Aus dem Med. Zentrum für Radiologie

der

Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. K. J. Klose
Abteilung für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. Thomas M. Behr

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg

Vergleich der iterativen Rekonstruktion mit der gefilterten Rückprojektion bei SPECT-Aufnahmen von Nebenschilddrüsenadenomen mit ^{99m}Tc-MIBI

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Thorsten Spintzik
aus Hanau
Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Philipps-Universität Marburg am 31.10.08:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Gotthardt

Korreferent: Pd. Dr. Hoffmann

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Synonyme I

Abbildungsverzeichnis II

Tabellenverzeichnis III

1 Einleitung 1

2 Grundlagen 5

2.1 Anatomie und Physiologie 5

2.2 Hyperparathyreoidismus 7

2.3 Szintigrafie 9

2.3.1 Radiopharmazeutika 9

2.3.2 Methoden der Szintigrafie 11

2.3.3 Aufbau einer Gammakamera 13

2.3.4 Planare Szintigrafie 14

2.3.5 SPECT 14

2.3.6 Bildrekonstruktion 15

2.4 Alternative Bildgebungsverfahren 18

3 Ziel der Arbeit 20

4 Patienten und Methoden 21

4.1 Patienten 21

4.2 Methoden 22

4.2.1 Durchführung der ^{99m}Tc-SestaMIBI-2-Phasen-Szintigrafie 22

4.2.2 Beurteilung des szintigrafischen Befundes 23

4.2.3 Laboruntersuchung 24

4.2.4 Operatives Vorgehen 24

4.2.5 Statistik 25

5 Resultate 29

5.1 Allgemeines 29

5.1.1 Fallbeispiel 31

5.2 Ergebnisse der planaren Szintigrafie 34

5.2.1 Lokalisation der Seite 34
5.2.2 Lokalisation der exakten Lage 35
5.2.3 Patientenbasierte Auswertung 36
5.2.4 Gewichtsbezogene Auswertung 36
5.3 Ergebnisse der SPECT mit gefilterter Rückprojektion 37
5.3.1 Lokalisation der Seite 37
5.3.2 Lokalisation der exakten Lage 38
5.3.3 Patientenbasierte Auswertung 39
5.3.4 Gewichtsbezogene Auswertung 40
5.4 Ergebnisse der iterativen SPECT 41
5.4.1 Lokalisation der Seite 41
5.4.2 Lokalisation der exakten Lage 41
5.4.3 Patientenbasierte Auswertung 43
5.4.4 Gewichtsbezogene Auswertung 43
5.5 Untersuchung auf Signifikanz 44
5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse 45
6 Diskussion 49
7 Zusammenfassung 59
Literaturverzeichnis i
Anhang v
Lebenslauf vi
Verzeichnis meiner akademischen Lehrer an der Philipps- Universität Marburg vii
Danksagung viii
Erklärung ix

Abkürzungen und Synonyme

CT	Computertomografie
EK(s)	Epithelkörperchen
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
HPT	Hyperparathyreoidismus
i.v.	intravenös
iPTH	intaktes Parathormon
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MIBI	2-Methoxyisobutylisonitril
MRT	Magnetresonanztomografie
multifokal	mehr als eine vergrößerte NSD (pro Patient)
NSD	Nebenschilddrüse
o.V.	ohne Verfasser
PET	Positronenemissionstomografie
p.i.	post injectionem / nach der Injektion
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon
Re-OP	wiederholte Operation
RN	richtig negativ
RP	richtig positiv
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
Szinti	Szintigrafie
Tc	Technetium
tHPT	tertiärer Hyperparathyreoidismus
unifokal	maximal eine vergrößerte NSD (pro Patient)
1.Op	erste Operation
^{57}Co-VitB_{12}	Vitamin B_{12} im Komplex mit Cobalt
^{99m}Tc	metastabiles Technetium-99
^{201}Tl	Thallium

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lage der Epithelkörperchen 6
Abb. 2: Messkopf einer Gammakamera..... 13
Abb. 3: SPECT mit gefilterter Rückprojektion (Adenom links-unten) 17
Abb. 4: SPECT mit iterativer Rekonstruktion (Adenom links-unten)..... 17
Abb. 5: Gliederung der Patienten I 22
Abb. 6: Gliederung der Patienten II 30
Abb. 7: Planare Szintigrafie nach 5 und 15 Minuten..... 32
Abb. 8: Planare Szintigrafie nach 120 Minuten 32
Abb. 9: SPECT mit gefilterter Rückprojektion..... 33
Abb. 10: SPECT mit iterativer Rekonstruktion 33

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Aufteilung der Epithelkörperchen 31
Tab. 2: Gewichtsverteilung der Epithelkörperchen 31
Tab. 3: Auswertung der Seitenlokalisation der planaren Szintigrafie..... 34
Tab. 4: Seitenlokalisation bei 1.OP und Re-OP..... 35
Tab. 5: Auswertung der exakten Lage der planaren Szintigrafie..... 35
Tab. 6: Lokalisation der exakten Lage bei 1.OP und Re-OP..... 35
Tab. 7: Lokalisation der exakten Lage bei Patienten mit und ohne Struma 36
Tab. 8: Patientenbasierte Auswertung der planaren Szintigrafie..... 36
Tab. 9: Gewichtsbezogene Auswertung der planaren Szintigrafie..... 37
Tab. 10: Auswertung der Seitenlokalisation bei der SPECT mit gefilterter Rückprojektion..... 38
Tab. 11: Seitenlokalisation der 1.OP und der Re-OP 38
Tab. 12: Auswertung der exakten Lage bei konventioneller SPECT 38
Tab. 13: Lokalisation der exakte Lage bei 1.OP und Re-OP..... 39
Tab. 14: Lokalisation der exakten Lage bei Patienten mit und ohne Strumen 39
Tab. 15: Patientenbasierte Auswertung der konventionellen SPECT..... 40
Tab. 16: Gewichtsbezogene Auswertung der konventionellen SPECT..... 40
Tab. 17: Beurteilung der Seitenlokalisation bei iterativer SPECT 41
Tab. 18: Seitenlokalisation bei 1.OP und Re-OP..... 41
Tab. 19: Beurteilung der exakte Lage der iterativen SPECT..... 42
Tab. 20: Lokalisation der exakten Lage bei 1. OP und Re-OP..... 42
Tab. 21: Lokalisation der exakten Lage bei Patienten mit und ohne Strumen 42
Tab. 22: Patientenbasierte Auswertung der iterativen SPECT 43
Tab. 23: Gewichtsbezogene Auswertung der iterativen SPECT 43
Tab. 24: Vergleich der bildgebenden Verfahren auf ihre Signifikanz..... 44
Tab. 25: Überprüfung der Signifikanz 44
Tab. 26: Zusammenfassung der Seitenlokalisation..... 45
Tab. 27: Zusammenfassung der exakten Lokalisation (Sensitivitäten) 46
Tab. 28: Zusammenfassung der exakten Lokalisation (Spezifitäten)……..…..47
Tab. 29: Zusammenfassung der Sensitivität in den Gewichtsklassen..... 48
Tab. 30: Darstellung der Sensitivitäten in zwei Gewichtsklassen 48

1 Einleitung

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) stellt nach dem Diabetes mellitus und den bekannten Schilddrüsenerkrankungen die dritthäufigste endokrine Erkrankung dar (Weiss, M. et al., 2002). Meist liegt eine Autonomie eines, selten mehrerer Epithelkörperchen zugrunde, fast immer verbunden mit einer Vergrößerung der betroffenen Drüse (Delorme, S. et al., 2003). Bei der klinischen Manifestation des pHPT kann es zu einer Osteopathie, Nephropathie, Störung des Elektrolythaushaltes und zu neurologischen Störungen, Herz-Kreislauf-Symptomen und gastrointestinalen Symptomen kommen. Ursächlich ist eine unverhältnismäßige Erhöhung des Parathormons im Blut und in seiner Folge ein erhöhter Calcium-Spiegel (Geatti, O. et al., 1999).

Die bilaterale Exploration des Halses mit Darstellung aller Drüsen und Resektion der Adenome stellt den Referenzstandard der Therapie dar. Dieses Verfahren wurde 1926 zum ersten Mal von dem Wiener Chirurgen Felix Mandl durchgeführt (Prager, G. et al., 1999; Mekel, M. et al., 2005). Ohne ein präoperatives Lokalisationsverfahren kann ein erfahrener Chirurg mit der bilateralen Exploration alle betroffenen Epithelkörperchen mit einer Sicherheit von 86 % bis 100 % darstellen und entfernen (Krausz, Y. et al., 2003), während die Erfolgsrate weniger erfahrener Chirurgen bei ca. 70 % liegt (Moka, D. et al., 1997). Somit würde sich für einen erfahrenen Chirurgen aufgrund der hohen Erfolgsrate keine Notwendigkeit einer Bildgebung der Nebenschilddrüsen ergeben, während unerfahrene Chirurgen von einem zuverlässigen Lokalisationsverfahren unterstützt werden könnten (Moka, D. et al., 2000).

Diese hohen Erfolgsraten werden allerdings nur bei nicht voroperierten Patienten erreicht. So wird der Erfolg einer Operation durch am Hals bereits voroperierte Patienten, ektop gelegene Epithelkörperchen oder durch einen postoperativen, persistierenden Hyperparathyreoidismus erschwert (Torregrosa, J.V. et al., 2000; Moka, D. et al., 1997). Gerade ektop gelegene Epithelkörperchen, die sich bei einem postoperativen, persistierenden Hyperparathyreoidismus vermuten lassen (Civelek, A. et al., 2002), können vom Chirurgen nicht immer mit hinreichender Sicherheit dargestellt werden. Ektop gelegene Epithelkörperchen, deren Lage sich vom Halsbereich bis ins Mediastinum erstrecken kann, kommen in bis zu 10 % der Fälle vor (Delorme, S. et al., 2003). Allerdings liegt die Ursache einer

erfolglosen Operation meist darin, dass nicht extrem ektope Tumore, sondern aufgrund mangelnden Wissens Adenome mit normaler anatomischer Lage und davon abweichende Varianten nicht gefunden werden (Rothmund, M. et al., 1999). Weiterhin besteht bei einem persistierenden HPT die Möglichkeit, dass dieser durch mehr als vier Epithelkörperchen, was in 3 bis 20 % der Fälle vorkommt, verursacht wird (Delorme, S. et al., 2003). In all diesen Fällen wäre eine zuverlässige, präoperative Lokalisationsdiagnostik anzustreben, um dem Chirurgen einen gezielten Eingriff zu ermöglichen und so die Erfolgsrate zu steigern.

Eine generelle, präoperative Lokalisationsdiagnostik von Patienten mit einem pHPT wurde in der Vergangenheit vielfach als überflüssig kritisiert: Es würden ohnehin, auch wenn präoperativ ein Adenom lokalisiert werden kann, die übrigen Epithelkörperchen vom Chirurgen aufgesucht und inspiziert, da eventuelle kleinere Zweitadenome präoperativ vielfach übersehen würden (Moore, F.D. et al., 1999). Da erfahrene Chirurgen Adenome mit einer Sicherheit von ca. 95 % entdecken und entfernen (Miccoli, P. et al., 2005), ist eine präoperative Bildgebung nicht bei allen Patienten indiziert (Shabtai, M. et al., 2003). Vor allem sollte die Bildgebung nicht zur Diagnosestellung dienen (O´Doherty, M.J. et al., 2003; Coakley, A.J. et al., 2003), die Diagnose wird durch eine pathologische Laborkonstellation des Calciums und des Parathormons gestellt. Die präoperative Lokalisationsdiagnostik hat stattdessen einen festen Stellenwert bei Rezidiveingriffen wegen eines persistierenden pHPT, bei cervikal voroperierten Personen und wenn eine minimal-invasive Resektion des Adenoms oder eine unilaterale Exploration geplant ist. Bei diesen gezielten Eingriffen ist eine Lokalisationsdiagnostik unumgänglich, da zur Wahl des Zugangs präoperativ bekannt sein muss, wo sich das Adenom befindet.

Auch wenn die bilaterale Exploration hohe Erfolgsraten aufweist, so wird doch in den letzten Jahren vermehrt die minimal-invasive Chirurgie der Nebenschilddrüsenadenome angewandt (Miccoli, P. et al., 2005). Vorteil des minimal-invasiven Zugangs ist ein kleinerer Schnitt mit einem besseren kosmetischen Ergebnis bei ähnlich guter Erfolgsquote (Miura, D. et al., 2002). Bei diesem Verfahren wird außerdem die Gefahr einer Schädigung des Nervus recurrens oder eines postoperativen Hypoparathyreoidismus gesenkt (Hallfeldt, K.K.J. et al., 2002). Weiterhin ist von Vorteil, dass die Operation in

Lokalanästhesie durchgeführt werden kann. Im Vergleich zur Intubationsnarkose sind dabei Übelkeit und Erbrechen seltener und postoperative Schmerzen geringer ausgeprägt (Monchik, J.M. et al., 2002). Um in minimal-invasiver Technik operieren zu können, besteht allerdings die Notwendigkeit einer sicheren präoperativen Lokalisationsdiagnostik. Zusätzlich zur Bildgebung ist die intraoperative Messung des intakten Parathormons (iPTH) nützlich (Shabtai, M. et al., 2003; Mekel, M. et al., 2005). So können bei Abfall des Parathormonspiegels um mehr als 50 % innerhalb der ersten 10 Minuten nach Explantation weitere Adenome ausgeschlossen werden (Trupka, A. et al., 2001). Durch Modifikationen des PTH-Assays kann die Testdauer auf wenige Minuten gesenkt werden, so dass dieser problemlos intraoperativ angewandt werden kann. Der Test hat eine sehr hohe Sensitivität (96 %) und Spezifität (100 %), nachteilig sind allerdings hohe Kosten (Trupka, A. et al., 2001).

Zur Lokalisation der Adenome spielt die Szintigrafie eine entscheidende Rolle. So wurden schon 1962 erste Versuche mit ^{57}Co-Vit.B_{12} durch Sisson und Beierwaltes unternommen, die allerdings keine zufriedenstellenden Ergebnisse erbrachten (Geatti, O. et al., 1999). Erst mit der Einführung des ^{99m}Tc-SestaMIBI (^{99m}Technetium-2-Methoxyisobutylisonitril) durch Coakley ist 1989 eine deutliche Verbesserung der Lokalisationsergebnisse gelungen (Coakley, A.J. et al., 1989). Dies ist eine Grundvoraussetzung zur minimal-invasiven Exploration einer Eindrüsenerkrankung (O´Doherty, M.J. et al., 1992; Prager, G. et al., 1999).

In den letzten Jahren hat sich als Standardmethode zur Detektion der Nebenschilddrüsenadenome die Kombination von Szintigrafie und Sonografie etabliert (Prager, G. et al., 1999). In der Szintigrafie kommen die planare Szintigrafie und die SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) zur Anwendung. Die SPECT bietet gegenüber der planaren Szintigrafie den Vorteil einer dreidimensionalen Darstellung, so dass Adenome theoretisch besser lokalisiert werden können. Allerdings wird in der Literatur strittig diskutiert, ob die SPECT eine höhere Sensitivität erreicht als die planare Bildgebung.
Nach der Bildakquisition müssen bei der SPECT die Rohdaten zur Rekonstruktion des Bildes bearbeitet werden. Dafür kommen die gefilterte Rückprojektion und die iterative Rekonstruktion zum Einsatz. Das Verfahren der gefilterten

Rückprojektion wird häufiger angewandt, da bis vor wenigen Jahren die Wirtschaftlichkeit der iterativen Rekonstruktion durch ungenügende Rechenleistungen der Computer limitiert war. Mit Hilfe der iterativen Rekonstruktion werden im Vergleich weniger Artefakte produziert und somit subjektiv bessere Bilder generiert (Moka, D. et al., 2000). Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, zu untersuchen, ob die iterativ rekonstruierte SPECT einen diagnostischen Vorteil gegenüber der SPECT mit gefilterter Rückprojektion bei Patienten mit einem pHPT besitzt.

2 Grundlagen

2.1 Anatomie und Physiologie

Die paarig angelegten Nebenschilddrüsen gehen aus dem Epithel der dorsalen Divertikel der 3. und 4. Schlundtasche hervor. Man unterscheidet zwei superior von zwei inferior gelegenen rotbraunen bis gelblichen Nebenschilddrüsen. Sie haben eine Größe von ca. 5 mm x 3 mm x 2 mm und ihr Gewicht beträgt ca. 40 mg (Burke, G. J. et al., 1993).

Die Nebenschilddrüsen liegen zwischen den beiden Blättern der Schilddrüsenkapsel. In der pränatalen Entwicklung kommt es aufgrund des starken Längenwachstums des Halses zu einer Verlagerung der Organanlagen nach kaudal. In der Regel liegen die oberen Nebenschilddrüsen kraniodorsal der Kreuzungsstelle von Arteria thyreoidea inferior und Nervus recurrens, die unteren ventrokaudal dieser Kreuzungsstelle in Höhe des unteren Schilddrüsenpols (AWMF Richtlinien, 1999; siehe *Abbildung 1*). Aufgrund der Verlagerung der Drüsen in der Embryonalentwicklung besteht die Möglichkeit von atypischen Lagevariationen, so dass z.B. die unteren Epithelkörperchen bis ins Mediastinum verlagert sein können (Price, D.C., 1993).

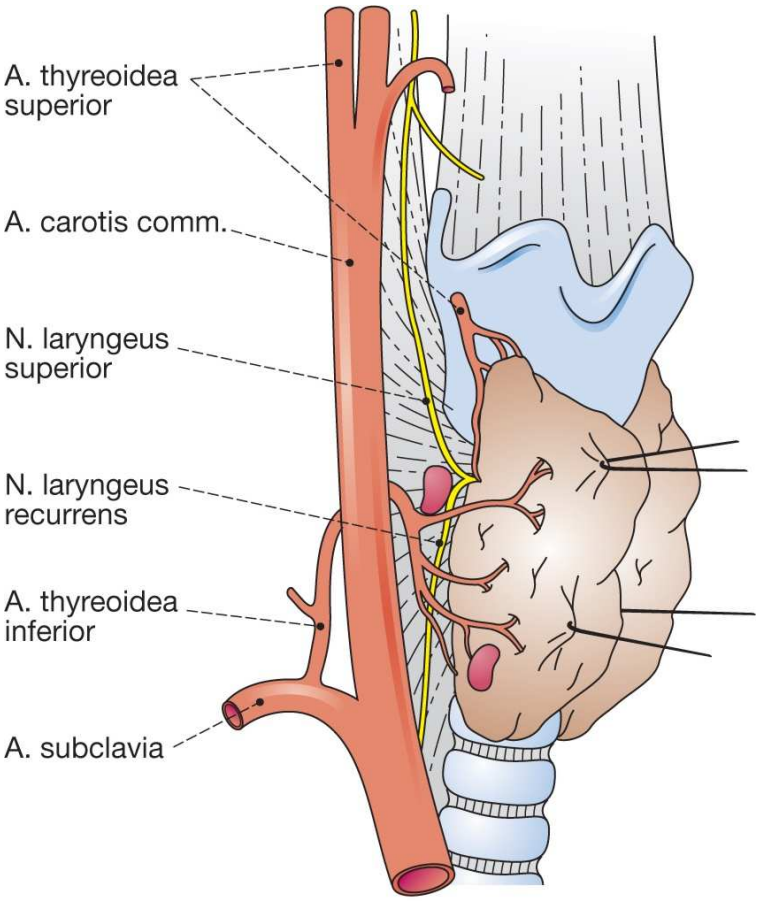

Abb. 1: Lage der Epithelkörperchen
Quelle: P.E. Goretzki et al. (2005), S.567

In den Nebenschilddrüsen unterscheidet man licht- und elektronenmikroskopisch Haupt- von oxyphilen Zellen. Das Parathormon wird in den Hauptzellen synthetisiert und gespeichert.

Das Parathormon (Synonyme: Parathyrin, PTH) ist ein Peptidhormon aus 84 Aminosäuren. Zusammen mit Vitamin D_3 und Calcitonin reguliert es den Calcium- und Phosphathaushalt.

Der menschliche Organismus enthält ca. 1 kg Calcium. Beinahe die gesamte Menge liegt im Knochen in Form sogenannter Hydroxylapatitkristalle vor. Nur weniger als 1% des Gesamtkörpercalciums befindet sich in der Extrazellulärflüssigkeit. Die Gesamtkonzentration des Calciums im Plasma liegt im Mittel bei 2,5 mmol/l. Ca. 50 % des Calciums ist an Plasmaalbumin und in Form löslicher Komplexe mit anorganischen Anionen gebunden, das restliche liegt ionisiert in freier Form vor. Nur diese sind biologisch aktiv.

Weniger als die Hälfte des gesamten Phosphors im Plasma kommen in Form von anorganischem Phosphat vor. Dieses Phosphat dient im Blut als Puffer und somit zur Stabilisierung des Plasma-pH-Wertes. Physikochemische Wechselwirkungen

zwischen Calcium- und Phosphationen führen dazu, dass Hydroxylapatitkristalle innerhalb der Knochenmatrix präzipitieren und den Knochen festigen.
Fällt im Plasma das ionisierte Calcium unter die Norm, ist dies der Sekretionsreiz für die Nebenschilddrüsen zur Ausschüttung von Parathormon. Das Peptidhormon wirkt der Hypokalzämie entgegen, indem es am Knochen zu einer Freisetzung von Calcium und Phosphat führt. PTH setzt außerdem an der Niere an. Hier führt es in der Henle-Schleife und im distalen Tubulus zu einer vermehrten Resorption von Calcium. Gleichzeitig kommt es im proximalen Tubulus zu einer Hemmung der Resorption von Phosphat. Dadurch wird verhindert, dass das Löslichkeitsprodukt überschritten wird und Kristalle ausfallen. PTH greift außerdem in den Vitamin D_3-Stoffwechsel ein.
Cholecalciferol, das sogenannte Vitamin D_3, entsteht in der Haut durch Ultraviolettbestrahlung aus dem Provitamin 7-Dehydrocholesterin oder wird mit der Nahrung aufgenommen. Durch eine zweifache Hydroxylierung in der Leber bzw. der Niere wird das wirksame Hormon Calcitriol gebildet. Das Parathormon interagiert in diesem Stoffwechsel durch Aktivierung der 1-Alpha-Hydroxylase und fördert dadurch die rasche Bildung von Calcitriol. Dieses fördert im Dünndarm und in der Niere die Resorption von Calcium-Ionen durch Bindung an spezifische, intrazellulär gelegene Rezeptoren. Dadurch verschiebt sich die Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten zugunsten letzterer und Knochenmatrix wird aufgebaut.
Calcitonin, ein Peptidhormon, wird in den parafollikulären Zellen, den so genannten C-Zellen, der Schilddrüse gebildet. Es wirkt am Knochen als Antagonist des Parathormons, indem es die Osteosynthese fördert und den Serumcalciumspiegel senkt. An der Niere hat es einen synergistischen Effekt zum Parathormon. Es kommt zur Antikalzurese und Phosphaturie.

2.2 Hyperparathyreoidismus

Kommt es zu einer übermäßigen Parathormonproduktion, so bezeichnet man dies als Hyperparathyreoidismus (HPT). Man unterscheidet den primären, sekundären und tertiären Hyperparathyreoidismus.

Der primäre HPT ist die häufigste Form der Nebenschilddrüsenüberfunktion. Weltweit findet sich eine Prävalenz für den primären HPT von 0,1 bis 0,2 % (Geatti, O., 1999), wobei aber vornehmlich Frauen im 5. und 6. Lebensjahrzent betroffen sind (AWMF Richtlinien, 1999). 80 % bis 85 % der Betroffenen leiden an einem oder mehreren Adenomen, 12 % bis 15 % an einer Hyperplasie aller Epithelkörperchen und in seltenen Fällen von ca. 1 % bis 3 % an einem Karzinom der Nebenschilddrüse (Greenspan, B.S. et al., 1998).

Im Falle des primären HPT kommt es zu einer übermäßigen autonomen Produktion von PTH in den Nebenschilddrüsen, welches den Bedarf des Körpers übersteigt. Die laborchemische Diagnose wird durch die Bestimmung des PTH, des Calciums, des Phosphats und des Kreatinins im Serum gesichert. Bei einem pHPT kommt es zu einem erhöhten PTH-Spiegel, Hypercalciämie, Hypophosphatämie, Hypercalcurie und Hyperphosphaturie bei normalem Kreatinin. Symptomatisch werden die Patienten durch Knochenschmerzen, Nierensteine, Magenulzera, Pankreatitiden oder Gallensteine.

Die meisten Patienten mit einem primären HPT sind sporadische Krankheitsfälle, ca. 10% gehören einer der familiären Formen an. Von diesen erblichen Erkrankungen sind die multiplen endokrinen Neoplasien am häufigsten. Diese Syndrome werden autosomal-dominant vererbt und sind systemische Erkrankungen, die durch die tumoröse Veränderung verschiedener hormonproduzierender Organe gekennzeichnet sind. Man unterscheidet drei Formen:

Bei der MEN Typ 1 (Wermer-Syndrom) findet sich ein primärer HPT in Verbindung mit Pankreas- und Hypophysentumoren. Die MEN Typ 2a (Sipple-Syndrom) ist durch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom gekennzeichnet, das zusammen mit einem Phäochromozytom und einem pHPT auftreten kann. Selten ist die MEN Typ2b, bei der es zusätzlich zum Sipple-Syndrom zur Ganglioneuromatose und einem marfanoiden Habitus kommt.

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus kommt bei chronischen Nierenerkrankungen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und bei Dünndarmerkrankungen mit Calcium- und Vitamin D Resorptionstörungen vor. Erniedrigte Calciumspiegel und erhöhte Phosphatspiegel führen zu einer gesteigerten Parathormonsekretion mit konsekutiver Calciumretention und

Demineralisierung der Knochen, um das Serumcalcium anzuheben. Dabei kann es im Verlauf zu einer Hyperplasie aller Epithelkörperchen kommen.

Der tertiäre HPT entwickelt sich aus dem sekundären HPT. Durch den chronischen Sekretionsreiz wird die Bildung autonomer Areale in den hyperplastischen Epithelkörperchen begünstigt. Funktionell zeigt sich das Bild eines primären HPT, da durch Ausschaltung der Grunderkrankung der Hyperparathyreoidismus nicht beseitigt werden kann. Der tertiäre HPT ist laborchemisch durch eine Hypercalciämie gekennzeichnet.

Die Therapie des primären Hyperparathyreoidismus stellt die operative Entfernung der vergrößerten Epithelkörperchen dar. Durch eine adäquate Operation kann der pHPT definitiv geheilt werden. Referenzstandard ist die von Felix Mandl 1926 erstmals beschriebene bilaterale Exploration des Halses mit Darstellung aller vier Drüsen (Monchik, J.M. et al., 2002). Allerdings wurde in den letzten Jahren immer häufiger ein minimal-invasives Vorgehen favorisiert (Miccoli, P. et al., 2005). Um in dieser Technik gezielt ein Adenom operieren zu können, besteht jedoch die Notwendigkeit einer sicheren präoperativen Lokalisationsdiagnostik mit intraoperativer Messung des intakten Parathormons (iPTH) (Shabtai, M. et al., 2003; Mekel, M. et al., 2005). Eine ausführliche Darstellung der Operationstechniken folgt in Kapitel 3.2.4.

2.3 Szintigrafie

2.3.1 Radiopharmazeutika

In der Szintigrafie kommen verschiedene Radiopharmaka zur Anwendung. Wichtige Voraussetzungen für die diagnostische Anwendung sind: Niedrige Strahlenbelastung für Patient und Personal, kostengünstige und ausreichende Herstellungsmöglichkeiten, Gammaenergie in einem für die Messgeräte günstigen Bereich und biochemische Eigenschaften, die die Markierung von Pharmaka erlauben (Scherr, M., 2004).

Das durch Sisson und Beierwaltes 1962 erstmals angewandte ^{57}Co-Vit.B_{12} erbrachte in der Nebenschilddrüsendarstellung keine zufriedenstellenden Ergebnisse (Geatti, O. et al., 1999). Erst das im darauf folgenden Jahr durch Potchen radioaktiv markierte Selen-Methionin erbrachte Fortschritte, da Adenome von nur 0,5g erkannt wurden (Potchen, E.J. et al., 1963). Für die Darstellung der Adenome war allerdings ein hoher Grundumsatz notwendig. Zusätzlich musste man eine Woche vor der Untersuchung eine Supprimierung der Schilddrüse mit Trijodthyronin vornehmen (Geatti, O. et al., 1999). 1966 wurde erstmals ^{131}I-Toluidine Blau angewandt, das aber nur gute Sensitivitäten bei Adenomen über 2g erreichte (Normann, E. et al., 1976). Diese Verfahren finden aufgrund ihrer unzureichenden Aussagekraft keine Anwendung mehr.

Anfang der 80er Jahre kam es zu einer Wende in der Entwicklung szintigrafischer Diagnoseverfahren. Ferlin verwendete die kombinierte Anwendung von ^{201}Thallium und ^{99m}Technetium-Pertechnetat (Ferlin, G. et al., 1983). Ebenso etablierte sich die Szintigrafie mit ^{123}Jod. Diese Formen der Szintigrafie bezeichnet man als Subtraktionsszintigrafie. Auf die Methodik der Subtraktionsszintigrafie und der Zwei-Phasen-Szintigrafie wird im nächsten Kapitel genauer eingegangen.

1989 schlug Coakley die Anwendung von ^{99m}Tc-SestaMIBI (^{99m}Technetium-2-Methoxyisobutylisonitril) in der Nebenschilddrüsenszintigrafie vor (Coakley, A.J. et al., 1989). Mit Einführung der ^{99m}Tc-SestaMIBI Szintigrafie ist eine deutliche Verbesserung der Lokalisationsergebnisse gelungen und somit die Grundvoraussetzung zur minimal-invasiven Exploration von Eindrüsenerkrankungen gegeben (O´Doherty, M.J. et al., 1992; Prager, G. et al., 1999). Der Vorteil gegenüber ^{201}Thallium liegt in der besseren Verfügbarkeit, in einer auf ein Zehntel reduzierten Strahlenbelastung (Joseph, K. et al., 1994) sowie in einer höheren relativen Dosis im Zielgewebe („target-to-background ratio“). Dieses Radiopharmakon findet in der Zwei-Phasenszintigrafie und in Kombination mit ^{99m}Tc-Pertechnetat in der Subtraktionsszintigrafie Anwendung.

Das generatorproduzierte ^{99m}Technetium (^{99m}Tc) zählt zu den wichtigsten Radioisotopen. Es wird aus einem ^{99}Molybdän/^{99m}Tc Generator gewonnen. Das an eine Anionaustauschersäule gebundene Mutternuklid ^{99}Molybdän (HWZ 67h) zerfällt dabei zu 13% in ^{99}Tc und zu 87% in ^{99m}Tc. Das ^{99m}Tc (HWZ 6h) zerfällt wiederum unter Abgabe von Gammastrahlen mit einer Quantenenergie von

140keV, welche von einer Gammakamera registriert werden können, in das stabilere ^{99}Tc. Dieses besitzt eine physikalische Halbwertszeit von 200.000 Jahren und führt somit zu keiner weiteren relevanten Strahlenexposition. Durch Markierung von SestaMIBI mit dem generatorproduzierten ^{99m}Tc entsteht der Tracer ^{99m}Tc-SestaMIBI. Dieser Tracer wurde in der vorliegenden Studie verwandt.

2.3.2 Methoden der Szintigrafie

In der Nebenschilddrüsenszintigrafie kommen die Zwei-Phasen-Szintigrafie und die Subtraktionsszintigrafie zur Anwendung.
Erstere wurde zuerst von Taillefer et al. 1992 beschrieben und wird mit nur einem Tracer, dem ^{99m}Tc-SestaMIBI, durchgeführt (Taillefer, R. et al., 1992). Dieses reichert sich in der frühen Phase nach Injektion in Nebenschilddrüsenadenomen, aber auch in der Nebenschilddrüse, Schilddrüse und vermehrt in Schilddrüsenknoten an. Die Anreicherung des lipophilen kationischen ^{99m}Tc-SestaMIBI erfolgt proportional zur Durchblutung und Größe des Gewebes, die Retention hängt aber auch vom Mitochondriengehalt ab (Bénard, F. et al., 1995). Nebenschilddrüsenadenome haben in der Regel einen hohen Gehalt an mitochondrienreichen (oxyphilen) Zellen. In der späten Phase wird das Radiopharmakon aus der Schilddrüse, den gesunden Nebenschilddrüsen und zu einem geringen Teil auch aus den Nebenschilddrüsenadenomen ausgewaschen. Die Adenome haben dadurch eine in Relation zur Schilddrüse höhere ^{99m}Tc-SestaMIBI Konzentration, so dass sie durch die Speicherung einer höheren Radioaktivität in der Szintigrafie idealerweise als Adenome identifiziert werden können.
Bei der Subtraktionsszintigrafie kommen zwei verschiedene Tracer zur Anwendung. In den letzten Jahren wurde diese mit ^{201}Thallium(^{201}Tl)/^{99m}Tc-Pertechnetat von der ^{99m}Tc-SestaMIBI/^{99m}Tc-Pertechnetat Subtraktionsszintigrafie abgelöst, da ^{99m}Tc-SestaMIBI eine höhere „target-to-background ratio“ erreicht und somit eine bessere Bildqualität erzeugt (Bénard, F. et al., 1995; Leslie, W.D. et al., 1995). Bei der Subtraktionsszintigrafie erfolgt zuerst die Injektion von ^{99m}Tc-Pertechnetat, um die Schilddrüse darzustellen, da der Tracer von

funktionsfähigem Schilddrüsengewebe aufgenommen wird. Dieses gespeicherte Szintigramm wird dann von dem ^{201}Thallium- oder ^{99m}Tc-SestaMIBI-Szintigramm subtrahiert. Die verbleibende Aktivität ist als ein potentielles Adenom der Nebenschilddrüse zu werten.

In der Literatur sind für die ^{99m}Tc-SestaMIBI/^{99m}Tc-Pertechnetat Subtraktionsszintigrafie Sensitivitäten von 56 % bis 85 % (Moka, D. et al., 2000/05, 2000/06; Lumachi, F. et al., 2001) und für die ^{99m}Tc-SestaMIBI-Zwei-Phasen-Szintigrafie Sensitivitäten zwischen 62 % und 100 % beschrieben (Slater, A. et al., 2005; Fröberg, A.C. et al., 2002; Prager, G. et al., 1999).

Es ist trotz Studien nicht ausreichend geklärt, welche der beiden Techniken die höhere Sensitivität aufweist. So beobachten Neumann et al. und Chen et al. bei der Subtraktionsszintigrafie eine höhere Sensivität (Neumann, D.R. et al., 1997; Chen, C.C. et al., 1997), während Schommartz et al. die Zwei-Phasen-Technik als überlegen ansehen (Schommartz, B. et al., 2006). Vorteil der Subtraktionsszintigrafie ist der geringere Zeitbedarf, nachteilig sind die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte, der erhöhte Aufwand für die Auswertung, die Notwendigkeit einer zweiten Injektion und die damit verbundene geringfügig höhere Strahlenbelastung (Schommartz, B. et al., 2006). So stellt die Zwei-Phasen-Szintigrafie die häufiger angewandte Methode dar (Slater, A. et al., 2005). In der vorliegenden Studie kam die Zwei-Phasen-Szintigrafie mit ^{99m}Tc-SestaMIBI zur Anwendung.

2.3.3 Aufbau einer Gammakamera

Das Prinzip der Gammakamera wurde 1958 von Anger entwickelt (Anger-Kamera). Der Messkopf der Kamera besteht aus einem Kollimator, einem Natriumjodidkristall, Lichtleitern sowie den Photomultipliern und der Elektronik (siehe *Abbildung 2*).

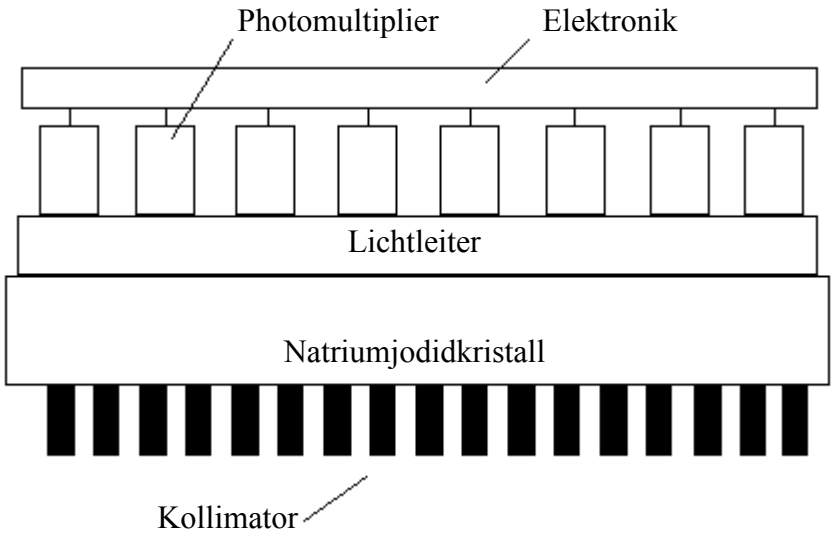

Abb. 2: Messkopf einer Gammakamera
Eigene Darstellung, in Anlehnung an Fadgyas, S.M., 1999

Der Kollimator ist vergleichbar mit einem Streustrahlenraster in der konventionellen Röntgendiagnostik und besteht wie dieses aus Blei. Die vom Patienten emittierten Gammaquanten erfahren durch die obligate Passage durch den Kollimator eine Richtungsanalyse. Das bedeutet, dass nur annähernd parallel einfallende Strahlung den Kollimator passiert und am Natriumjodidkristall Lichtblitze freisetzen kann. Strahlen, die schräg einfallen und auf die Bleisepten treffen, werden geschwächt und gelangen idealerweise nicht bis zum Natriumjodidkristall. Die Ortsauflösung eines Kollimators ist proportional zur Septenlänge und umgekehrt proportional zum Öffnungsdurchmesser der Bohrungen. Umgekehrt verhält es sich mit der Empfindlichkeit, so dass es gilt, einen Mittelweg zwischen der Empfindlichkeit und der Ortsauflösung zu finden. Da man den Öffnungsdurchmesser der Bohrungen nicht beliebig klein wählen kann, weil sonst die Empfindlichkeit abnimmt, treten die Gammaquanten nicht nur auf einer Geraden durch den Kollimator, sondern auch, je nach Septenlänge,

schräg bis zu einem bestimmten Winkel zur Geraden. Daher bildet ein Pixel nicht die Aktivität einer Geraden ab, sondern eher das Volumen eines Kegels (Fadgyas, S.M., 1999).
Die Gammaquanten erzeugen am Natriumjodidkristall Lichtblitze, die über Lichtleiter Photokathoden erreichen und dort Elektronen freisetzen. Nachgeschaltete Photomultiplier verstärken die Signale um das 1.000.000fache. Dadurch kann am Ausgang der Photomultiplier ein elektrisches Signal gemessen werden, dessen Größe der Energie der absorbierten Strahlung entspricht. Die pro Zeiteinheit gemessenen Signale sind der Radioaktivität proportional. Da die Position der Photomultiplier auf dem Kristall festgelegt ist, kann aus den Ausgangssignalen der Absorptionsort errechnet und ein für das menschliche Auge sichtbares Bild rekonstruiert werden (Scherr, M., 2004).

2.3.4 Planare Szintigrafie

Die planare Szintigrafie ist die einfachste Art, regionale Aktivitätsverteilungen darzustellen. Eine im Körper dreidimensionale Verteilung wird dabei in ein zweidimensionales Bild projiziert. Im Falle der Nebenschilddrüsenszintigrafie wird der Messkopf über dem Patienten so positioniert, dass eine frontale Aufnahme der Aktivitätsverteilung erfolgt.

2.3.5 SPECT

Die Entwicklung der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) geht bis auf das Jahr 1958 zurück, als Anger die Gammakamera vorstellte, mit der zweidimensionale Aufnahmen möglich waren. 1963 gelang Kuhl und Edwards die erste tomografische Darstellung durch Aufnahmen aus verschiedenen Winkeln (Fadgyas, S.M., 1999), die die Vorstufe der heutigen SPECT darstellt. Die eigentliche SPECT wurde 1976 durch Kayes und Jaszczak entwickelt (URL: http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=1107&RPID=10).
Mit Hilfe der SPECT kann die Aktivitätsverteilung im Körper in coronaren, sagittalen und axialen Schnittbildern dargestellt und bei Bedarf aus den gewonnen

Informationen ein dreidimensionales Bild errechnet werden. Dabei müssen die Kamerasysteme Bilder aus unterschiedlichen Aufnahmepositionen akquirieren. Es kommen dafür vorwiegend rotierende Systeme mit zwei oder drei Kameraköpfen zum Einsatz. Die Rotation erfolgt rechnergesteuert in bestimmten Winkelschritten, in denen Einzelaufnahmen der Aktivitätsverteilung angefertigt werden. Dabei sollte der rotierende Kamerakopf so eng wie möglich am Körper vorbeigeführt werden, um eine hohe Ortsauflösung zu erreichen. Für die Berechnung kommen zur Rekonstruktion des Bildes das Verfahren der gefilterten Rückprojektion und die iterative Rekonstruktion zur Anwendung.

2.3.6 Bildrekonstruktion

Die einfachste Art der Rekonstruktion ist die gefilterte Rückprojektion (konventionelle SPECT), bei der das Objekt in voneinander unabhängigen zweidimensionalen Schichten betrachtet wird. Um eine bestimmte Schicht zu betrachten, werden nur die Signale eines bestimmten Streifens der Projektionen berechnet, die der gewünschten Schicht entsprechen. Dazu erfolgen Messungen eindimensionaler Projektionen des Streifens, aus denen die Strahlensumme der gemessenen Aktivitäten entlang des Messstrahls berechnet wird. Der Messstrahl kann als eine Gerade angesehen werden, die senkrecht auf der Projektionsebene steht. Kreuzen sich Geraden verschiedener Projektionen, so wird der Wert des Kreuzungspunktes einfach als Addition der beiden Punkte der Geraden aufgefasst. Dabei kommt es zu einer topographisch richtigen Projektion, aber auch zu Verzeichnungen, häufig in Form sternenförmiger Streifenartefakte. Um diese Artefakte so gering wie möglich zu halten, wird der Datensatz vor der Rekonstruktion gefiltert. Die einzelnen Projektionen werden gleichmäßig mit dem Filter gefaltet und anschließend auf die rekonstruierte Ebene rückprojiziert. Dabei wird die Intensität eines Bildpunktes unter Berücksichtigung der Nachbarpunkte neu berechnet. Dieses Verfahren nennt man „filtered back projection“ oder auch „gefilterte Rückprojektion“ (Fadgyas, S.M., 1999).

Ein anderes Rekonstruktionsverfahren stellt die iterative Rekonstruktion dar. Dabei kommt es zu einer schrittweisen (=iterativen) Annäherung einer

mathematisch simulierten Aktivitätsverteilung an die tatsächlich ermittelte. Es wird zunächst eine Aktivitätsverteilung einer Schicht angenommen, die einer Gleichverteilung der entsprechenden tomographischen Schicht entspricht. Die Annäherung erfolgt in mehreren Schritten, die immer wieder durchlaufen werden:

Schritt 1: Mathematische Simulation der Aktivitätsverteilung in der Objektschicht.
Schritt 2: Vergleich der tatsächlich gemessenen Projektionen mit den berechneten Projektionen.
Schritt 3: Modifikation der simulierten Verteilung Anhand des Vergleichs aus Schritt 2. Wiederholung des Schritts 1.

Die drei Schritte werden so lange wiederholt, bis für die entsprechende Untersuchung eine gute Quellverteilung berechnet worden ist (Scherr, M., 2004). Dies ist ein, im Gegensatz zur gefilterten Rückprojektion, aufwändiges Verfahren, das viel Zeit und einen leistungsfähigen Computer benötigt. Dank der schnellen Entwicklung in diesem Sektor spielt der zeitliche Aufwand allerdings eine immer geringere Rolle.

Abbildung 3 zeigt eine SPECT mit gefilterter Rückprojektion bei einem Patienten mit einem Adenom des linken unteren Epithelkörperchens. Im Vergleich dazu die iterativ rekonstruierte SPECT (*Abb. 4*) bei dem gleichen Patienten.

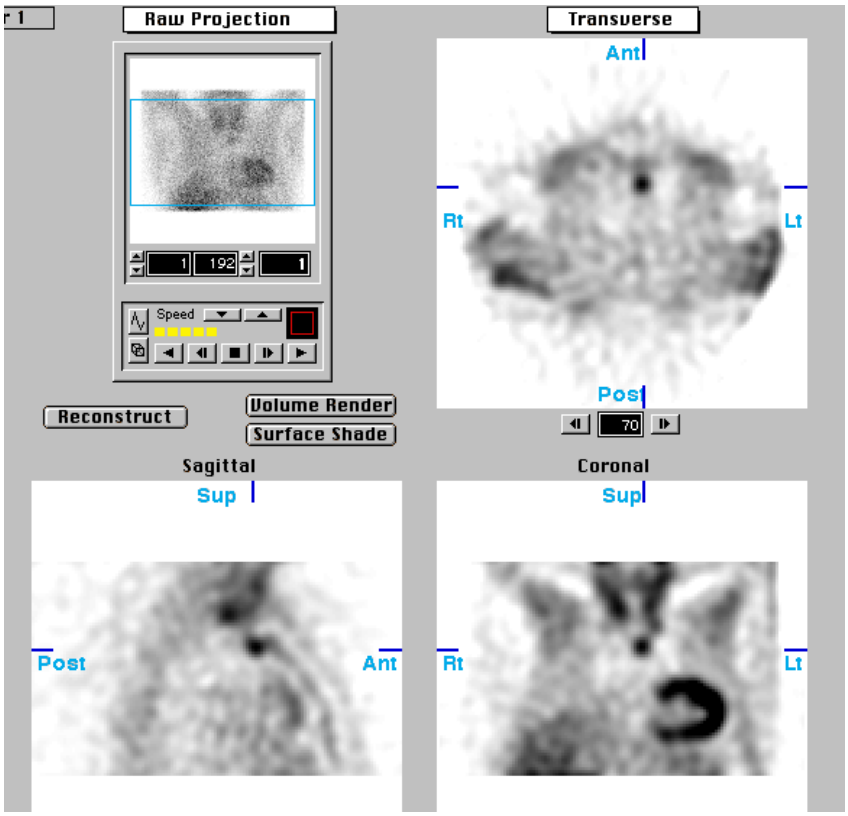

Abb. 3: SPECT mit gefilterter Rückprojektion (Adenom links-unten)

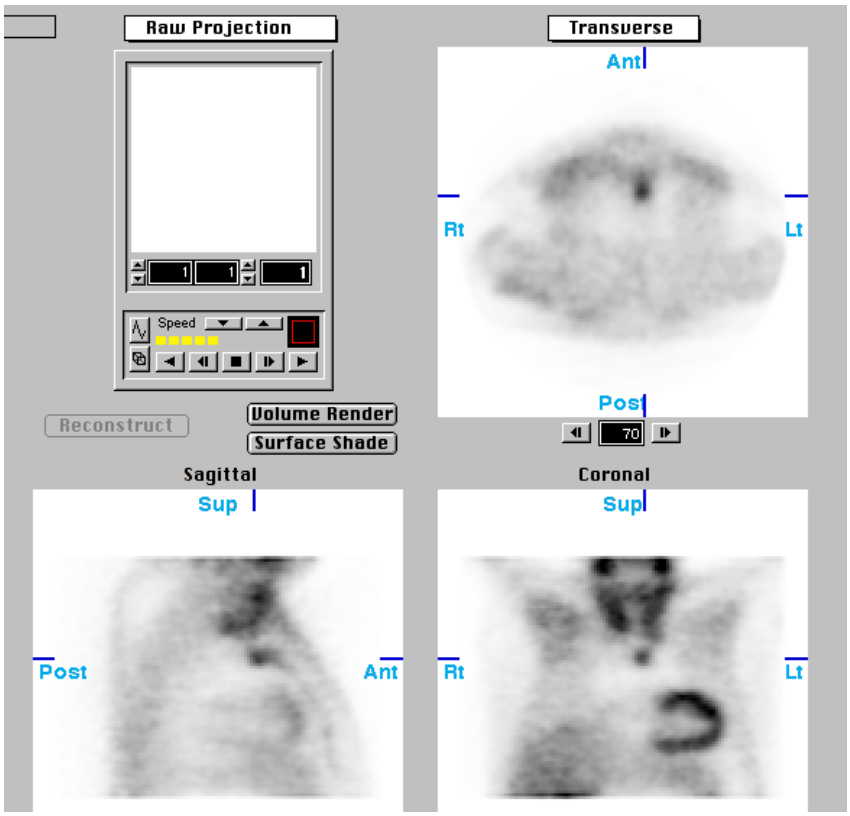

Abb. 4: SPECT mit iterativer Rekonstruktion (Adenom links-unten)

Die Bildqualität der iterativ rekonstruierten SPECT ist deutlich besser als die der gefiltert-rückprojizierten SPECT. So erscheint die Darstellung mit Hilfe der gefilterten Rückprojektion in *Abb. 3* aufgrund streifenförmiger Artefakte gröber als die iterative Rekonstruktion.

2.4 Alternative Bildgebungsverfahren

Alternativ zur Szintigrafie kommen die Sonografie, die Computertomografie (CT), die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) als Bildgebungsverfahren in Frage.

Bei der Sonografie der Nebenschilddrüsen handelt es sich um das kostengünstigste Verfahren (Weiss, M. et al., 2002). Dabei kommen hochauflösende Ultraschallköpfe zur Anwendung, bei der die Adenome meistens echoarm erscheinen (Prager, G. et al, 1999). Weiterhin bedeutet die Sonografie für den Patienten keine Strahlenbelastung und ist schnell und ohne großen technischen Aufwand durchzuführen. Die Leistungsfähigkeit ist allerdings von der Untersucherqualität abhängig (Delorme, S. et al., 2003). In der Sonografie werden Sensitivitäten von 38 % bis 100 % erreicht (Hewin, D.F. et al., 1997; Takei, H. et al., 1999; Lumachi, F. et al., 2001; Prager, G. et al, 1999).

Die CT und die MRT sind Lokalisationsverfahren, die wegen ihrer geringen Sensitivität für die Diagnostik orthotoper Epithelkörperchen nicht indiziert sind (Delorme, S. et al., 2003). Sie kommen eher bei der Suche nach ektopen Herden, vor allem im Mediastinum, zum Einsatz. Die Spezifität ist allerdings vergleichsweise gering. So ist eine Unterscheidung kleiner Adenome von Lymphknoten und Fettgewebe nur schwer möglich. Im Bereich des Mediastinums ist die MRT der CT deutlich überlegen, da sie einen wesentlich besseren Weichteilkontrast aufweist (Prager, G. et al., 1999). Im Vergleich zur Szintigrafie mit ^{99m}Tc-SestaMIBI zeigt sich jedoch bei der MRT und auch bei der CT eine geringere Sensitivität für die Erkennung der Adenome (Caixàs, A. et al., 1997).

Die Positronen-Emissions-Tomografie mit ^{11}C-Methionin stellt ein sehr neues Verfahren dar. Als Zyklotronprodukt ist ^{11}C aufgrund seiner geringen Halbwertszeit von 20 Minuten und der hohen Herstellungskosten nur an wenigen

Standorten verfügbar und kommt nur in ausgewählten Zentren bei unklaren Fällen zum Einsatz.

3 Ziel der Arbeit

Durch verbesserte Rechenleistungen der Computer wurde die Konkurrenzfähigkeit der iterativ rekonstruierten SPECT gegenüber der SPECT mit gefilterter Rückprojektion gesteigert. Mit Hilfe der iterativen Rekonstruktion werden im Vergleich weniger Artefakte produziert und somit subjektiv bessere Bilder generiert (Moka, D. et al., 2000).

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, zu untersuchen, ob die iterativ rekonstruierte SPECT aufgrund ihrer subjektiv besseren Bilder auch einen diagnostischen Vorteil gegenüber der SPECT mit gefilterter Rückprojektion bei Patienten mit einem pHPT besitzt. Zusätzlich erfolgt zum Vergleich mit den SPECT-Verfahren eine Detektion mittels planarer Szintigrafie. Dafür werden die Sensitivität und die Spezifität hinsichtlich der Vierquadrantenlokalisation und der Halsseitenlokalisation für alle drei Methoden zum Vergleich berechnet. Des Weiteren erfolgt eine Unterteilung der Patienten in voroperierte/nicht voroperierte, mit und ohne Struma sowie mit Adenomen ≤0,5g oder >0,5g und deren Vergleich. Die so ermittelten Ergebnisse werden anschließend mit den in der Literatur zu findenden Ergebnissen verglichen und diskutiert.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten

Von Januar 2001 bis Dezember 2002 wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Marburg bei 120 Patienten eine ^{99m}Tc-SestaMIBI-2-Phasen-Szintigrafie bei Verdacht auf einen Hyperparathyreoidismus durchgeführt. Davon wurden die Daten von 67 Patienten, 54 weiblichen und 13 männlichen, in die Studie aufgenommen.

Die **Auswahlkriterien** für die Aufnahme der Patienten in die vorliegende Studie waren eine durchgeführte ^{99m}Tc-SestaMIBI-2-Phasen-Szintigrafie mit SPECT und planarer Szintigrafie sowie Entfernung der Adenome innerhalb von vier Wochen nach Szintigrafie. Dabei kam entweder die bilaterale Exploration oder die minimal-invasive Operation mit intraoperativem PTH-Assay zur Anwendung.

Die **Ausschlusskriterien** für Patienten dieser Studie waren ein als Grunderkrankung vorliegender sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus und Patienten ohne nachfolgende Operation.

Von den 67 Patienten litten 66 unter einem sporadischen, primären Hyperparathyreodismus und ein Patient unter einer erblichen multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1). Sechs Patienten waren an der Nebenschilddrüse voroperiert, sie wurden im Rahmen eines weiter bestehenden oder neu aufgetretenen Hyperparathyreoidismus szintigrafiert und operiert. Bei zwei Patienten zeigte sich eine atypische Lagevariation mit Verlagerung eines fünften Epithelkörperchens ins Mediastinum. 15 Patienten des Kollektivs hatten eine Struma als Begleiterkrankung.

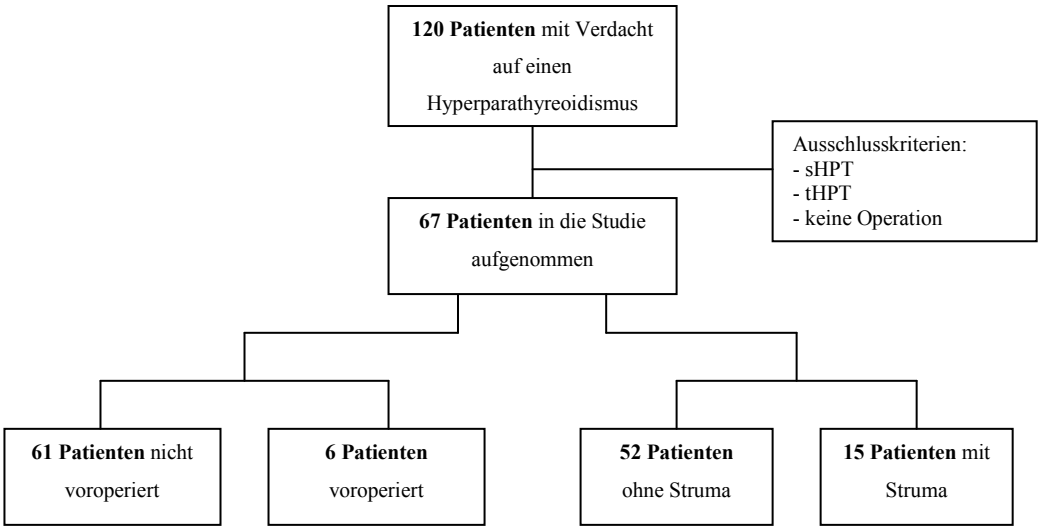

Abb. 5: Gliederung der Patienten I

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden nach Durchführung der ^{99m}Tc-SestaMIBI-2-Phasen-Szintigrafie operiert. Die Operation diente dabei als Referenzstandard, um die Lage des szintigrafisch festgestellten Adenoms zu bestätigen oder zu widerlegen. 52 Patienten wurden bilateral operiert, während der minimal-invasive Eingriff mit anschließendem PTH-Assay bei 15 Patienten durchgeführt wurde. Operationsindikationen waren dabei sowohl asymptomatische als auch symptomatische Laborkonstellationen des Calciums, Parathormons und Phosphats, die einen Hyperparathyreoidismus indizierten.

4.2 Methoden

4.2.1 Durchführung der ^{99m}Tc-SestaMIBI-2-Phasen-Szintigrafie

Zu Beginn der Untersuchung wurden 500 bis 700 MBq ^{99m}Tc-SestaMIBI in die Kubitalvene injiziert. Nach fünf, 15 und 120 Minuten wurden planare Aufnahmen sowie nach 90 Minuten SPECT-Aufnahmen von Hals und Thorax angefertigt. Während der Untersuchung befanden sich die Patienten in Rückenlage. Für die

planaren Aufnahmen kam die Einkopfgammakamera „DIACAM“ von Siemens zum Einsatz, für die SPECT-Aufnahmen wurden die Dreikopfgammakamera „MSP 3“ sowie die Doppelkopfgammakamera „ECAM“, beide von Siemens verwendet. Die SPECT Aufnahmen wurden mit einem Niedrigenergie-Parallelloch-Kollimator (General Purpose) mit einer 128er Matrix aufgezeichnet. Es wurden in 120 Winkelschritten Bilder mit einer Akquisitionszeit von 30sec/Schritt („step and shoot“) aufgenommen.
Für die Rekonstruktion der SPECT-Schnittbilder wurde sowohl die konventionelle gefilterte Rückprojektion als auch die iterative Rekonstruktion angewandt. Dabei wurde die Aktivitätsverteilung im Körper in coronaren, sagittalen und axialen Schnittbildern dargestellt und bei Bedarf aus den gewonnen Informationen ein dreidimensionales Bild errechnet. Für die iterative Rekonstruktion kam das Bildverarbeitungsprogramm „ReSPECT“ mit einem multiplikativen iterativen Algorithmus (6 Iterationsschritte) und bei der konventionellen Rückprojektion das Computerprogramm „ICON“ von Siemens zum Einsatz. Dabei wurde ein Butterworth-Filter eingesetzt, der Cut-off betrug 0,35.

4.2.2 Beurteilung des szintigrafischen Befundes

Die Auswertung der planaren Aufnahmen und der SPECT in gefilterter Rückprojektion und als iterative Rekonstruktion erfolgte durch zwei unabhängige Nuklearmediziner. Dabei waren den Untersuchern mögliche vorangegangene Untersuchungen in anderen Abteilungen, wie zum Beispiel Sonografie, CT, MRT oder der Befund des operativen Eingriffs unbekannt. Die Beurteilung der planaren Aufnahmen und der beiden SPECT erfolgte in einem ausreichenden zeitlichen Abstand von acht Wochen, um die Erinnerung an die jeweiligen Patienten auszuschließen. Bei unterschiedlichen Bewertungen der beiden Untersucher wurde die szintigrafische Aufnahme besprochen und ein Konsens herbeigeführt („consensus reading“).

Ein positiver szintigrafischer Befund im Sinne eines Nebenschilddrüsenadenoms wurde dann angenommen, wenn der Aktivitätsgehalt einer fokalen

Mehranreicherung im Hals oder Mediastinum gefunden wurde. Bei der planaren Szintigrafie wurden alle drei Aufnahmen (nach fünf, 15 und 120 Minuten p.i.) betrachtet. Bei Erkennen eines Herdes in einer, in zwei oder in allen drei Aufnahmen wurde der Befund als positiv gewertet. Oft wurde nur in der letzten Aufnahme ein Herd entdeckt, da durch den „wash-out“ die Überlagerung durch der Schilddrüse geringer war. Fehlte eine fokale Mehranreicherung wurde der Befund als negativ gewertet. Die SPECT wurde nur nach 90 Minuten angefertigt, so dass hier nur eine Aufnahme zur Verfügung stand.

4.2.3 Laboruntersuchung

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine laborchemische Untersuchung des Blutserums auf Calciumionen und PTH durchgeführt.
Wegweisend für einen primären Hyperparathyreoidismus war eine Erhöhung des Serum Ca^{2+} über den Normbereich 2,2 bis 2,6 mmol/l und eine Erhöhung des intakten PTH (Normbereich 1,2 bis 6,5 pmol/l), (AWMF Richtlinien, 1999).
Der Erfolg der Operation wurde postoperativ durch eine erneute laborchemische Blutuntersuchung mit einem Abfall des Serumcalciums in oder unter den Normbereich bestätigt. Dabei waren engmaschige Serumcalciumkontrollen notwendig, da Patienten mit ausgeprägter Skelettbeteiligung (hohe alkalische Phosphatase) durch eine übersteigerte Rekalzifizierung zu Hypocalciämien neigten („Calciumhunger“). War dies der Fall, so wurde dem Patienten Calcium und Vitamin D_3 verabreicht.

4.2.4 Operatives Vorgehen

Ziel einer operativen Behandlung des primären Hyperparathyreoidismus war eine Normalisierung des Serumcalciums und des Parathormons.
Der Zugang der Standardoperation erfolgte über einen Kocher´schen Kragenschnitt mit einer Länge von ca. vier bis sechs cm. Nach der Freipräparation wurde der N. recurrens und die A. thyreoidea inferior dargestellt. Bei einer eindeutigen präoperativen Lokalisationsdiagnostik konnte eine unilaterale

Exploration durchgeführt werden, anderenfalls musste eine bilaterale zervikale Darstellung der Epithelkörperchen erfolgen. Handelte es sich um ein solitäres Adenom, so wurde es entfernt und histologisch mittels Schnellschnitt verifiziert.
Alternativ gab es die Möglichkeit einer minimal-invasiven Intervention. Der Ausdruck „minimal-invasiv“ bezeichnet hierbei eine Operation mit einem Zugang, der unter 3 cm liegt, und somit deutlich kleiner ist als der übliche Kocher`sche Kragenschnitt. Für das Aufsuchen und Entfernen des Adenoms wurde ein offener Zugang ohne Zuhilfenahme endoskopischer Technik verwendet. Wichtig für ein solches Vorgehen war eine ausführliche präoperative Lokalisationsdiagnostik, um das Adenom gezielt aufsuchen und entfernen zu können. Dabei wurden intraoperativ nicht alle Epithelkörperchen dargestellt. Zur Überprüfung des Operationserfolges eines minimal-invasiven Eingriffs wurde eine intraoperative und im Verlauf eine postoperative PTH-Bestimmung (PTH-Assay) durchgeführt. Bei Abfall des Parathormonspiegels um 50 % innerhalb der ersten zehn Minuten nach Explantation lässt sich mit einer Genauigkeit von 96 % die Existenz von weiteren Adenomen ausschließen (Mekel, M. et al., 2005; Trupka, A. et al., 2001).

4.2.5 Statistik

Aus den ermittelten Daten wurde für die planare Szintigrafie, die konventionelle SPECT und die iterative SPECT die Sensitivität und die Spezifität errechnet. Ob ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen diagnostischen Verfahren bestand, wurde mittels eines statistischen Tests (McNemar-Test) untersucht.
Bei den 67 Patienten wurden insgesamt 71 vergrößerte Epithelkörperchen entfernt. Die Sensitivität und die Spezifität wurden für die jeweilige diagnostische Untersuchung bestimmt, indem die Lage aller erkrankten und gesunden Epithelkörperchen berücksichtigt wurde. Als Sensitivität bezeichnet man die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses bei einer erkrankten Person, während die Spezifität die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei einer nicht erkrankten Person bestimmt.

Es wurden dabei die Sensitivität und die Spezifität der Seitenlokalisation und der exakten Lage unterschieden. In der Seitenlokalisation wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der die erkrankte und gesunde linke oder rechte Seite richtig diagnostiziert wurde. Bei der Berechnung hinsichtlich der exakten Lage wurde nicht nur zwischen linker und rechter Seite, sondern auch zwischen oben und unten unterschieden (Quadrantenlokalisation).
Des Weiteren erfolgte eine Aufteilung des Kollektivs in am Hals voroperierte und nicht voroperierte Patienten mit Bestimmung der Sensitivität und Spezifität. Außerdem sollte der Einfluss von Strumen auf die Sensitivität und Spezifität berücksichtigt werden. Aus diesem Grunde erfolgte eine Einteilung der Patienten in je eine Gruppe mit und ohne Strumen, so dass nachfolgend die Sensitivität und die Spezifität der einzelnen Bildgebungen berechnet werden konnte.
Weiterhin sollte untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Gewicht der einzelnen Adenome und der Sensitivität gab. Daher erfolgte eine Verteilung der EKs nach ihrem Gewicht auf sechs Gewichtsklassen mit anschließender Berechnung der Sensitivität und Spezifität.
Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität erfolgte auf der Basis folgender mathematischer Formeln:

$$\text{Sensitivität} = RP / (RP + FN) \times 100$$
$$\text{Spezifität} = RN / (RN + FP) \times 100$$

RP = Anzahl der richtig-positiven Befunde
RN = Anzahl der richtig-negativen Befunde
FP = Anzahl der falsch-positiven Befunde
FN = Anzahl der falsch-negativen Befunde

Zur Berechnung, ob ein signifikanter Unterschied zweier diagnostischer Verfahren (z.B. Planare Szintigrafie – iterative SPECT) vorlag, diente der **McNemar-Test**, ein statistischer Test für verbundene Stichproben (Harten, H.U. et al., 1993). Dazu wurden die Ergebnisse der Testverfahren für die einzelnen EKs in einer Vierfeldertafel eingetragen:

	Test 2 richtig	Test 2 falsch
Test 1 richtig	a	b
Test 1 falsch	c	d

Die Prüfgröße χ^2 wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$\chi^2 = (|b - c| - 0{,}5)^2 / (b + c)$$

Die so ermittelte Prüfgröße wurde mit den Werten der χ^2-Verteilung für einen Freiheitsgrad und das entsprechende Konfidenzniveau (5 %-Signifikanzniveau) verglichen. Der p-Wert wurde in der entsprechenden Tabelle abgelesen (siehe Anhang). Der p-Wert ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass sich die Daten wie beobachtet realisieren, falls in Wirklichkeit die Nullhypothese zutrifft. p-Werte > 5 % werden als nicht signifikant (beide Verfahren unterscheiden sich nicht = Nullhypothese), p-Werte ≤ 5 % werden als signifikant angenommen (Verfahren unterscheiden sich = Alternativhypothese).

Des Weiteren kam der **Chi-Quadrat-Test** für unverbundene Stichproben zum Einsatz (Harten, H.U. et al., 1993). Dieser statistische Test war notwendig, um die Signifikanz der Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Voroperation am Hals, zwischen Patienten mit und ohne Struma, und um zwischen Patienten mit Adenomgewichten ≤0,5g und >0,5g zu überprüfen. Die Teststatistik berechnete sich wie folgt:

	Adenome richtig erkannt	Adenome falsch erkannt	Gesamt
Gruppe 1	a	b	n
Gruppe 2	c	d	m

Die Prüfgröße χ^2 wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$\chi^2 = ((a + b + c + d) * (a * d - c * b)^2) / (n * m * (a + c) * (b + d))$$

Die ermittelte Prüfgröße wurde anschließend mit der χ^2-Verteilung und dem entsprechenden 5 %-Signifikanzniveau verglichen (siehe Tabelle im Anhang). War die errechnete Prüfgröße gleich groß oder größer als der Vergleichswert der χ^2-Verteilung (für das 5 %-Signifikanzniveau z.B. 3,85), wurde davon ausgegangen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

5 Resultate

5.1 Allgemeines

Es wurden 67 Patienten in die Studie aufgenommen, davon waren 54 weiblich und 13 männlich. Die Altersspanne lag bei 16 bis 81 Jahren, das Durchschnittsalter bei 58 Jahren. Bei allen Patienten wurde eine ^{99m}Tc-SestaMIBI-2-Phasen-Szintigrafie mit planaren Aufnahmen und in SPECT-Technik durchgeführt. Die Rekonstruktion der SPECT-Aufnahmen erfolgte durch die gefilterte Rückprojektion (konventionelle SPECT) sowie durch die iterative Rekonstruktion. Anschließend wurden alle Patienten operiert und das Nebenschilddrüsenadenom wurde entfernt. 52 Patienten wurden bilateral exploriert, während 15 Patienten minimal-invasiv operiert und anschließend der Operationserfolg mittels PTH-Assay überprüft wurde.

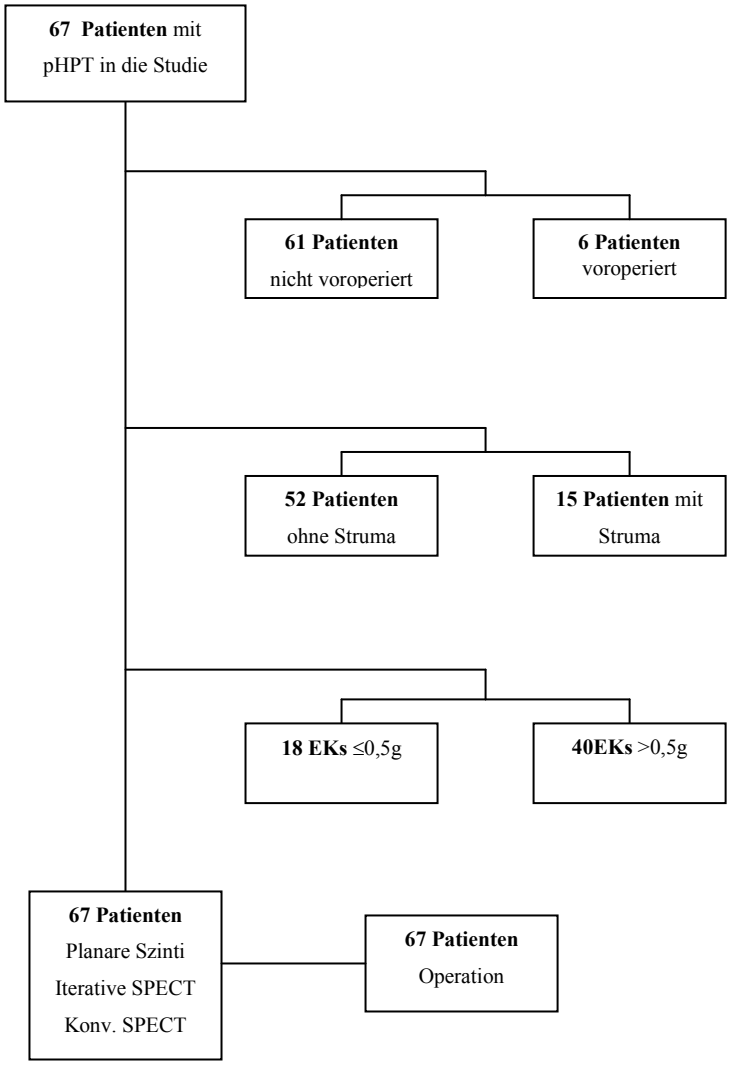

Abb. 6: Gliederung der Patienten II

Insgesamt wurden 74 Epithelkörperchen (EKs) bei 67 Patienten entfernt. Von diesen 74 EKs fehlt bei 10 EKs von 9 Patienten eine Gewichtsangabe, bei 2 Patienten (6 EKs) gab es keine exakte Gewichtsangabe, d.h. es wurde nur das Gesamtgewicht aller entfernten EKs angegeben. Für die gewichtsbezogene Auswertung wurden nur Epithelkörperchen mit einer exakten Angabe des Gewichts berücksichtigt (siehe *Tabelle 1*).

Gesamt	Gewicht fehlt	Nur Gesamtgewicht vorhanden	Exakte Gewichtsangabe
67 Patienten	9 Patienten	2 Patienten	56 Patienten
74 EKs	10 EKs	6 EKs	58 EKs

Tab. 1: Aufteilung der Epithelkörperchen

Die Epithelkörperchen wurden nach ihrem bekannten Gewicht in sechs Gewichtsklassen eingeteilt. In der folgenden Tabelle sind die exstirpierten Drüsen nach ihrem Gewicht geordnet:

	0-0,5g	0,51-1,0g	1,1-2,0g	2,1-5,0g	5,1-10,0g	>10g
Entfernte EKs	18	17	14	8	0	1

Tab. 2: Gewichtsverteilung der Epithelkörperchen

5.1.1 Fallbeispiel

Abbildung 7 zeigt die planare Szintigrafie eines Patienten nach fünf und nach 15 Minuten. Darunter, in *Abbildung 8*, ist die planare Szintigrafie nach 120 Minuten des gleichen Patienten dargestellt.

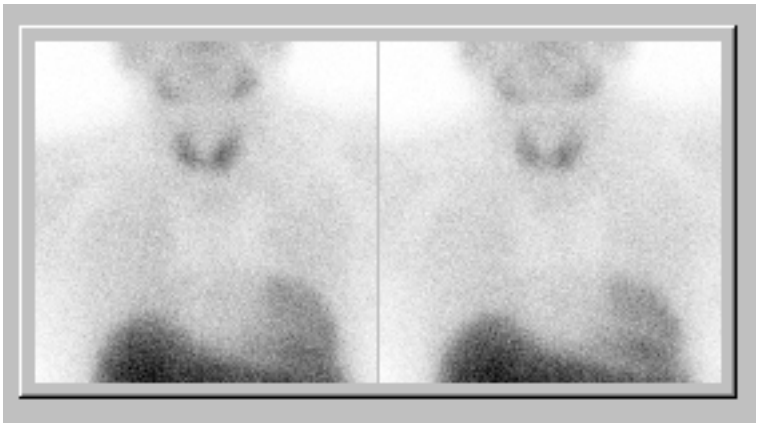

Abb. 7: Planare Szintigrafie nach 5 und 15 Minuten

Abb. 8: Planare Szintigrafie nach 120 Minuten

In der Beurteilung konnte bei diesem Patienten kein eindeutiger Herd nachgewiesen werden. Es wurde lediglich ein Verdacht auf eine Mehranreicherung in der linken Halsseite geäußert. Betrachtet man die Schilddrüse, so erkennt man, dass sie sich in der Aufnahme 120 Minuten p.i. schwächer abbildet, als in den Aufnahmen zuvor. Dies ist auf den vermehrten „wash-out“ des Tracers zurückzuführen. Im Vergleich dazu sind von dem gleichen Patienten die SPECT mit gefilterter Rückprojektion (*Abb. 9*) und die iterativ rekonstruierte SPECT (*Abb. 10*) abgebildet. Die SPECT-Aufnahme wurde 90 Minuten p.i. durchgeführt.

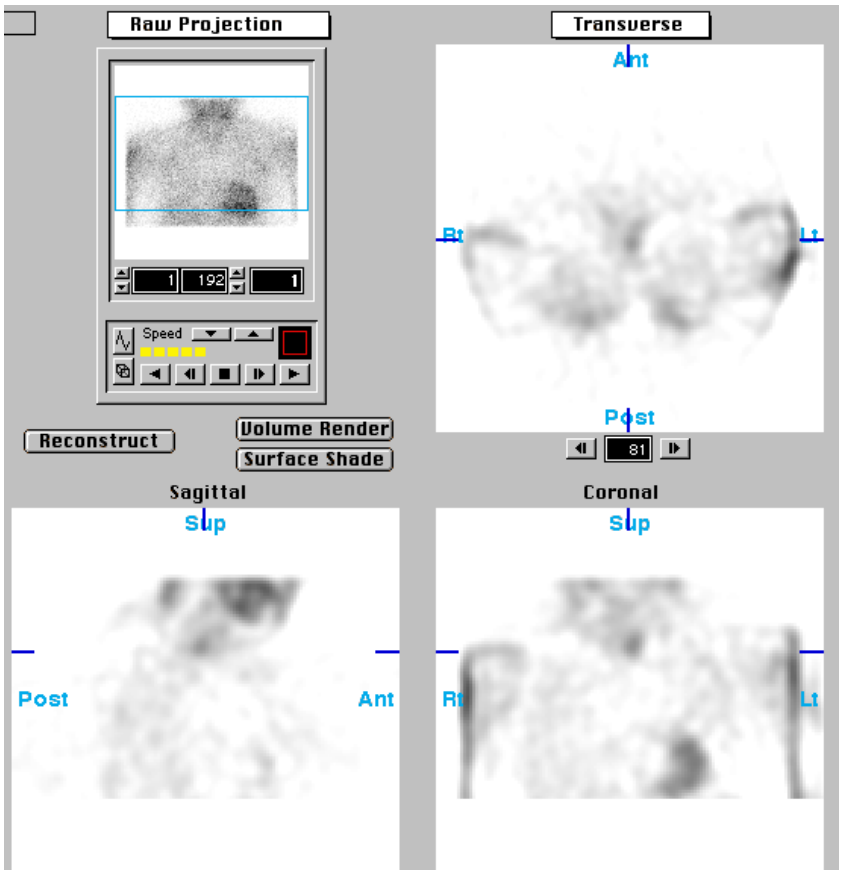

Abb. 9: SPECT mit gefilterter Rückprojektion

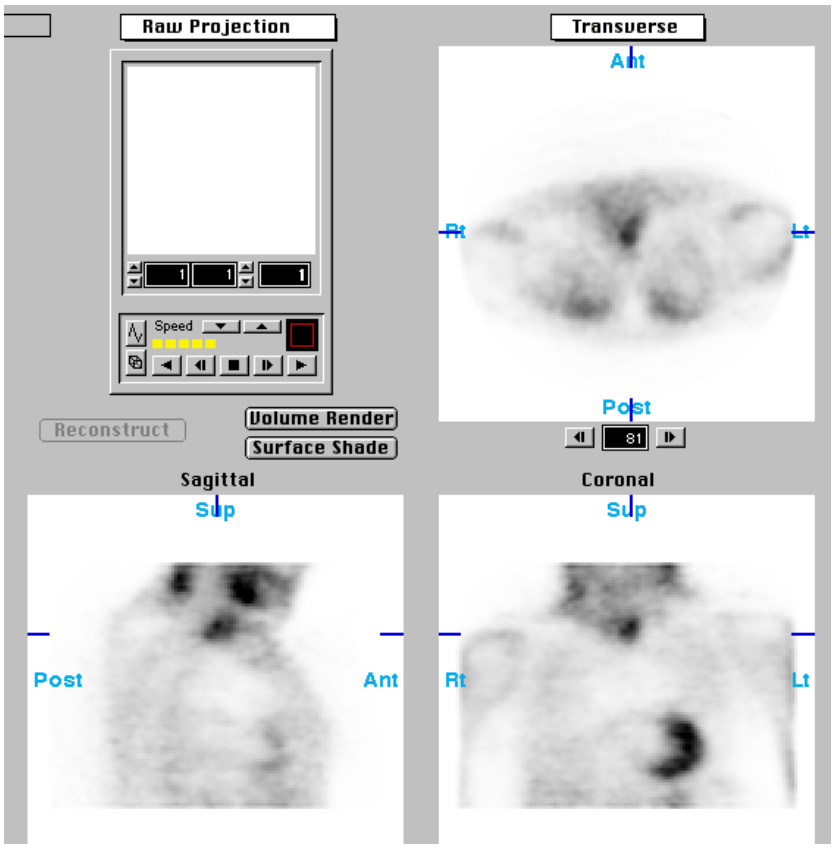

Abb. 10: SPECT mit iterativer Rekonstruktion

Im Gegensatz zur planaren Szintigrafie zeigt sich bei der SPECT mit gefilterter Rückprojektion und bei der iterativen SPECT ein eindeutiger Herd im linken, unteren Quadranten, der als Adenom eines Epithelkörperchens zu deuten ist.

5.2 Ergebnisse der planaren Szintigrafie

5.2.1 Lokalisation der Seite

Bei der Lokalisation der Seite wurde die mit der planaren Szintigrafie ermittelte Mehranreicherung mit dem Operationsbefund verglichen. Es wurde dabei protokolliert, ob die linke oder die rechte Halsseite betroffen war und ob diese richtig oder falsch erkannt wurde. Zwei Patienten litten unter einem mediastinalen Adenom (siehe *Tabelle 3*).

RP	RN	FP	FN
34	57	8	37

Tab. 3: Auswertung der Seitenlokalisation der planaren Szintigrafie

Daraus errechneten sich für die Sensitivität und die Spezifität folgende Werte:
Sensitivität: 48 %
Spezifität: 88 %

Weiterhin wurden die 67 Patienten nach dem Kriterium unterscheiden, ob sie voroperiert waren (Re-OP) oder nicht (1.OP). Für 61 Patienten war es die erste Operation, sechs Patienten wurden vorher schon an den Nebenschilddrüsen operiert und wegen persistierenden oder neu aufgetretenen Beschwerden erneut szintigrafiert und operiert.
Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Seitenlokalisation der planaren Szintigrafie nach Unterscheidung zwischen 1.OP und Re-OP.

	RP	RN	FP	FN	Sensitivität	Spezifität
1. OP	29	51	8	37	44 %	86 %
Re-OP	5	6	0	1	83 %	100 %

Tab. 4: Seitenlokalisation bei 1.OP und Re-OP

5.2.2 Lokalisation der exakten Lage

Zur Lokalisation der exakten Lage wurde nicht nur zwischen linker und rechter Seite, sondern auch zwischen links oben, links unten, rechts oben und rechts unten unterschieden. Allerdings hatten aufgrund von Voroperationen vier Patienten nur noch zwei und zwei Patienten nur noch drei Epithelkörperchen. Bei zwei Patienten wurde ein zusätzliches Epithelkörperchen im Mediastinum gefunden (siehe *Tabelle 5*).

RP	RN	FP	FN
27	171	15	47

Tab. 5: Auswertung der exakten Lage der planaren Szintigrafie

Daraus errechneten sich für die Sensitivität und die Spezifität folgende Werte:
Sensitivität: 36 %
Spezifität: 92 %

Die Unterscheidung zwischen 1.OP (62 Patienten) und Re-OP (6 Patienten) ergab folgende Ergebnisse:

	RP	RN	FP	FN	Sensitivität	Spezifität
1. OP	24	165	14	43	36 %	92 %
Re-OP	3	6	1	4	43 %	86 %

Tab. 6: Lokalisation der exakten Lage bei 1.OP und Re-OP

Des Weiteren wurden die Patienten nach Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein einer Struma unterschieden. *Tabelle 7* zeigt die Unterteilung in diese beiden Gruppen. Die Sensitivität der planaren Szintigrafie betrug bei Patienten mit Strumen 44 % und bei Patienten ohne 34 %.

	RP	RN	FP	FN	Sensitivität	Spezifität
Struma	7	41	2	9	44 %	95 %
Keine Struma	20	130	13	38	34 %	91 %

Tab. 7: Lokalisation der exakten Lage bei Patienten mit und ohne Struma

5.2.3 Patientenbasierte Auswertung

Ferner wurde eine patientenbasierten Auswertung durchgeführt. Dabei wurden nicht die einzelnen Epithelkörperchen betrachtet, sondern der einzelne Patient. Es stellte sich heraus, dass bei 24 der 67 Patienten in der planaren Szintigrafie alle Epithelkörperchen richtig erkannt wurden (siehe *Tabelle 8*). Es ergab sich eine Sensitivität von 36 %. Sie entsprach damit der auf die Epithelkörperchen bezogene Sensitivität (36 %).

Patientenzahl gesamt	Richtig diagnostiziert	Falsch diagnostiziert	Sensitivität
67	24	43	36 %

Tab. 8: Patientenbasierte Auswertung der planaren Szintigrafie

5.2.4 Gewichtsbezogene Auswertung

Von den 74 Adenomen gab es 58 EKs mit einer exakten Angabe des Gewichts. Bei zwei Patienten (sechs EKs) wurde nur ein Gesamtgewicht protokolliert, so dass das Gewicht des einzelnen EKs nicht eruierbar war. Dazu kamen neun Patienten (zehn EKs), bei denen kein Gewicht dokumentiert wurde. Zur

Ermittlung der gewichtsbezogenen Auswertung erfolgte eine Aufteilung der Adenome mit exakter Angabe des Gewichts in sechs Gruppen.
In der ersten Gruppe (≤ 0,5g) befanden sich 18 Adenome, wovon lediglich zwei Adenome richtig erkannt wurden. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 11 %. In der zweiten Gruppe (0,51 – 1,0g) stieg die Sensitivität auf 35 % an. Hier wurden sechs EKs von 17 richtig erkannt. Bei der Gewichtsklasse 1,1 – 2,0g waren sieben Adenome als richtig-positiv und sieben Adenome als falsch-negativ beurteilt worden, woraus sich eine Sensitivität von 50 % ergab. Die höchste Sensitivität lag in der Gewichtskategorie 2,1 – 5,0g mit 88 %. In der Klasse 5,1 – 10,0g gab es keine Adenome und in der größten Gewichtsklasse über 10,0g gab es lediglich ein Adenom, das in der planaren Szintigrafie nicht erkannt wurde. Zur Veranschaulichung dient *Tabelle 9*.

Gewichtsklassen	RP	FN	Sensitivität
≤ 0,5g	2	16	11 %
0,51 – 1,0g	6	11	35 %
1,1 - 2,0g	7	7	50 %
2,1 – 5,0g	7	1	88 %
5,1 – 10,0g	0	0	-
>10,0g	0	1	0 %

Tab. 9: Gewichtsbezogene Auswertung der planaren Szintigrafie

5.3 Ergebnisse der SPECT mit gefilterter Rückprojektion

5.3.1 Lokalisation der Seite

Wie viele Adenome bei der SPECT mit gefilterter Rückprojektion richtig-positiv, falsch-positiv, richtig-negativ oder falsch-negativ erkannt wurden, ist in *Tabelle 10* dargestellt.

RP	RN	FP	FN
39	61	5	31

Tab. 10: Auswertung der Seitenlokalisation bei der SPECT mit gefilterter Rückprojektion

Bei der Berechnung der Sensitivität und der Spezifität ergaben sich folgende Ergebnisse:

Sensitivität: 56 %

Spezifität: 92 %

Nach Unterscheidung zwischen 1.OP und Re-OP ergaben sich folgende Werte (siehe *Tabelle 11*):

	RP	RN	FP	FN	Sensitivität	Spezifität
1. OP	35	55	5	29	55 %	92 %
Re-OP	4	6	0	2	66 %	100 %

Tab. 11: Seitenlokalisation der 1.OP und der Re-OP

5.3.2 Lokalisation der exakten Lage

Die Verteilung der Auswertung der SPECT mit gefilterter Rückprojektion (konventionelle SPECT) bei der Lokalisation der exakten Lage ist in *Tabelle 12* dargestellt.

RP	RN	FP	FN
25	167	19	49

Tab. 12: Auswertung der exakten Lage bei konventioneller SPECT

Die Berechnungen der Sensitivität und der Spezifität ergaben folgende Ergebnisse:

Sensitivität: 34 %

Spezifität: 90 %

Nach Trennung zwischen 1.OP und Re-OP wurden für die Sensitivität und die Spezifität die in *Tabelle 13* dargestellten Werte ermittelt:

	RP	RN	FP	FN	Sensitivität	Spezifität
1. OP	22	161	18	46	32 %	90 %
Re-OP	3	6	1	3	50 %	85 %

Tab. 13: Lokalisation der exakte Lage bei 1.OP und Re-OP

Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung der Patienten mit und ohne Struma. Dabei ist die Sensitivität der konventionellen SPECT bei den Patienten ohne Struma mit 38 % höher als bei Patienten mit Struma (19 %).

	RP	RN	FP	FN	Sensitivität	Spezifität
Struma	3	36	7	13	19 %	84 %
Keine Struma	22	131	12	36	38 %	92 %

Tab. 14: Lokalisation der exakten Lage bei Patienten mit und ohne Strumen

5.3.3 Patientenbasierte Auswertung

Bei der Betrachtung der einzelnen Patienten wurden 23 von 67 Patienten alle Epithelkörperchen richtig erkannt. Daraus errechnete sich eine Sensitivität von 34 %, die in etwa der Sensitivität der Auswertung der einzelnen Epithelkörperchen (33 %) entspricht (siehe *Tabelle 15*).

Patienten gesamt	Richtig diagnostiziert	Falsch diagnostiziert	Sensitivität
67	23	44	34 %

Tab. 15: Patientenbasierte Auswertung der konventionellen SPECT

5.3.4 Gewichtsbezogene Auswertung

Die 58 exstirpierten Epithelkörperchen, bei denen eine exakte Gewichtsangabe vorhanden war, wurden nach ihrem Gewicht in die jeweilige Klasse eingeteilt. Sie wurden in der konventionellen SPECT wie folgt als richtig-positiv oder falsch-negativ erkannt:

In der ersten Klasse ≤0,5g wurden vier von 14 Adenomen richtig erkannt, woraus sich eine Sensitivität von 22 % ergab. In der zweiten Gewichtsklasse mit 0,51 – 1,0g wurden die Adenome mit einer Sensitivität von 29 % diagnositiziert. Auch in der nächsthöheren Klasse mit 1,1 – 2,0g stieg die Sensitivität (36 %). Die höchste Sensitivität wurde in der Gewichtsklasse der Adenome mit 2,1 – 5,0g erreicht (63 %). Bei 5,1 – 10,0g waren keine Adenome vorhanden, so dass auch hier keine Berechnung erfolgte. In der Gruppe über 10,0g gab es nur ein Adenom, das nicht richtig erkannt wurde. Zur Veranschaulichung dient *Tabelle 16*.

Gewichtsklassen	RP	FN	Sensitivität
≤ 0,5g	4	14	22 %
0,51 – 1,0g	5	12	29 %
1,1 - 2,0g	5	9	36 %
2,1 – 5,0g	5	3	63 %
5,1 – 10,0g	0	0	-
>10,0g	0	1	0 %

Tab. 16: Gewichtsbezogene Auswertung der konventionellen SPECT

5.4 Ergebnisse der iterativen SPECT

5.4.1 Lokalisation der Seite

Die Ergebnisse, ob die Halsseiten richtig-positiv, richtig-negativ, falsch-positiv oder falsch-negativ beurteilt wurden, sind in *Tabelle 17* dargestellt.

RP	RN	FP	FN
38	57	9	32

Tab. 17: Beurteilung der Seitenlokalisation bei iterativer SPECT

Die Berechnungen der Sensitivität und der Spezifität ergaben folgende Ergebnisse:
Sensitivität: 54 %
Spezifität: 86 %

Bei der Unterscheidung zwischen erster Operation (61 Patienten) und Reoperation (6 Patienten) wurden die in Tabelle 18 dargestellten Ergebnisse ermittelt.

	RP	RN	FP	FN	Sensitivität	Spezifität
1. OP	33	51	9	32	52 %	85 %
Re-OP	5	6	0	1	83 %	100 %

Tab. 18: Seitenlokalisation bei 1.OP und Re-OP

5.4.2 Lokalisation der exakten Lage

Die Beurteilung der Lage der gesunden Epithelkörperchen und der Adenome verteilte sich wie folgt:

RP	RN	FP	FN
31	169	17	43

Tab. 19: Beurteilung der exakte Lage der iterativen SPECT

Aus den Werten der *Tabelle 19* errechneten sich für die Sensitivität und die Spezifität folgende Ergebnisse:

Sensitivität: 42 %

Spezifität: 90 %

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse nach Unterscheidung zwischen 1. OP und Re-OP. Die Sensitivität der iterativen SPECT bei den Patienten ohne Voroperation im Halsbereich war mit 37 % niedriger als bei den Patienten mit Voroperation (86 %).

	RP	RN	FP	FN	Sensitivität	Spezifität
1. OP	25	161	17	42	37 %	90 %
Re-OP	6	8	0	1	86 %	100 %

Tab. 20: Lokalisation der exakten Lage bei 1. OP und Re-OP

Nach Einteilung des Kollektivs in Patienten mit und ohne Struma ergaben sich die in *Tabelle 21* dargestellten Ergebnisse. Dabei erreichte die iterative SPECT bei Patienten mit Strumen eine Sensitivität von 25 % und bei den Patienten ohne Strumen eine Sensitivität von 47 %.

	RP	RN	FP	FN	Sensitivität	Spezifität
Struma	4	36	7	12	25 %	84 %
Keine Struma	27	133	10	31	47 %	93 %

Tab. 21: Lokalisation der exakten Lage bei Patienten mit und ohne Strumen

5.4.3 Patientenbasierte Auswertung

Die Sensitivität der patientenbasierten Auswertung lag bei 40 % und ist somit etwas niedriger als die Sensitivität der einzelnen Adenome (42 %).

Patienten gesamt	Richtig diagnostiziert	Falsch diagnostiziert	Sensitivität
67	27	40	40 %

Tab. 22: Patientenbasierte Auswertung der iterativen SPECT

5.4.4 Gewichtsbezogene Auswertung

Von den 74 Epithelkörperchen gab es nur 58 EKs mit einer exakten Angabe des Gewichts.

In der Gewichtsklasse unter 0,5g wurden nur vier von 14 Adenomen richtig erkannt (22 %). In der nächst höheren Klasse waren es sieben von 17 Adenomen, die richtig erkannt wurden (41 %). Auch in der Klasse 1,1 – 2,0g stieg die Sensitivität weiter an (57 %). Die höchste Sensitivität wurde in der Gewichtsklasse 2,1 – 5,0g erreicht (63 %), in der fünf von acht Adenomen richtig erkannt wurden. Adenome zwischen 5,1 – 10,0g wurden nicht exstirpiert. In der Gewichtsklasse über 10g gab es nur ein Adenom, dessen Lage nicht korrekt beurteilt wurde. Zur grafischen Darstellung dient *Tabelle 23*.

Gewichtsklassen	RP	FN	Sensitivität
≤ 0,5g	4	14	22 %
0,51 – 1,0g	7	10	41 %
1,1 - 2,0g	8	6	57 %
2,1 – 5,0g	5	3	63 %
5,1 – 10,0g	0	0	-
>10,0g	0	1	0 %

Tab. 23: Gewichtsbezogene Auswertung der iterativen SPECT

5.5 Untersuchung auf Signifikanz

Um zu überprüfen, ob sich die Ergebnisse der einzelnen bildgebenden Verfahren signifikant unterscheiden, wurde der McNemar-Test (siehe Abschnitt „Statistik“) angewandt. Dabei wurden jeweils zwei Methoden hinsichtlich der Seitenlokalisation, der exakten Lokalisation und der Adenomgewichte verglichen. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 24* dargestellt. Bei einem Signifikanzniveau von 5% werden p-Werte >5% (p >0,05) als nicht signifikant (beide Verfahren unterscheiden sich nicht = Nullhypothese) und p-Werte ≤5% (p ≤0,05) als signifikant bezeichnet (Verfahren unterscheiden sich = Alternativhypothese).

	Seitenlokalisation	Exakte Lokalisation	Gewicht ≤0,5g	Gewicht >0,5g
Planare Szintigrafie – konv. SPECT	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Planare Szintigrafie – it. SPECT	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Konv. SPECT – it. SPECT	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Tab. 24: Vergleich der bildgebenden Verfahren auf ihre Signifikanz

Die in *Tabelle 24* dargestellten Werte zeigen, dass in keinen Vergleichen signifikante Unterschiede vorhanden sind.

Des Weiteren wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests geprüft, ob zwischen Patienten ohne Voroperation am Hals (1.OP) und mit Voroperation (Re-OP), zwischen Patienten mit und ohne Struma, und zwischen Patienten mit einem Gewicht der Adenome von ≤0,5g und >0,5g ein signifikanter Unterschied der Sensitivität der Adenomerkennung erreicht wurde. *Tabelle 25* stellt die Ergebnisse dar.

	1.OP - Re-OP	Struma - keine Struma	Gewicht ≤0,5g - Gewicht >0,5g
Planare Szintigrafie	p>0,05	p>0,05	**p≤0,05**
Konventionelle SPECT	p>0,05	p>0,05	**p≤0,05**
Iterative SPECT	P>0,05	p>0,05	**p≤0,05**

Tab. 25: Überprüfung der Signifikanz

Es konnte zwischen den Patienten mit einem Adenomgewicht von ≤0,5g und >0,5g ein signifikanter Unterschied bei allen drei Verfahren festgestellt werden. Dabei war die Sensitivität für die Adenome >0,5g signifikant höher als die Sensitivität für die Adenome ≤0,5g. Sowohl beim Vergleich von Strumapatienten mit Patienten ohne Struma, als auch beim Vergleich von voroperierten mit nicht voroperierten Patienten konnte bei allen drei bildgebenden Verfahren kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 26 zeigt eine Zusammenfassung der Sensitivitäten und Spezifitäten aller drei bildgebenden Verfahren bei der Seitenlokalisation.
Die Wahrscheinlichkeit, dass die erkrankte Halsseite richtig erkannt wurde, betrug bei der planaren Szintigrafie 48 %, bei der konventionellen SPECT 56 % und bei der iterativen SPECT 54 %. Bei 61 Patienten, die noch nie an der Nebenschilddrüse operiert wurden, waren die Sensitivitäten bei der planaren Szintigrafie mit 44 %, bei der konventionellen SPECT mit 55 % und bei der iterativen SPECT mit 52 % niedriger. Im Gegensatz dazu stieg die Wahrscheinlichkeit der richtigen Erkennung der erkrankten Halsseite bei den Patienten, die vorher schon einmal an den Nebenschilddrüsen operiert wurden (siehe *Tabelle 26*). Dabei wussten die Betrachter der Bilder nicht, welche Epithelkörperchen entfernt wurden.

	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität 1.OP	Spezifität 1.OP	Sensitivität Re-OP	Spezifität Re-OP
Planare Szintigrafie	48 %	88 %	44 %	86 %	83 %	100 %
Konventionelles SPECT	56 %	92 %	55 %	92 %	66 %	100 %
Iteratives SPECT	54 %	86 %	52 %	85 %	83 %	100 %

Tab. 26: Zusammenfassung der Ergebnisse der Seitenlokalisation

In *Tabelle 27* sind die Sensitivitäten bei Beurteilung der exakten Lokalisationen zusammengefasst.

Die Sensitivitäten sind bei der planaren Szintigrafie (36 %), bei der konventionellen SPECT (34 %) und bei der iterativen SPECT (42 %) niedriger als die Sensitivitäten der Seitenlokalisation. Die Wahrscheinlichkeiten, die exakte Lage der Adenome bei nicht voroperierten Patienten richtig zu erkennen, sinken bei der planaren Szintigrafie auf 36 %, bei der konventionellen SPECT auf 32 % und bei der iterativen SPECT auf 37 %. Die Sensitivitäten der voroperierten Patienten sind stattdessen höher. Bei der planaren Szintigrafie steigt die Sensitivität auf 43 %, bei der konventionellen SPECT auf 50 % und bei der iterativen SPECT sogar auf 86 %.

	Sensitivität	Sensitivität 1. OP	Sensitivität Re-OP	Sensitivität Struma	Sensitivität Keine Struma
Planare Szintigrafie	36 %	36 %	43 %	44 %	34 %
Konventionelles SPECT	34 %	32 %	50 %	19 %	38 %
Iteratives SPECT	42 %	37 %	86 %	25 %	47 %

Tab. 27: Zusammenfassung der exakten Lokalisation (Sensitivitäten)

Die Sensitivität bei der planaren Szintigrafie beträgt bei Patienten ohne Struma 34 % und steigt bei Patienten mit Struma auf 44 % an. Dies verhält sich bei der konventionellen und iterativen SPECT umgekehrt. Dort sind die Sensitivitäten bei Patienten ohne Struma höher als bei Patienten mit Struma. Bei der konventionellen SPECT steigt die Sensitivität von 19 % (Struma) auf 61 % (keine Struma) und bei der iterativen SPECT von 25 % auf 47 % an.

Tabelle 28 veranschaulicht die Spezifitäten:

	Spezifität	Spezifität 1. OP	Spezifität Re-OP	Spezifität Struma	Spezifität Keine Struma
Planare Szintigrafie	92 %	92 %	86 %	95 %	91 %
Konventionelles SPECT	90 %	90 %	85 %	84 %	92 %
Iteratives SPECT	90 %	90 %	100 %	84 %	93 %

Tab. 28: Zusammenfassung der exakten Lokalisation (Spezifitäten)

Die Ergebnisse nach Aufteilung der Adenome in die jeweilige Gewichtsklasse zeigt *Tabelle 28*. Die Adenome ≤ 0,5g haben bei allen drei Bildgebungen nur eine Sensitivität von 11 – 22 %. Bei 0,51 – 1,0g steigt die Sensitivität bei der planaren Szintigrafie auf 35 %, bei der konventionellen SPECT auf 29 % und bei der iterativen SPECT auf 41 %. Auch in der nächsthöheren Gewichtsklasse steigen die Sensitivitäten für die planare Szintigrafie auf 47 %, für die konventionelle SPECT auf 33 % und für die iterative SPECT auf 57 %. Die höchsten Werte für die Sensitivität werden in der Gewichtsklasse bei 2,1 – 5,0g erreicht. Hier steigt die Wahrscheinlichkeit, die Lage der Adenome richtig zu erkennen, bei der planaren Szintigrafie bis auf 88 %, bei der konventionellen und iterativen SPECT jeweils bis auf 63 %. In der Gewichtsklasse von 5,1 – 10,0g wurden keine Adenome entfernt. In der höchsten Klasse über 10,0g wurde nur ein Adenom entnommen, das aber von allen drei Verfahren nicht richtig erkannt wurde.

Gewichtsklassen	Sensitivität planare Szintigrafie	Sensitivität konvent. SPECT	Sensitivität iterative SPECT
≤ 0,5g	11 %	22 %	22 %
0,51 – 1,0g	35 %	29 %	41 %
1,1 - 2,0g	50 %	36 %	57 %
2,1 – 5,0g	88 %	63 %	63 %
5,1 – 10,0g	-	-	-
>10,0g	0 %	0 %	0 %

Tab. 29: Zusammenfassung der Sensitivität in den Gewichtsklassen

Da in der Literatur häufig nur zwei Gewichtsklassen (> 0,5g und ≤ 0,5g) zu finden sind, wurden die Ergebnisse für den besseren Vergleich in *Tabelle 29* ebenso dargestellt.

Gewichtsklassen	Sensitivität planare Szintigrafie	Sensitivität konvent. SPECT	Sensitivität iterative SPECT
≤ 0,5g	11 %	22 %	22 %
> 0,5g	50 %	38 %	50 %

Tab. 30: Darstellung der Sensitivitäten in zwei Gewichtsklassen

6 Diskussion

In den letzten Jahren hat sich als Standardmethode zur Detektion der Nebenschilddrüsenadenome die Kombination von Szintigrafie und Sonografie etabliert (Prager, G. et al., 1999). Mit Einführung der ^{99m}Tc-SestaMIBI Szintigrafie ist eine deutliche Verbesserung der Lokalisationsergebnisse gelungen und somit die Grundvoraussetzung zur minimal-invasiven Exploration von Eindrüsenerkrankungen gegeben (O´Doherty, M.J. et al., 1992; Prager, G. et al., 1999). ^{99m}Tc-SestaMIBI findet Anwendung in der Subtraktionsszintigrafie und in der Zwei-Phasen-Szintigrafie. Die Detektion kann durch eine statische, planare Aufnahme oder durch die SPECT erfolgen. Für die Subtraktionsszintigrafie und für die Zwei-Phasen-Szintigrafie werden bei planarer Bildgebung hinsichtlich der Sensitivität in der Literatur Werte zwischen 56 % und 100 % angegeben (Purcell, G.P., et al., 1999; Takei, H. et al., 1999; Moka, D. et al., 2000; Billotey, C. et al., 1994; Blocklet, D. et al., 1996; Slater, A. et al., 2005). Welche der beiden Verfahren besser ist, wird in der Literatur strittig diskutiert (Neumann, D.R. et al., 1997; Chen, C.C. et al., 1997; Schommartz, B. et al., 2006). Die Zwei-Phasen-Szintigrafie stellt die häufiger angewandte Methode dar (Slater, A. et al., 2005).
Neben der planaren Aufnahmetechnik kann die Detektion außerdem mit Hilfe der SPECT erfolgen. Im Vergleich zur planaren Szintigrafie können dabei Aufnahmen in allen drei Ebenen dargestellt werden. In der Literatur werden für die SPECT mit gefilterter Rückprojektion (konventionelle SPECT) Sensitivitäten zwischen 37 % und 97 % angegeben (Perez-Monte, J.E. et al., 1996; Moka, D. et al., 2000; Billotey, C. et al., 1996; Weiss, M. et al., 2002; Slater, A. et al., 2005; Civelek, A.C. et al., 2001; Melton, G.B. et al., 2005). Für die iterativ rekonstruierte SPECT sind Sensitivitäten zwischen 78 % und 97 % beschrieben (Altenvoerde, A. et al., 2004; Moka, D. et al., 2000). Diese Werte stellen eine deutliche Diskrepanz mit den in dieser Studie ermittelten Sensitivitäten dar. So betrug die Wahrscheinlichkeit in der vorliegenden Studie, dass die erkrankte Halsseite richtig erkannt wurde bei der planaren Szintigrafie 48 %, bei der konventionellen SPECT 56 % und bei der iterativen SPECT 54 %. Hinsichtlich der Quadrantenlokalisation wurden sogar weitaus niedrigere Sensitivitäten ermittelt: Planare Szintigrafie: 36 %, konventionelles SPECT: 34 %, iteratives SPECT: 42 %.

Es gibt einige Einflussfaktoren auf die Sensitivität der Szintigrafie, die die Diskrepanz zwischen der Literatur und den Ergebnissen dieser Studie erklären könnten.

So ist es bei der Zwei-Phasen-Szintigrafie zur Erkennung der Adenome notwendig, dass der Tracer ^{99m}Tc-SestaMIBI in die Tumorzellen aufgenommen und im Vergleich zur Schilddrüse und Nebenschilddrüse langsamer ausgewaschen wird. Die Aufnahme in die Zellen hängt mit dem Mitochondriengehalt zusammen. Nebenschilddrüsenadenome haben einen hohen Gehalt an Mitochondrien und nehmen deshalb vermehrt ^{99m}Tc-SestaMIBI auf (Sandrock, D. et al., 1993). Es gibt allerdings Nebenschilddrüsenadenomzellen, die P-Glycoprotein und andere Proteine (multidrug resistant proteins) synthetisieren können, die Einfluss auf die Aufnahme von ^{99m}Tc-SestaMIBI haben. Bei Expression dieser Proteine können die Zellen den Tracer nicht speichern und sind daher in der Szintigrafie nicht sichtbar (O´Doherty, M.J. et al., 2003). So könnte die Beobachtung, dass selbst große Adenome im Vergleich zu kleinen nicht erkannt werden, darauf zurück zu führen sein (Coakley, A.J. et al., 2003).

Je größer Adenome sind, desto mehr Radiopharmakon nehmen sie in der Regel auf. Kleinere Adenome (<0,5g) sind deshalb szintigrafisch oft nicht zuverlässig zu detektieren (Krausz, Y. et al., 2000; Delorme, S. et al., 2003). So beschreiben Moka et al. bei der planaren Subtraktionsszintigrafie mit ^{99m}Tc-SestaMIBI und ^{99m}Tc-Pertechnetat eine Sensitivität bei Adenomen <0,5g von 56 % und bei Adenomen >0,5g von 81 % (Moka, D. et al., 2000/6). In der vorliegenden Studie konnte für die planare Zwei-Phasen-Szintigrafie ein ähnlicher Einfluss der Größe auf die Sensitivität festgestellt werden. So betrug diese für Adenome <0,5g 11 % und für Adenome >0,5g 50 % ($p \leq 0,05$). Im Vergleich zur SPECT mit gefilterter Rückprojektion zeigte sich bei Moka et al. eine nur minimal schlechtere Sensitivität bei Adenomen <0,5g (91 %) gegenüber Adenomen >0,5g (97 %), so dass Moka et al. einen Vorteil der SPECT gegenüber der planaren Szintigrafie bei Adenomen <0,5g sehen (Moka, D. et al., 2000/06). In der vorliegenden Studie konnte sowohl für die iterative SPECT als auch für die SPECT mit gefilterter Rückprojektion eine unterschiedliche Sensitivität zwischen Adenomen ≤0,5g und >0,5g festgestellt werden. Für Adenome ≤0,5g erreichte die iterative SPECT sowie die SPECT mit gefilterter Rückprojektion eine Sensitivität von 22 %, und für Adenome >0,5g 50 % bzw. 38 % ($p \leq 0,05$). Der Einfluss der Adenomgröße ist

sowohl für die planare Szintigrafie als auch für die SPECT nachweisbar. Daher könnten Studien, bei denen vermehrt Patienten mit großen Adenomen teilnehmen, eine höhere Sensitivität aufweisen. Allerdings liegen im Hinblick auf die gewichtsabhängige, szintigrafische Darstellbarkeit der Adenome divergierende Erfahrungen vor. So konnten andererseits Thompson et al. und Walgenbach et al. keinen Zusammenhang zwischen dem Gewicht und der Nachweisrate der Nebenschilddrüsenadenome feststellen. (Thompson, G.B. et al., 1994; Walgenbach, S. et al., 1999).

Die Sensitivität der exakten Quadrantenlokalisation war bei der planaren Szintigrafie, der konventionellen SPECT und der iterativen SPECT (36 %, 34 %, 42 %) niedriger als die Sensitivität der Seitenlokalisation (48 %, 56 %, 54 %). Die korrekte Unterscheidung, ob das Adenom im oberen oder unteren Quadranten lokalisiert war, war somit nicht immer möglich. Bei der Beurteilung, ob es sich um ein oberes oder unteres Adenom handelte, konnten sich die Betrachter lediglich an der Schilddrüse orientieren. Andere anatomische Leitstrukturen, die dem Chirurg zur exakten Lokalisation zur Verfügung stehen, werden in der Szintigrafie nicht abgebildet. Die Lokalisation kann zusätzlich erschwert werden, wenn große, obere Adenome aufgrund ihrer Mobilität nach kaudal wandern und zu Missinterpretationen führen (Civelek, A.C. et al., 2001). Wenn dies der Fall war, wurde es von den Chirurgen notiert und in der Auswertung insofern berücksichtigt, als in der Szintigrafie unten gesehene Adenome als „richtig-positiv“ bewertet wurden, wenn es sich um deszendierte obere Adenome handelte. Weiterhin spielt die Lagerung des Patienten während der Szintigrafie und der Operation eine Rolle. So wird im Gegensatz zur Szintigrafie die Operation bei überstrecktem Kopf durchgeführt. Dadurch kann es zu Verschiebungen der Halsweichteile einschließlich der Adenome kommen, so dass der szintigrafische Befund nicht immer exakt mit dem intraoperativen übereinstimmt (Civelek, A.C. et al., 2001).

In 40 % bis 48 % der Fälle existiert neben einem Nebenschilddrüsenadenom zusätzlich ein Schilddrüsenadenom (Civelek, A.C. et al., 2001). Die Adenome der Schilddrüse nehmen bei der Szintigrafie vermehrt ^{99m}Tc-SestaMIBI auf und zeigen einen ähnlich langsamen „wash-out“ wie Adenome der Nebenschilddrüse. Dadurch kann es passieren, dass sie fälschlicherweise als Nebenschilddrüsenadenome diagnostiziert werden. Folglich muß in einem

Strumaendemiegebiet vermehrt mit falsch-positiven Befunden aufgrund der hohen Prävalenz von Adenomen der Schilddrüse gerechnet werden (Joseph, K. et al., 1994). Kombiniert man jedoch die Sonografie mit der Szintigrafie, so kann ein Schilddrüsenknoten leichter dem Organ zugeordnet werden (Joseph, K. et al., 1994). Allerdings konnten hingegen Krausz et al. einen Einfluss auf die Nebenschilddrüsenszintigrafie durch Schilddrüsenknoten nicht bestätigen (Krausz, Y. et al., 2000). In der vorliegenden Studie hatten 15 Patienten (22 %) eine Struma. Bei Betrachtung der planaren Zwei-Phasen-Szintigrafie wurden bei Patienten mit Struma nicht vermehrt falsch-positive Befunde erhoben. Es konnte bei diesem Patientenkollektiv eine Spezifität von 95 %, bei Patienten ohne Struma eine Spezifität von 91 % festgestellt werden ($p > 0{,}05$). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der SPECT mit gefilterter Rückprojektion eine Spezifität von 84 % bei Patienten mit Struma, bei Patienten ohne Struma 92 % ($p > 0{,}05$). In der iterativen SPECT wurde bei Patienten mit Struma eine Spezifität von 84 % errechnet, bei Patienten ohne Struma 93 % ($p > 0{,}05$). Im Vergleich zur planaren Szintigrafie notierten die Betrachter in beiden SPECT-Verfahren bei Patienten mit Struma vermehrt falsch-positive Befunde. Die falsch-positiven Befunde könnten dadurch zu erklären sein, dass Schilddrüsenadenome als Adenome der Nebenschilddrüse interpretiert wurden. Warum bei der SPECT vermehrt falsch-positive Befunde diagnostiziert wurden, ist unklar. Gerade die SPECT sollte theoretisch mit Hilfe der Rekonstruktion aller drei Bildebenen kleine und hinter der Schilddrüse versteckte Epithelkörperchen besser darstellen und somit besser differenzieren können (Civelek, A.C. et al., 2002). Es war zudem auffällig, dass sowohl in der konventionellen SPECT als auch in der iterativen SPECT bei Patienten mit Struma im Vergleich zu Patienten ohne Struma vermehrt falsch-negative Befunde erhoben wurden. Dies könnte darauf zurück zu führen sein, dass die Aufmerksamkeit der Untersucher auf anreichernde Schilddrüsenknoten gelenkt wurde und die Nebenschilddrüsenadenome übersehen wurden.

Ebenso kann der Zeitpunkt der Aufnahme, nachdem die ^{99m}Tc-SestaMIBI Injektion erfolgt ist, die Sensitivität beeinflussen (Slater, A. et al., 2005). Initial nehmen sowohl die Schilddrüse als auch die Nebenschilddrüse ^{99m}Tc-SestaMIBI auf, jedoch kommt es bei der Schilddrüse in der Regel zu einem schnelleren „wash out“, so dass länger speichernde Nebenschilddrüsenadenome besser zu sehen sind. In den frühen Aufnahmen werden daher sowohl die Schilddrüse als

auch die Nebenschilddrüsen abgebildet, während in den späten Aufnahmen idealerweise nur noch Nebenschilddrüsenadenome sichtbar sind.

Es existieren allerdings auch Nebenschilddrüsenadenome, die einen ähnlichen oder sogar schnelleren „wash-out“ als die Schilddrüse besitzen (Perez-Monte, J.E. et al., 1996), und somit zu falsch-negativen Interpretationen führen können. Man nimmt an, dass dieses Verhalten bei Adenomen mit einem niedrigen Anteil an oxyphilen Zellen vorkommt (Bénard, F. et al., 1995). Oxyphile Zellen sind reich an Mitochondrien, in denen ^{99m}Tc-SestaMIBI akkumuliert. Adenome, die arm an oxyphilen Zellen sind, sind in der Zwei-Phasen-Szintigrafie nur während der frühen Phase sichtbar, da die initiale Aufnahme vorwiegend von der Durchblutung des Tumors abhängt. So könnten vor allem kleine Adenome mit einem geringen Anteil an oxyphilen Zellen in der Zwei-Phasen-Szintigrafie leicht übersehen werden (Bénard, F. et al., 1995), da sie zum Zeitpunkt der Spätaufnahmen nicht mehr genügend Aktivität gespeichert haben. Umgekehrt muß mit mitochondrienreichen Schilddrüsenadenomen gerechnet werden, die ^{99m}Tc-SestaMIBI aufnehmen (Földes, I. et al., 1993) und einen langsamen „wash-out“ aufweisen. Die Missinterpretation der mitochondrienreichen Schilddrüsenadenome als Nebenschilddrüsenadenome ist die häufigste Ursache für falsch-positive Befunde (Taillefer, R. et al., 1992). Kommen neben mitochondrienarmen Nebenschilddrüsenadenome noch zusätzlich Schilddrüsenadenome mit einem langsamen „wash-out“ vor, so kann es passieren, dass der Betrachter sich auf diese fixiert und als Nebenschilddrüsen interpretiert und die eigentlichen Nebenschilddrüsenadenome übersieht. Kombiniert man allerdings die Sonografie mit der ^{99m}SestaMIBI-Szintigrafie, so sollte ein Schilddrüsenknoten besser dem Organ zugeordnet werden (Joseph, K. et al., 1994) und somit die Differenzierung vereinfachen.

Für die Zwei-Phasen-Szintigrafie ist in der Literatur kein Konsens über den optimalen Aufnahmezeitpunkt zu finden (Slater, A. et al., 2005). Perez-Monte et al. verglichen in ihrer Arbeit SPECT Aufnahmen zu einem frühen (15 – 30 Minuten) und zu einem späten (2 – 4 Stunden) Zeitpunkt nach Injektion (Perez-Monte, J.E. et al., 1996). Dabei wurde in der exakten Quadrantenlokalisation eine Sensitivität der Frühaufnahmen von 91 % und der Spätaufnahmen von 32 % erreicht. Diese deutliche Differenz zeigt die Wichtigkeit des Aufnahmezeitpunktes. Perez-Monte et al. erklären die Diskrepanz damit, dass der

„wash-out“ mancher Nebenschilddrüsen größer war und sie somit in den späten Aufnahmen nicht mehr sichtbar waren. Hinzu kommt, dass durch die fehlende Anreicherung der Schilddrüse in den späten Aufnahmen eine exakte Quadrantenzuordnung der Nebenschilddrüsenadenome erschwert war, da die Schilddrüse nicht mehr als anatomische Leitstruktur dienen konnte. Andererseits beobachten Taillefer et al. in ihrer Studie, dass die Frühaufnahmen nach 15 Minuten eine Sensitivität von 71 % und die Spätaufnahmen (2 - 3 Stunden) sogar eine Sensitivität von 90 % erreichten (Taillefer, R. et al., 1992). Taillefer et al. sehen die frühen Aufnahmen nur als eine Schilddrüsenphase, in der lediglich eine anatomische Referenz vorhanden ist, um die exakte Lage der Nebenschilddrüsenadenome festzulegen, während in den späten Aufnahmen die Nebenschilddrüsenadenome aufgrund der verminderten Anreicherung der Schilddrüse besser sichtbar sind.

In dieser Studie wurden für die planare Szintigrafie Aufnahmen nach fünf, 15 und 120 Minuten angefertigt, während für die SPECT nur eine Aufnahme nach 90 Minuten erfolgte. Es erfolgte keine Differenzierung der drei Aufnahmezeitpunkte der planaren Szintigrafie, sondern die Beobachter betrachteten alle drei Aufnahmen zusammen. Daher konnte kein Vergleich der Sensitivität der verschiedenen Aufnahmezeitpunkte der planaren Szintigrafie durchgeführt werden. Die SPECT-Aufnahme wurde nur zu einem Zeitpunkt (90 Minuten) angefertigt. Dabei wurden ähnliche Sensitivitäten erreicht, die Perez-Monte et al. bei ihren Spätaufnahmen (120 Minuten) beschreiben. Um einen Einfluss des Aufnahmezeitpunktes zu verifizieren, wären weitere Studien mit SPECT-Aufnahmen sowohl nach 90 Minuten als auch nach 15-20 Minuten zum Vergleich wünschenswert.

In vielen Studien ist nicht exakt beschrieben, wann ein Adenom als richtig-positiv gewertet wurde. Es finden sich in diesen Fällen entweder keine Angaben, oder es ist zu lesen, dass ein Adenom dann als richtig-positiv gewertet wurde, wenn es überhaupt zu irgendeiner abnormen Anreicherung im Hals oder Mediastinum kam (Blocklet, D. et al, 1996; Moka, D. et al, 2000/06). Würden nur abnorme Anreicherungen ohne Vergleich mit der Operation zur Bestimmung der exakten Lage als „richtig-positiv“ gewertet, dann wären hohe Sensitivitäten nicht verwunderlich. Allerdings sind auch Studien zu finden, die die exakte intraoperative Lokalisation der Adenome als Referenzstandard mit der SPECT

vergleichen und Sensitivitäten von über 80 % erreichen (Civelek, A.C. et al., 2001; Perez-Monte, J.E. et al., 1996).

Einen weiteren Einfluss auf die Sensitivität haben die auswertenden Nuklearmediziner selbst. So spielt die Erfahrung der jeweiligen Ärzte eine entscheidende Rolle. Dies konnten Walgenbach et al. in ihrer Studie beobachten (Walgenbach, S. et al., 1999). In dieser wurden Ergebnisse von Nebenschilddrüsenszintigrafien verschiedener Institute zusammengefasst, um eine allgemein gültige diagnostische Wertigkeit der Szintigrafie zu reflektieren. Somit wurden auch Resultate von Krankenhäusern mit einbezogen, die quantitativ weniger Nebenschilddrüsenszintigrafien und Operationen durchführen und daher weniger erfahren sind. Bei einem primären Hyperparathyreoidismus mit solitärem Adenom wurde dabei eine Sensitivität von nur 54 % beobachtet, die weit unter den Angaben aus der Literatur lagen. Walgenbach et al. erklären dies damit, dass weniger erfahrene Institute mit in die Studie aufgenommen wurden (Walgenbach, S. et al., 1999). Melton et al. verglichen in ihrer Studie Sensitivitäten, die ein Nuklearmediziner bei der Interpretation von SPECT-Aufnahmen erreichte mit denen die ein Nuklearmediziner und ein erfahrener Chirurg zusammen erzielten (Melton, G.B. et al., 2005). Dabei kamen der Nuklearmediziner und der Chirurg auf eine Sensitivität von 83,1 %, der Nuklearmediziner alleine lediglich auf 61,2 %. Melton et al. begründen den diagnostischen Zugewinn mit der guten anatomischen Kenntnis des auf die endokrine Chirurgie spezialisierten Chirurgen, die bei den dreidimensionalen SPECT-Aufnahmen von Vorteil waren. Dies zeigte sich besonders bei nach unten deszendierten oberen Adenomen, die der Nuklearmediziner alleine oftmals fälschlicherweise als untere Adenome interpretierte (Melton, G.B. et al., 2005).

In der vorliegenden Studie erfolgte die Interpretation der Aufnahmen von zwei Nuklearmedizinern unabhängig voneinander. Beide Ärzte waren mit der Nebenschilddrüsenszintigrafie vertraut, befanden sich jedoch noch in der Ausbildungsphase. Ob sie auch über eine ausreichende Erfahrung auf diesem Gebiet verfügten, war unbekannt, da die Erfahrung nicht gemessen wurde und zudem schwer quantifizierbar ist. Wie Walgenbach et al. in ihren Untersuchungen zeigten, spielt aber gerade die Erfahrung der Untersucher eine entscheidende Rolle. Es ist daher möglich, dass die schlechteren Ergebnisse der Untersucher

gegenüber den in der Literatur berichteten, auf der geringeren Erfahrung der Untersucher beruhten. Abschließend lässt sich dies jedoch nicht feststellen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Sensitivität der Nebenschilddrüsenszintigrafie durch die Adenomgröße, das Vorhandensein von Schilddrüsenknoten, den Zeitpunkt der Aufnahme, das Aufnahmeverhalten der Adenome und durch die Erfahrung der Untersucher beeinflusst wird. Dass in der Literatur fast nur Studien mit Sensitivitäten über 70 % zu finden sind, könnte außerdem mit fehlender Publikation schlechter Ergebnisse zusammenhängen. Dies bezeichnet man als „publication bias“ (Gotthardt, M. et al, 2004).

Die planare Bildgebung stellt momentan die Standardmethode in der Szintigrafie der Nebenschilddrüsen dar (Prager, G. et al., 1999). Daneben findet auch noch die dreidimensionale SPECT Anwendung (Slater, A. et al., 2005). Ob die SPECT einen diagnostischen Vorteil gegenüber der planaren Szintigrafie besitzt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So gibt es Studien, bei denen die Sensitivität der SPECT wesentlich höher ist als die der planaren Szintigrafie (Moka, D. et al., 2000/03, 2000/05, 2000/06; Slater, A. et al., 2005). Ebenso existieren Studien, bei denen die SPECT äquivalente oder schlechtere Ergebnisse liefert als die planare Szintgrafie (Weiss, M. et al., 2002; Chen, C.C. et al., 1997). In der vorliegenden Studie erreichten bei Beurteilung der Seitenlokalisation sowohl die SPECT mit gefilterter Rückprojektion als auch die iterative SPECT eine Sensitvität von 56 % bzw 54 %, die planare Szintigrafie 48 % ($p > 0{,}05$). Vergleicht man die Vierquadrantenlokalisationen, so hat die planare Szintigrafie eine Sensitvität von 36 %, die konventionelle SPECT 34 % und die iterative SPECT 42 % ($p > 0{,}05$). Wie Chen et al. in ihrer Studie feststellen, zeigt sich auch hier, dass die SPECT keinen Vorteil gegenüber der planaren Szintigrafie aufweist (Chen, C.C. et al., 1997), obwohl aufgrund der dreidimensionalen Darstellung eine höhere Sensitivität zu erwarten wäre. Die iterative SPECT erreicht zwar die höchste Sensitivität, der Unterschied zu den anderen Verfahren ist allerdings nicht signifikant.

Stellt man die SPECT mit gefilterter Rückprojektion der iterativen SPECT gegenüber, so zeigt sich, dass beide Verfahren bei der Seitenlokalisation ähnlich

gute Ergebnisse liefern (56 % und 54 %). Hinsichtlich der Beurteilung der exakten Quadrantenlokalisation erreicht die iterative SPECT eine Sensitivität von 42 %, die SPECT mit gefilterter Rückprojektion eine Sensitivität von 34 % ($p > 0{,}05$). Obgleich in der iterativen SPECT mehr Adenome richtig erkannt wurden, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden SPECT Verfahren festgestellt werden. Indes beschreiben Moka et al. und Altenvoerde et al., dass die iterativ rekonstruierte SPECT gegenüber dem konventionellen Rekonstruktionsverfahren einen diagnostischen Zugewinn erbringt (Moka, D. et al., 2000/05; Altenvoerde, A. et al., 2004). Der diagnostische Zugewinn bei der iterativen SPECT könnte dadurch erklärt werden, dass das iterative Rekonstruktionsverfahren weniger Artefakte produziert und ein qualitativ besseres Bild produziert als die gefilterte Rückprojektion. Bei letzterer entstehen vermehrt Artefakte (z.B. Rauschen), die die Beurteilung der Bilder einschränken können (Moka, D. et al., 2000/05).

Noch vor einigen Jahren war die iterative Rekonstruktion ein zeitaufwendiges Verfahren. Jedoch kommen heutzutage aufgrund der rasanten technologischen Entwicklung leistungsfähigere Computer zur Anwendung, so dass die Rekonstruktionszeit auf ein akzeptables Maß reduziert werden konnte und in der iterativen Rekonstruktion keine nachteilige Rolle mehr spielt.

Die Szintigrafie ist unbestreitbar dann indiziert, wenn eine Zweitoperation oder ein minimal-invasiver Eingriff geplant ist (Delorme, S. et al., 2003). Dafür sind Lokalisationsverfahren notwendig, die die Adenome mit hinreichender Sicherheit darstellen. Die in dieser Studie bei der Seitenlokalisation erreichten Werte sind nur minimal besser als die Ratewahrscheinlichkeit von 50 %. Diese Ergebnisse bieten somit keine ausreichende Sensitivität, zumal die Szintigrafie ein teures und relativ aufwendiges Verfahren darstellt. Betrachtet man die Beurteilung der Quadrantenlokalisation, so wurden bessere Ergebnisse als die Ratewahrscheinlichkeit von 25 % erzielt. Die höchste Sensitivität erreichte die iterativ rekonstruierte SPECT mit 42 %. Vergleicht man diesen Wert mit der Sicherheit eines erfahrenen Chirurgen (Krausz, Y. et al., 2003), der die Adenome mit einer Genauigkeit von ca. 95 % darstellt und entfernt (Miccoli, P. et al., 2005), so sind die in dieser Studie ermittelten Sensitivitäten erheblich niedriger. Aus diesem Grund wäre eine zusätzliche intraoperative Bestimmung des Parathormons bei der Wahl einer minimal-invasiven Operation notwendig. Bei Abfall des

Parathormonspiegels um 50 % innerhalb der ersten 10 Minuten nach Explantation kann die Existenz von weiteren Adenomen mit einer Genauigkeit von 96 % ausgeschlossen werden (Mekel, M. et al., 2005; Trupka, A. et al., 2001).

Eine alleinige präoperative Lokalisationsdiagnostik mit planarer Szintigrafie oder SPECT würde nach dieser Studie aufgrund der niedrigen Sensitivitäten nicht ausreichen, so dass bei minimal-invasiver Operation auf eine intraoperative PTH-Bestimmung nicht verzichtet werden kann. In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den szintigrafischen Verfahren festgestellt werden. Demnach ist kein Vorteil der SPECT gegenüber der planaren Szintigrafie zu sehen. Entscheidet man sich trotzdem für die Durchführung einer SPECT, so ist die iterative Rekonstruktion aufgrund ihrer subjektiv besseren Bildqualität zu bevorzugen. Mit diesem Verfahren wurden die meisten Adenome richtig erkannt, dies allerdings mit einem nicht-signifikanten Unterschied zur gefilterten Rückprojektion. Die iterative SPECT erreicht allerdings nicht annähernd so gute Ergebnisse wie in der Literatur dargestellt. Es ist möglich, dass dies auf mangelnder Erfahrung der Untersucher beruht. Zur Verifizierung des Ergebnisses wäre eine Studie mit einer größeren Patientenzahl und einer Differenzierung nach der Erfahrung der Nuklearmediziner zu empfehlen.

Zusammenfassung

Der primäre Hyperparathyreoidismus stellt die dritthäufigste endokrine Erkrankung dar (Weiss, M. et al., 2002). Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung des Tumors. Dabei kommt vorwiegend die bilaterale Halsexploration zur Anwendung (Prager, G. et al., 1999), da hierbei ein erfahrener Chirurg alle Epithelkörperchen mit einer Sicherheit von ca. 95 % findet und entfernt (Krausz, Y. et al., 2003). Somit sind präoperative Lokalisationsverfahren nicht zwingend notwendig. Die Lokalisationsdiagnostik hat einen festen Stellenwert bei Rezidiveingriffen aufgrund eines persistierenden pHPT oder bei cervikal voroperierten Patienten, ebenso bei einer geplanten minimal-invasiven Resektion des Adenoms (Delorme, S. et al., 2003).

Als Standardmethode zur Detektion der Adenome hat sich die Sonografie in Kombination mit der Szintigrafie durchgesetzt (Prager, G. et al., 1999). In der Szintigrafie kommen die planare Bildgebung und die SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) zur Anwendung. Während die planare Szintigrafie zweidimensionale Bilder erzeugt, bietet die SPECT den Vorteil dreidimensional rekonstruierter Bilder. Ob die SPECT aufgrund dieses Vorteils auch bessere Ergebnisse liefert, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Bei der SPECT müssen die aufgezeichneten Rohdaten zu einem Bild rekonstruiert werden. Dafür kommen die gefilterte Rückprojektion und die iterative Rekonstruktion zur Anwendung. Erst in den letzten Jahren wurde aufgrund der technologischen Entwicklung das aufwändige Verfahren der iterativen Rekonstruktion konkurrenzfähig. Dieses produziert weniger Artefakte und somit subjektiv bessere Bilder als die gefilterte Rückprojektion.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, zu untersuchen, ob die iterativ rekonstruierte SPECT einen diagnostischen Vorteil gegenüber der SPECT mit gefilterter Rückprojektion bei Patienten mit einem pHPT besitzt. Zusätzlich wurden beide Verfahren mit der planaren Szintigrafie verglichen.

Es wurden 67 Patienten in die Studie aufgenommen, die unter einem pHPT litten, bei denen zur Lokalisation eine planare Szintigrafie und eine SPECT durchgeführt und innerhalb von vier Wochen nach Bildgebung operiert wurden. 52 Patienten wurden bilateral operiert, während der minimal-invasive Eingriff mit

anschließendem PTH-Assay bei 15 Patienten durchgeführt wurde. In der Szintigrafie kam ^{99m}Tc-SestaMIBI in Zwei-Phasen-Technik zur Anwendung.

In der Vierquadrantenlokalisation erreichte die planare Szintigrafie eine Sensitivität von 36 %, die konventionelle SPECT 34 % und die iterative SPECT 42 %. Bei allen drei Verfahren konnte kein signifikanter Unterschied sowohl in der Seitenlokalisation als auch in der Vierquadrantenlokalisation festgestellt werden.

Im Vergleich mit der Literatur fällt auf, dass die Sensitivitäten in dieser Studie unter den publizierten Werten liegen. Sowohl für die planare Szintigrafie als auch für die SPECT betragen die Sensitivitäten in der Literatur meist weit über 70 % (Billotey, C. et al., 1996; Weiss, M. et al., 2002; Civelek, A.C. et al., 2001; Moka, D. et al., 2000; Blocklet, D. et al., 1996; Prager, G. et al., 1999). Die Sensitivität der Nebenschilddrüsenszintigrafie wird durch die Adenomgröße, das Vorhandensein von Schilddrüsenknoten, den Zeitpunkt der Aufnahme, das Aufnahmeverhalten, durch die Anzahl der Adenome und durch die Erfahrung der Untersucher beeinflusst, so dass je nach Patientenkollektiv und Untersucher unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten sind. Hinzu kommt, dass schlechte Ergebnisse nicht immer publiziert werden („publication bias“), (Gotthardt, M. et al., 2004).

In der Literatur beschreiben Moka et al. und Altenvoerde et al., dass die iterativ rekonstruierte SPECT gegenüber dem konventionellen Rekonstruktionsverfahren einen diagnostischen Zugewinn erbringt, da weniger Artefakte produziert werden, die die Beurteilung der Bilder einschränken können (Moka, D. et al., 2000/01; Altenvoerde, A. et al., 2004). In dieser Studie konnte kein diagnostischer Zugewinn der iterativen SPECT nachgewiesen werden. Mit dem iterativen Verfahren wurden zwar die meisten Adenome richtig erkannt, dies jedoch mit einem nicht-signifikanten Unterschied zur gefilterten Rückprojektion.

Sowohl die planare Szintigrafie als auch die iterative SPECT und die SPECT mit gefilterter Rückprojektion erreichen in dieser Studie nicht annähernd so gute Ergebnisse wie sie in der Literatur dargestellt werden. Möglicherweise beruht dies auf mangelnde Erfahrung der Untersucher. Eine Studie, die die Ergebnisse der Beurteilung durch einen erfahrenen Nuklearmediziner im Vergleich mit weniger erfahrenen Ärzten bei hoher Patientenzahl vergleicht, wäre zur Verifizierung des Ergebnisses erforderlich.

Literaturverzeichnis

1. Altenvoerde A, Sahlmann CO, Altenvoerde G, Lehmann K, Meller J: Diagnostischer Zugewinn durch iterativ rekonstruierte SPECT bei der Nebenschilddrüsen-Szintigraphy mit Tc-99m-MIBI. NUKLEARMEDIZIN Vol2 A140, P86 (2004)

2. Bénard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois MF, Bisson G : Rapid washout of technetium-99m-mibi from a large parathyroid adenoma. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 36: 241 – 43 (1995)

3. Billotey C, Aurengo A, Najean Y, Sarfati E, Moretti JL, Toubert ME, Rain JD: Identifying Abnormal Parathyroid Glands in the Thyroid Uptake Area Using Technetium-99m-Sestamibi and Factor Analysis of Dynamic Structures. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 35:1631-36 (1994)

4. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, Duet M, Mündler O, Toubert ME, Rain JD, Najean Y : Advantages of SPECT in Technetium-99m-Sestamibi Parathyroid Scintigraphy. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 37:1773-78 (1996)

5. Blocklet D, Marin P, Schoutens A, Verhas M, Hooghe L, Kinnaert P: Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of techentium-99m mibi: comparison of different techniques including factor analysis of dynamic structures. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 24: 46-51 (1997)

6. Caixàs A, Bernà L, Hernández A, Tébar FJ, Madariaga P, Vegazo O, Bittini AL, Moreno B, Faure E, Abós D, Piera J, Rodríguez M, Farrerons J, Puig-Domingo M: Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of techetium 99m-sestamibi scintigraphy in hyperparathyroidism. SURGERY 121:535-41 (1997)

7. Burke GJ, Wei JP, Binet EF: Parathyroid Scintigraphy with Iodine-123 and 99mTc-Sestamibi: Imaging Findings. AJR 161:1265-68 (1993)

8. Casara D, Rubello D, Piotto A, Pelizzo MR: 99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroid surgery planned on the basis of a preoperative combined 99mTc-pertechnetate/99mTc-MIBI and ultrasound imaging protocol. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 27:1300-04 (2000)

9. Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM, Gann DS: Comparison of parathyroid imaging with technetium 99m pertechnetate/sestamibi subtraction, a double phase technetium 99m sestamibi and technetium 99m sestamibi SPECT. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 38:834-839 (1997)

10. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R: Prospective evaluation of delayed technetium 99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. SURGERY 131: 149-57 (2002)

11. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O´Doherty MJ, Collings REC: Technetium-99m-sestamibi: a new agent for parathyroid imaging. NUCLEAR MEDICINE COMMUNITY 10:791-794 (1989)

12. Coakley AJ: Symposium on Parathyroid Localization. NUCLEAR MEDICINE COMMUNICATIONS 24: 111-13 (2003)

13. Delorme S, Hoffner S: Diagnostik des Hyperparathyreoidismus. RADIOLOGIE 43:275-83 (2003)

14. Fadgyas SM: Vergleich der Emissionscomputertomographie (ECT): Gefilterte Rückprojektion versus dreidimensional iterativen Algorithmus. Dissertation, Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen (1999)

15. Ferlin G, Borsato N, Camerani M et al.: New perspectives in localising enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE; 24: 438 – 441 (1983)

16. Földes I, Lévay A, Stotz G: Comparative scanning of thyroid nodules with technetium-99m pertechnetate and techentium-99m methoxyisobutylisonitrile (1993)

17. Fröberg AC, Valkema R, Bonjer HJ, Krenning EP: 99mTc-tetrofosmin or 99m-Tc-sestamibi for double-phase parathyroid scintigraphy? EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING Vol.30 No 2 (2002)

18. Geatti O: Parathyroid scintigraphy. QUARTERLY JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE; 43; 3; 207-216 (1999)

19. Goretzki PE, Simon D, Lammers B: Hals und Schilddrüse. In: Berchtold R (Hrsg.): CHIRURGIE 549 – 572 (2006)

20. Gotthardt M, Lohmann B, Behr TM, Bauhofer A: Clinical Value of Parathyroid Scintigraphy wit Technetium-99mMIBI: Discrepancies in Clinical Data and a Systematic Metaanalysis of the Literature. WORLD JOURNAL OF SURGERY 28, 100-107 (2004)

21. Greenspan BS, Brown ML, Dillehay GL, McBiles M, Sandler MP, Seabold JE, Sisson JC: Procedure Guidline for Parathyroid Scintigraphy: JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 39:1111-14 (1998)

22. Hallfeldt KKJ, Trupka A, Gallwas J, Schmidbauer S: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy and intraoperative parathyroid hormone monitoring. SURGICAL ENDOSCOPY 16:1759-63 (2002)

23. Harten HU, Nägerl H, Schulte HD: STATISTIK FÜR MEDIZINER (1992)

24. Hewin DF, Brammar TJ, Kabala J, Fardnon JR: Role of preoperative localization in the management of primary hyperparathyroidism. BRITISH JOURNAL OF SURGERY; 84 1377-1380 (1997)

25. Joseph K, Welcke U, Höffken H, Koppelberg T, Rothmund M: Szintigraphische Darstellung von Adenomen der Nebenschilddrüse mit 99mTc-Sestamibi in einem Strumaendemiegebiet. NUKLEARMEDIZIN 33:93-98 (1994)

26. Krausz Y, Lebensart PD, Klein M, Weininger J, Blachar A, Chisin R, Shiloni E: Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas in Patients with Concomitant Thyroid Nodular Disease. WOLRD JOURNAL OF SURGERY 24, 1573-78 (2000)

27. Krausz Y, Shiloni E, Bocher M, Agranovicz S, Manos B, Chisin R: Diagnostic Dilemmas in Parathyroid Scintigraphy. CLINICAL NUCLEAR MEDICINE Vol 26 Nr 12 pp 997-1001 (2001)

28. Leslie WD, Sc M, Riese KT, Dupont JO, Peterdy AE: Parathyroid adenomas without sestamibi retention. CLINICAL NUCLEAR MEDICINE; Vol 20, Number 8, pp 699 – 702 (1995)

29. Lumachi F, Ermani M, Basso S, Zucchetta P, Borsato N, Favia G: Localization of parathyroid tumours in the minimally invasive era: which technique should be chosen? Population-based analysis of 253 patients undergoing parathyroidectomy and factors affecting parathyroid gland dectection. ENDOCRINE-RELATED CANCER 8:63-69 (2001)

30. Mekel M, Mahajna A, Ish-Shalom S, Barak M, Segal E, Abu Salih A, Bishara B, Shen-or Z, Krausz M: Minimally Invasive Surgery for Treatment of Hyperparathyroidism. IMAJ Vol7:323-27 (2005)

31. Melton GB, Somervell H, Friedman KP, Zeiger MA, Civelek AC: Interpretation of 99mTc-Sestamibi parathyroid SPECT scan is improved when read by the surgeon and nuclear medicine physician together. NUCLEAR MEDICINE COMMUNICATIONS 26:633-38 (2005)

32. Miccoli P, Barellini L, Monchik JM, Rago R, Berti PF: Ranodmized clinical trial comparing regional and general anaesthesia in minimally invasive video-assisted parathyroidectomy. BRITISH JOURNAL OF SURGERY 92:814-18 (2005)

33. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh QY, Clark OH: Does Intraoperative Quick Parathyroid Hormone Assay Improve the Results of Parathyroidectomy? WORLD JOURNAL OF SURGERY 26:926-30 (2002)

34. Moka D, Voth E, Larena-Avellaneda A, Schicha H: 99mTc-MIBI-SPECT for the Location of Small Parathyroid Adenoma. NUKLEARMEDIZIN 36:240-4 (1997)

35. Moka D, Eschener W, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H: Iterative reconstruction: an improvement of technetium-99m MIBI SPET for the detection of parathyroid andenomas? 27:485-89 (2000/05)

36. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H: Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas Using 99mTc-MIBI Scintigraphy. AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE Vol 108: 733-36 (2000/06)

37. Moka D, Voth W, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H: Technetium 99m-MIBI-SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. SURGERY 128:29-35 (2000/03)

38. Monchik JM, Barellini L, Langer P, Kahya A: Minimally invasive parathyroid surgery in 103 patients with local/regional anesthesia, without exclusion criteria. SURGERY 131:502-8 (2002)

39. Moore FD jr, Mannting F, Tanasijevic M: Intrinsic limitations to unilateral parathyroid exploration. ANNALS OF SURGERY; 230:382-388 (1999)

40. Neumann DR, Esselstyn CB, Go RT, et al.: Comparison of double-phase 99mTc-sestamibi with 123I-99mTc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. AM J ROENTGENOLOGY 169:1671-1674 (1997)

41. Normann E, Rootswelt K, Solheim D, Sodal G: Use of 131I-Toluidine blue in radionuclide imaging of enlarged parathyroid glands. ANNALES CHIRURGIAE ET GYNAECOLOGIAE; 65; 4; 249-252 (1976)

42. O`Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins RE, Coakley AJ: Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization und tissue uptake studies. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 33:313 (1992)

43. O´Doherty MJ, Kettle AG: Parathyroid imaging: preoperative localization. NUCLEAR MEDICINE COMMUNICATIONS 24:125-31 (2003)

44. Perez-Monte JE, Brown ML, Shah AN, Ranger N, Watson CG, Carty SE, Clarke MR: Parathyroid Adenomas: Accurate Detection and Localization with Tc-99m Sestamibi SPECT. RADIOLOGY 201:85-91 (1996)

45. Potchen EJ, Dealy JB: Selective Isotopic Labeling of the Parathyroid Gland. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 4:203 (1963)

46. Prager G, Czerny C, Kurtaran A, Passler Ch, Scheuba Ch, Niederle B: Der Stellenwert präoperativer Lokalisationsmethoden beim primären Hyperparathyreoidismus. CHIRURG 70:1082-1088 (1999)

47. Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey RB, Lane MJ, Desser T, McDougall IR, Weigel RJ: Parathyroid localization with high-resolution ultrasonography and technetium Tc 99m sestamibi. ARCHIEVES OF SURGERY 134 824-830 (1999)

48. Rothmund M, Wagner M, Pluntke K: Reoperationen bei persistierendem oder rezidivierendem Hyperparathyreoidismus. DER CHIRURG 70:1113-22 (1999)

49. Sandrock D, Merino MJ, Norton JA, Neumann RD: Ultrastructural histology correlates of thallium-201/technetium-99m parathyroid subtraction scintigraphy. JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 34: 24-29 (1993)

50. Schommartz B, Cupisti K, Antke C, Schmidt D, Knoefel WT, Müller HW: Localisation of parathyroid glands using planar 99mTc-sestamibi scintigraphy. NUKLEARMEDIZIN 45: 115 – 21 (2006)

51. Scherr M: Vergleich der dynamischen MR-Mammographie mit der Sestamibi-Mammaszintigraphie bei mammographisch unklaren Mammaläsionen. Dissertation, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München (2004)

52. Shabtai M, Ben-Haim M, Muntz Y, Vered Y, Rosin D, Kuriansky J, Zmora O, Olchovski D, Ayalon A, Zwas ST: 140 consecutive cases of minimally invasive, radio-guided parathyroidectomy. SURGICAL ENDOSCOPY 17:688-91 (2003)

53. SNM, http://interactive.snm.org/index.cfm?PageID=1107&RPID=10, Zeitpunkt des Abrufs: 20.07.06

54. Slater A, Gleeson FV: Increased Sensitivity and Confidence of SPECT Over Planar Imaging in Dual-Phase Sestamibi for Parathyroid Adenoma Detection. CLINICAL NUCLEAR MEDICINE Vol30 No1 1-3 (2005)

55. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C et al. : Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double phase study). JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 1992; 33: 1801- 7

56. Takei H, Lino Y, Endo K, Horiguchi J, Maemura M, Koibuchi Y, Horii Y, Yokoe T, Ishida T, Oyama T, Morishita Y: The efficacy of technetium-99m-MIBI scan and intraoperative metylene blue staining for the localization of abnormal parathyroid glands. SURGERY TODAY 29 307-312 (1999)

57. Thompson GB, Mullan BP, Grant CS, Gorman CA, von Heerden JA, O´Connor MK, Goellner JR, Ilstrup DM: Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: an initial institutional experience. SURGERY 116:966-973 (1994)

58. Torregrosa J V, Palomar M R, Pons F, Sabater L, Gilabert R, Llovera J, Fernandez-Cruz L: Has double-phase MIBI scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism? NEPHROLOGY, DIALYSIS, TRANSPLANTATION; 13 Suppl 3; 37-40 (1998)

59. Trupka A, Hallfeldt K, Horn K, Gärtner R, Landgraf R: Intraoperatives Monitoring des intakten Parathormons in der Chirurgie des primären Hyperparathyreoidismus mit einem neum Schnelltest. DER CHIRURG 72:578-83 (2001)

60. Walgenbach S, Dutkowski P, Andreas J, Görges R, Bockisch A, Junginger T: 99m-Tc-MIBI-Szintigraphie vor Eingriffen wegen Hyperparathyreoidismus? ZENTRALBLATT FÜR CHIRURGIE 124: 214-219 (1999)

61. Weiss M, Beneke F, Schmid R, Dresel S, Hahn K: Kann durch den zusätzlichen Einsatz der SPECT-Technik die diagnostische Aussage der präoperativen Tc-99m-MIBI-Szintigraphie beim primären Hyperparathyreoidismus verbessert werden? MEDIZINISCHE KLINIK 97:389-95, Nr 7 (2002)

Anhang

χ^2-Test

Nullhypothese: kein Unterschied, gleiche Grundgesamtheit
P = Wahrscheinlicheit der Nullhypothese bei zweiseitigem Test
P^* = Wahrscheinlicheit der Nullhypothese bei einseitigem Test
Einteilung der Meßwerte in m Klassen (Laufzahl j)
k_j = Anzahl der Meßwerte in Klasse j
E_j = Erwartungswerte der k_j
Randbedingung: $E_j \geq 5$

Prüfgröße: $\chi^2 = \sum_{j=1}^{m} \frac{(k_j - E_j)^2}{E_j}$

Parameter: Anzahl df der Freiheitsgrade
Für Sonderfälle gibt es spezielle Formeln zur Berechnung der Prüfgröße

	Wahrscheinlichkeit P der Nullhypothese (zweiseitig)					
df	10%	5%	2,5%	1%	0,5%	0,1%
1	2,71	3,85	5,03	6,64	7,88	10,83
2	4,61	6,00	7,38	9,22	10,60	13,82
3	6,26	7,82	9,35	11,35	12,84	16,27
4	7,78	9,49	11,15	13,28	14,87	18,47
5	9,24	11,08	12,84	16,09	16,67	20,52
6	10,65	12,60	14,45	16,82	18,48	22,46
7	12,02	14,07	16,02	18,48	20,28	24,33
8	13,37	15,51	17,54	20,10	21,96	26,13
9	14,69	16,92	19,03	21,67	23,59	27,88
10	15,99	18,31	20,49	23,21	25,19	29,59
11	17,28	19,68	21,93	24,73	26,75	31,27
12	18,55	21,03	23,34	26,22	28,30	32,91
13	19,82	22,37	24,74	27,69	29,82	34,52
14	21,07	23,69	26,12	29,15	31,32	36,13
15	22,31	25,00	27,49	30,58	32,81	37,70
16	23,55	26,30	28,85	32,00	34,27	39,26
17	24,77	27,59	30,20	33,41	35,72	40,79
18	25,99	28,87	31,53	34,81	37,16	42,32
19	27,21	30,15	32,86	36,20	38,59	43,82
20	28,42	31,42	34,17	37,57	40,00	45,32
21	29,62	32,68	35,48	38,94	41,41	46,80
22	30,82	33,93	36,79	40,29	42,80	48,27
23	32,01	35,18	38,08	41,64	44,19	49,73
24	33,20	36,42	39,37	42,98	45,56	51,18
25	34,39	37,66	40,65	44,32	46,93	52,62
26	35,57	38,89	41,93	45,65	48,29	54,06
27	36,75	40,12	43,20	46,97	49,65	55,48
28	37,92	41,34	44,47	48,28	51,00	56,90
29	39,09	42,56	45,73	49,59	52,34	58,31
30	40,26	43,78	46,98	50,90	53,68	59,71
40	51,81	55,76	59,35	63,70	66,77	72,41
50	63,17	67,51	71,43	76,16	79,49	86,67
60	74,40	79,09	83,30	88,38	91,96	99,61
	5%	2,5%	1,25%	0,5%	0,25%	0,05%
	Wahrscheinlichkeit P^* der Nullhypothese (einseitig)					

Näherungsrechnung für $df > 30$ mit Hilfe des Fehlerintegrals $F(z)$:
$z = \sqrt{2df - 1} - \sqrt{2\chi^2}$ und $P \approx F(z)$

Tab. A: χ^2-Test
Quelle: Harten, H.U. et al. (1992), S. 141

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Thorsten Spintzik
Anschrift:	Am Bildstock 19 36100 Petersberg
Geburtsdatum:	16. April 1980
Geburtsort:	Hanau
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Ausbildung

1986 - 1990	Grundschule II, Erlensee
1990 - 1995	Karl-Rehbein-Gymnasium, Hanau
1995 - 1999	Wolfgang-Ernst-Gymnasium mit Abschluss Abitur, Büdingen
1999 - 2000	Zivildienst, Deutsches Rotes Kreuz, Hanau
2000 - 2006	Studium der Humanmedizin, Philipps-Universität, Marburg
ab 2007	Assistenzarzt, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Klinikum Fulda

Famulaturen

2003	Unfall-, Wiederherstellungs- u. Handchirurgie, Uni-Klinikum, Marburg
2003	Innere Medizin, Klinikum Stadt Hanau, Hanau
2004	Neurologie, Klinikum Stadt Hanau, Hanau
2005	HNO, Praxis Dr. Horváth, Marburg

Praktisches Jahr

1. Tertial	Innere Medizin, Klinikum Fulda, Fulda
2. Tertial	Chirurgie, Klinikum Fulda, Fulda
3. Tertial	HNO, Klinikum Fulda, Fulda

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg

Alfke, Arnold, Aumüller, Austermann, Barth, Bartsch, Basler, Bauhofer, Baum, Behr, Berger, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Doss, Engenhart-Cabillic, Geldner, Giese, Gotthardt, Gotzen, Grimm, Griss, Gudermann, Happle, Hasilik, A.Hellinger, Herzum, Hesse, Höffken, Hofmann, Hoyer, Joseph, Kern, Klenk, Klose, Krieg, Kretschmer, Kroll, Kuhn, Lennartz, Lippert, Lorenz, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Nies, Niessing, Oertel, Remschmidt, Rothmund, Schäfer, Schüffel, Schnabel, Schulz, Schmidt, Seitz, Seyberth, Sitter, Steiniger, Stiletto, Sundermeyer, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Wulf, Zielke

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. M. Gotthardt für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung, wissenschaftliche Betreuung und konstruktive Kritik bedanken.

Ich danke Prof. Dr. Th. M. Behr für das Ermöglichen der Studiendurchführung in seiner Abteilung.

Dr. A. Pfestroff und J. Göcke danke ich für die Auswertung der Szintigrafien und die Hilfe bei fachlichen Fragen.

Ich danke Dr. T. Schurrat für die unermüdliche Unterstützung bei dem Umgang mit der Software.

Des Weiteren danke ich Dr. E. Karakas für die Beantwortung chirurgischer Fragen.

Ich danke besonders M.-S. Harhoff für die Überlassung von Patientendaten.

Insbesondere meiner Mutter bin ich zu Dank verpflichtet. Durch ihre Unterstützung hat sie mir das Studium überhaupt erst möglich gemacht.

Vor allem danke ich M. Smerlinski und H. Witzel für das Korrekturlesen und für die konstruktive Kritik.

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Vergleich der iterativen Rekonstruktion mit der gefilterten Rückprojektion bei SPECT Aufnahmen von Nebenschilddrüsenadenomen mit 99mTc-MIBI“

im Medizinischem Zentrum für Radiologie (Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. K. J. Klose) mit Unterstützung durch Prof. Dr. M. Gotthardt ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 31.10.08