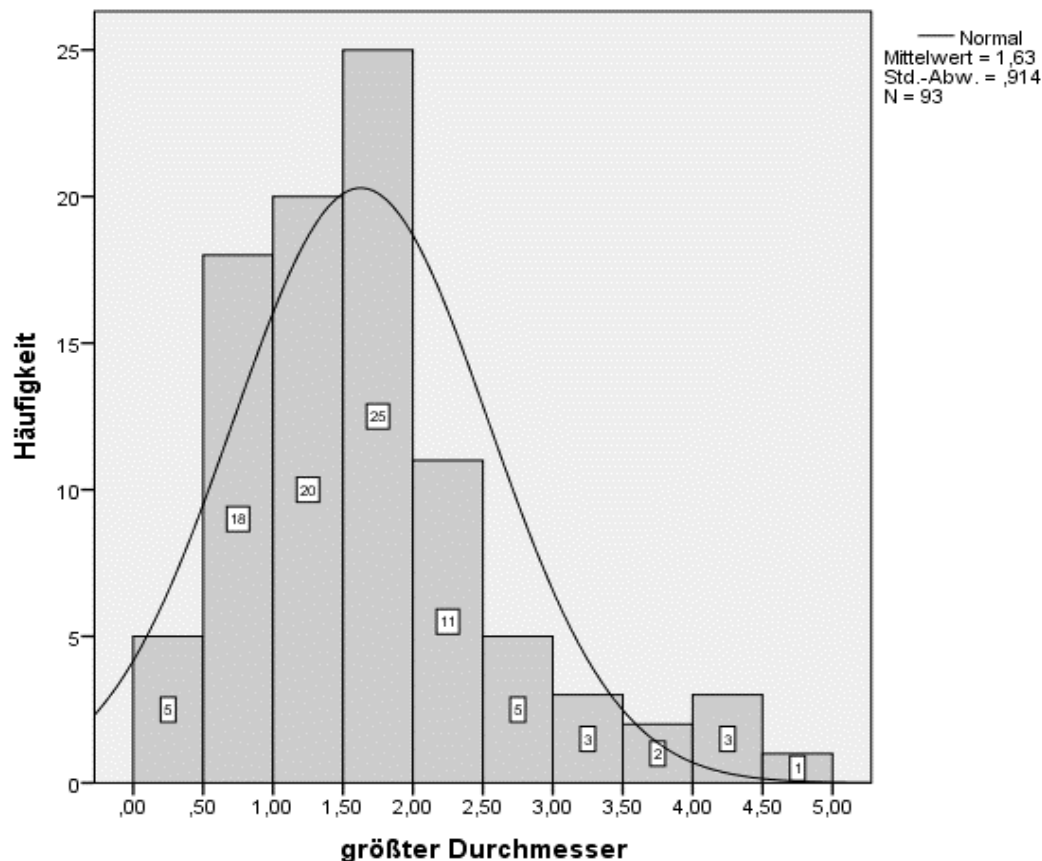


Abbildung 10: Anzahl und maximaler Durchmesser (cm) der entfernten Nebenschilddrüsenadenome

Zur Analyse der Abhängigkeit der Herderkennung von der histologischen Größe des Adenoms wurden die Adenome in drei Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe enthielt die Adenome eines Durchmessers unter 1 cm, da diese formal unterhalb des Auflösungsvermögens der verwendeten Gammakameras liegen ($n = 23$). Die zweite Gruppe umfasste Adenome der Größe von 1 - 2 cm ($n = 49$) und die dritte Gruppe Adenome einer Größe über 2 cm ($n = 21$), deren Nachweis im Hinblick auf das Auflösungsvermögen der Gammakamera in jedem Falle möglich gewesen sein sollte. Bewertet wurde wie bisher sowohl die Herderkennbarkeit als auch die die korrekte Lokalisation der Seite und Lage des Adenoms. Es wurden hierzu die Ergebnisse der Konsensus-Auswertung der Betrachter verwendet.

Die Herderkennbarkeit stieg durch die Anwendung der iterativen Nachbearbeitung in allen Gruppen an. Eine signifikante Verbesserung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Auch die Anzahl der als Adenomtypisch gewerteten Herde nahm in allen Gruppen zu (Abbildung 11). Auch diese Änderung war jedoch nicht signifikant (Wilcoxon-Test: (Adenome < 1 cm) $p = 0,593$, (Adenome 1 - 2 cm) $p = 0,160$, (Adenome > 2 cm) $p = 0,726$).

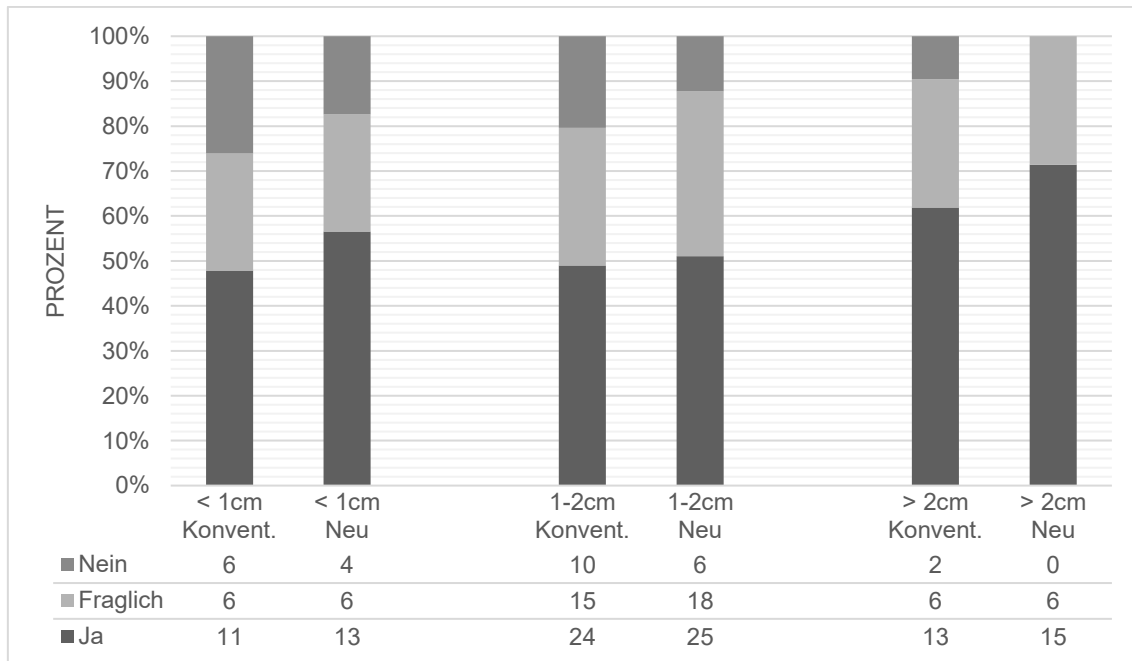


Abbildung 11: Adenomtypische Befunde der Nebenschilddrüse bei der konventionellen Rekonstruktion (konvent.) und nach iterativer Dekonvolution (Neu) in Abhängigkeit von der Größe des Adenoms

Bezieht man die befundeten SPECT-Ergebnisse auf die operativ gesicherten Befunde (Tabelle 9), ergibt sich vor allem für die Adenome < 1 cm eine Verbesserung bezüglich der korrekten Seitenlokalisation und für die Adenome von 1 - 2 cm bezüglich der exakten Adenomlokalisation. Auch hier waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant (McNemar-Test). Die Sensitivität verbesserte sich vor allem für die kleineren Adenome, während sie bei großen Adenomen (> 2 cm) bereits durch die konventionelle Rekonstruktion den sehr hohen Wert von 95,2 % für die Seiten- und 71,4 % für die korrekte Lagelokalisation erreichte.

Tabelle 9: Ergebnisse der Seiten- und Lagelokalisation der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome (konventioneller und nachbearbeitete Darstellung) in Abhängigkeit von der Adenomgröße

Größe	Darstellung	S = Seite L = Lage	Richtig	Falsch	Fehlend	Sensitivität %
< 1 cm (n = 23)	Konventionell	S	16	2	5	69,5
		L	8	10	5	34,8
	Nachbearbeitet	S	19	0	4	82,6
		L	8	11	4	34,8
1 - 2 cm (n = 49)	Konventionell	S	38	5	6	77,6
		L	25	18	6	51
	Nachbearbeitet	S	38	7	4	77,6
		L	30	15	4	61,2
> 2 cm (n = 21)	Konventionell	S	20	1	0	95,2
		L	15	6	0	71,4
	Nachbearbeitet	S	20	1	0	95,2
		L	13	8	0	61,9

3.5.6 Einfluss knotiger Schilddrüsenbefunde

In 47 Fällen fand sich auf der Seite des Nebenschilddrüsenadenoms ein auffälliger Schilddrüsenbefund, in 50 Fällen unauffälliges Schilddrüsengewebe. Wie in den vorangegangenen Abschnitten wurden für beide Gruppen die Ergebnisse der konventionellen bzw. nachbearbeiteten SPECT bezüglich Herderkennbarkeit und Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen (Abbildung 12, Abbildung 13, Tabelle 10) verglichen.

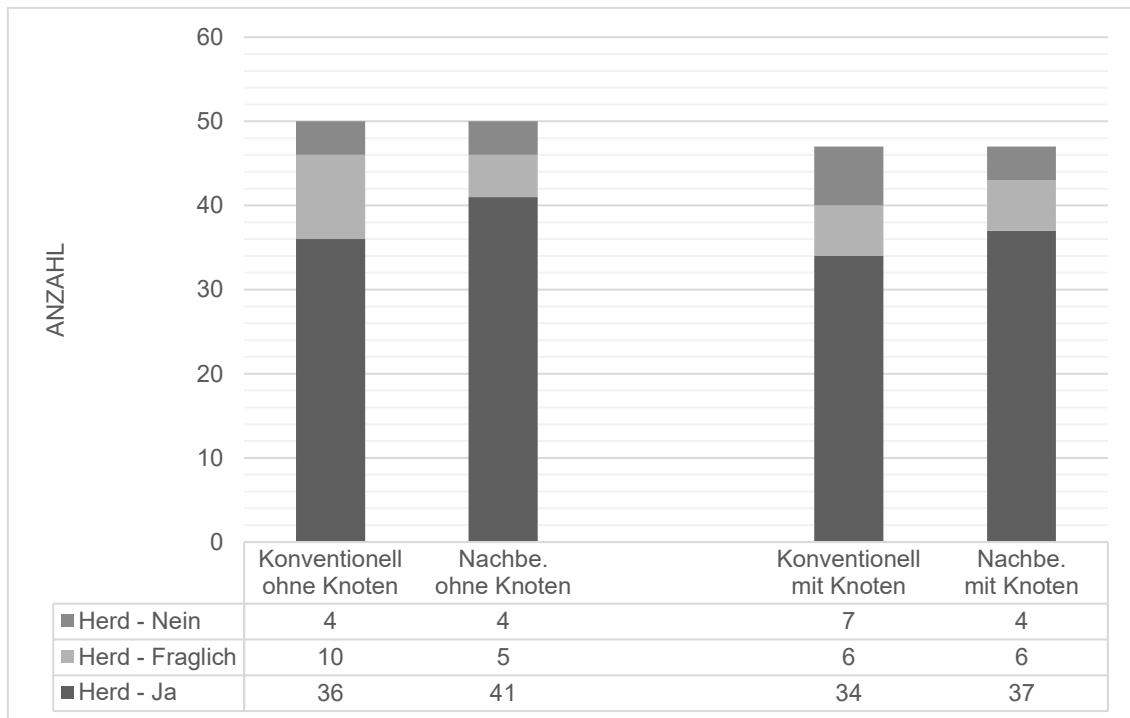


Abbildung 12: Herderkennbarkeit bei Fällen mit bzw. ohne knotige Schilddrüsenveränderungen für die konventionelle und iterativ nachbearbeitete (Nachbe.) Darstellung

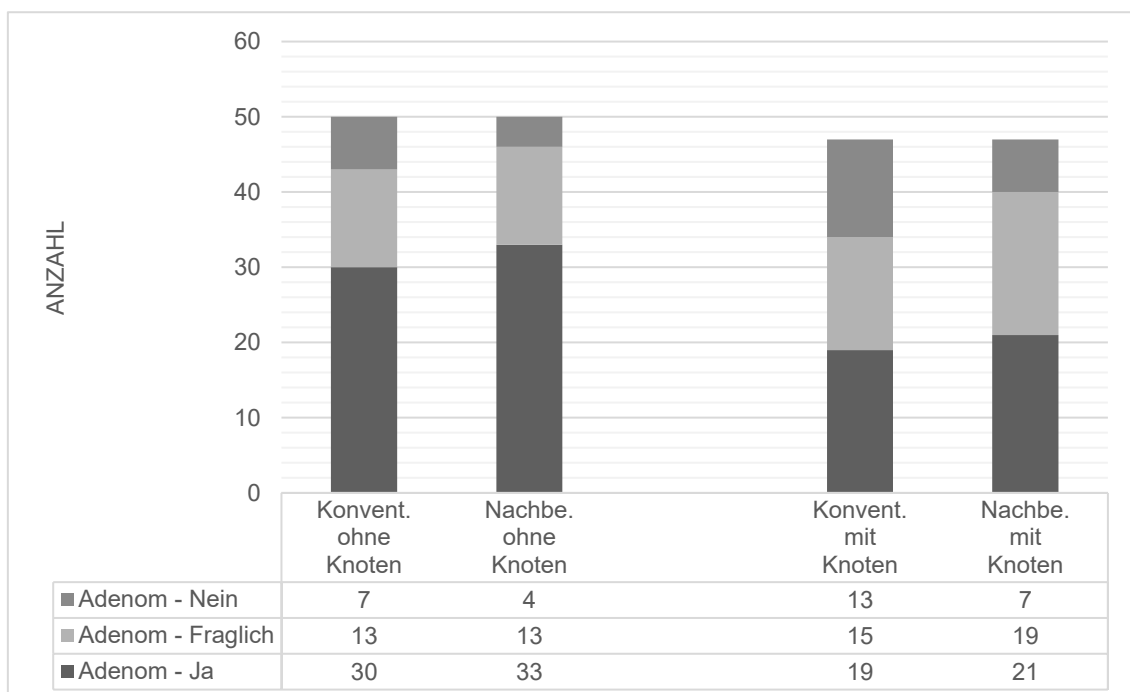


Abbildung 13: Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen bei Fällen mit bzw. ohne knotige Schilddrüsenveränderungen für die konventionelle (Konvent.) und iterativ nachbearbeitete (Nachbe.) Darstellung

In beiden Gruppen stieg die Zahl der erkannten Herde an, während die Zahl der unsicheren und negativen Befunde abnahm. Auch die Anzahl der nachgewiesenen Nebenschilddrüsenadenome nahm zu, ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch auch hier nicht nachweisen.

Tabelle 10: Vergleich der Seiten- und Lagelokalisation der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome in Abhängigkeit vom Vorhandensein knotiger Schilddrüsenveränderungen

Schilddrüse	Darstellung	Lokalisation	Richtig	Falsch	Fehlend	Sensitivität %
Ohne Knoten (n = 50)	Konventionell	Seite	43	3	4	86
		Lage	28	18	4	56
	Nachbearbeitet	Seite	42	4	4	84
		Lage	26	20	4	52
Mit Knoten (n = 47)	Konventionell	Seite	34	6	7	72,3
		Lage	23	17	7	48,9
	Nachbearbeitet	Seite	39	4	4	83
		Lage	28	15	4	59,6

Bei knotig veränderter Schilddrüse steigerte die iterative Nachbearbeitung die Anzahl der richtigen Befunde und damit auch die Sensitivität des Verfahrens, ohne zu vermehrt falschen Befunden zu führen. Bei unauffälliger Schilddrüse nimmt dagegen die Zahl der falschen oder fehlenden Adenombefunde leicht zu (Tabelle 10). Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht (McNemar-Test). Die iterative Nachbearbeitung gleicht den Unterschied zwischen den Gruppen aus.

3.5.7 Einfluss der Erfahrung des Untersuchers

Die bisher ausgewerteten SPECT-Ergebnisse basieren auf der Konsensus-Auswertung durch einen erfahrenen Facharzt und einen unerfahrenen Betrachter, der lediglich für diese Aufgabe trainiert worden war. Es sollte nun geprüft werden, inwieweit die iterative Nachbearbeitung einen unterschiedlichen Einfluss auf die Bildbeurteilung der beiden Betrachter hatte. Hierzu wurde wiederum die Herderkennbarkeit und der

Adenomnachweis geprüft, zusätzlich auch der Zusammenhang mit dem Bildkontrast. Zur Einschätzung der Übereinstimmung der Betrachter wurde der Cohens-Kappa-Test angewendet.

Tabelle 11: Cohens-Kappa-Übereinstimmung der Beurteilung der Nebenschilddrüsen-SPECT bei konventioneller und nachbearbeiteter Rekonstruktion

Maß der Übereinstimmung	Kappa-Wert	Näherungsweise Signifikanz (p)
Konventionelle Rekonstruktion		
Herderkennbarkeit	0,740	<0,001
Wertung als Nebenschilddrüsenadenom	0,820	<0,001
Seitenlokalisation	0,751	<0,001
Lagebestimmung	0,797	<0,001
Iterative Dekonvolution		
Herderkennbarkeit	0,721	<0,001
Wertung als Nebenschilddrüsenadenom	0,874	<0,001
Seitenlokalisation	1,0	<0,001
Lagebestimmung	0,911	<0,001

Es zeigte sich, dass der Grad der Übereinstimmung durch die Nachbearbeitung der Bilder steigt und gemäß der Einteilung von Landis und Koch als „substantiell“ oder „almost perfect“ kategorisiert werden kann. Lediglich für die allgemeine Herderkennbarkeit sank der Wert leicht ab.

Betrachtet man die Sicherheit der Beurteilung (Abbildung 14), ergaben sich unterschiedliche Effekte: Beim unerfahrenen Auswerter sank sowohl die Anzahl der negativen wie auch die der fraglichen Befunde, beim Erfahrenen dagegen überwiegend die Anzahl der negativen Befunde. Die Einteilung der Herde als typisches Adenom zeigte jeweils eine positive Tendenz, die beim Unerfahrenen etwas deutlicher als beim

Erfahrenen in Erscheinung trat. Die Testung auf Signifikanz erbrachte bei beiden Betrachtern für Herd und Adenom ein negatives Ergebnis (Wilcoxon-Test).

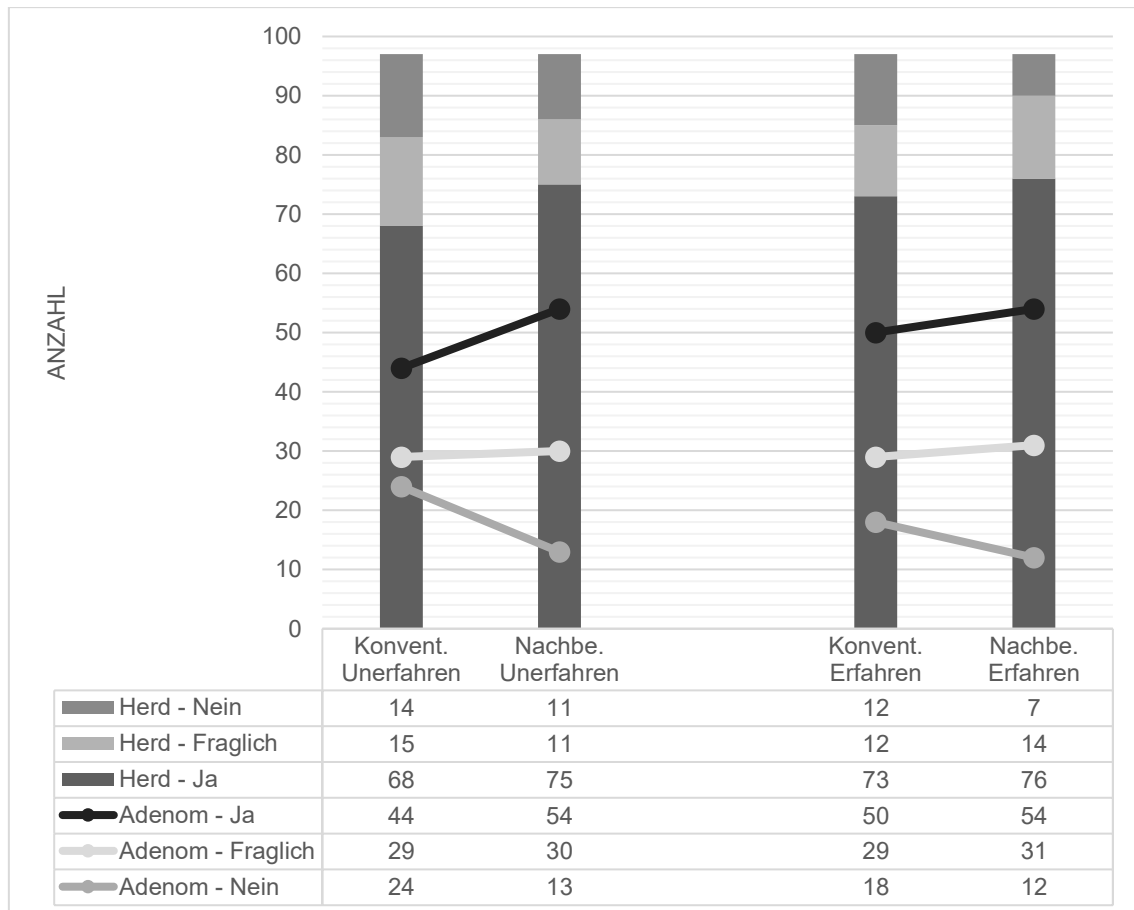


Abbildung 14: Herderkennbarkeit und Adenomnachweis in Abhängigkeit von der Erfahrung des Betrachters für die konventionelle (Konvent.) und iterativ nachbearbeitete (Nachbe.) Darstellung

In Tabelle 12 werden die Ergebnisse der beiden Untersucher für die operativ gesicherten Befunden verglichen. Für beide kam es zu einer leichten Verbesserung, die sowohl die Seitenlokalisierung als auch die Bestimmung der Lage der Nebenschilddrüsenadenome betraf, im McNemar-Test jedoch nicht signifikant war.

Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse bei der Seiten- und Lagelokalisation der operativ gesicherten Adenome in Abhängigkeit vom Erfahrungswert des Betrachters

Untersucher	Darstellung	Lokalisation	Richtig	Falsch	Fehlend	Sensitivität %
Unerfahren	Konventionell	Seite	73	10	14	75,3
		Lage	51	32	14	52,6
	Nachbearbeitet	Seite	79	7	11	81,4
		Lage	54	32	11	55,7
Erfahren	Konventionell	Seite	77	8	12	79,4
		Lage	51	34	12	52,6
	Nachbearbeitet	Seite	81	9	7	83,5
		Lage	53	37	7	54,6

3.6 Kontrast

3.6.1 Herdkontrast

Ausgangspunkt waren die bei der Quantifizierung gemessenen Ereignisse (Cts) pro Pixel für Schilddrüsengewebe (S), Weichteilgewebe (W) und vermutete Adenome (A). Diese wurden als absolute Werte erfasst und später in Relation zueinander gesetzt. Auf diese Weise konnte der Kontrast bei konventioneller Rekonstruktion und Nachbearbeitung miteinander verglichen werden. Die Cts in den VOI sind in Abbildung 15 wiedergegeben.

Bei fünf Patienten (5,2 %) wurden Bildqualität und Kontrastverhältnisse durch die iterative Nachbearbeitung verschlechtert, so dass eine Befundung nur noch eingeschränkt oder überhaupt nicht mehr möglich war.

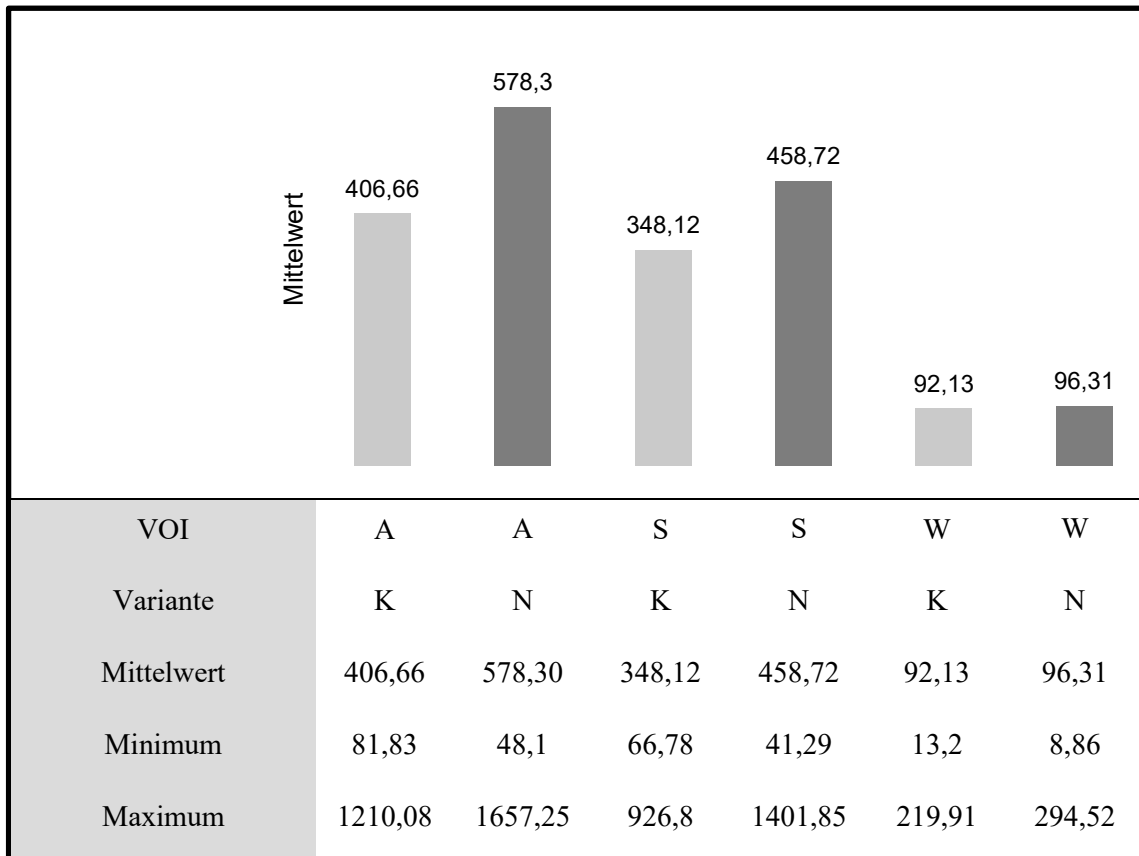


Abbildung 15: Ereignisse pro Pixel in Schilddrüsengewebe (S), Weichteilgewebe (W) und vermuteten Adenomen (A); ermittelt aus der konventionell (K) bzw. iterativ nachbearbeiteten (N) Darstellung

Der Bildkontrast kann anhand der Verhältnisse zwischen den Cts in den verschiedenen Geweben ermittelt werden. Tabelle 13 liefert eine Übersicht über die Kontrastverhältnisse. Bei sieben Untersuchungen konnte kein Herd erkannt und demzufolge auch kein Kontrast bestimmt werden.

Tabelle 13: Mittelwerte des Kontrasts der Zielstrukturen als Quotient (Q1-Q3) in den konventionell und nachbearbeiteten Bildern (A = Adenom, S = Schilddrüse, W = Weichgewebe)

	Q1 = A/S	Q2 = A/W	Q3 = S/W
Konventionelle Rekonstruktion	1,32	4,90	4,28
Iterative Nachbearbeitung	1,50	6,78	5,55
p-Wert (t-Test)	<0,001	<0,001	<0,001

3.6.2 Kontrastverhältnisse bei Früh- und Spätaufnahmen

Der Bildkontrast in den Früh- ($n = 13$) und Spätaufnahmen ($n = 46$) sowie den Untersuchungen ohne Angaben zum Aufnahmezeitpunkt ($n = 38$) ist in Tabelle 14 zusammengefasst. Es zeigte sich sowohl für die konventionelle Rekonstruktion als auch für die nachbearbeiteten Bilder kein signifikanter Kontrastunterschied zwischen den drei unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkten (ANOVA-Test). In den Bildern selbst haben jedoch, bis auf Q1 der Frühaufnahmen ($p = 0,055$), alle Kontrastwerte durch den neuen Algorithmus signifikant zugenommen (abhängiger t-Test).

Tabelle 14: Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) der Früh- und Spätaufnahmen sowie der Aufnahmen ohne Angaben zum Aufnahmezeitpunkt (o.A.) für die konventionellen sowie die nachbearbeiteten Bilder, mit Signifikanztests zwischen den Gruppen (ANOVA) und zwischen den Bildvarianten (t-Test)

	Früh- aufnahme	t-Test	Spät- aufnahmen	t-Test	o.A.	t-Test	p-Wert (ANOVA)
Q1 Konventionell	1,31		1,49		1,13		0,216
Q1 Nachbearbeitet	1,49	0,055	1,72	0,014	1,24	0,07	0,279
Q2 Konventionell	5,06		5,12		4,59		0,736
Q2 Nachbearbeitet	7,14	0,03	7,09	<0,001	6,3	<0,001	0,743
Q3 Konventionell	4,21		4,33		4,24		0,976
Q3 Nachbearbeitet	5,27	<0,001	5,74	<0,001	5,4	<0,001	0,832

3.6.3 Kontrastverhältnisse bei richtig-positiven und falsch-positiven Adenombefunden

In Tabelle 15 sind die Kontrastverhältnisse für richtig-positive und falsch-positive Adenombefunde (in der Seitenlokalisierung) in Bezug auf die konventionelle Rekonstruktion und den neuen Algorithmus getrennt dargestellt.

Tabelle 15: Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) bei richtig-positiven (RP) und falsch-positiven (FP) Adenombefunden mit unabhängigem t-Test

Kontrast	Seite			Lage		
	RP (n = 80)	FP (n = 8)	p-Wert (t-Test)	RP (n = 53)	FP (n = 35)	p-Wert (t-Test)
	Konventionelle Rekonstruktion					
Q1	1,37	1,01	0,282	1,31	1,39	0,691
Q2	5,0	4,56	0,724	5,29	4,39	0,181
Q3	4,18	5,0	0,310	4,38	4,07	0,509
	Iterative Dekonvolution					
Q1	1,57	1,02	0,269	1,45	1,63	0,530
Q2	6,88	6,3	0,748	7,29	6,13	0,272
Q3	5,35	7,03	0,128	5,57	5,4	0,786

Es zeigt sich erneut, dass der Kontrast durch die Anwendung des neuen Algorithmus zunimmt. Ein Unterschied zwischen richtig-positiven und falsch-positiven Adenombefunden besteht jedoch nicht.

3.6.4 Kontrastverhältnisse bei sicheren und unsicheren Adenombefunden

Bei dieser Auswertung wurde die Erkennbarkeit eines Herdes in sicher („Ja“), unsicher („Fraglich“) oder fehlend („Nein“) eingeteilt und mit dem jeweiligen Bildkontrast verglichen (Tabelle 16). Es wird deutlich, dass bei den sicheren Herdbefunden ein deutlich höherer Kontrast vorlag als bei unsicheren Herden. Für neu iterativ nachbearbeitete Bilder hat sich der Effekt nochmals stärker gezeigt, als bei den konventionell rekonstruierten. Für die operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome ergab sich demgegenüber keine nennenswerte Kontraständerung.

Tabelle 16: Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) bei sicheren (Ja) und unsicheren (Fraglich) Herdbefunden mit unabhängigem t-Test

Kontrast	Herd			Adenom		
	Ja (n = 77)	Fraglich (n = 11)	p-Wert (t-Test)	Ja (n = 54)	Fraglich (n = 31)	p-Wert (t-Test)
	Konventionelle Rekonstruktion					
Q1	1,40	0,89	<0,001	1,42	1,19	0,275
Q2	5,1	3,73	0,170	5,0	4,68	0,651
Q3	4,25	4,28	0,97	4,21	4,22	0,981
	Iterative Dekonvolution					
Q1	1,61	0,89	<0,001	1,64	1,32	0,286
Q2	7,15	4,56	0,098	7,07	6,32	0,501
Q3	5,53	5,28	0,794	5,54	5,37	0,796

3.6.5 Kontrastverhältnisse bei Adenomen mit benachbarten Schilddrüsenknoten

In Kapitel 3.5.6 wurde gezeigt, dass bei Patienten, die keine Schilddrüsenknoten in der Nähe des gesicherten Nebenschilddrüsenadenoms aufweisen, die Zahl falsch-negativer Befunde niedriger ist. Nachfolgend soll geprüft werden, ob dies auf unterschiedliche Kontrastverhältnisse zurückgeführt werden kann.

Tabelle 17 zeigt den höheren Kontrast zwischen Nebenschilddrüsenadenom und umliegenden Schilddrüsenngewebe bei Patienten ohne knotige Veränderungen, wenn auch der Unterschied keine Signifikanz erreicht. Der Kontrast zwischen Adenom bzw. Schilddrüse und Weichgewebe verändert sich hingegen gegenläufig. Die Anwendung des neuen iterativen Algorithmus ändert an dieser Situation nichts.

Tabelle 17: Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) bei Nebenschilddrüsenadenomen mit oder ohne benachbarte Schilddrüsenknoten mit unabhängigem t-Test

	Mit Knoten (n = 42)	Ohne Knoten (n = 48)	p-Wert (t-Test)
Q1 - Konventionell	1,18	1,45	0,156
Q2 - Konventionell	5,56	4,32	0,056
Q3 - Konventionell	5,01	3,64	0,003
Q1 - Iterative Dekonvolution	1,29	1,68	0,171
Q2 - Iterative Dekonvolution	7,6	6,06	0,130
Q3 - Iterative Dekonvolution	6,44	4,76	0,009

3.6.6 Kontrastverhältnisse in Abhängigkeit von der Adenomgröße

Tabelle 18 stellt die Kontrastwerte für Nebenschilddrüsenadenome der Größe < 1 cm, 1 – 2 cm und > 2 cm dar.

Tabelle 18: Kontrastverhältnisse (Mittelwerte) als Quotient (Q1-Q3) für die konventionelle Rekonstruktion und die iterative Dekonvolution bei unterschiedlichen Adenomgrößen

	Adenom < 1 cm (n = 19)	Adenom 1 - 2 cm (n = 46)	Adenom > 2 cm (n = 21)	p-Wert (ANOVA)
Q1 Konventionell	1,37	1,28	1,4	0,879
Q2 Konventionell	3,72	5,2	5,42	0,151
Q3 Konventionell	3,98	4,33	4,52	0,735
Q1 - Dekonvolution	1,65	1,43	1,57	0,812
Q2 - Dekonvolution	5,04	7,28	7,45	0,189
Q3 - Dekonvolution	5,21	5,6	5,9	0,778

Bezüglich des Kontrasts zwischen Nebenschilddrüsenadenom und Schilddrüsengewebe ergaben sich keine größenabhängigen Unterschiede, jedoch höhere Werte für das nachbearbeitete Verfahren. Die übrigen Kontrastverhältnisse nahmen bei zunehmender Adenomgröße gering zu. Alle Änderungen erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau. Die von der Anzahl der resezierten Adenome (Kap. 3.5.5) abweichende Anzahl an Kontrastwerten ergibt sich aufgrund eines falsch-negativen Befunds der SPECT.

3.7 Beantwortung der Fragestellungen

Hypothese 1:

Durch die Nachbearbeitung mit dem neuen iterativen Algorithmus wird die Anzahl falsch-negativer und falsch-positiver Adenombefunde reduziert.

Tendenziell führte die iterative Nachbearbeitung der Datensätze zu einer Zunahme der sicher-positiven Herde von 70 auf 78 bei gleichzeitiger Abnahme der unsicheren Befunde von 16 auf 11 und der negativen Befunde von 11 auf 8. Ebenso stieg die Anzahl der als typisches Nebenschilddrüsenadenom gewerteten Fälle von 49 auf 54 Fälle und die der fraglichen Befunde von 28 auf 32, während die Anzahl der negativen Befunde von 20 auf 11 zurückging.

Bezogen auf die operativ gesicherten Diagnosen sank die Zahl der falsch-negativen Befunde von 11 auf 8 Fälle und die Zahl der falsch-positiven Befunde von 9 auf 8 Fälle.

Die Sensitivität für eine korrekte Seitenlokalisation des gesuchten Nebenschilddrüsenadenoms stieg von 79,4 % auf 83,5 %, für eine korrekte Lagebestimmung von 53,6 % auf 55,6 % (Unterschiede jeweils nicht signifikant).

Hypothese 2:

Eine Verbesserung findet sowohl für die Früh- als auch für die Spätaufnahme der SPECT statt.

Von den 97 SPECT-Untersuchungen konnten 13 als Früh- und 46 als Spätaufnahmen klassifiziert werden. In 38 Fällen ließ sich der Aufnahmezeitpunkt nur grob bestimmen.

Bei den Frühaufnahmen kam es in einem Fall zu einer Verbesserung (ein vormals falsch-negativer Befund wurde richtig erkannt), in einem Fall kam es durch eine schlechte Bildqualität zu einem falsch-positiven Befund. Bei den Spätaufnahmen nahm die Zahl der richtig positiven Befunde zu, während die Zahl der falsch-positiven Fälle abnahm. Bei den Fällen mit unsicherem Aufnahmezeitpunkt nahmen die richtig-positiven Befunde ebenfalls zu, es reduzierte sich jedoch vor allem die Zahl der falsch-negativen Befunde.

Hypothese 3:**Die erhöhte Sensitivität beruht auf dem verbesserten Nachweis kleiner Adenome.**

Die Befundungssicherheit nahm für die nachbearbeiteten Bilder bei allen Adenomgrößen zu. Dieser Effekt war am stärksten bei den kleinen Adenomen (< 1 cm), erreichte jedoch auch hier nicht das Signifikanzniveau.

Die korrekte Seiten- und Lagelokalisationen der operativ gesicherten Nebenschilddrüsenadenome verbesserten sich für Adenome einer Größe < 1 cm und $1 - 2$ cm (Unterschied nicht signifikant), während bei Adenomen > 2 cm bereits mit der konventionellen Rekonstruktion eine hohe Sensitivität von 95,2 % für die Seitenlokalisierung erreicht werden konnte.

Hypothese 4:**Durch die Nachbearbeitung ist eine zuverlässigere Unterscheidung zwischen Schilddrüsenherden und Nebenschilddrüsenadenomen möglich.**

Der Nachweis möglicher Nebenschilddrüsenadenome verbesserte sich durch die Anwendung des neuen iterativen Algorithmus bei benachbarten Schilddrüsenknoten geringfügig stärker als bei normalem Schilddrüsenewebe (Unterschied nicht signifikant).

Bezogen auf die operativ gesicherten Fälle stieg die Sensitivität für den korrekten Seitennachweis des Nebenschilddrüsenadenoms bei Patienten mit benachbarten Schilddrüsenknoten von 72,3 % auf 83 %, während er bei Patienten ohne Knoten von 86 % auf 84 % fiel. Auch die Werte für die genaue Lagebestimmung des Adenoms nahmen bei Anwesenheit von Knoten von 48,9 % auf 59,6 % zu, während sie bei Patienten ohne Knoten von 58 % auf 52 % fielen. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (McNemar-Test).

Hypothese 5:

Der neue Algorithmus erleichtert dem unerfahrenen Untersucher den Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen.

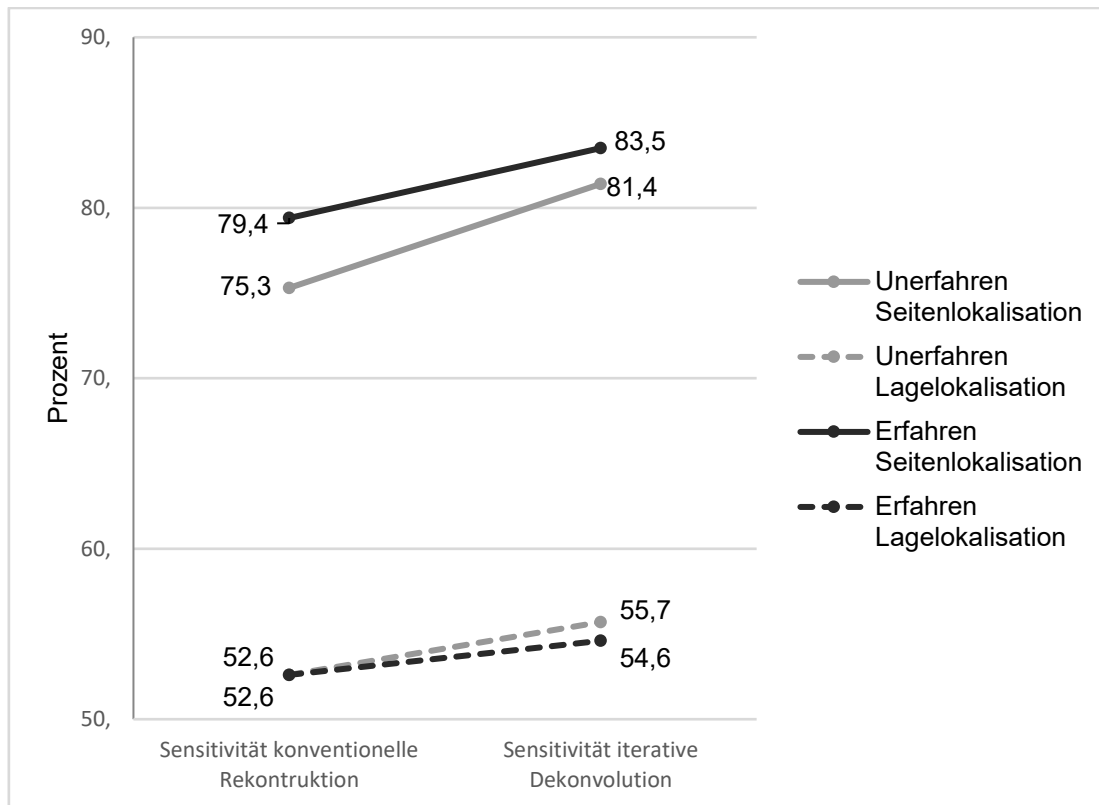


Abbildung 16: Sensitivität der Seiten- und Lagelokalisation der gesuchten Nebenschilddrüsenadenome durch einen unerfahrenen bzw. erfahrenen Betrachter

Durch die Nachbearbeitung stieg beim Unerfahrenen vor allem die Anzahl der sicher positiven Herdbefunde von 68 auf 75 an, während beim Erfahrenen insbesondere die Anzahl der negativen Befunde von 12 auf 7 abnahm. Bei der Klassifizierung der Herde als Nebenschilddrüsenadenom ergab sich jeweils eine positive Tendenz, die beim Unerfahrenen etwas deutlicher ausgeprägt war als beim erfahrenen Betrachter. Die Testung auf Signifikanz fiel jedoch für beide Betrachter negativ aus.

Bezogen auf die operativ gesicherten Befunde kam es durch die Nachbearbeitung der SPECT-Bilder beim Unerfahrenen, wie auch beim erfahrenen Betrachter zu einer Zunahme der Sensitivität für die Seiten- und die Lagelokalisation der Nebenschilddrüsenadenome. Diese war jedoch nicht signifikant.

Hypothese 6:

Der neue Algorithmus bewirkt einen erhöhten Bildkontrast zwischen Nebenschilddrüsenadenom und dem umliegenden Gewebe.

Der Kontrast zwischen Adenom und Schilddrüsenewebe bzw. den umliegenden Weichteilen hat durch die iterative Nachbearbeitung jeweils signifikant zugenommen (Abbildung 17).

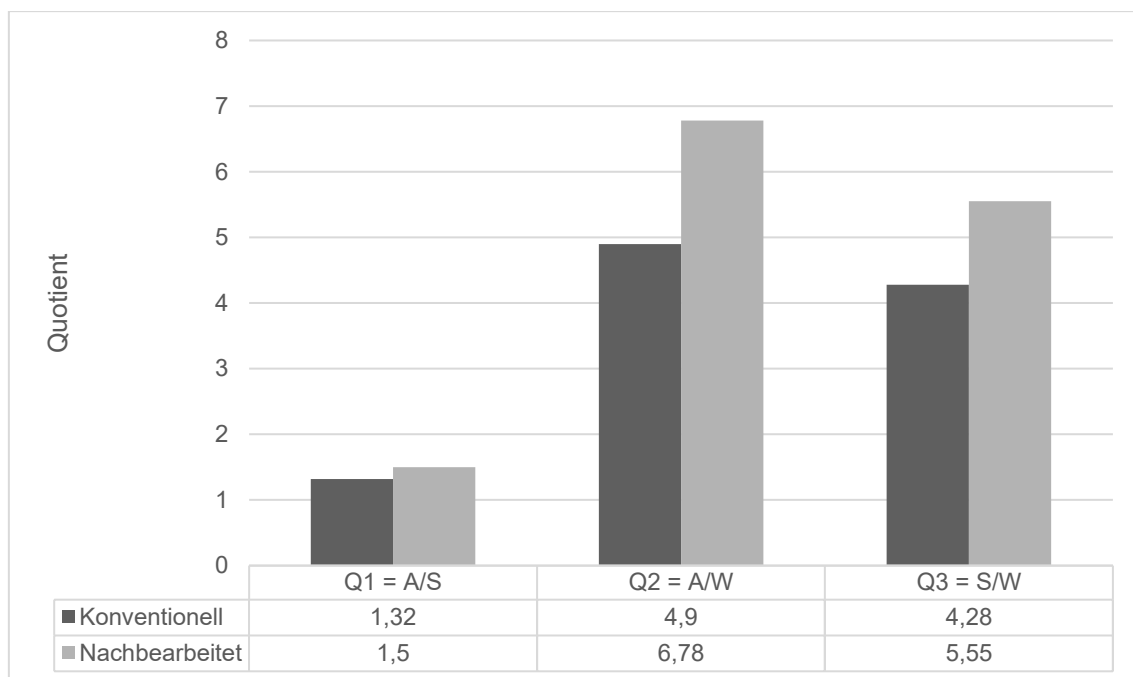


Abbildung 17: Bildkontrast im konventionell rekonstruiertem und nachbearbeiteten Bild als Quotient (Q1 - Q3) zwischen A = Adenom, S= Schilddrüse und W = Weichgewebe

Dies betraf insbesondere kleine Adenome (< 1 cm bzw. 1 - 2 cm), ein Unterschied zwischen richtig-positiven und falsch-positiven Adenombefunden bestand nicht. Bei knotigen Veränderungen in der Nachbarschaft des Adenoms war der Kontrast tendenziell geringer.

4 Diskussion

Die operative Therapie des Hyperparathyreoidismus erfolgt in klassischer Weise ohne vorherige Bildgebung durch bilaterale Exploration mit Entfernung der pathologisch veränderten Epithelkörperchen. Im Zuge der Entwicklung minimal-invasiver Behandlungsverfahren sind die Anforderungen an die präoperative Diagnostik kontinuierlich gestiegen. So hat beim Hyperparathyreoidismus die dreidimensionale Bildgebung das Ziel, Nebenschilddrüsenadenome vor dem operativen Eingriff exakt zu lokalisieren. Hierdurch soll ein gezielterer Eingriff mit geringerem Risiko von Komplikationen ermöglicht werden. In neueren Studien zeigte sich sowohl hinsichtlich der Operationsdauer als auch des Operationserfolgs eine Überlegenheit des minimal-invasiven Vorgehens (Udelsman et al. 2011; Dömer und Eckmann C. 2010; Bergenfelz et al. 2005).

Die Lokalisationsdiagnostik der Nebenschilddrüsenadenome, welche den Hyperparathyreoidismus verursachen, stützt sich auf Sonographie und Nebenschilddrüsen-Szintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI als Goldstandard (Prager et al. 1999). Mit diesem Vorgehen kann eine Sensitivität von bis zu 95 % erreicht werden (Aslanidis et al. 2013, S. 205). Die Anfertigung einer Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) gehört inzwischen obligat zum Untersuchungsprotokoll. Durch die Ablösung der herkömmlichen gefilterten Rückprojektion durch die iterative Rekonstruktion konnte die Bildqualität der SPECT deutlich verbessert werden. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein neuer iterativer Algorithmus für die inverse Nachbearbeitung konventionell rekonstruierter SPECT-Datensätzen evaluiert werden.

4.1 Rekonstruktionsalgorithmus

Durch eine Reihe von Faktoren wird das Ziel der SPECT, die Radioaktivitätsverteilung im untersuchten Körpervolumen korrekt wiederzugeben, beeinträchtigt. Zu ihnen gehören die Photonenschwächung und -streuung, der Teilvolumeneffekt und Bewegungsartefakte. Um sie zu kompensieren, wurden zum einen die Hardwarekomponenten weiterentwickelt (z.B. durch Kombination von SPECT und CT oder neuen Detektormaterialien), zum anderen wurde die Software zur Rekonstruktion

der SPECT-Daten verbessert. Ein entscheidender Schritt war die Ablösung der FBP durch iterative Verfahren (Ritt et al. 2011, S. 11). So zeigten Nichols et al. 2015, dass die verbesserte Bildqualität und die damit einhergehende Erhöhung der Sensitivität von 76 % auf 90 % vor allem das Ergebnis der Anwendung iterativer Algorithmen für die Bildrekonstruktion ist (Nichols et al. 2015).

In der SPECT-Rekonstruktion zeigten Brechner und Singh die Überlegenheit des Maximum-Likelihood-Expectation-Maximization (MLEM) - Methode im Vergleich zu algebraischen Rekonstruktionstechniken bei simulierten und experimentellen Studien (Brechner und Singh 1990). Eine Fortentwicklung der MLEM-Rekonstruktion ist die Ordered-Subset-Expectation-Maximization (OSEM) Rekonstruktion, bei der die Daten in Unterkategorien eingeteilt werden und das Verfahren somit beschleunigt wird. Ziel ist eine Auflösungsrückgewinnung aus den vorhandenen Daten. Auch für dieses Verfahren wurde versucht weitere Verbesserungen zu erzielen, z. B. durch Veränderung der Anzahl der Unterkategorien (Subsets) oder der Zahl der Iterationen (Erlandsson et al. 2011; Mix 2002). Neuere iterative Rekonstruktionsalgorithmen konnten durch ihre Streuungs- und Abschwächungskorrekturen nochmals Verbesserungen bewirken, die u. a. anhand einer Phantomstudie belegt werden konnten (Zoccarato et al. 2014). Für alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten lagen rekonstruierte SPECT-Daten vor. Als Standard wurde eine OSEM – Rekonstruktion (Ordered subset expectation maximization) mit 2 Iterationen und 10 Subsets verwendet.

Eine weitere Methode zur Verbesserung der Darstellung ist die algorithmische Nachbearbeitung bzw. Filterung zuvor rekonstruierter SPECT-Datensätze. Hierfür bietet sich die Methode der Dekonvolution (Entfaltung) an, die eine Streustrahlung als Faltung der ungestreuten Projektionsdaten mit einer Exponentialfunktion modelliert (Floyd et al. 1985). Eine breite Anwendung hat inzwischen die iterative Nachbearbeitung auf Grundlage von MLEM-Algorithmen erfahren. Kacperski et al. untersuchten 2011 den MLEM-Algorithmus für die Korrektur von Selbststreuungs- und Übersprecheffekten bei der SPECT. Analysiert wurden Myokard-SPECT Untersuchungen mit ^{99m}Tc -MIBI bzw. $^{201}\text{TlCl}$. In einem Phantomexperiment konnte eine signifikante Verbesserung des Kontrasts bei mäßiger Zunahme des Bildrauschens nachgewiesen werden (Kacperski et al. 2011). Tsui et al. untersuchten ebenfalls an einem Herz-Lungen-Phantom den MLEM-

Algorithmus und stellten einen Vorteil bei der Quantifizierung und eine überlegene Bildqualität fest (Tsui et al. 1988). Ptáček et al. hat in seiner Studie die Dekonvolution auf OSEM-Rekonstruktionen der Knochen-SPECT angewandt und eine Verbesserung des Kontrasts mit besserer Erkennbarkeit von Läsionen erzielt (Ptáček et al. 2014).

Die Vorteile iterativer Rekonstruktionsalgorithmen auf Grundlage des MLEM bzw. OSEM sind demnach belegt. Auch die Möglichkeit einer Nachbearbeitung wurde dargestellt. In der vorgelegten Studie sollte ein neuer Dekonvolutions-Algorithmus auf Basis der MLEM-Methode zur Nachbearbeitung der konventionellen erhobenen OSEM-SPECT angewandt und geprüft werden, ob auf diese Weise eine Verbesserung der Nebenschilddrüsendiagnostik sowie der Bildqualität erreicht werden kann. Der Algorithmus wurde in der in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen entwickelt. Hierzu wurden 97 SPECT-Datensätze nachbearbeitet und verblindet ausgewertet.

4.2 Erkennbarkeit von Herd und Adenom

Die Anwendung des neuen iterativen Dekonvolutions-Algorithmus führte zu einer Erhöhung der sicher-positiven Herdbefunde (+ 11,4 %), während unsichere (- 31,3 %) und negative Befunde (- 27,3 %) abnahmen. Die Veränderungen waren jedoch nicht signifikant ($p = 0,666$). Ein ähnliches Ergebnis fand sich auch für die Einschätzung, ob es sich bei den nachgewiesenen Herden um ein Nebenschilddrüsenadenom handelt ($p = 0,092$).

Die höhere Nachweisrate und bessere Identifizierung der erkannten Herde als Nebenschilddrüsenadenom könnte durch den höheren Herdkontrast und die damit bessere Abgrenzbarkeit der Herde bedingt sein. Dies sollte sich vor allem beim Nachweis von kleinen oder der Schilddrüse unmittelbar benachbarten Adenomen positiv auswirken. In der Literatur finden sich neben Ptáček et al. (Ptáček et al. 2014) mehrere Untersuchungen über die Unterscheidung physiologischer und pathologischer Strukturen durch Einsatz iterativer Algorithmen. Van Hoorn untersuchte anhand der Daten von 60 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und unter Verwendung zweier unterschiedlicher, kommerziell verfügbarer Rekonstruktionsalgorithmen den Kontrast, relativen

Rauschpegel und die räumliche Auflösung. Zwei verblindete Auswerter fanden signifikante Unterschiede mit Auswirkung auf die diagnostische Genauigkeit und Interpretationssicherheit (van Hoorn et al. 2014). Diese Ergebnisse werden durch die eigene Studie bestätigt. Es kam aber auch vereinzelt zu einer Verschlechterung der Herderkennbarkeit, die zu falsch-negativen bzw. zu falsch-positiven Befunden durch Artefakte führte.

Gründe für eine schlechtere Herderkennbarkeit

Durch die Nachbearbeitung kam es in 18 Fällen zu einer verbesserten und in 7 Fällen zu einer schlechteren Herderkennbarkeit. Bei 2 Patienten gab es in der konventionellen Bildgebung einen positiven Befund, der in den nachbearbeiteten Bildern nicht mehr erkannt wurde. Hier trat ein so starkes Bildrauschen auf, dass eine zuverlässige Bildinterpretation nicht mehr möglich war. In einem weiteren Fall wurde aus einem fraglichen Befund ein negativer Befund. Hier fand sich in enger Nachbarschaft ein Knoten im Schilddrüsengewebe. In 4 Fällen änderte sich die Bewertung von sicheren zu fraglichen Herden. Bei 3 dieser Fälle lagen ebenfalls Knoten im benachbarten Schilddrüsengewebe vor.

Die Deutung nachgewiesener Herde als Adenom der Nebenschilddrüse verbesserte sich 21-mal, während es 8-mal zu einer Verschlechterung kam. Auch bei 7 dieser Fälle waren Schilddrüsenknoten in der Nachbarschaft vorhanden oder ein massives Bildrauschen, durch das die Bildbewertung deutlich erschwert wurde.

Die Probleme der Bildanalyse bei gleichzeitig vorhandenen Schilddrüsenknoten werden in Kapitel 4.6 noch separat behandelt. Sie werden durch die anatomischen Besonderheiten hervorgerufen. Vermehrtes Bildrauschen ist demgegenüber Folge der Nachbearbeitung und sollte möglichst vermieden werden. Es wird vor allem durch Hintergrundstrahlung ausgelöst und ist definiert als Teil eines Bildsignals, das keine Information in sich trägt. Auch die Akquisitionszeit bestimmt über die Menge der aufgenommenen Informationen Bildqualität und Rauschen. Im Gegensatz zur FBP ist diese Einflussgröße bei der iterativen Rekonstruktion weniger bedeutsam, während die Anzahl der Iterationen nun entscheidend wird. Eine Erhöhung der Iterationszahl verbessert i.d.R. die Schärfe im Bild, erhöht jedoch auch das Rauschen (Köchle et al. 2010; Jank et al. 2001).

Eine Nachbearbeitung der SPECT-Rekonstruktionen soll die Erkennbarkeit von Läsionen nochmals erhöhen. Dies wurde wie bereits erwähnt in einer Phantomstudie nachgewiesen (Ptáček et al. 2014). In der eigenen Studie kam es in 5 Fällen zu einer Verschlechterung der Bildqualität und eingeschränkter Beurteilbarkeit durch ein höheres Bildrauschen. Insgesamt überwiegt aber bei SPECT-Bildern der positive Effekt der iterativen Dekonvolution bei OSEM-Rekonstruktionen.

4.3 Diagnostische Sensitivität

Eine verbesserte Herderkennbarkeit sollte auch zu einer höheren Sensitivität im Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen führen. Bezüglich der korrekten Seitenlokalisation wurde mit dem neuen Algorithmus eine Verbesserung von 79,4 % auf 83,5 % erreicht, hinsichtlich der exakten Lage in Relation zur Schilddrüse eine Verbesserung von 53,6 % auf 55,6 %. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese Ergebnisse ausschließlich auf der Bildanalyse der Nebenschilddrüsen-SPECT beruhen und nicht (wie sonst üblich) weitere Informationen wie z.B. die Halssonografie in die Auswertung einbezogen wurden.

In der Literatur werden für die SPECT unterschiedliche Sensitivitäten angegeben, die von 78 % bis 97 % reichen (Moka et al. 2000; Gedik und Sari 2017; Ruf et al. 2007; Kunstman et al. 2013; Neumann et al. 1997). Sie liegen deutlich über denen der eigenen Auswertung, so dass sich die Frage nach den Gründen dieser Diskrepanz stellt. Moka verglich bereits 2000 die iterative Rekonstruktion der SPECT-Daten mit der FBP-Rekonstruktion und gibt für die iterative Rekonstruktionen bei Konsensus-Auswertung durch zwei unabhängige Begutachter eine Sensitivität von 97 % an. Hier standen jedoch Daten weiterer bildgebender Verfahren wie Sonografie und Subtraktionsszintigrafie der Nebenschilddrüse zur Verfügung, die in die Bewertung der SPECT mit einfließen. Auch fehlen nähere Angaben zur Bildanalyse, insbesondere hinsichtlich des exakten Abgleichs mit den operativ gesicherten Adenomen, so dass ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen der eigenen Auswertung problematisch erscheint.

In einer weiteren Studie untersuchten auch Gedik und Sari den Vorteil der iterativen Rekonstruktion gegenüber der FBP (Gedik und Sari 2017). Auch hier wurden von zwei Auswertern die Bilder von 44 Patienten analysiert, die anschließend mit den histopathologischen Befunden abgeglichen wurden. Die angegebene Sensitivität von 84 % ist deutlich geringer als in der Studie von Moka und liegt auf dem Niveau der eigenen Ergebnisse für die korrekte Seitenlokalisation.

Lavelly et al. werteten 110 Untersuchungen bestehend aus planarer Szintigraphie, SPECT und SPECT/CT aus. Die Bildanalyse erfolgte unabhängig von weiteren Informationen im Konsensus (2 Gruppen mit je 2 Betrachtern). Für die Adenomlokalisation konnten ähnlich der eigenen Auswertung 8 Regionen angegeben werden. Die Sensitivität betrug als Overall-Ergebnis (planar, SPECT, SPECT-CT) 59,8 %, wobei je nach Art und Zeitpunkt der Bildgebung die Werte zwischen 34 % - 54 % für die planare Bildgebung und 53 % - 59 % für die SPECT schwankten. Höhere Werte bis zu 73 % konnten nur durch eine zweiphasige Bildgebung mit SPECT/CT erzielt werden (Lavelly et al. 2007). In der Studie von Spintzik wurde ebenfalls die iterative Rekonstruktion mit der FBP und der planaren Szintigraphie verglichen. Auch hier wurde zwischen der korrekten Seitenangabe und der exakten Lage des Adenoms unterschieden. Die korrekte Seitenlokalisation gelang mit der iterativ rekonstruierten SPECT bei 54 % der Fälle, eine exakte Bestimmung der Adenomlage bei 42 % (Spintzik und Gotthardt 2008).

In der eigenen Auswertung wurde die SPECT nur zu einem Untersuchungszeitpunkt durchgeführt und die zusätzliche CT-Information lediglich zur Schwächungskorrektur, nicht jedoch zur Beurteilung der Daten genutzt. Die Ergebnisse entsprechen denen von Lavelly et al., während die von Moka et al. mitgeteilte, extrem hohe Sensitivität am ehesten auf die zusätzlich verfügbaren Informationen, evtl. auch auf Unterschiede bei der Befundvalidierung zurückzuführen sein dürfte. Die Art der Befunderfassung (Anzahl der möglichen Adenomlokalisationen) kann ebenso wie die intraoperative Vorgehensweise des Chirurgen einen Einfluss auf die numerischen Ergebnisse haben: Je größer die Anzahl der möglichen Lokalisationen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Angaben des Operateurs nicht mit denen des Auswerterns übereinstimmen. Dementsprechend ergab sich in den eigenen Daten für die Seitenlokalisation ein wesentlich besseres Ergebnis als für die exakte Lagebestimmung des Adenoms.

4.4 Einfluss der Adenomgröße

Eine der wichtigsten Kenngrößen für die SPECT ist die Ortsauflösung. Dieser Parameter gibt die Distanz an, wie weit zwei Objekte voneinander entfernt sein müssen, um sie unterscheiden zu können. Bei CT- oder MRT-Techniken liegen diese Maße im Submillimeterbereich, bei der SPECT reichen die Werte vom Millimeter- bis Zentimeterbereich, z.B. beträgt bei einer Siemens Symbia T6™-Gammakamera mit Low-Energy-High-Resolution Kollimator (LEHR-Kollimator) das räumliche Auflösungsvermögen 7,4 mm (Köchle et al. 2010).

Bei der SPECT-Bildgebung der Nebenschilddrüse wird die Schilddrüse zur anatomischen Orientierung herangezogen. Je nach Aufnahmezeitpunkt findet sich in der Schilddrüse eine mehr oder minder ausgeprägte Anreicherung des verwendeten Radiopharmakons. Adenome der Nebenschilddrüse, die i. d. R. in enger Nachbarschaft lokalisiert sind, können durch die limitierte Ortsauflösung der eingesetzten Gammakamera eventuell nicht mehr klar von der Schilddrüse abgegrenzt werden, so dass falsch-negative Befunde entstehen. Vor allem kleine oder nur schwach anreichernde Adenome in unmittelbarer Nähe können davon betroffen sein. Fischer untersuchte bei vermuteten Nebenschilddrüsenadenomen den Zusammenhang zwischen Lage in Bezug zur Schilddrüse und Herderkennbarkeit. Er kam zu dem Ergebnis, dass sich Adenome außerhalb der Schilddrüsenkontur besser erkennen lassen, wenn auch der Unterschied nicht signifikant war (Fischer und Bares 2020).

Eine weitere wichtige Ursache falsch-negativer Befunde ist die geringe Herdgröße (Swanson et al. 2010). Liegt sie unterhalb des Auflösungsvermögens des eingesetzten Messgeräts, kommt der sog. Partialvolumen-Effekt zum Tragen. Er bedingt, dass der Herdkontrast kleiner Objekte nicht mehr korrekt wiedergegeben wird und sie daher dem Nachweis entgehen können. Die im rekonstruierten Bild dargestellte Radioaktivitätsspeicherung hängt vor allem bei kleinen Strukturen von der Methode der Segmentierung ab (Pfeil et al. 2021). Ein Verfahren, das den Bildkontrast verbessert, kann daher eine Erkennung auch kleinerer Herde ermöglichen. Dementsprechend zeigten sich die Vorteile der iterativen SPECT-Rekonstruktion vor allem bei der Darstellung von kleinen Adenomen (< 500 mg). Die Sensitivität der iterativ rekonstruierten Bilder betrug

90 % für kleine (250 mg – 500 mg) und 100 % für große Adenome (500 mg – 5000 mg) (Moka et al. 2000). Ähnlich konnte auch Spintzik einen signifikanten Unterschied zwischen kleinen ($< 0,5$ g) und größeren ($> 0,5$ g) Adenomen feststellen, wobei die Sensitivität von 11 % auf 50 % durch die iterative Rekonstruktion anstieg. (Spintzik und Gotthardt 2008)

Die Problematik der geringen Auflösung soll durch die iterative Nachbearbeitung der Datensätze kompensiert werden. Für die PET-Bildgebung konnte gezeigt werden, dass durch Anwendung der Dekonvolution und lokaler Punktspreizfunktion, genauere Aufnahmemessungen bei Subzentimeter-Tumoren sowohl für Phantome als auch für Patienten erreicht werden können (Teo et al. 2007). In Studien zur Dekonvolution von SPECT-Daten konnte ein Vorteil durch Verbesserung des Defektkontrasts herausgestellt werden (Wu et al. 2017; Kacperski et al. 2011).

Auch in der vorgelegten Studie wurde der Einfluss der Adenomgröße betrachtet. Die Zahl der sicher erkannten Herde stieg bei der Gruppe der kleinen Adenome (< 1 cm) von 13 auf 17 an, während die unsicheren oder negativen Befunde abnahmen. Dies bestätigte sich auch für die Identifikation der Herde als Adenome der Nebenschilddrüse. Die Sensitivität der Seitenlokalisation stieg für die Adenome < 1 cm von 69,5 % auf 82,6 % an, während bei Adenomen > 2 cm bereits mit der konventionellen Rekonstruktion eine Sensitivität von 95,2 % erzielt worden war.

4.5 Einfluss der Erfahrung des Auswerters

Der sichere präoperative Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen ermöglicht ein minimal-invasives chirurgisches Vorgehen. Dabei spielt die Kommunikation der beteiligten Ärzte eine wesentliche Rolle. So fanden Melton et al., dass die gemeinsame Betrachtung der ^{99m}Tc -MIBI-SPECT durch erfahrene Nuklearmediziner und Chirurgen eine positive Auswirkung auf die Richtigkeit der Befunde hat. Bei Patienten mit pHPT stieg die Sensitivität für den Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen von 61,2 % auf 83,1 %, der PPV (positiver prädiktiver Wert) von 67,8 % auf 70,4 % (Melton et al. 2005). Der Unterschied zwischen unerfahrenen und erfahrenen Auswertern wurde auch für andere Fragestellungen geprüft. Huellner untersuchte 2013 u.a. den Effekt der Erfahrung

bei der Beurteilung von 32 Patientenaufnahmen (SPECT/CT, MRT und CT) mit chronischen Hand- und Gelenkschmerzen. Die Sensitivität war bei unerfahrenen Auswertern für alle Bildgebungsmodalitäten um bis zu 50 % gemindert (Huellner et al. 2013).

Auch in der vorliegenden Studie wurde die Übereinstimmung zwischen einem erfahrenen und einem unerfahrenen Auswerter geprüft. Der dafür wichtige Kappa-Koeffizienten (κ) nach Cohen lag für den Herdnachweis und die Lokalisation des Nebenschilddrüsenadenoms bei der konventionell rekonstruierten SPECT zwischen 0,74 und 0,82, für den neuen Algorithmus wurden Werte zwischen 0,72 und 1,0 ermittelt. Alle Werte entsprechen laut Kappa den zwei höchsten Übereinstimmungsstufen. Eine deutliche Diskrepanz mit Auswirkung auf die Konsensus-Ergebnisse war demnach nicht vorhanden. Durch die Nachbearbeitung stieg der Wert für die Lokalisation der Herde von der zeithöchsten Stufe ($\kappa = 0,75$) auf die höchste Stufe „(fast) vollständige Übereinstimmung“ ($\kappa = 1,0$). Dies dürfte am ehesten auf eine leichtere Beurteilung der Bilder durch den unerfahrenen Auswerter zurückzuführen sein, die eine zuverlässigere Befundung in der klinischen Routine erwarten lässt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Fischer bei der Bewertung der Auflösungs-rückgewinnung für die planare Szintigrafie. Für zwei unterschiedlich erfahrene Auswerter betrug der Kappa-Wert ($\kappa = 0,69$) und lag damit in der zweithöchsten Kategorie. Eine Verbesserung der Übereinstimmung konnte durch die Nachbearbeitung nicht erzielt werden, die Erkennbarkeit von Herden verbesserte sich jedoch insbesondere für den unerfahrenen Auswerter (Fischer und Bares 2020).

4.6 Einfluss knotiger Schilddrüsenveränderungen

Die Bewertung der SPECT-Bilder orientiert sich nicht nur an der Radioaktivitätsverteilung im dargestellten Körpervolumen, sondern auch an den erkennbaren anatomischen Strukturen. Bezogen auf die SPECT der Nebenschilddrüsen ist bei einem gesunden Patienten lediglich eine geringe Speicherung in der Schilddrüse sowie im umgebenden Weichgewebe zu erwarten. Pathologische Veränderungen könnten daher die Beurteilung der SPECT erheblich beeinflussen.

Bei Ultraschalluntersuchungen wurden knotige Veränderungen der Schilddrüse als Hindernis für eine zuverlässige präoperative Diagnostik der Nebenschilddrüsen erkannt (Delorme et al. 2013; Ghaheri et al. 2004; Schnur 2016). So stellte Weiss 2013 bei Patienten mit Rezidivstrumen und knotigen Veränderungen fest, dass sowohl die Sensitivität wie auch die Spezifität der ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie beim primären Hyperparathyreoidismus im Vergleich zu Patienten ohne Erkrankungen der Schilddrüse um 10 % sank (Weiss et al. 2002). Auch Gomez-Ramirez et al. untersuchten 236 Patienten hinsichtlich der Auswirkung von Schilddrüsenknoten auf die präoperative ^{99m}Tc -MIBI-Szintigrafie beim primären Hyperparathyreoidismus. Es zeigte sich, dass die Sensitivität bei Patienten ohne Knoten der Schilddrüse bei 78,5 %, bei Patienten mit Knoten, die nicht reseziert wurden, bei 75 % und bei Patienten, deren Schilddrüse aufgrund der Knoten operiert wurde, bei 54,5 % lag (Gómez-Ramírez et al. 2010).

In der eigenen Auswertung ergaben sich zwei annähernd gleich große Gruppen mit (47 Patienten) bzw. ohne knotige Schilddrüsenveränderungen (50 Patienten) auf der Seite des Nebenschilddrüsenadenoms. Die iterative Nachbearbeitung führte bei Patienten mit Veränderungen der Schilddrüse zu einer Zunahme der Sensitivität bezogen auf die korrekte Seitenlokalisierung von 72,3 % auf 83 % und für die exakte Lagebestimmung von 48,9 % auf 59,6 %, während sich die Werte in der Gruppe mit unauffälliger Schilddrüse nicht signifikant veränderten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den oben erwähnten Studien und dürfte am ehesten durch die verbesserte Abgrenzbarkeit des Nebenschilddrüsenadenoms gegenüber dem Schilddrüsengewebe zu erklären sein.

4.7 Änderung des Kontrastverhaltens

Bereits 2010 konnte in einer SPECT-Untersuchung die Verbesserung des Bildkontrasts und des Bildrauschens durch die eingesetzte Flash-3D-Software im Vergleich zur Standard-OSEM und FBP nachgewiesen werden. Hierzu wurden sieben Phantom-Messreihen mit unterschiedlichen Zählstatistiken durchgeführt. Für alle Messreihen wurden die Parameter so gewählt, dass ein Optimum an Schärfe bei noch akzeptablem Rauschen vorhanden war. Als Ergebnis erhöhte sich der Kontrast, indem der mittlere Hintergrund um 0,83 % – 3,51 % zur herkömmlichen OSEM-Rekonstruktion abnahm.

Der Bildkontrast verbesserte sich nur für mittelgroße Läsionen, für kleine und ganz große Läsionen ergab sich hingegen keine nennenswerte Verbesserung. Beide iterativen Rekonstruktionsverfahren schnitten aber im Vergleich mit der FBP deutlich besser ab (Köchle et al. 2010).

Die Nachbearbeitung der konventionell rekonstruierten SPECT-Datensätze mittels iterativer Dekonvolution wurde in Kapitel 4.1. angesprochen. Als großer Vorteil stellte sich die Verbesserung des Defektkontrasts heraus (Kacperski et al.), was zu einer Verbesserung der Läsionserkennbarkeit geführt hat. In der Studie von Ptáček et al. hat sich durch die Nachbearbeitung das Signal-Rausch-Verhältnis von -4 % auf 40 % und das Signal-Hintergrund-Verhältnis von 19 % auf 40 % erhöht. Bei ähnlichem Rauschpegel verbesserte sich die räumliche Auflösung geringfügig. (Ptáček et al. 2014).

Auch in der eigenen Studie wurden die gemessenen Ereignisse pro Pixel in den VOI (dreidimensionale ROI) der ursprünglichen und nachbearbeiteten Bilder miteinander verglichen, um die Veränderung der Bildeindrucks durch den neuen Algorithmus objektiv zu erfassen. Der Durchmesser der VOI war jeweils 15mm oder 20mm und richtete sich nach Größe des Herds. Der Bildkontrast stieg durch die Anwendung des neuen Rekonstruktionsalgorithmus jeweils signifikant an, wobei auch die VOI-Quotienten aus Adenom und Weichgewebe (34,4 %), Adenom und Schilddrüse (6,8 %) sowie Schilddrüse und Weichgewebe (27,2 %) zunahmen. Die Anwendung des neuen Algorithmus führte somit zu einem verstärkten Kontrast zwischen den pathologischen Herden und dem umliegenden Gewebe, indem schon vorhandene Aktivitätszentren nochmals verstärkt wurden.

Die Anreicherung in der Schilddrüse nimmt von den frühen Aufnahmen (10 Min. p.i.) zu den späten Aufnahmen (120 Min. p.i.) deutlich ab, während es in pathologischen Herden zu einer längeren Retention des Tracers kommt. Der Kontrast zwischen Adenom und Schilddrüse hängt deshalb stark vom Zeitpunkt der Aufnahme ab. In der vorgelegten Studie wurden 13 Fälle mit einer frühen SPECT und 46 mit einer späten SPECT ausgewertet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der frühen und späten SPECT und SPECT ohne genaue Angaben zum Aufnahmezeitpunkt. Die Kontraständerung wurde ebenfalls geprüft. Bis auf den Quotient Q1 der Frühaufnahmen,

nahmen alle Werte in den Gruppen signifikant zu. Die knapp oberhalb des Signifikanzniveaus liegende Änderung von Q1 der Frühaufnahmen dürfte am ehesten durch die geringe Gruppengröße von $n = 13$ bedingt sein. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Fischer bei der Beurteilung der Kontrastentwicklung in der planaren Szintigrafie. Durch die Nachbearbeitung ergab sich zwar eine signifikante Zunahme der drei Kontrastverhältnisse „Herd zu Hintergrund“, „Herd zu Schilddrüse“ und „Schilddrüse zu Hintergrund“, zwischen Früh- und Spätaufnahmen fand sich jedoch ebenfalls kein deutlicher Unterschied (Fischer und Bares 2020).

Bei den acht Fällen mit falsch-positiven Befunden der Seitenlokalisierung war der Bildkontrast mit Quotienten Q1 zwischen Adenom und Schilddrüse von 1,02 (neu) bzw. 1,01 (konventionelles Rekonstruktionsverfahren) Methode deutlich geringer als bei den Fällen mit richtig-positiven Befunden ($Q1 = 1,57$ bzw. $1,37$). Geringe und damit fragliche Kontraste dürften somit der Grund für die falsch-positive Beurteilung gewesen sein.

Erwartungsgemäß stieg der Bildkontrast auch mit der Größe der Adenome an. Durch die iterative Nachbearbeitung kam es zu einer geringen Verbesserung, die insbesondere die kleinen Herde (< 1 cm) betraf. In der Studie von Köchle ergab sich bei Herdgrößen von 10 - 35 mm die größte Kontrastzunahme bei mittelgroßen Adenomen, während Läsionen < 10 mm nicht erfasst waren (Köchle et al. 2010). Der erwartete geringere Bildkontrast bei Vorliegen von Schilddrüsenknoten in der Nähe eines Nebenschilddrüsenadenoms ließ sich ebenfalls bestätigen. Er dürfte zu einer erschwerten Abgrenzbarkeit der Nebenschilddrüsenadenome und damit auch einer geringeren Nachweisrate geführt haben.

4.8 Fehlerquellen

Die größte Limitation der vorgelegten Auswertung besteht in der Validierung der tatsächlichen Adenomlokalisierung. Der als Goldstandard verwendete Operationsbericht basiert auf dem subjektiven Eindruck des Operateurs, nicht aber einer objektiven und reproduzierbaren Datenanalyse. Demgegenüber stützt sich die Bewertung der SPECT-Daten auf die regelhaft nachweisbare Speicherung im Schilddrüsengewebe, die zur anatomisch-topographischen Definition der Adenomlage verwendet wurde. Grundlage

der SPECT-Auswertung sind somit objektiv nachvollziehbare und überprüfbare Daten. Diskrepante Ergebnisse zwischen der Bewertung der SPECT und dem intraoperativen Befund müssen daher nicht notwendigerweise Ausdruck eines falschen Befunds der Bildanalyse sein, sondern können auch auf unterschiedlichen anatomischen Bezugspunkten bei der Beurteilung beruhen. Dies könnte die wesentlich besseren Ergebnisse der Seitenlokalisation erklären, bei der eine variable intraoperative Beurteilung als unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Eine weitere Limitation der Auswertung stellen die bei einzelnen Vergleichen stark unterschiedlichen Fallzahlen dar, durch die die Aussagekraft der verwendeten statistischen Tests z. T. sehr eingeschränkt ist.

4.9 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde die Anwendung eines neuen iterativen Dekonvolution - Algorithmus zur Nachbearbeitung bzw. Filterung der Nebenschilddrüsen-SPECT untersucht. Der Bildkontrast nahm hierbei signifikant zu und bewirkte eine sicherere Befundung und höhere Sensitivität beim Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen. Diese betraf vor allem kleine Adenome (< 1cm) und Adenome in unmittelbarer Nachbarschaft von Schilddrüsenknoten. Bei der Bildanalyse fiel es dem unerfahrenen Betrachter dank des höheren Bildkontrastes leichter, Herde zu erkennen und richtig zu deuten. Aufgrund der vereinzelt aufgetretenen Verschlechterung der Bildqualität sollten neben der nachbearbeiteten Variante stets auch die konventionell rekonstruierten Bilder bei der Befunderstellung analysiert werden.

Da die Auswertung umfangreicher dreidimensionaler Bilddatensätze aufwendig ist und durch Artefakte erschwert sein kann, sollte zukünftig auch künstliche Intelligenz (KI) in der Datenanalyse erprobt werden. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2020 empfiehlt, KI-basierte Algorithmen zur Rekonstruktion von dreidimensionalen Bildern anzuwenden (Hoeschen 2020).

Eine weitere Verbesserung wäre die SUV-basierte Bilddarstellung. Der Standard Uptake Value (SUV) gibt die Konzentration von Radioisotopen im Gewebe unter

Berücksichtigung des Nuklid-Zerfalls, der verabreichten Aktivitätsmenge und des Patientengewichts an und hat sich in der PET bzw. PET/CT bereits durchgesetzt. Myint et. al haben in einer Phantomstudie gezeigt, dass die Bestimmung von SUV's durch quantitative SPECT/CT möglich ist (Myint et al. 2019; Tzortzakakis et al. 2019).

5 Zusammenfassung

Die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) mit ^{99m}Tc -MIBI ist ein etabliertes Verfahren zum Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen. Die Genauigkeit der Messung der Radioaktivitätsverteilung ist durch Streustrahlung, Schwächung und die Abbildungseigenschaften der verwendeten Kollimatoren limitiert. In dieser Arbeit wurde geprüft, ob ein neuer Entfaltungs-Algorithmus (iterative Dekonvolution) zur Nachbearbeitung der Daten die Bildqualität der Nebenschilddrüsen-SPECT verbessern kann. Hierzu wurden verblindet 97 Datensätze von 94 Patienten bezüglich eines vorhandenen Nebenschilddrüsenadenoms ausgewertet und mit der Lage der operativ und histologisch gesicherten Adenome verglichen.

Es zeigte sich, dass der Bildkontrast zwischen Nebenschilddrüsenadenom, der Schilddrüse und dem umliegenden Weichgewebe durch die Restauration signifikant zunahm. Dies führte dazu, dass sich auch die Sicherheit in der Befundung erhöhte und die Herde zuverlässiger als Nebenschilddrüsenadenom klassifiziert werden konnten. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die Sensitivität für die korrekte Seiten- bzw. Lagebestimmung des Adenoms stieg von 79,4 % auf 83,5 % bzw. von 53,6 % auf 55,6 %.

Die erreichten Verbesserungen betrafen insbesondere kleine Adenome ($< 1\text{cm}$) und Adenome in der Nachbarschaft von knotigen Schilddrüsenveränderungen. Für einen weniger erfahrenen Untersucher erlaubte der höhere Kontrast der neu rekonstruierten Bilder eine leichtere und sicherere Herderkennung. In fünf Fällen trat ein verstärktes Bildrauschen auf, das die Befundung erschwerte und zu falschen Resultaten führte.

Durch die Anwendung des neuen iterativen Algorithmus zur Nachbearbeitung ist somit eine Verbesserung der Ergebnisse der Nebenschilddrüsen-SPECT möglich. Angesichts der vereinzelt auftretenden Verschlechterung der Bildqualität ist eine ausschließliche Verwendung des neuen Algorithmus zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch noch nicht zu empfehlen.

6 Literaturverzeichnis

- Aigner, R. M.; Fueger, G. F.; Nicoletti, R. (1996): Parathyroid scintigraphy: comparison of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and technetium-99m tetrofosmin studies. In: *Eur J Nucl Med* 23 (6), S. 693–696. DOI: 10.1007/BF00834533.
- Aslanidis, Charalampos; Bala, Margarita; Bollheimer, Cornelius; Büttner, Roland; Dietmaier, Wolfgang; Girlich, Christiane et al. (Hg.) (2013): Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Indikation, Testvorbereitung und -durchführung, Interpretation ; [die 100 wichtigsten Tests]. 2., vollst. aktualisierte und erw. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.
- Bergenfelz, A.; Kanngiesser, V.; Zielke, A.; Nies, C.; Rothmund, M. (2005): Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. In: *The British journal of surgery* 92 (2), S. 190–197. DOI: 10.1002/bjs.4814.
- Blum, Ursula; Hartmann, Tina; Offenhäusser, Ingrid (2014): Nuklearmedizin. In: Tina Hartmann, Martina Kahl-Scholz und Christel Vockelmann (Hg.): *Fachwissen MTRA*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch), S. 281–312.
- Braeuning, U.; Pfannenber, C.; Gallwitz, B.; Teichmann, R.; Mueller, M.; Dittmann, H. et al. (2015): 11C-methionine PET/CT after inconclusive 99mTc-MIBI-SPECT/CT for localisation of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. In: *Nuklearmedizin* 54 (1), S. 26–30. DOI: 10.3413/Nukmed-0686-14-07.
- Brechner, R. R.; Singh, M. (1990): Iterative reconstruction of electronically collimated SPECT images. In: *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 37 (3), S. 1328–1332. DOI: 10.1109/23.57384.
- Cheung, Kevin; Wang, Tracy S.; Farrokhyar, Forough; Roman, Sanziana A.; Sosa, Julie A. (2012): A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. In: *Annals of surgical oncology* 19 (2), S. 577–583. DOI: 10.1245/s10434-011-1870-5.
- COAKLEY, A. J.; KETTLE, A. G.; WELLS, C. P.; O'Doherty, M. J.; Collins, R. E. (1989): 99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. In: *Nuclear Medicine Communications* 10 (11), S. 791–794. DOI: 10.1097/00006231-198911000-00003.
- Delorme, S.; Zechmann, C.; Haberkorn, U. (2013): Der Radiologe. Bildgebende Diagnostik des Hyperparathyreoidismus 53 (3), S. 261–276. DOI: 10.1007/s00117-012-2458-1.
- Dömer, J.; Eckmann C. (2010): Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Hyperparathyreoidismus unter besonderer vergleichender Berücksichtigung der offenen und minimal-invasiven Parathyreoidektomie. Inauguraldissertation. Münster. Dissertation.
- Erlandsson, Kjell; Thomas, Ben; Dickson, John; Hutton, Brian F. (2011): Partial volume correction in SPECT reconstruction with OSEM. In: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 648, S85-S88. DOI: 10.1016/j.nima.2010.12.106.

- Fischer, T.; Bares, R. (2020): Einfluss eines iterativen Algorithmus zur Auflösungsrückgewinnung auf Adenomnachweis und Bildkontrast in der planaren Nebenschilddrüsenszintigraphie. Tübingen.
- Floyd, C. E.; Jaszczak, R. J.; Greer, K. L.; Coleman, R. E. (1985): Deconvolution of Compton scatter in SPECT. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 26 (4), S. 403–408.
- Frilling, A.; Görges, R.; Clauer, U.; Tecklenborg, K.; Broelsch, C. E. (2000): Minimal-invasive Parathyreoidektomie in Lokalanästhesie in Verbindung mit Ultrasonographie, Sestamibi-Szintigraphie und intraoperativer Parathormonmessung. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 71 (12), S. 1474–1479. DOI: 10.1007/s001040051246.
- G. Ferlin; N. Borsate; M. Camerani; N. Conte; D. Zotti (1983): New Perspectives in Localizing Enlarged Parathyroids by Technetium-Thallium Subtraction Scan. In: *The Journal of Nuclear Medicine* (24: 438-441).
- Geatti, O.; Shapiro, B.; Orsolon, P. G.; Proto, G.; Guerra, U. P.; Antonucci, F.; Gasparini, D. (1994): Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. In: *Eur J Nucl Med* 21 (1), S. 17–22. DOI: 10.1007/BF00182301.
- Gedik, Gonca Kara; Sari, Oktay (2017): Influence of single photon emission computed tomography (SPECT) reconstruction algorithm on diagnostic accuracy of parathyroid scintigraphy: Comparison of iterative reconstruction with filtered backprojection. In: *The Indian journal of medical research* 145 (4), S. 479–487. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_305_15.
- Ghaeheri, Bobak A.; Koslin, D. Bradley; Wood, Aaron H.; Cohen, James I. (2004): Preoperative ultrasound is worthwhile for reoperative parathyroid surgery. In: *The Laryngoscope* 114 (12), S. 2168–2171. DOI: 10.1097/01.mlg.0000149451.45264.90.
- Gómez-Ramírez, Joaquin; Sancho-Insenser, Juan Jose; Pereira, Jose Antonio; Jimeno, Jaime; Munné, Assumpta; Sitges-Serra, Antonio (2010): Impact of thyroid nodular disease on 99mTc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. In: *Langenbeck's archives of surgery* 395 (7), S. 929–933. DOI: 10.1007/s00423-010-0680-8.
- Hoeschen, C. (2020): Einsatz künstlicher Intelligenz für die Bildrekonstruktion. In: *Radiologe* 60 (1), S. 15–23. DOI: 10.1007/s00117-019-00630-z.
- Huellner, Martin W.; Bürkert, Alexander; Strobel, Klaus; Del Pérez Lago, María Sol; Werner, Lennart; Hug, Urs et al. (2013): Imaging non-specific wrist pain: interobserver agreement and diagnostic accuracy of SPECT/CT, MRI, CT, bone scan and plain radiographs. In: *PloS one* 8 (12), e85359. DOI: 10.1371/journal.pone.0085359.
- Jank, J.; Backfrieder, W.; Bergmann, H.; Kletter, K. (2001): Analyse des Konvergenzverhaltens von Rekonstruktions-algorithmen anhand lokaler und globaler Bildparameter. In: *Z Med Phys* 11 (4), S. 246–254. DOI: 10.1016/S0939-3889(15)70524-6.
- Joseph, K.; Welcke, U.; Höffken, H.; Koppelberg, T.; Rothmund, M. (1994): Szintigraphische Darstellung von Adenomen der Nebenschilddrüse mit 99mTc-Sestamibi in einem

- Strumaendemiegebiet. In: *Nuklearmedizin* 33 (03), S. 93–98. DOI: 10.1055/s-0038-1629701.
- Kacperski, K.; Erlandsson, K.; Ben-Haim, S.; van Gramberg, D.; Hutton, B. F.: Iterative deconvolution of simultaneous dual radionuclide projections for CdZnTe based cardiac SPECT, S. 5260–5263. DOI: 10.1109/NSSMIC.2008.4774420.
- Kacperski, Krzysztof; Erlandsson, Kjell; Ben-Haim, Simona; Hutton, Brian F. (2011): Iterative deconvolution of simultaneous 99mTc and 201Tl projection data measured on a CdZnTe-based cardiac SPECT scanner. In: *Physics in medicine and biology* 56 (5), S. 1397–1414. DOI: 10.1088/0031-9155/56/5/012.
- Knoll, Peter; Kotalova, Daniela; Köchle, Gunnar; Kuzelka, Ivan; Minear, Greg; Mirzaei, Siroos et al. (2012): Comparison of advanced iterative reconstruction methods for SPECT/CT. In: *Z Med Phys* 22 (1), S. 58–69. DOI: 10.1016/j.zemedi.2011.04.007.
- Köchle, G.; Unterhumer, G.; König, F.; Leitha, T. (2010): Einfluss des OSEM-3D-Algorithmus auf die Bildqualität bei der SPECT: Eine Phantomstudie an der Siemens Symbia T6-Gammakamera. Eine Phantomstudie an der Siemens Symbia T6-Gammakamera. In: *Radiopraxis* 3 (03), S. 137–148. DOI: 10.1055/s-0030-1265069.
- Kunstman, John W.; Kirsch, Jonathan D.; Mahajan, Amit; Udelsman, Robert (2013): Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98 (3), S. 902–912. DOI: 10.1210/jc.2012-3168.
- Kupferschläger, J. (Dipl.-Phys) (2021): Resolution recovery and contrast improvement in planar scintigraphy and SPECT - Anwendung und Funktion des Algorithmus zur iterativen Dekonvolution von SPECT-Bildern, 2021. Schriftlich an R. Bares und J. Bender.
- Lavelly, William C.; Goetze, Sibyll; Friedman, Kent P.; Leal, Jeffrey P.; Zhang, Zhe; Garret-Mayer, Elizabeth et al. (2007): Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48 (7), S. 1084–1089. DOI: 10.2967/jnumed.107.040428.
- Lumachi, F.; Zucchetta, P.; Marzola, M. C.; Boccagni, P.; Angelini, F.; Bui, F. et al. (2000): Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. In: *European journal of endocrinology* 143 (6), S. 755–760.
- Mazzeo, S.; Caramella, D.; Lencioni, R.; Molea, N.; Liperi, A. de; Marcocci, C. et al. (1996): Comparison among sonography, double-tracer subtraction scintigraphy, and double-phase scintigraphy in the detection of parathyroid lesions. In: *AJR. American journal of roentgenology* 166 (6), S. 1465–1470. DOI: 10.2214/ajr.166.6.8633466.
- Melton, Genevieve B.; Somervell, Helina; Friedman, Kent P.; Zeiger, Martha A.; Cahid Civelek, A. (2005): Interpretation of 99mTc sestamibi parathyroid SPECT scan is improved when read by the surgeon and nuclear medicine physician together. In: *Nuclear Medicine Communications* 26 (7), S. 633–638. DOI: 10.1097/01.mnm.0000168407.95508.dc.

- Miedlich, Susanne; Koch, Christian A.; Paschke, Ralf (Hg.) (2002): Primärer Hyperparathyreoidismus: Heute ein meist asymptomatisches Krankheitsbild. *Dtsch Arztebl.* 99(49): A-3340 / B-2812 / C-2620 (Heft 49, A3346).
- Mignotte, M.; Meunier, J. (2000): Three-dimensional blind deconvolution of SPECT images. In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 47 (2), S. 274–280. DOI: 10.1109/10.821781.
- Mix, Michael (2002): Positronen-Emissions-Tomographie. Freiburg i.Bsg.
- Moka, D.; Eschner, W.; Voth, E.; Dietlein, M.; Larena-Avellaneda, A.; Schicha, H. (2000): Iterative reconstruction: an improvement of technetium-99m MIBI SPET for the detection of parathyroid adenomas? An improvement of technetium-99m MIBI SPET for the detection of parathyroid adenomas? In: *European journal of nuclear medicine* 27 (5), S. 485–489. DOI: 10.1007/s002590050532.
- Myint, T. T.; Ekjeen, T.; Chaichana, A.; Tipparoj, R.; Wiyaporn, K. (2019): Factors affecting standardized uptake value of 99m Tc-MDP bone SPECT/CT: A phantom study. In: *J. Phys.: Conf. Ser.* 1248, S. 12026. DOI: 10.1088/1742-6596/1248/1/012026.
- Neumann, D. R.; Esselstyn, C. B.; Go, R. T.; Wong, C. O.; Rice, T. W.; Obuchowski, N. A. (1997): Comparison of double-phase 99mTc-sestamibi with 123I-99mTc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. In: *AJR. American journal of roentgenology* 169 (6), S. 1671–1674. DOI: 10.2214/ajr.169.6.9393188.
- Nichols, Kenneth J.; Tronco, Gene G.; Palestro, Christopher J. (2015): Effect of reconstruction algorithms on the accuracy of (99m)Tc sestamibi SPECT/CT parathyroid imaging. In: *American journal of nuclear medicine and molecular imaging* 5 (2), S. 195–203.
- Pfeil, J.; Zsebe, Z.; Apostolova, I.; Buchert, R.; Klutmann, S.; Lehnert, W. (2021): Einfluss der SPECT-Segmentierung auf die Quantifizierung der Aktivität in Organen und Tumoren für die Dosimetrie in der Lu-177 Radionuklidtherapie. In: *Thieme*. DOI: 10.1055/s-0041-1726819.
- Piciucchi, Sara; Barone, Domenico; Gavelli, Giampaolo; Dubini, Alessandra; Oboldi, Devil; Matteuci, Federica (2012): Primary hyperparathyroidism: imaging to pathology. In: *J Clin Imaging Sci* 2, S. 59. DOI: 10.4103/2156-7514.102053.
- Prager, G.; Czerny, C.; Kurtaran, A.; Passler, C.; Scheuba, C.; Niederle, B. (1999): Der Stellenwert präoperativer Lokalisationsmethoden beim primären Hyperparathyreoidismus. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen* 70 (10), S. 1082–1088. DOI: 10.1007/s001040050869.
- Ptáček, Jaroslav; Henzlová, Lenka; Koranda, Pavel (2014): Bone SPECT image reconstruction using deconvolution and wavelet transformation: development, performance assessment and comparison in phantom and patient study with standard OSEM and resolution recovery algorithm. In: *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* 30 (7), S. 858–864. DOI: 10.1016/j.ejmp.2014.06.002.
- Rickes, S.; Sitzy, J.; Neye, H.; Ocran, K. W.; Wermke, W. (2003): High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of

- parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 24 (2), S. 85–89. DOI: 10.1055/s-2003-38667.
- Ritt, P.; Hornegger, J.; Kuwert, T. (2011): Technik und physikalische Aspekte der SPECT/CT. In: *Nuklearmedizin* 34 (01), S. 9–20. DOI: 10.1055/s-0031-1271624.
- Ruf, J.; Seehofer, D.; Denecke, T.; Stelter, L.; Rayes, N.; Felix, R.; Amthauer, H. (2007): Impact of image fusion and attenuation correction by SPECT-CT on the scintigraphic detection of parathyroid adenomas. In: *Nuklearmedizin* 46 (01), S. 15–21. DOI: 10.1055/s-0037-1616620.
- S.-Y. Sheu-Grabellus; K. W. Schmid: Urogenitale und endokrine Organe, Gelenke und Skelett. Nebenschilddrüsen. In: / herausgegeben von G. Klöppel, H.H. Kreipe, W. Remmele ; begründet von W. Remmele.
- Schlosser, K.; Wirowski, D. (2013a): Primärer Hyperparathyreoidismus - Teil 1: Epidemiologie, Anatomie und Symptomatik. Epidemiologie, Anatomie und Symptomatik. In: *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 7 (01), S. 23–36. DOI: 10.1055/s-0032-1324937.
- Schlosser, K.; Wirowski, D. (2013b): Primärer Hyperparathyreoidismus - Teil 2: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. In: *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 7 (01), S. 39–56. DOI: 10.1055/s-0032-1324939.
- Schnabel, D.; Schönau, E.; Semler, O.; Rothe, K. (2016): S1-Leitlinie – Primärer Hyperparathyreoidismus. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. AWMF-Register Nr. 174/006 Klasse: S1. In: *AWMF online* 2016 (174/006).
- Schnur, Christina (2016): Lokalisation pathologischer Nebenschilddrüsenprozesse und präoperative Lokalisationsdiagnostik beim primären Hyperparathyreoidismus im Strumaendemiegebiet. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität zu München, München. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie.
- Schommartz, B.; Cupisti, K.; Antke, C.; Schmidt, D.; Knoefel, W.-T.; Müller, H.-W. (2006): Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen mit planarer ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie. In: *Nuklearmedizin* 45 (03), S. 115–121. DOI: 10.1055/s-0038-1625329.
- Sharma, Jyotirmay; Mazzaglia, Peter; Milas, Mira; Berber, Eren; Schuster, David M.; Halkar, Raghuvue et al. (2006): Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m sestamibi modality? In: *Surgery* 140 (6), 856-63; discussion 863-5. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.031.
- Siewert, Jörg Rüdiger; Rothmund, Matthias; Schumpelick, Volker (Hg.) (2012): Praxis der Viszeralchirurgie. Endokrine Chirurgie. 3., [aktualisierte und überarb.] Aufl. Stuttgart: Thieme (Praxis der Viszeralchirurgie, / J. R. Siewert; M. Rothmund; V. Schumpelick (Hrsg.)).
- Spintzik, Thorsten; Gotthardt, M. (2008): Vergleich der iterativen Rekonstruktion mit der gefilterten Rückprojektion bei SPECT-Aufnahmen von Nebenschilddrüsenadenomen mit ^{99m}Tc-MIBI. INAUGURAL – DISSERTATION. Philipps-Universität Marburg, Marburg. Fachbereich Humanmedizin. Online verfügbar unter <http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2008/0860/pdf/dts.pdf>.

- Swanson, Todd W.; Chan, Simon K.; Jones, Steven J.; Bugis, Samuel; Irvine, Robert; Belzberg, Allan et al. (2010): Determinants of Tc-99m sestamibi SPECT scan sensitivity in primary hyperparathyroidism. In: *American journal of surgery* 199 (5), S. 614–620. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.02.001.
- 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). In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 33 (10), S. 1801–1807.
- Teo, Boon-Keng; Seo, Youngho; Bacharach, Stephen L.; Carrasquillo, Jorge A.; Libutti, Steven K.; Shukla, Himanshu et al. (2007): Partial-volume correction in PET: validation of an iterative postreconstruction method with phantom and patient data. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48 (5), S. 802–810. DOI: 10.2967/jnumed.106.035576.
- Thomas, Damita L.; Bartel, Twyla; Menda, Yusuf; Howe, James; Graham, Michael M.; Juweid, Malik E. (2009): Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy. In: *Clinical nuclear medicine* 34 (10), S. 651–655. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181b591c9.
- Tran-Gia, Johannes; Lassmann, Michael; Kuwert, Torsten; Ritt, Philipp (2018): Quantitative Bildgebung für die Dosimetrie mit SPECT/CT. In: *Nuklearmediziner* 41 (01), S. 24–36. DOI: 10.1055/s-0043-121899.
- Tsui, B.M.W.; Hu, H.-B.; Gilland, D. R.; Gullberg, G. T. (1988): Implementation of simultaneous attenuation and detector response correction in SPECT. In: *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 35 (1), S. 778–783. DOI: 10.1109/23.12831.
- Tzortzakakis, Antonios; Holstensson, Maria; Hagel, Eva; Karlsson, Mattias; Axelsson, Rimma (2019): Intra- and Interobserver Agreement of SUV SPECT Quantitative SPECT/CT Processing Software, Applied in Clinical Settings for Patients with Solid Renal Tumors. In: *Journal of nuclear medicine technology* 47 (3), S. 258–262. DOI: 10.2967/jnmt.118.223297.
- Udelsman, Robert; Lin, Zhenqiu; Donovan, Patricia (2011): The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. In: *Annals of surgery* 253 (3), S. 585–591. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318208fed9.
- van Hoorn, Ralph A.; Vriens, Dennis; Postema, Jan-Willem A.; Arens, Anne I. J.; Pfestroff, Andreas; Oyen, Wim J. G.; Gotthardt, Martin (2014): The influence of SPECT reconstruction algorithms on image quality and diagnostic accuracy in phantom measurements and 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. In: *Nuclear Medicine Communications* 35 (1), S. 64–72. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000020.
- Weiss, Mayo; Beneke, Franziska; Schmid, Rupert; Dresel, Stefan; Hahn, Klaus (2002): Kann durch den zusätzlichen Einsatz der SPECT-Technik die diagnostische Aussage der präoperativen Tc-99m-MIBI-Szintigraphie beim primären Hyperparathyreoidismus verbessert werden? In: *Med Klin* 97 (7), S. 389–395. DOI: 10.1007/s00063-002-1171-7.

- Wieler, H. J. (1995): Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) des Gehirns. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Winz, Oliver H.; Hellwig, Sabine; Mix, Michael; Weber, Wolfgang A.; Mottaghy, Felix M.; Schäfer, Wolfgang M.; Meyer, Philipp T. (2012): Image quality and data quantification in dopamine transporter SPECT: advantage of 3-dimensional OSEM reconstruction? In: *Clinical nuclear medicine* 37 (9), S. 866–871. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318251e1b3.
- Wu, Jing; Liu, Hui; Hashemi Zonouz, Taraneh; Sandoval, Veronica M.; Mohy-Ud-Din, Hassan; Lampert, Rachel J. et al. (2017): A blind deconvolution method incorporated with anatomical-based filtering for partial volume correction: Validations with 123 I-mIBG cardiac SPECT/CT. In: *Medical physics* 44 (12), S. 6435–6446. DOI: 10.1002/mp.12622.
- Zoccarato, Orazio; Scabbio, Camilla; Ponti, Elena de; Matheoud, Roberta; Leva, Lucia; Morzenti, Sabrina et al. (2014): Comparative analysis of iterative reconstruction algorithms with resolution recovery for cardiac SPECT studies. A multi-center phantom study. In: *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 21 (1), S. 135–148. DOI: 10.1007/s12350-013-9821-0.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit mit dem Titel

„Einsatz der iterativen Dekonvolution bei der Nebenschilddrüsen-SPECT: Ist eine Verbesserung der diagnostischen Ergebnisse möglich?“

wurde im Institut für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Bares durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte ebenfalls in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Roland Bares, der auch das Manuskript korrigierte.

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

Die verwendeten Datensätze wurden vom medizinisch-technischen Assistenzpersonal der Abteilung für Nuklearmedizin im Rahmen der klinischen Routinetätigkeit angefertigt und retrospektiv verwendet

Die verblindete Beurteilung der Datensätze erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med Roland Bares und mich.

Die Erhebung aller weiteren Daten, die Bildbearbeitung und statistische Auswertung wurden von mir durchgeführt.

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

Tübingen, den

8 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. Herr Professor Bares ermöglichte bei Bedarf stets ein kurzfristiges Treffen und stand stets für Rückfragen zur Verfügung. Seine schnellen und detailreichen Rückmeldungen und Verbesserungsvorschläge haben entscheidend zum Gelingen dieser 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 großer Dank gilt auch Herrn Dipl.-Phys. Jürgen Kupferschläger für die Möglichkeit, den von ihm entwickelten Nachbearbeitungsalgorithmus zu verwenden und für die persönliche Erläuterung der Funktionsweise desselben.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung für die freundliche Hilfe beim Umgang mit den Workstations.

Vor allem aber danke ich meinen Eltern, die mir das Studium und meinen Werdegang ermöglichten.