

OPTIMIERUNG DER SCHILDDRÜSENVOLUMENMESSUNG  
MITTELS GESTITCHTER 3D-ULTRASCHALLDATEN  
BEI PATIENTEN MIT THYREOIDALEN  
PARENCHYMVERÄNDERUNGEN

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Sophie-Luise Ullrich  
geboren am 07.08.1997 in Jena**

## **Gutachter**

- 1. PD Dr. med. Philipp Seifert, Jena**
- 2. PD Dr. med. Ulf Schnetzke, Jena**
- 3. PD Dr. med. Verena Ruhlmann, Essen**

**Datum des Staatsexamens: 31.05.2023**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Aufbau und Funktion der Schilddrüse .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Ursachen für Parenchymveränderungen der Schilddrüse.....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Prävalenz parenchymatöser Veränderungen der Schilddrüse.....	4
1.2.2 Vergrößerung des Gesamtorgans – die Struma .....	5
1.2.3 Läsionale Parenchymveränderungen.....	8
<b>1.3 Bildgebende Diagnostik der Schilddrüse .....</b>	<b>9</b>
1.3.1 Ultraschalldiagnostik .....	10
1.3.1.1 Technische Grundlagen.....	10
1.3.1.2 2D-Ultraschall .....	12
1.3.1.3 3D-Ultraschall .....	13
1.3.1.4 Darstellung vergrößerter Schilddrüsen .....	15
1.3.2 PET/CT.....	17
<b>1.4 Methoden zur Volumenbestimmung .....</b>	<b>17</b>
1.4.1 Vereinfachtes Ellipsoidmodell .....	17
1.4.2 Volumenbestimmung durch schichtweise Multikonturanalyse von 3D-Datensätzen .....	18
<b>2 Zielsetzung.....</b>	<b>19</b>
<b>3 Methoden .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv und Ethik .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Bildgebungsverfahren .....</b>	<b>21</b>
3.2.1 Konventioneller 2D-Ultraschall .....	21
3.2.2 3D-Ultraschall.....	22
3.2.2.1 Sensornavigierter 3D-Ultraschall .....	22
3.2.2.2 Mechanisch geschwenkter 3D-Ultraschall.....	24
3.2.2.3 Softwarebasierte Datenverarbeitung .....	26
3.2.3 PET/CT.....	32
<b>3.3 Volumenberechnung.....</b>	<b>34</b>
3.3.1 Vereinfachtes Ellipsoidmodell .....	34
3.3.2 Schichtweise Multikonturanalyse .....	35
<b>3.4 Statistik .....</b>	<b>37</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
<b>4.1 Charakteristika der Patienten.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2 Determination des Referenzstandards.....</b>	<b>40</b>
4.2.1 Korrelationsanalysen.....	42

4.2.2	Übereinstimmungsanalysen .....	42
<b>4.3</b>	<b>Konventioneller 2D-Ultraschall .....</b>	<b>43</b>
4.3.1	Korrelationsanalysen.....	44
4.3.2	Übereinstimmungsanalysen .....	46
4.3.3	Abhängigkeit der Genauigkeit der Messergebnisse vom Schilddrüsenvolumen .....	47
<b>4.4</b>	<b>3D-Ultraschall .....</b>	<b>48</b>
4.4.1	Stitching.....	48
4.4.1.1	Datenakquisition .....	48
4.4.1.2	Prozessevaluation .....	49
4.4.2	Auswertung der Messwerte .....	50
4.4.2.1	Sensornavigierter 3D-Ultraschall .....	50
4.4.2.2	Mechanisch geschwenkter 3D-Ultraschall.....	53
<b>4.5</b>	<b>Vergleich der Bildgebungsverfahren .....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i> .....</b>	<b>59</b>
<b>5.1</b>	<b>Methodik.....</b>	<b>59</b>
5.1.1	Referenzstandard <sup>124</sup> I-PET/CT .....	59
5.1.2	3D-Ultraschall.....	62
5.1.3	Zeitaufwand.....	71
5.1.4	Statistische Unterteilung der Schilddrüsenvolumina </> 25 ml .....	73
<b>5.2</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>73</b>
5.2.1	Konventioneller 2D-Ultraschall .....	74
5.2.2	3D-Ultraschall.....	79
<b>5.3</b>	<b>Limitationen des Studiendesigns .....</b>	<b>83</b>
<b>5.4</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b><i>Schlussfolgerungen</i>.....</b>	<b>86</b>
	<b><i>Literaturverzeichnis</i> .....</b>	<b>VI</b>
	<b><i>Anhang</i> .....</b>	<b>XV</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>XV</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>XVI</b>
	<b>Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>XVII</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>XVIII</b>



## Abkürzungsverzeichnis

$^{124}\text{I}$	Jod-124
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Technetium-99m
$\pi$	Pi
$\lambda$	Wellenlänge
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
3DmsUS	mechanisch geschwenkter 3D-Ultraschall
3DsnUS	sensornavigierter 3D-Ultraschall
3D-US	dreidimensionaler Ultraschall
Abb.	Abbildung
B-Mode	engl.: Brightness Mode
c	Schallgeschwindigkeit
cc	craniocaudal
CHI	engl.: Contrast Harmonic Imaging
cm	Zentimeter
ConUS	konventioneller (2D) Ultraschall
CT	Computertomographie
DICOM	engl.: Digital Imaging and Communications in Medicine
EFOV	engl.: Extended Field of View
EM	Ellipsoidmodell
f	Korrekturfaktor
$f$	Frequenz
FOV	engl.: Field of View
FS	Forschungssoftware
g	Gramm
GE	engl.: General Electric
IQR	Interquartilabstand
KI	Konfidenzintervall
KI	künstliche Intelligenz
KS	klinische Software
IdCT	Low-Dose-Computertomographie
LoA	engl.: Limits of Agreement
MBq	Megabecquerel

MHz	Megahertz
MK	manuelle Konturierung
ml	Milliliter
ml	mediolateral
MRT	Magnetresonanztomographie
MVA	multiplanare Volumenapproximation
MW	Mittelwert
Med	Median
mSv	Millisievert
OCT	Optische Kohärenztomographie
PACS	engl.: Picture Archiving and Communication System
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PSF	Punktspreizfunktion
r	Korrelationskoeffizient
R <sup>2</sup>	Determinationskoeffizient
RIT	Radioiodtherapie
ROI	engl.: Regions of Interest
SD	Standardabweichung
SDL	Schilddrüsenlappen
SOP	engl.: Standard Operating Procedure
SPECT	engl.: Single Photon Emission Computed Tomography
SRI-HD	engl.: High-Definition Speckle Reduction Imaging
Tab.	Tabelle
TIRADS	engl.: Thyroid Imaging Reporting and Data System
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
US	Ultraschall
V	Volumen
vd	ventrodorsal
VOI	engl.: Volume of Interest

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Etwa ein Drittel der deutschen Bevölkerung weist im Zuge sonographischer Untersuchungen des Halses Parenchymveränderungen der Schilddrüse auf. Mit der Häufigkeit solcher Veränderungen gewinnt die Diagnostik an Relevanz. Etablierter Standard der Schilddrüsendiagnostik ist die sonographische Untersuchung zur Beurteilung des Schilddrüsenparenchyms und zur Bestimmung des Schilddrüsenvolumens. Das Schilddrüsenvolumen ist für einige diagnostische und therapeutische Aspekte entscheidend, zunächst als Teil der Primärdiagnostik zur Beurteilung des Ausmaßes sowie der Dynamik bestimmter Pathologien. Damit einhergehend kommt dem Schilddrüsenvolumen im Falle einer Vergrößerung eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung und -planung zu, sowohl bei der Radioiodtherapie als auch bei der Planung einer operativen Sanierung sowie bei der Beurteilung von Therapieverlauf und -erfolg. Bei einer Vergrößerung und damit häufig einhergehenden Verformung der Schilddrüse führen der konventionelle Ultraschall und die Volumenbestimmung mittels Ellipsoidmodell zu ungenauen Messungen, weshalb die Entwicklung neuer Methoden mit exakteren Ergebnissen notwendig ist.

**Fragestellung und Ziele:** Ziel dieser Studie war es, einen zuvor an Phantomen erprobten Ansatz zur Erstellung von dreidimensionalen Ultraschall-Datensätzen (3D-US) mit erweitertem Sichtfeld (Extended Field of View; EFOV) und der anhand dieser Datensätze durchgeführten Bestimmung des Schilddrüsenvolumens an einem klinischen Patientenkollektiv anzuwenden. Es galt, die Genauigkeit dieser Verfahrensweise im direkten Vergleich zu dem im klinischen Alltag verwendeten Standardverfahren anhand eines Referenzstandards auszuwerten. Dabei wurde sowohl die Frage der Umsetzbarkeit als auch der Präzision und des Nutzens bei Patienten mit thyreoidalen Parenchymveränderungen evaluiert.

**Methodik:** Bei 31 konsekutiven Patienten wurde im Zeitraum von April 2015 bis November 2016 ein zweidimensionaler (2D) konventioneller Ultraschall (ConUS) und zwei verschiedene 3D-US-Verfahren (sensornavigiert: 3DsnUS; mechanisch geschwenkt: 3DmsUS) durchgeführt. Im Zuge anderer Studien wurde zudem eine <sup>124</sup>I-PET/CT (Positronenemissionstomographie/Computertomographie) vorgenommen. Anhand der ConUS-Bilder wurde das Schilddrüsenvolumen mittels des klinischen Standardverfahrens, d. h. des vereinfachten Ellipsoidmodells (EM), bestimmt. Separat akquirierte 3D-US-Bilder des jeweils rechten und linken Schilddrüsenlappens (SDL) wurden softwarebasiert manuell zu einem Datensatz zusammengefügt. Diese als

Stitching bezeichnete Methode wurde in ihrer Anwendbarkeit erprobt und evaluiert. Die mithilfe des Stitchings erzeugten 3D-US-EFOV-Datensätze ermöglichten anschließend die Bestimmung des Volumens der Schilddrüse als Ganzes unter Anwendung eines schichtweisen Multikonturverfahrens (MK). Den Referenzstandard bildeten die mittels MK-Verfahren bestimmten Schilddrüsenvolumina der <sup>124</sup>I-PET/CT. Als Vergleichsgrundlage für die Beurteilung des EM-Verfahrens im ConUS wurden die Datensätze aus der Computertomographie (CT) zusätzlich anhand des EM-Verfahrens ausgewertet. Anschließend wurden die verschiedenen US-Verfahren (ConUS, 3DsnUS und 3DmsUS) sowie die beiden Berechnungsmethoden des Schilddrüsenvolumens (EM und MK) hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit ausgewertet und miteinander verglichen.

**Ergebnisse:** Die 3Dsn- und 3DmsUS-Bilder beider SDL konnten in allen Fällen zu einem 3D-US-EFOV-Datensatz zusammengefügt werden. Weiterhin war anhand dieses Datensatzes die Bestimmung des Schilddrüsenvolumens als Ganzes mittels MK-Verfahren präzise möglich. Die 3D-US- und das MK-Verfahren waren der EM-Methode im ConUS überlegen. Dies zeigten sowohl die berechneten Korrelationskoeffizienten [ $r(3Dsn) = 0,988$ ,  $r(3Dms) = 0,978$  vs.  $r(ConUS) = 0,892$ ] als auch die Bland-Altman-Plots [Mittelwert absoluter Volumendifferenzen  $D(3Dsn, 3Dms) = -3,74$  ml,  $0,62$  ml vs.  $D(ConUS) = -10,50$  ml]. Die relativen Volumendifferenzen der 3D-US-Verfahren waren in Bezug auf den Referenzstandard ebenfalls geringer als die des ConUS [ $D(3Dsn, 3Dms) = -9,92$  %,  $-0,49$  % vs.  $D(ConUS) = -24,06$  %]. Es zeigte sich bei keinem der US-Verfahren ein signifikanter Unterschied bezüglich der Präzision bei Schilddrüsen  $</> 25$  ml. Der kumulative Zeitaufwand für die Akquisition und Auswertung der neuen US-Verfahren (3DsnUS und 3DmsUS) betrug 74 bis 90 Minuten.

**Schlussfolgerung:** Der konventionelle US weist Limitationen bei der Bestimmung des Schilddrüsenvolumens auf, die durch die Anwendung des 3D-US überwunden werden können. Die mithilfe des Stitchings erstellten 3D-US-EFOV-Datensätze ermöglichen durch Anwendung des MK-Verfahrens die präzise Volumenbestimmung der Schilddrüse als Ganzes. Dies gilt auch beim Vorliegen thyreoidaler Parenchymveränderungen, damit einhergehender Verformungen der Schilddrüse sowie bei Organvergrößerungen. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit der sekundären Bildfusion der 3D-US-Datensätze. Limitationen für den klinischen Alltag zeigen sich in der technischen Umsetzung sowie hinsichtlich des Zeitaufwandes.

# 1 Einleitung

Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Optimierung der klinischen Schilddrüsendiagnostik hinsichtlich der Bestimmung des Schilddrüsenvolumens, insbesondere bei Patienten mit thyreoidalen Parenchymveränderungen. Das Schilddrüsenvolumen gilt als wichtige Voraussetzung bei einigen diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen. Um die Relevanz dieser Thematik zu verdeutlichen, soll zunächst auf die Epidemiologie parenchymatöser Veränderungen sowie auf ausgewählte Pathologien der Schilddrüse eingegangen werden. Weiterhin werden die bisherigen und neu untersuchten Bildgebungsverfahren sowie die Möglichkeiten der Berechnung des Schilddrüsenvolumens als theoretische Grundlagen der Arbeit beschrieben. Im Interesse einer bestmöglich darzustellenden Morphologie des Organs in der Bildgebung gibt der folgende Abschnitt zunächst einen Überblick über Lage und Anatomie der Schilddrüse.

## 1.1 Aufbau und Funktion der Schilddrüse

Die Glandula thyroidea ist als endokrine Drüse in der Regio colli anterior an der Vorder- und den Seitenflächen der Trachea lokalisiert. Der Isthmus befindet sich etwa auf Höhe des zweiten bis dritten Trachealknorpels. Die beiden Schilddrüsenlappen (SDL) erstrecken sich nach kranial bis zum Unterrand des Kehlkopfes und nach kaudal bis auf die Höhe der oberen Thoraxapertur. Es besteht eine Lagebeziehung zu Trachea, Ösophagus und Gefäßnervenstrang des Halses (Aumüller et al. 2014).

Anatomisch gliedert sich die Schilddrüse in einen Lobus dexter et sinister, welche durch den Isthmus verbunden sind. Ausgehend vom Isthmus kann ein Lobus pyramidalis vorhanden sein (Prinz 2012). Dieser findet sich bei etwa 44,6 % der Menschen als embryonales Relikt des Ductus thyreoglossus wieder (Kim et al. 2013). Bei Erwachsenen weist die Schilddrüse ein physiologisches Volumen von < 18 ml bei Frauen und von < 25 ml bei Männern auf (Gutekunst et al. 1988).

Umgeben wird die Glandula thyroidea von der äußeren Capsula fibrosa. Diese setzt sich nach innen als bindegewebige Organkapsel fort und bildet innerhalb der Drüse bindegewebige Septen, die das Schilddrüsenparenchym in kleinere Lobuli unterteilen. Diese wiederum setzen sich mikroskopisch aus den Schilddrüsenfollikeln zusammen. Zwischen den beiden Kapseln befinden sich mit der Arteria thyroidea superior et

inferior die versorgenden Blutgefäße der Schilddrüse. Der venöse Abfluss erfolgt über den Plexus threoideus impar (Aumüller et al. 2014).

Als endokrine Drüse hat die Schilddrüse eine Hormonspeicher- und -steuerfunktion. Produziert werden Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) in den Thyreozyten sowie Kalzitonin in den C-Zellen (Prinz 2012).

## 1.2 Ursachen für Parenchymveränderungen der Schilddrüse

Erkrankungen der Schilddrüse können hinsichtlich pathologischer Veränderungen der Morphologie einerseits und des Funktionszustandes der Schilddrüse andererseits unterschieden werden. Thema dieser Arbeit sind volumetrische Analysen bei Patienten mit thyreoidalen Parenchymveränderungen, weshalb im folgenden Abschnitt speziell auf Krankheitsbilder eingegangen wird, die mit Veränderungen der Morphologie einhergehen.

### 1.2.1 Prävalenz parenchymatöser Veränderungen der Schilddrüse

33,1 % der deutschen Bevölkerung weisen sonographische Auffälligkeiten der Schilddrüse in Form einer Struma und/oder Knoten auf. Eine Vergrößerung der Schilddrüse ohne Knoten kommt mit einer Häufigkeit von 9,7 % vor, 14,3 % weisen Knoten ohne eine Vergrößerung auf. Eine Struma nodosa findet sich in fast 10 % der Fälle. Zusätzlich nimmt die Häufigkeit morphologischer Auffälligkeiten bei beiden Geschlechtern mit dem Alter zu (Reiners et al. 2004). Eine aktuellere Studie untersuchte die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei älteren Bürger\*innen<sup>1</sup>. Hierbei wiesen 57 % der Patienten morphologische Auffälligkeiten auf (Verburg et al. 2017).

Diese vergleichsweise hohen Prävalenzen in Deutschland sind historisch durch einen Jodmangel begründet, welcher in verschiedenen Regionen Deutschlands bislang mit der Struma- und Knotenprävalenz korrelierte. Derzeit befindet sich Deutschland jedoch im Übergang von einem Jodmangelgebiet zu einer Region mit ausreichender Jodversorgung (Völzke und Thamm 2007). Trotz Jodprophylaxe traten in ehemaligen

---

<sup>1</sup> Hinweis: In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit im Folgenden das generische Maskulinum verwendet. Für diese und alle weiteren Bezeichnungen sind weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten dabei ausdrücklich mitgemeint (hier beispielhaft durch das Sternchen dargestellt), soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Jodmangelgebieten nicht diagnostizierte Strumen mit einer Häufigkeit von 35,9 % und Schilddrüsenknoten mit einer Häufigkeit von 20,2 % auf (Volzke et al. 2003).

Gegenwärtig zeigt sich eine negative Nettobilanz zwischen neu auftretenden und zurückgehenden Strumen und Knoten (Volzke et al. 2012, Khattak et al. 2016).

Auch außerhalb Deutschlands finden sich hohe Prävalenzen von Schilddrüsenknoten und der Struma nodosa (Russ et al. 2014). Insgesamt weisen mehr als 10 % der Weltbevölkerung Schilddrüsenveränderungen auf (Carle et al. 2014).

### 1.2.2 Vergrößerung des Gesamtorgans – die Struma

Als Beispiel einer Schilddrüsenerkrankung wird im Folgenden speziell auf die Struma eingegangen. Hierbei handelt es sich um einen häufigen Befund, dem aufgrund von oftmals damit einhergehenden Parenchymveränderungen eine große Relevanz zukommt. Die sonographische Bildgebung spielt sowohl in der Diagnostik als auch bei den therapeutischen Optionen eine wichtige Rolle (Hegedus et al. 2003).

#### *Ätiologie*

Der lateinische Begriff Struma bedeutet Drüenschwellung bzw. Geschwulst am Hals und bezeichnet eine Vergrößerung der Schilddrüse über das als normal definierte Volumen hinaus.

Die Größe der Schilddrüse kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, die sich in endogene Faktoren, Umweltfaktoren und genetische Faktoren einteilen lassen (Hegedus et al. 2003). Dazu zählen zum Beispiel Geschlecht, Alter, BMI, Nikotinabusus, alkoholbedingte Zirrhose, Nierenversagen, Parität, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Jodaufnahme, die Konzentration von TSH im Serum, die Behandlung mit Thyroxin oder radioaktivem Jod sowie strumigene Substanzen (zum Beispiel Thyreostatika, d. h. Methamizol und Carbimazol, sowie Thiocyanat, Sulfonamide, Jodid, Amiodaron und Lithium) (Sholosh und Borhani 2011, Knudsen et al. 2002). Die wichtigsten Determinanten des normalen Schilddrüsenvolumens sind in Gebieten ohne Jodmangel die fettfreie Körpermasse und die Körperoberfläche (Gomez et al. 2000).

Einer Vergrößerung der Schilddrüse können somit verschiedenste physiologische und pathologische Ursachen zugrunde liegen. Ein pathologisches Auftreten kann im Zusammenhang mit Euthyreose, Hypothyreose oder Hyperthyreose vorkommen.

Die endemische Struma ist die häufigste Form der Struma. Es handelt sich hierbei um eine euthyreote Variante. Diese ist ätiologisch hauptsächlich durch Jodmangel bedingt, welcher den wichtigsten Risikofaktor weltweit darstellt (Knudsen et al. 2002). Die WHO schätzt, dass zwischen 1993 und 2003 etwa 285 Mio. Schulkinder unter Jodmangelbedingungen lebten (Andersson et al. 2005). Neuere Studien bis 2012 gehen von 246 Mio. Kindern weltweit aus (Zimmermann und Andersson 2012). Die aktuelle Entwicklung zeigt eine Verdopplung der Länder mit adäquater Jodversorgung im Jahr 2020 (Zimmermann und Andersson 2021). In Deutschland erreichen dennoch aktuell ca. 44 % der Kinder nicht den mittleren geschätzten Bedarf an Jod (Hey und Thamm 2019).

Pathophysiologisch liegt einer Schilddrüsenvergrößerung eine durch den Jodmangel reaktiv hervorgerufene Hyperplasie und daraus folgende Hypertrophie der Thyreozyten zugrunde. Die Minderproduktion der Schilddrüsenhormone führt aufgrund des Feedbackmechanismus zu einer gesteigerten Produktion des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), welches das Wachstum der Schilddrüse anregt. Neben dem Jodmangel spielen auch die genetische Prädisposition und damit die Suszeptibilität und die somatischen Mutationen eine Rolle (Krohn et al. 2005).

### *Stadien und Klinik*

Klinisch wird die Struma in vier WHO-Stadien eingeteilt. In Stadium 0 ist keine Struma vorhanden; Stadium 1 bezeichnet eine tastbare, jedoch nicht sichtbare (1a) oder unter Reklination des Kopfes sichtbare Struma (1b), Stadium 2 eine sichtbare Vergrößerung ohne Reklination des Kopfes und Stadium 3 einen auch von hinten sichtbaren Befund verbunden mit lokalen Komplikationen (Prinz 2012).

Die Vergrößerung erfolgt anatomisch bedingt aufgrund des fehlenden Widerstandes der schwachen Halsmuskulatur, des subkutanen Gewebes und der Haut meist nach anterior. Neben der orthotopen Lage kann sich das vergrößerte Organ auch dystop nach sub- oder retrosternal ausbreiten. Des Weiteren unterscheidet man die diffuse von der nodulären und der multinodulären Struma (Can und Rehman 2021). Von den multinodulären Strumen weisen 10 bis 20 % eine substernale oder intrathorakale Ausdehnung auf (Hegedus 2001).

In Abhängigkeit der beschriebenen Lokalisationen sowie der Wachstumsdynamik ergeben sich klinisch hinweisgebende Symptome. Diese äußern sich, wenn vorhanden, meist durch Anzeichen der Kompression wichtiger umgebender Strukturen



des Halses. Dies können zum einen Symptome einer trachealen Kompression oder Deviation sein, die sich in Form von oberen Atemwegsobstruktionen, Stridor, Dyspnoe, gelegentlichem Husten, Enge- und Druckgefühl sowie Räusperzwang äußern. Eine oesophageale Kompression kann Symptome der Dysphagie zur Folge haben. Des Weiteren ist eine obere Einflusstauung durch Kompression der Gefäße sowie Heiserkeit aufgrund einer Läsion des Nervus laryngeus recurrens möglich. Ein beobachtetes langsames, progressives Wachstum, kosmetische Beschwerden oder Schmerzen sind weitere mögliche Symptome (Hegedus et al. 2003, Knobel 2016b).

### *Diagnostik und Therapie*

Neben der klinischen Untersuchung durch Inspektion und Palpation ist diagnostisch eine Laboruntersuchung zur Hormonanalyse sowie die Bildgebung in Form von Sonographie und Szintigraphie hinweisgebend. Bei ausgedehnten Befunden kann eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig sein. Weiterhin ist zur zytologischen Beurteilung bei Malignitätsverdacht vorhandener Knoten eine Feinnadelpunktion möglich. Die Bedeutung der Sonographie bei der Strumadiagnostik liegt im Nachweis der Schilddrüsenvergrößerung durch die Bestimmung des Volumens sowie der morphologischen Beurteilung. Beides ist sowohl im Zuge der Primärdiagnostik als auch hinsichtlich der Therapieplanung und der Beurteilung des Therapieverlaufs als relevant anzusehen (Fuhrer et al. 2012).

Es existieren verschiedene therapeutische Optionen. Liegt bei normaler Schilddrüsenfunktion und nicht vorhandener kosmetischer Beeinträchtigung ein asymptomatischer Befund vor, kann dieser unter klinischer Beobachtung unbehandelt bleiben (Knobel 2016a).

Eine weitere konservative Therapieoption ist die medikamentöse Behandlung der Struma. Hier besteht die Möglichkeit der Jodid-Gabe (Zimmermann 2009) sowie einer Jodid- und L-Thyroxin-Kombinationstherapie. Eine Volumenabnahme kann hierbei innerhalb von 12 bis 18 Monaten erreicht werden (Hegedus et al. 2003).

Bei großen, mehrknotigen Strumen mit lokalen Komplikationen oder bei Malignomverdacht kann eine Operation erfolgen. Unterschieden wird die Hemithyreoidektomie von der subtotalen, nahezu totalen und totalen Thyreoidektomie, außerdem existieren verschiedene OP-Verfahren und -Zugangswege. Die Indikationsstellung erfolgt in Abhängigkeit von dem jeweiligen Befund (Musholt et al. 2011). Auch hier spielen Sonographie und exakte Volumenbestimmung der

Schilddrüse eine wichtige Rolle bei der Therapieplanung sowie zur Beurteilung des Therapieerfolges (Ruggieri et al. 2008, Karabeyoglu et al. 2009).

Der Vorteil des operativen Vorgehens liegt in einer schnellen Beseitigung mechanischer Beschwerden oder anderer Symptome. Nachteilig ist der mit dem operativen Eingriff einhergehende stationäre Aufenthalt, seine Invasivität und mögliche Komplikationen. So liegt die Häufigkeit einer postoperativen Lähmung des Nervus laryngeus recurrens bei 2,9 % (transiente Parese) beziehungsweise bei 0,7 % (permanente Parese). Ein postoperativer Hypoparathyreoidismus tritt mit einer Häufigkeit von 0,5 bis 6,6 % auf (Shoback 2008, Fuhrer et al. 2012).

Eine weitere Möglichkeit ist die Radioiodtherapie (RIT) (Dietlein et al. 2015). Hierbei kann eine Volumenreduktion von 30 bis 40 % im ersten Jahr und von 50 bis 60 % im dritten bis fünften Jahr erreicht werden, und es können sich die obstruktiven Symptome bessern (Huysmans et al. 1997, Bachmann et al. 2009). Wichtig ist die präzise Bestimmung des Schilddrüsenvolumens für die Dosisfindung der Therapieaktivität, die entscheidend für die Volumenreduktion sowie für die Beurteilung des Therapieverlaufs ist (Bonnema und Hegedus 2012).

Der Vorteil der RIT besteht im Vermeiden der Operation mit ihren Risiken und Komplikationen, insbesondere bei älteren Patienten. Außerdem ist die RIT nebenwirkungsarm, und eine Wiederholung ist komplikationslos möglich. Nachteilig ist jedoch die verzögerte, meist erst nach zwei bis drei Monaten eintretende Wirkung, die fehlende vollständige Reduktion des Schilddrüsengewebes, das Risiko einer therapiebedingten Hypothyreose in 20 bis 30 % der Fälle sowie die Entwicklung einer Autoimmunhyperthyreose in 5 % der Fälle. Abhängig von der erforderlichen Radioaktivität steigt zudem die Dauer des stationären Aufenthaltes (Dietlein et al. 2015). Bei jungen Patienten sollte die RIT aufgrund der Radioaktivität nicht angewendet werden (Huysmans et al. 1996).

### 1.2.3 Läsionale Parenchymveränderungen

Läsionale Parenchymveränderungen der Schilddrüse können Schilddrüsenknoten, Zysten, Verkalkungen, entzündliche Infiltrate, postinterventionelle Einblutungen oder Narben sein. Schilddrüsenknoten werden zumeist als Zufallsbefunde diagnostiziert (Paschke et al. 2010). Auf die Prävalenz wurde bereits in Abschnitt 1.2.1 eingegangen. Benigne Ursachen von Schilddrüsenknoten sind die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, Einblutungen (Zysten), follikuläre Adenome, adenomatöse Knoten oder

die subakute Thyreoiditis. Maligne Ursachen bilden primäre Karzinome des Schilddrüsengewebes oder thyreoidale Metastasen anderer Karzinomentitäten (Paschke et al. 2010).

Funktionell, morphologisch und molekulargenetisch sind Schilddrüsenknoten und Knotenstrumen sehr heterogen. Durch das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und äußeren Faktoren entsteht ein mutagenes Milieu. Dieses begünstigt das Auftreten somatischer Mutationen in den Thyreozyten und steigert die Proliferation (Krohn et al. 2005).

Die Diagnostik beinhaltet sowohl Anamnese, klinische Untersuchung und Laborkontrollen als auch die Bildgebung mittels Sonographie und Szintigraphie sowie die Feinnadelbiopsie (Paschke et al. 2010). Die Sonographie ermöglicht eine Risikostratifizierung hinsichtlich Dignität mittels TI-RADS-Klassifikation (Seifert et al. 2021b). Die  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat-Szintigraphie trägt hinsichtlich funktioneller Aspekte zur Differenzierung der Schilddrüsenknoten bei (Dietlein et al. 2014). Zusätzlich ist zur Beurteilung eines Malignitätsrisikos die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie hypofunktioneller Knoten möglich (Schenke et al. 2014). Je nach Befundkonstellation kann mittels Feinnadelbiopsie eine zytologische Beurteilung zur Abschätzung des Malignitätsrisikos erfolgen (Lundgren et al. 2008).

### 1.3 Bildgebende Diagnostik der Schilddrüse

Neben Anamnese, klinischer Untersuchung und Labordiagnostik spielen bildgebende Verfahren eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. Wichtigster Bestandteil der In-vivo-Diagnostik ist die Schilddrüsenultraschallsonographie. Zusätzlich können andere Bildgebungsmodalitäten wie die CT, die MRT oder die PET/CT angewendet werden. Relevant für diese Arbeit sind die im Fokus stehende Sonographie und die als Referenzstandard verwendete PET/CT, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

### 1.3.1 Ultraschalldiagnostik

#### 1.3.1.1 Technische Grundlagen

Wesentliche Grundlage der US-Diagnostik ist es, die Reflexion von US-Wellen an Grenzflächen unterschiedlicher Gewebe im Körper zu nutzen, um Organe und pathologische Strukturen zu beurteilen. Beim US handelt es sich um Schallwellen mit einer Frequenz von  $> 20.000$  Hz, die oberhalb des vom Menschen wahrnehmbaren Bereichs liegen (Michels und Jaspers 2012).

Die Erzeugung der US-Wellen basiert auf dem indirekten Piezoeffekt, bei dem hochfrequente elektrische Spannung zur Anregung spezieller, im Schallkopf eingelagerter Kristalle führt. Hierdurch erzeugte Schwingungen haben Druckschwankungen zur Folge, welche wiederum die sich im Gewebe ausbreitenden US-Wellen erzeugen. Zurückkehrende US-Wellen treffen auf die Kristalle im Schallkopf und bewirken umgekehrt bei diesen eine Konformitätsänderung, wodurch eine Spannung erzeugt wird. Dies wird als direkter piezoelektrischer Effekt bezeichnet. Die elektrischen Signale ermöglichen dann eine Umwandlung in Bildpunkte. Schallköpfe sind demnach Sonden, die Schallwellen sowohl aussenden als auch empfangen können, weshalb der US auch als Impuls-Echo-Verfahren bezeichnet wird. Das Prinzip des Echolots ermöglicht es, die Entfernung des Reflektors mithilfe der Laufzeit zwischen dem ausgesendetem Impuls und dem reflektiertem Signal sowie der bekannten Schallgeschwindigkeit zu berechnen (Michels und Jaspers 2012).

Das erzeugte Bild und dessen Qualität sind abhängig von bestimmten Kenngrößen, welche die Grundlage der Ausbreitung von US in biologischem Gewebe sind. Dazu gehören die Wellenlänge und Frequenz der Schallwelle sowie die Schallgeschwindigkeit. Ihr physikalischer Zusammenhang wird durch die Formel  $c = f \cdot \lambda$  beschrieben. Die Wellenlänge gilt als Maß für die Detailerkennbarkeit. Je kürzer diese ist, desto geringer ist die Größe gerade noch erkennbarer Strukturen. Da sich Frequenz und Wellenlänge, wie durch die Formel veranschaulicht, entgegengesetzt proportional verhalten, nimmt die Frequenz mit abnehmender Wellenlänge zu. Gleichzeitig geht eine hohe Frequenz mit einer geringen Eindringtiefe einher. Dies hat zur Folge, dass zugunsten einer besseren Ortsauflösung immer die sonographische Untersuchungstiefe eingeschränkt wird und umgekehrt. Es gilt daher,

hinsichtlich der höchstmöglichen Frequenz einen Kompromiss zu finden, um einerseits die räumliche Auflösung zu optimieren und andererseits eine angemessene Schalldurchdringung in der erforderlichen Gewebetiefe aufrechtzuerhalten. Neben Sendefrequenz und Wellenlänge sind auch Schallkopfformat und Dauer des Anregesignals für die Bildentstehung relevant (Blum 2000). Qualitativ wird das axiale Auflösungsvermögen vom lateralen Auflösungsvermögen unterschieden. In axialer Richtung ist die Länge des US-Impulses entscheidend. Mit zunehmender Sendefrequenz geht eine kürzere Wellenlänge und damit eine höhere Auflösung einher. In lateraler Richtung, d. h. senkrecht zur Ausbreitungsrichtung, wird die Auflösung durch die Breite des Schallfeldes und damit durch die Dichte der Schallwellen bestimmt. Die sogenannte Fokuszone ist aufgrund einer Bündelung der US-Wellen in diesem Bereich am schmalsten, wonach die Wellen am dichtesten und die Detailerkennbarkeit maximal ist. Diese ist variabel durch den Untersucher einstellbar, außerdem ist die Verwendung mehrerer Fokuszonen möglich. Ein weiterer Faktor bei der Bildentstehung ist die Abschwächung der Schallwellen, die durch Reflexion, Streuung und Absorption stattfinden kann (Michels und Jaspers 2012).

Die standardmäßig zur sonographischen Untersuchung der Schilddrüse verwendete Darstellungsmethode ist der Brightness Mode (B-Mode). Die Amplituden der Echos der reflektierten Schallwellen werden hier als Grauwerte dargestellt. Dabei gilt: je stärker das Echo, desto höher die Intensität der elektrischen Signale und desto heller der Bildpunkt. Wesentliche Grundlage ist demnach die Reflexion der Schallwelle, von deren Stärke die Echogenität verschiedener Strukturen abhängig ist. Echoreiche Strukturen sind Grenzflächen hoher Gewebedichte, an denen eine intensive Schallwellenreflektion stattfindet, was zu der hellen Darstellung im US-Bild führt. Echoarme Strukturen entstehen aufgrund geringerer Schallreflektion, im US-Bild durch eine dunklere Abbildung dargestellt. Grund dafür ist entweder ein fehlender Impedanzunterschied, weshalb die echoarmen Strukturen von der Schallwelle ohne Reflexion durchdrungen werden, oder eine geringe Schallintensität aufgrund eines fehlenden Echos trotz Reflexion (Michels und Jaspers 2012).

Ein weiterer Faktor, der die Bildqualität beeinflusst, sind Artefakte. Dies sind Schallphänomene, die physikalische oder gerätetechnische Ursachen haben. In späteren Abschnitten werden in der Studie aufgetretene relevante Artefakte erläutert,

außerdem wird näher auf verwendete Sondentypen und Geräteparameter sowie auf den genauen sonographischen Untersuchungsablauf eingegangen.

### 1.3.1.2 2D-Ultraschall

Der ConUS ist als wichtigste bildgebende Methode zentraler Bestandteil der Schilddrüsendiagnostik. Er bildet den klinisch etablierten Goldstandard zur Bestimmung von Größe und Morphologie der Schilddrüse. Aufgrund ihrer oberflächlichen anatomischen Lage ist die Schilddrüse für die Sonographie ideal zugänglich (Dietrich und Bojunga 2016).

Im sonographischen Normalbefund zeigt sich die Schilddrüse als parenchymatöses Organ mit einer dichten, homogenen Echostruktur im Vergleich zur angrenzenden echoarmen vorderen Halsmuskulatur (M. sternocleidomastoideus, M. sternothyreoideus, M. sternohyoideus). Die glatte Außenkontur ist Korrelat der umgebenden Capsula fibrosa. Ebenfalls häufig dargestellt werden die darin verlaufenden Kapselgefäße. Mittels Farbdoppler-Sonographie lassen sich außerdem die intraglandulären Gefäße abgrenzen, die wichtige Zusatzinformationen zur Durchblutung der Schilddrüse liefern, was indirekt Rückschlüsse auf ihre Funktion zulässt. Des Weiteren ist die Beurteilung umliegender Strukturen möglich. Dorsal der Schilddrüse lässt sich die Trachea mit ihren echoreichen Knorpelspangen abgrenzen. Dorsomedial des linken SDL befinden sich die zervikalen Anteile des Oesophagus. Lateral liegen beidseitig die großen Halsgefäße, die A. carotis communis und die V. jugularis interna (Dighe et al. 2017).

Die US-Diagnostik ermöglicht eine detailgenaue Beurteilung mit hoher Sensitivität für pathologische Befunde. Daher schließt ein sonographischer Normalbefund eine Schilddrüsenerkrankung weitestgehend aus. Die eher geringe Spezifität kann durch Zusatzuntersuchungen gesteigert werden. Das Einordnen von Strukturveränderungen ist außerdem von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (Blank und Braun 2007, Germano et al. 2019).

Die Vorteile des ConUS liegen in der flächendeckenden Verfügbarkeit sowie in der einfachen, schnellen Durchführbarkeit. Das Verfahren ist kostengünstig, nichtinvasiv, verursacht keine Strahlenexposition und ist damit risikoarm (Reinartz et al. 2002). Außerdem wird eine hohe Auflösung der Weichteile, die Real-Time-Beobachtung der

Schilddrüse (Pulsatilität, Kompressibilität) sowie dynamische Untersuchungen in Bewegung ermöglicht (Schluckverschieblichkeit) (Blank und Braun 2007).

Limitationen sind die Intra- und Interobservervariabilität und die damit einhergehende subjektive Beurteilung von Befunden (Andermann et al. 2007, Ozgen et al. 1999), die eingeschränkte Darstellung stark vergrößerter oder deformierter Organe aufgrund eines limitierten Sichtfeldes sowie die fehlende Darstellung retrosternaler oder intrathorakaler Anteile vergrößerter Schilddrüsen, da der knöcherne Thorax das Eindringen von Schallwellen verhindert (Rago et al. 2006, Nygaard et al. 2002, Shapiro 2003).

### 1.3.1.3 3D-Ultraschall

Die Möglichkeit des 3D-US, der anatomische Strukturen durch die Erfassung dreidimensionaler Datensätze räumlich darstellt, wird seit den 1970er-Jahren erforscht (King et al. 1991, Gilja et al. 1994). Den im B-Mode erzeugten zweidimensionalen Bildern wird hierbei senkrecht zur 2D-Ebene eine dritte Dimension hinzugefügt.

Limitationen des ConUS, wie die Intra- und Interobservervariabilität, die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und Genauigkeit von Distanzmessungen und volumetrischen Analysen können durch die 3D-Bildgebung reduziert werden (Tong et al. 1998, Riccabona et al. 1996). Dies ermöglicht auch in Bezug auf die Präzision der Volumenbestimmung der Schilddrüse eine verbesserte Diagnostik. Unabhängig von der volumetrischen Berechnungsmethode ist die Genauigkeit des 3D-US vergleichbar mit der des Low-Dose-CT (IdCT) (Licht et al. 2014). Zusätzlich ermöglicht das dadurch anwendbare MK-Verfahren im Vergleich zum EM-Verfahren präzisere Messungen bei verformten oder vergrößerten Schilddrüsen (Schlogl et al. 2001, Lyshchik et al. 2004). Weiterhin ist es möglich, akquirierte 3D-Datensätze zu exportieren und zu archivieren. Dies ermöglicht Nachbetrachtungen sowie die 3D-Nachverarbeitung. So können Post-hoc-Volumenanalysen sowie Bildfusionen mit anderen Schnittbildverfahren durchgeführt werden (Freesmeyer et al. 2012).

Es wurden verschiedene technische Verfahren der 3D-Datenakquisition entwickelt, darunter der 3DmsUS (mechanisch geschwenkter 3D-Ultraschall) sowie der 3DsnUS (sensornavigierter 3D-Ultraschall). Bei beiden Verfahren liegt der Erzeugung des 3D-US-Datensatzes das sequentielle Aneinanderreihen zuvor erstellter 2D-Bilder zugrunde (Prager et al. 2010).

#### 1.3.1.3.1 Sensornavigierter 3D-Ultraschall

Die Grundlage dieses Verfahrens bilden ein durch einen Transmitter erzeugtes Magnetfeld sowie Positionssensoren an der Sonde, welche die ständige Positionsbestimmung des Schallkopfes und damit die räumliche Zuordnung der 2D-Scans ermöglichen. Zwei solcher Sensoren werden auf dem herkömmlichen 2D-Linearschallkopf angebracht. Die Positionserfassung erfolgt mithilfe eines elektromagnetischen Feldes, das von einem in unmittelbarer Nähe des Untersuchungsfeldes lokalisierten Magneten (Transmitter) erzeugt wird. Die Sonde wird dann in gleicher Weise wie beim ConUS freihändig vom Untersucher bewegt (sogenannte Freihandtechnik) (Kramme 2017).

Der Vorteil besteht in der Erfassung eines vom Untersucher selbst bestimmten und angepassten Bildausschnittes. Nachteilig ist die mögliche Entstehung von Artefakten aufgrund einer zu schnellen Bewegung der Sonde durch den Untersucher. Außerdem kann sich das Bild bei Bewegungsabweichungen während des Scans verformt oder verzerrt darstellen. Der Platzbedarf der Ortssensoren kann zu Einschränkungen der Sondenbewegung und Erfassung des Sichtfeldes führen. Ferner sind Störungen des Magnetfeldes möglich (Prager et al. 2010).

#### 1.3.1.3.2 Mechanisch geschwenkter 3D-Ultraschall

Bei diesem Verfahren findet eine Sonde Verwendung, in deren Schallkopfgehäuse sich ein automatisch mechanisch geschwenktes Array befindet. Dieses wird motorisch bewegt und ist kombiniert mit mechanischen Weggebern. Dadurch wird die Akquisition eines regelmäßigen Musters von 2D-Scans ermöglicht, die ein festgelegtes 3D-Volumen abdecken. Die Daten werden während des Schwenkens automatisch erfasst, woraus ein 3D-Datenblock akquiriert wird. Dabei wird die Sonde vom Untersucher nicht bewegt, sondern möglichst konstant senkrecht zum Hals fixiert (Kramme 2017). Es ergibt sich dabei der Vorteil einer einfachen Handhabbarkeit und Reproduzierbarkeit, da der mittels festgelegtem Schwenkwinkels zu erfassende Bildsektor exakt definiert wird. Weiterhin werden untersucherabhängige Bewegungsartefakte vermieden. Der gleichzeitige Nachteil besteht im begrenzten Aufnahmebereich, welches durch den vorher festgelegten invariablen Schwenkwinkel auf ein Maximum limitiert ist (Prager et al. 2010).



#### 1.3.1.4 Darstellung vergrößerter Schilddrüsen

Verglichen mit dem Sichtfeld (Field of View; FOV) anderer Bildgebungsmodalitäten wie beispielsweise der CT oder der MRT ist das limitierte FOV einer Ultraschallsonde als erheblicher Nachteil zu sehen. Bei Linearschallköpfen ist das FOV abhängig von der Sondenbreite. Bei Konvexschallköpfen wird die Breite des Bildsektors durch den Abtastwinkel der Sonde bestimmt, der ebenfalls auf ein Maximum begrenzt ist.

##### 1.3.1.4.1 Extended Field of View

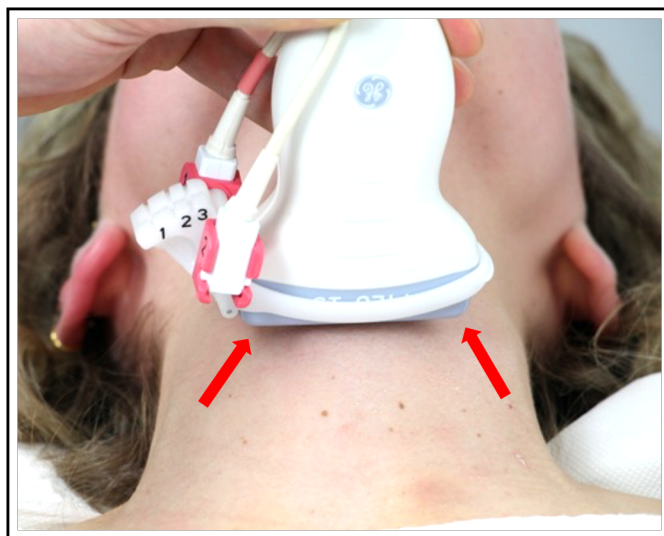
Vergrößerte Schilddrüsen machen beim ConUS ein mehrmaliges Bewegen der Sonde in craniocaudale und mediolaterale Richtung notwendig, um das Organ vollständig beurteilen zu können. Zur Volumenberechnung anhand des EM-Verfahrens ist es jedoch auch erforderlich, maximale Durchmesser der Schilddrüse zu vermessen, wofür das Organ vollständig abgebildet sein muss.

Eine Möglichkeit besteht im sogenannten Virtual-Convex-Modus. Dieser ermöglicht die konvexartige Erweiterung des Sichtfeldes eines Linearschallkopfes am US-Gerät und erzeugt damit ein vergrößertes FOV.

Die EFOV-Darstellung ist eine weitere Methode zur Erweiterung der 2D-Darstellungsebene. Dabei wird der Schallkopf in seiner Längsachse verschoben und ein verbreitertes zweidimensionales Bild erzeugt. Ziel ist dabei nicht die Informationserweiterung auf der 3D-Ebene, sondern auf der 2D-Ebene selbst. Dies geschieht, indem nacheinander erfasste Einzelbilder registriert werden. Dadurch wird eine Bewegungseinschätzung der Sonde und die Erstellung eines erweiterten Panoramabildes durch die Aneinanderreihung zusammenpassender Abschnitte der jeweiligen Einzelbilder möglich (Weng et al. 1997, Shapiro 2003). Anhand der EFOV-Scans sind anschließend präzise Messungen möglich (Fornage et al. 2000, Ying und Sin 2005).

#### 1.3.1.4.2 Stitching

Ähnlich wie bei der im vorhergehenden Abschnitt geschilderten Problematik ergibt sich auch beim 3D-US der Nachteil, dass die Größe der Schilddrüse das FOV der 3D-Sonden überschreiten kann und eine Abbildung der Schilddrüse als Ganzes auf einem einzigen Scan nur selten möglich ist (Freesmeyer et al. 2012). Hinzu kommt die erschwerte Darstellung der gesamten Schilddrüse in einem transversalen Schnitt aufgrund der Prominenz des Kehlkopfes, welcher den vollständigen Kontakt der Sonde zur Oberfläche des Halses verhindert (Abb. 1).



*Abb. 1: Ultraschallsonde auf Höhe des Kehlkopfes; gekennzeichnet ist der fehlende Kontakt der Sonde zum Hals (rote Pfeile).*

Diese Problematik kann post hoc durch das softwarebasierte manuelle Zusammenfügen zweier separat akquirierter 3D-US-Datensätze des rechten und linken SDL zu einem einzigen 3D-Datensatz mittels Stitching gelöst werden. Der dadurch entstehende 3D-US-EFOV-Datensatz ermöglicht anschließend Messungen an der Schilddrüse als Ganzes. Volumetrische Analysen können sowohl mittels EM-Verfahren als auch per schichtweisem MK-Verfahren erfolgen. Wie anhand von Phantomstudien gezeigt werden konnte, werden dabei akkurate Volumenmessungen bis hin zu einem Volumen von 400 ml ermöglicht. Die Stitching-Methode lässt sich sowohl an 3DsnUS- als auch an 3DmsUS-Datensätzen anwenden (Freesmeyer et al. 2018, Seifert et al. 2019a).

### 1.3.2 PET/CT

Die PET/CT (Positronenemissionstomographie/Computertomographie) ist eine Form der Hybridbildgebung. Aufgrund der quasi-simultanen Akquisition und Koregistrierung von PET- und CT-Scans gelingt durch die Überlagerung beider Bilder eine optimale anatomische Zuordnung. Die morphologische Information wird durch den CT-Scan geliefert und die funktionelle Information durch den PET-Scan verbildlicht. Zudem ermöglicht die CT-Komponente eine physiologische Korrektur der PET-Datensätze (sogenannte Schwächungskorrektur).

Als Nachteil ist die hohe Strahlenexposition zu nennen. Die effektive Dosis setzt sich aus einer internen Exposition durch die verabreichte Aktivität des verwendeten Radionuklids und einer externen Exposition durch die CT-Scanparameter zusammen (König et al. 2017).

## 1.4 Methoden zur Volumenbestimmung

### 1.4.1 Vereinfachtes Ellipsoidmodell

Die klinisch etablierte Berechnung des Schilddrüsenvolumens basiert auf der Annahme, dass die SDL physiologisch jeweils etwa der Form eines Rotationsellipsoids entsprechen. Dem liegt eine vereinfachte geometrische Formel zur Beschreibung des Rotationsellipsoids zugrunde (Brown und Spencer 1978).

Die Nachteile dieser Methode der Volumenbestimmung liegen in der Subjektivität und Erfahrungsabhängigkeit beim Vermessen der maximalen Durchmesser der SDL (Vulpoi et al. 2007). Weiterhin können diese bei starker Vergrößerung der Schilddrüse aufgrund eines eingeschränkten FOV nur unvollständig vermessen werden. Zu ungenauen Ergebnissen führt außerdem der gerundete Korrekturfaktor (Shabana et al. 2006). Schließlich haben die Tatsache, dass nicht jeder SDL in seiner Form einem Rotationsellipsoid entspricht, und insbesondere Formabweichungen vergrößerter und dysmorpher Schilddrüsen oder verdickte Isthmen, welche in der Formel nicht erfasst werden, teils erhebliche Ungenauigkeiten bei der Volumenberechnung zur Folge (Freesmeyer et al. 2018, Seifert et al. 2019a). In der Literatur sind maximale Fehler bei der Volumenbestimmung von bis zu 30 % beschrieben (Brunn et al. 1981, Fujita et al. 2021).

#### 1.4.2 Volumenbestimmung durch schichtweise Multikonturanalyse von 3D-Datensätzen

Die Methode der Segmentation der Schilddrüse und anschließender Volumenberechnung anhand einzelner transversaler Schnitte wurde erstmals 1974 von Rasmussen und Hjorth beschrieben. Das MK-Verfahren wird durch die 3D-Bildgebung möglich. Die Schilddrüsenkontur wird in einzelnen parallelen Schnitten bzw. Schichten manuell umrandet.

Diese Methode reduziert die oben genannten Nachteile des EM-Verfahrens, da hierbei keine Modellannahme der Schilddrüse zugrunde liegt, sondern die Form der Schilddrüse individuell erfasst wird. Auch der Isthmus ist in der erzeugten Kontur enthalten und in der Berechnungsmethode berücksichtigt. Insbesondere bei großen verformten Schilddrüsen wird dadurch eine präzise Bestimmung des Volumens unabhängig von ihrer Form und Gestalt ermöglicht (Nygaard et al. 2002). Als nachteilig ist der erhöhte Zeitaufwand gegenüber der einfacheren, schnelleren Durchführbarkeit des EM-Verfahrens anzusehen (Schlogl et al. 2001).

## 2 Zielsetzung

Veränderungen der Schilddrüse treten häufig auf, und die Bestimmung ihres Organvolumens ist ein wichtiger diagnostischer Wert bei der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen. Bei vergrößerten und abnorm geformten Schilddrüsen kann die Berechnung des Organvolumens mittels konventioneller Sonographie und vereinfachtem Ellipsoidmodell, wie es der aktuellen klinischen Routine entspricht, zu großen Abweichungen vom tatsächlichen Organvolumen führen.

Ein limitierender Faktor des ConUS ist das eingeschränkte FOV, das stark vergrößerte Schilddrüsen nicht mehr vollständig erfassen kann. Gleichzeitig führt die mit zunehmendem Schilddrüsenvolumen häufig einhergehende Verformung der Schilddrüse bei der Anwendung des EM-Verfahrens zu Ungenauigkeiten, da diese stärker von der Form des angenommenen Rotationsellipsoids abweichen. Zudem werden insbesondere Isthmusverdickungen beim EM-Verfahren nicht erfasst.

Da die korrekte Bestimmung des Schilddrüsenvolumens jedoch in einigen diagnostischen und therapeutischen Aspekten von Schilddrüsenerkrankungen als äußerst relevant anzusehen ist, ist die Zielsetzung dieser Arbeit, mögliche Lösungsansätze für die genannten Limitationen zu untersuchen.

Dazu wurde eine Translation der bereits an Phantomen erprobten Methoden zweier vorangegangener Studien in die Klinik durchgeführt (Freesmeyer et al. 2018, Seifert et al. 2019a). Dies umfasste zum einen die Methode des Stitchings als Lösungsansatz, um das eingeschränkte FOV in der US-Diagnostik zu überwinden. Weiterhin wurde der 3D-US angewendet, um die Einschränkungen der EM-Methode zu reduzieren, da er die Bestimmung des Schilddrüsenvolumens mittels MK-Verfahren ermöglicht.

Um das Ziel der Evaluation der genannten Methoden im klinischen Kontext zu erreichen, wurden zunächst zwei verschiedene 3D-US-Verfahren (sensornavigiert und mechanisch geschwenkt) angewendet und miteinander verglichen. Die erstellten Datensätze wurden post hoc mittels einer softwarebasierten manuellen Stitching-Methode zusammengefügt, um diese in ihrer Anwendbarkeit zu erproben. Schließlich wurden die gestitchten 3D-US-EFOV-Datensätze der Schilddrüse als Ganzes mithilfe des MK-Verfahrens ausgewertet.

Um einen direkten Vergleich des möglichen Nutzens zu erhalten, wurde die Bestimmung der Schilddrüsenvolumina parallel sowohl mittels ConUS und EM-Verfahren sowie per 3D-US und MK-Verfahren durchgeführt, um beide Varianten

anhand der hier als Referenzstandard festgelegten  $^{124}\text{I}$ -PET/CT statistisch auszuwerten.

Im Zuge der Translation der Methoden von Phantomen in die Klinik wurden diese anhand eines Patientenkollektivs erprobt. Besonderes Augenmerk lag dabei auf Schilddrüsen mit thyreoidalen Parenchymveränderungen und Organvergrößerungen. Hiermit wurde das Ziel verfolgt, die diagnostische Genauigkeit der genannten Methoden an den zwei als Hauptursachen für ungenaue Messungen identifizierten Parametern, der Vergrößerung und der Verformung von Schilddrüsen, zu analysieren.

## 3 Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv und Ethik

Gegenstand der Untersuchung waren 31 konsekutive Patienten aus der klinischen Routine der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum von April 2015 bis November 2016. Sofern die konventionelle Schilddrüsendiagnostik, bestehend aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Laborparametern, Sonographie und Szintigraphie, unklare Befundkonstellationen ergab, erhielten die Patienten im Rahmen mehrerer klinischer Studienprotokolle eine  $^{124}\text{I}$ -PET/CT sowie eine anschließende PET/US-Fusionsbildgebung. Dies geschah unabhängig von der aktuellen Studie. Die Ergebnisse wurden 2019 und 2020 publiziert (Winkens et al. 2019, Seifert et al. 2019b, Freesmeyer et al. 2020). Bei einem Teil dieser Patientengruppe wurde außerdem in konsekutiver Vorgehensweise ein 3D-US durchgeführt. Dieser stellt den Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit dar. Alle Untersuchungen erfolgten durch drei verschiedene in der thyreologischen Diagnostik erfahrene Ärzte der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena.

Alle Patienten wurden ausführlich aufgeklärt und unterzeichneten eine Einwilligungserklärung. Durch die zusätzlichen 3D-US-Aufnahmen entstanden keine Risiken und Nebenwirkungen für die Patienten. Die Untersuchungsergebnisse hatten keinen Einfluss auf die Behandlung der jeweiligen Schilddrüsenerkrankungen. Die lokale Ethik-Kommission Jena genehmigte die wissenschaftliche Auswertung der erhobenen Daten (Reg.-Nr.: 2021-2376-Daten).

### 3.2 Bildgebungsverfahren

#### 3.2.1 Konventioneller 2D-Ultraschall

Der ConUS wurde mit dem Gerät Logiq E9 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) durchgeführt. Die Patienten befanden sich dabei in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege mit moderat überstrecktem Kopf. Zur Unterstützung wurde eine Nackenrolle genutzt. Verwendet wurde ein Linearschallkopf (ML6-15) mit einer Frequenz von 10–15 MHz. Entsprechend den individuellen Gegebenheiten wurde das B-Bild anhand verschiedener Parameter optimiert (zum Beispiel Frequenz, Fokusanzahl, Helligkeit, Zoom). In der Absicht, jeweils den kompletten SDL zu

erfassen, wurden je nach Ausmaß der Organvergrößerung zwei bis drei Fokusse gesetzt. Der Virtual Convex Mode ermöglichte durch die konvexartige Bildverbreiterung eine Erweiterung des Sichtfeldes, insbesondere bei höheren Eindringtiefen. Zudem wurde stets mit der Funktion des Contrast Harmonic Imaging (CHI) gearbeitet, um Artefakte zu reduzieren. Eine verbesserte Bilddarstellung wurde außerdem durch die CrossXBeam-Funktion erreicht, welche durch Verwendung zusätzlicher Anschallwinkel eine höhere Auflösung ermöglichte und zusätzlich die Entstehung von Artefakten unterdrückte. Die detailgetreue Parenchyndarstellung wurde mithilfe des Speckle Reduction Imaging (SRI-HD) optimiert.

Die Vorgehensweise war hierbei einheitlich: Die Bildaufnahmen erfolgten in Form von Transversal- und Sagittalschnitten der SDL sowie der Schilddrüse als Ganzes. Anschließend wurden die SDL vermessen und das Schilddrüsenvolumen mittels EM-Verfahren bestimmt. Die Bilddokumentation erfolgte anhand verschiedener Loops/Videsequenzen entsprechend dem klinikinternen Standardverfahren (Standard Operating Procedure; SOP) (Seifert et al. 2021a). Im Anschluss wurden die akquirierten Daten im Picture Archiving and Communication System (PACS) gespeichert.

### 3.2.2 3D-Ultraschall

#### 3.2.2.1 Sensornavigierter 3D-Ultraschall

Die 3DsnUS-Daten wurden entsprechend dem ConUS an dem Gerät Logiq E9 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) akquiriert. Auch hier wurde der 2D-Linearschallkopf (ML6-15) verwendet, jedoch versehen mit Positionssensoren, welche die 3D-Sonographie ermöglichten (Abb.2).



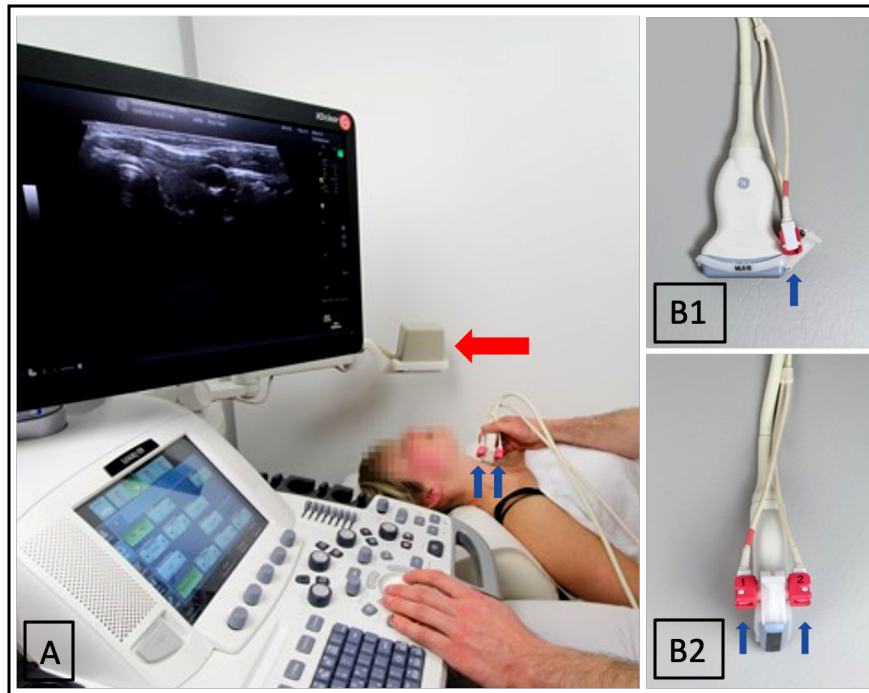


Abb. 2: 3DsnUS-Untersuchung mittels Linearschallkopf (ML6-15) (A); Sonde (B1,2) mit Positionssensoren (blaue Pfeile); Transmitter zum Generieren des elektromagnetischen Feldes zur Positionsbestimmung der Sonde (roter Pfeil).

Die Bildaufnahmen erfolgten analog zum ConUS in transversaler und sagittaler Ebene, jeweils getrennt für den rechten und linken SDL. Die Scanmodalitäten entsprachen denen des ConUS und wurden individuell angepasst (siehe Abschnitt 4.4.1.1). Die Rekonstruktion eines dreidimensionalen Volumendatensatzes erfolgte unmittelbar automatisch am US-Gerät anhand der durch die Positionssensoren erfassten Koordinaten der Sondenbewegung innerhalb des Magnetfeldes sowie der dadurch ermöglichten räumlichen Zuordnung der 2D-Einzelbilder (Abb. 3).

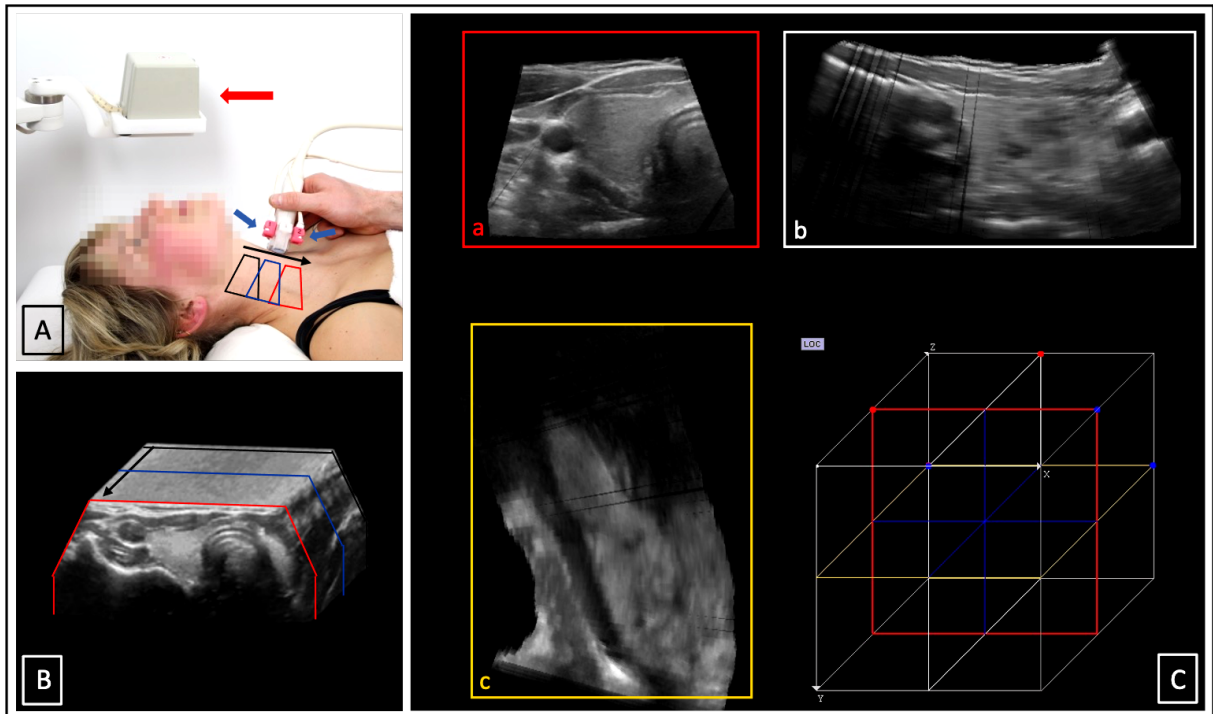


Abb. 3: Bildakquisition des 3DsnUS: Sondenbewegung (A, schwarzer Pfeil) innerhalb des durch den Transmitter (roter Pfeil) erzeugten Magnetfeldes; die Positionssensoren (blaue Pfeile) ermöglichen die Rekonstruktion eines 3D-US-Bildes anhand der erfassten Sondenbewegung und entsprechend der Position der zugeordneten 2D-Einzelbilder (eingezeichnete Bildsektoren) (B); 3DsnUS-Datensatz eines rechten SDLs nach Übertragung in PMOD, dargestellt in den drei Dimensionen: a: transversal (rot), b: sagittal (weiß), c: coronar (gelb) (C).

Bereits während der Untersuchung wurde auf Vollständigkeit und Bildqualität geachtet. Waren diese nicht gegeben, wurde der Scanvorgang wiederholt. Anschließend wurden die Daten im praxisüblichen DICOM-Standard (DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine) sowohl auf dem US-Gerät gespeichert als auch auf ein externes Speichermedium transferiert.

### 3.2.2.2 Mechanisch geschwenkter 3D-Ultraschall

Für dieses 3D-Bildgebungsverfahren, durchgeführt am Gerät Logiq E9 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), wurde eine mechanisch geschwenkte Volumensonde in Form eines Konvexschallkopfes (RAB4-8) verwendet (Abb. 4). Die Datenakquisition wurde durch ein automatisches, mechanisch geschwenktes Schallelement im Sondengehäuse ermöglicht.

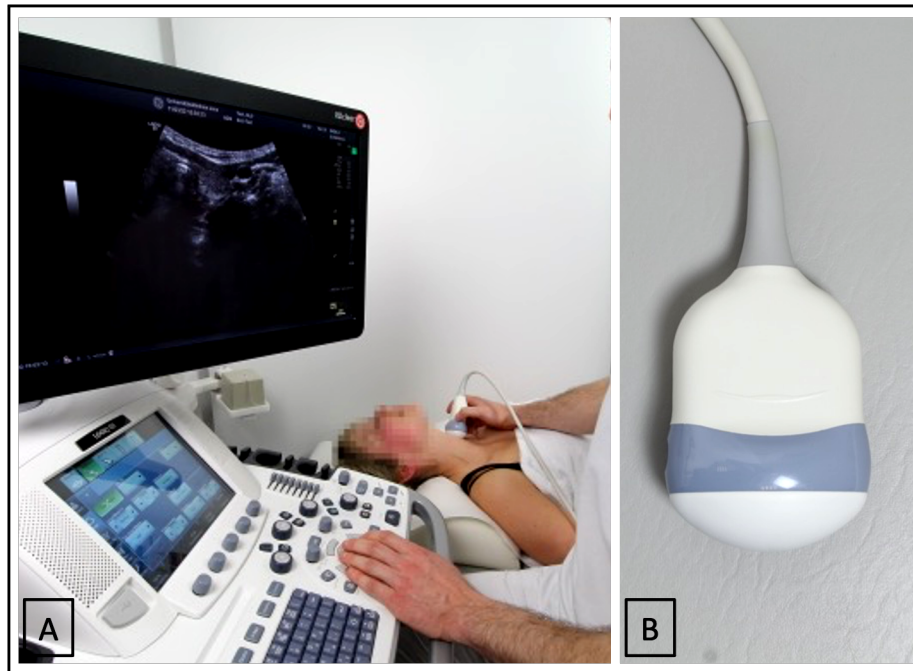


Abb. 4: 3DmsUS-Untersuchung (A) mittels Konvexschallkopf (RAB4-8; B).

Der Schallkopf wurde möglichst zentral in Bezug auf die jeweiligen SDL manuell fixiert. Dieser Punkt wurde anhand eines zuvor durchgeführten orientierenden Überblickscans am Hals festgelegt. Während des Scanvorgangs wurde darauf geachtet, dass der kraniale und kaudale Pol sowie der laterale Rand und der Isthmus der Schilddrüse im FOV der Sonde erfasst wurden. Sofern dies nicht erreicht wurde, wurde der Scan wiederholt. Weiterhin wurde auf eine orthograde Ausrichtung des Schallkopfes zum Hals sowie auf das Vermeiden einer seitlichen Verkipfung geachtet. Die Aufnahmen erfolgten in transversaler Scanorientierung, jeweils separat von rechtem und linkem SDL. Die Scanparameter wurden überwiegend einheitlich gestaltet, mit einer Frequenz von 8 MHz und einem optimierten B-Bild mit einer Eindringtiefe, die individuell zwischen 5 und 8 cm variierte. Die Scanparameter wurden entsprechend der Volumina der Schilddrüsen eingestellt (siehe Abschnitt 4.4.1.1). Das Schallelement wurde auf den maximalen Aufnahmewinkel von 84 Grad eingestellt. Die Rekonstruktion des dreidimensionalen Volumendatensatzes erfolgte automatisch durch das US-Gerät, ohne dass eine Bewegung der Sonde nötig war (Abb. 5). Die akquirierten Daten wurden ebenfalls im DICOM-Standard auf dem US-Gerät gespeichert sowie auf ein externes Speichermedium transferiert.

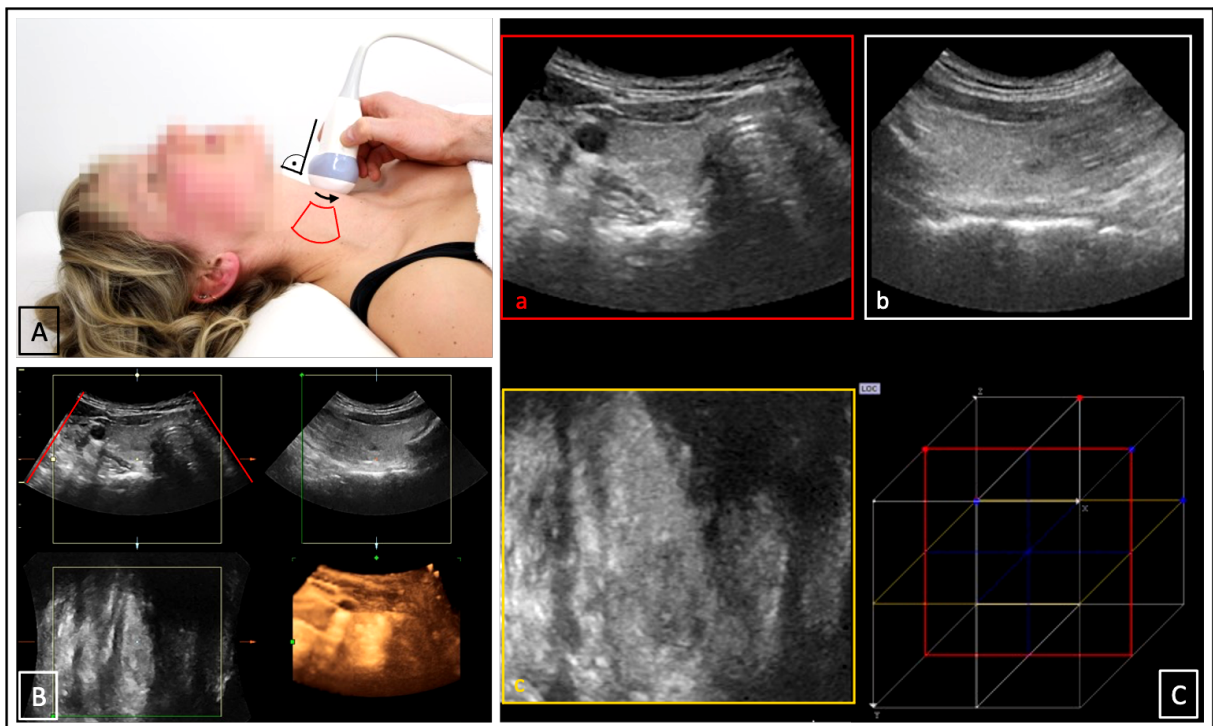


Abb. 5: Bildakquisition des 3DmsUS: konstantes Fixieren der Sonde senkrecht zum Hals (A, rechter Winkel); die Bewegung des automatisch mechanisch geschwenkten Schallelements innerhalb der Sonde (schwarzer Pfeil) und der erfasste Bildsektor (rot) sind eingezeichnet; automatische Rekonstruktion eines 3D-US-Datensatzes am US-Gerät (B); der 3DmsUS-Datensatz eines rechten SDLs nach Übertragung in PMOD, dargestellt in den drei Dimensionen: a: transversal (rot), b: sagittal (weiß), c: coronar (gelb) (C).

### 3.2.2.3 Softwarebasierte Datenverarbeitung

#### 3.2.2.3.1 Bearbeitung der Datensätze

Bearbeitet wurden die 3D-US-Datensätze wurden mit der Software PMOD (Version 4.1, PMOD Technologies Ltd., Zürich, Schweiz). Die Übertragung von dem externen Speichermedium in die Software erfolgte ebenfalls im DICOM-Standard. In PMOD (Forschungssoftware: FS) war die Speicherung in einer lokalen Datenbank möglich. Bei den 3D-US-Daten der mechanisch geschwenkten Sonde kam es nach der Übertragung in die FS zu einer Veränderung der Bildeigenschaften, was eine Datenmodifikation erforderlich machte. Die Pixelgröße (in mm) musste mithilfe der Pixelanzahl und Eindringtiefe als feste Größe neu berechnet werden, wodurch eine Anpassung der inkorrekten Voxelkantenlänge erreicht werden konnte. Anschließend wurde die Matrix mithilfe des Tools „Resize“ auf eine einheitliche Größe von 512 x 512 Pixel angeglichen. Dies war durch das Hinzufügen leerer Pixel als Rahmen auf der

transversalen Bildebene möglich. Diese Matrix entsprach der der PET-Bilder, um die spätere Fusion durchführen zu können.

#### 3.2.2.3.2 Stitching

Das Zusammenfügen der jeweiligen sensornavigierten und mechanisch geschwenkten 3D-US-Datensätze der SDL erfolgte in einem Stitching-Modul von PMOD. Ausgewählt wurde jeweils ein Datensatz des rechten und linken SDL. Zum Zusammenfügen beider Datensätze war es möglich, einen zuvor festgelegten SDL auf jeder Ebene zu bewegen und entsprechend der angenommenen Anatomie manuell auszurichten.

Das Tool ermöglichte eine Verschiebung in jeder der drei Achsen auf der transversalen, sagitalen und coronaren Ebene sowie eine Rotation innerhalb jeder der drei Ebenen.

Um eine einheitliche Bearbeitungsgrundlage zu schaffen, wurde stets der größere Seitenlappen als fest und der kleinere als beweglich definiert. Außerdem wurde zuvor ein Drehpunkt festgelegt, um den die Rotation stattfand. Dieser wurde möglichst zentral in den Isthmus gesetzt (Abb. 6).



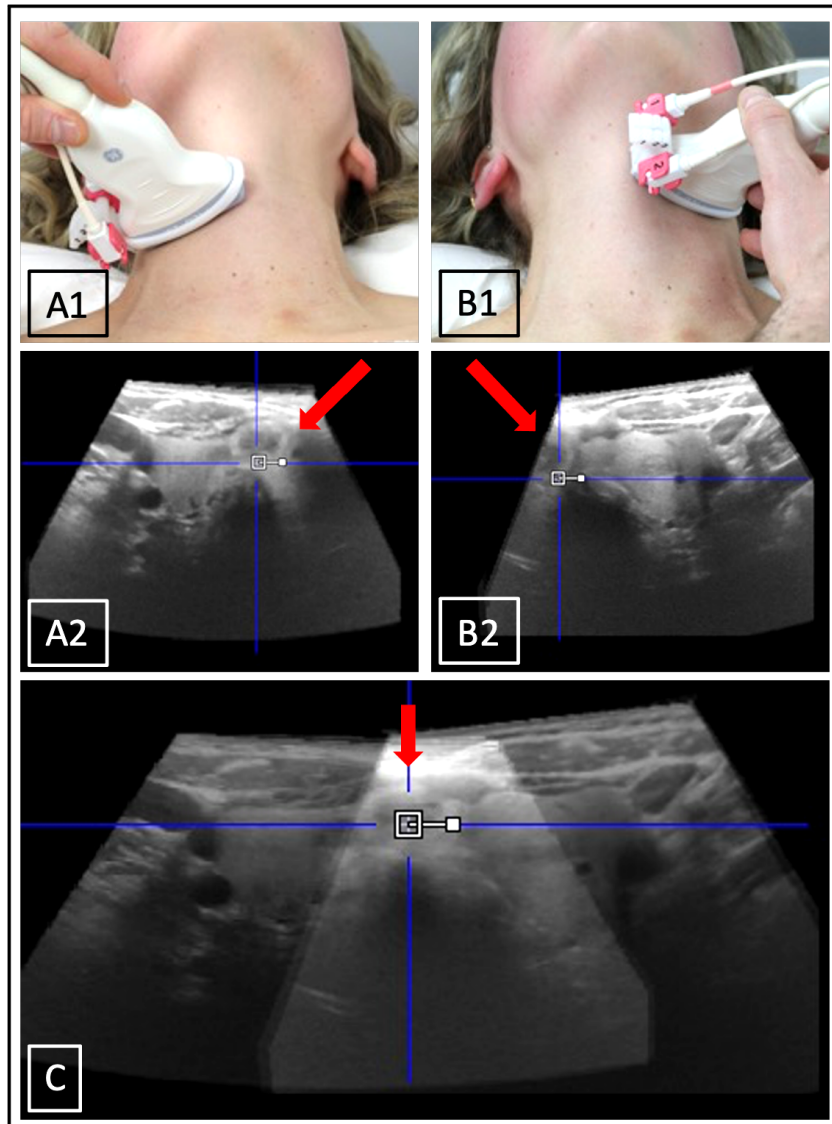


Abb. 6: Akquisition eines 3DsnUS-Datensatzes (A2, B2) jeweils des rechten (A1,2) und linken (B1,2) SDLs; gekennzeichnete Drehpunkt (weißes Quadrat) nahe des isthmusnah gelegenen Knotens (roter Pfeil); Ausgangslage im Stitching-Modul (C) in transversaler Ebene mit überlagert dargestelltem Knoten.

Ausgangspunkt für das Zusammenfügen war zunächst die Transversalebene. Zur Orientierung dienten verschiedene anatomische Landmarken. Zuvor wurde ein Überblick über infrage kommende Merkmale oder Auffälligkeiten erstellt. Diese sollten sich möglichst isthmusnah befinden, um auf beiden Datensätzen abgebildet zu sein. Als hilfreich erwiesen sich Parenchymveränderungen in Form von isthmusnahen Knoten oder Zysten sowie Kalkeinlagerungen der Trachea. Diese konnten dann überlappend ausgerichtet werden, was eine Orientierung der Anordnung auf x-, y- und z-Achse der transversalen Ansicht ermöglichte. In Abb. 7 ist dieser Prozess beispielhaft anhand eines isthmusnah gelegenen Knotens dargestellt.

Um einer Verschiebung auf der z-Achse vorzubeugen, diente zusätzlich die coronare Ansicht, in der die Lappenpole auf eine Höhe gebracht werden konnten.

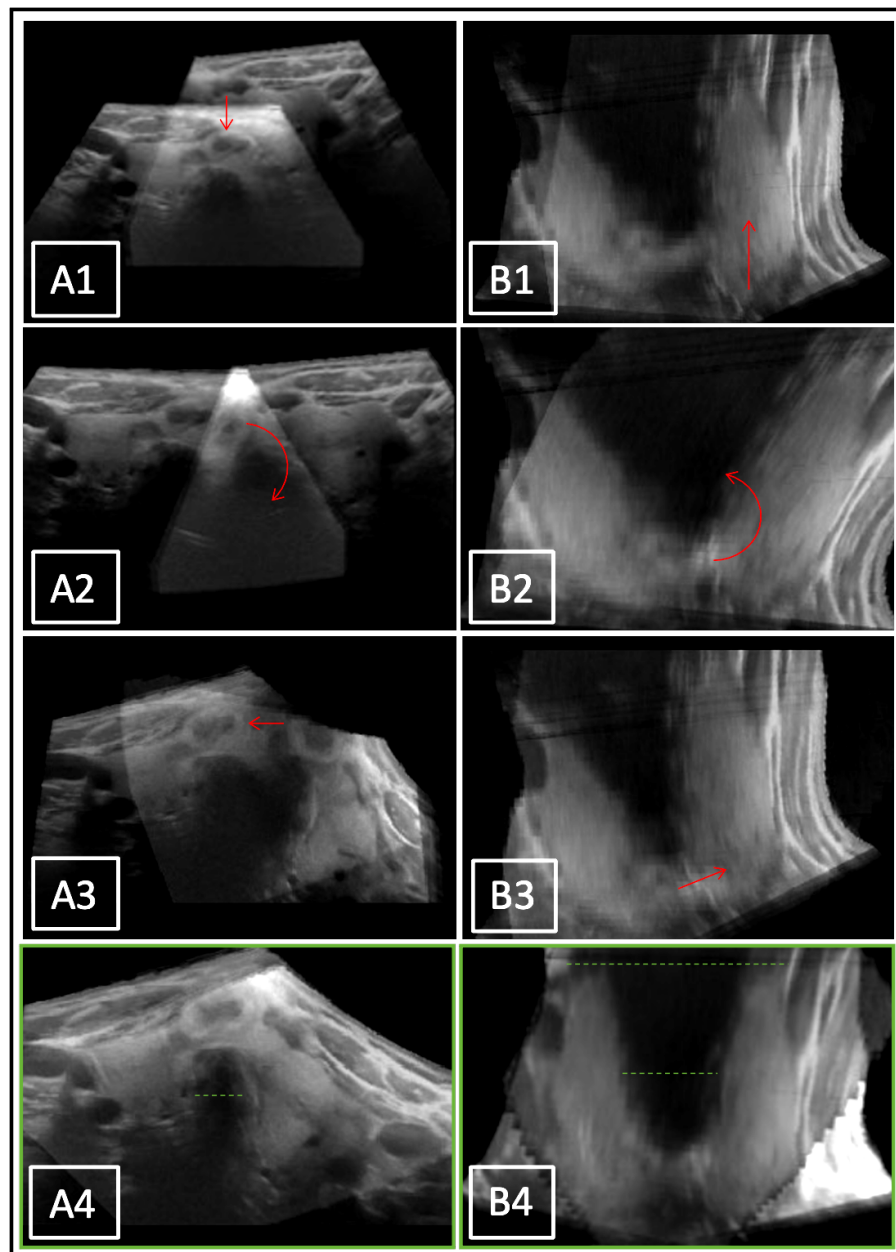


Abb. 7: Mögliche Bearbeitungsschritte auf transversaler Ebene [A1 (y-Achse), A2 (z-Achse), A3 (x-Achse)]; vorläufiges Ergebnis (A4); mögliche Bearbeitungsschritte auf coronarer Ebene [B1 (z-Achse), B2 (y-Achse), B3 (x-Achse)]; vorläufiges Ergebnis (B4); außerdem visuelle Abschätzung der Trachea sowie Höhe der Lappenpole dargestellt durch die grün gestrichelten Linien.

Anschließend war es erforderlich, einen Rotationsfehler der SDL gegeneinander auszuschließen. Dieser war auf transversaler, coronarer und sagitaler Ebene um die entsprechenden Achsen möglich. Hinweisgebend war diesbezüglich vordergründig die visuelle Beurteilung der Trachea in ihrer Form sowie die Abschätzung ihres

Durchmessers. Gespeichert wurde schließlich ein zusammengefügter (gestitchter) dreidimensionaler Datensatz, der aus zwei 3D-US-Einzeldatensätzen bestand (Abb. 8).

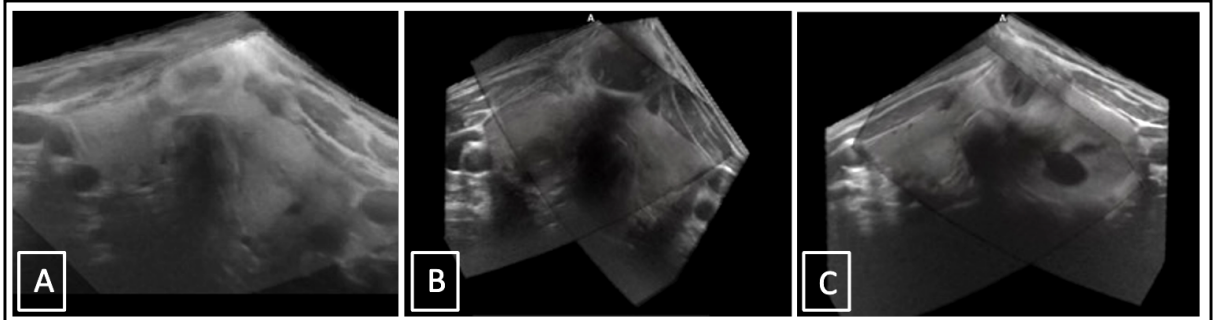


Abb. 8: Gestitchte 3DsnUS-Datensätze (A–C) verschiedener Schilddrüsen mit isthmusnahen Knoten bzw. Zysten.

#### 3.2.2.3.3 Nachbetrachtung und Korrektur

Der gestitchte 3D-US-Datensatz konnte anschließend in die klinische Software Syngo.via (Version VB50B, Siemens, Erlangen, Deutschland), im Folgenden als KS bezeichnet, übertragen werden. Hier war eine Fusion mit den  $^{124}\text{I}$ -PET-Scans der entsprechenden Schilddrüse möglich, wodurch eine Beurteilung der anatomischen Korrektheit des gestitchten 3D-US-Datensatzes gelang. Insbesondere konnten Fehler auf den Rotationsachsen und damit hinsichtlich der korrekten Ausrichtung der SDL zueinander sowie Verschiebungen auf den Achsen detektiert werden. Anschließend erfolgte nach Rücksprache mit einem nuklearmedizinischen Facharzt eine entsprechende Korrektur in der FS (Abb. 9).



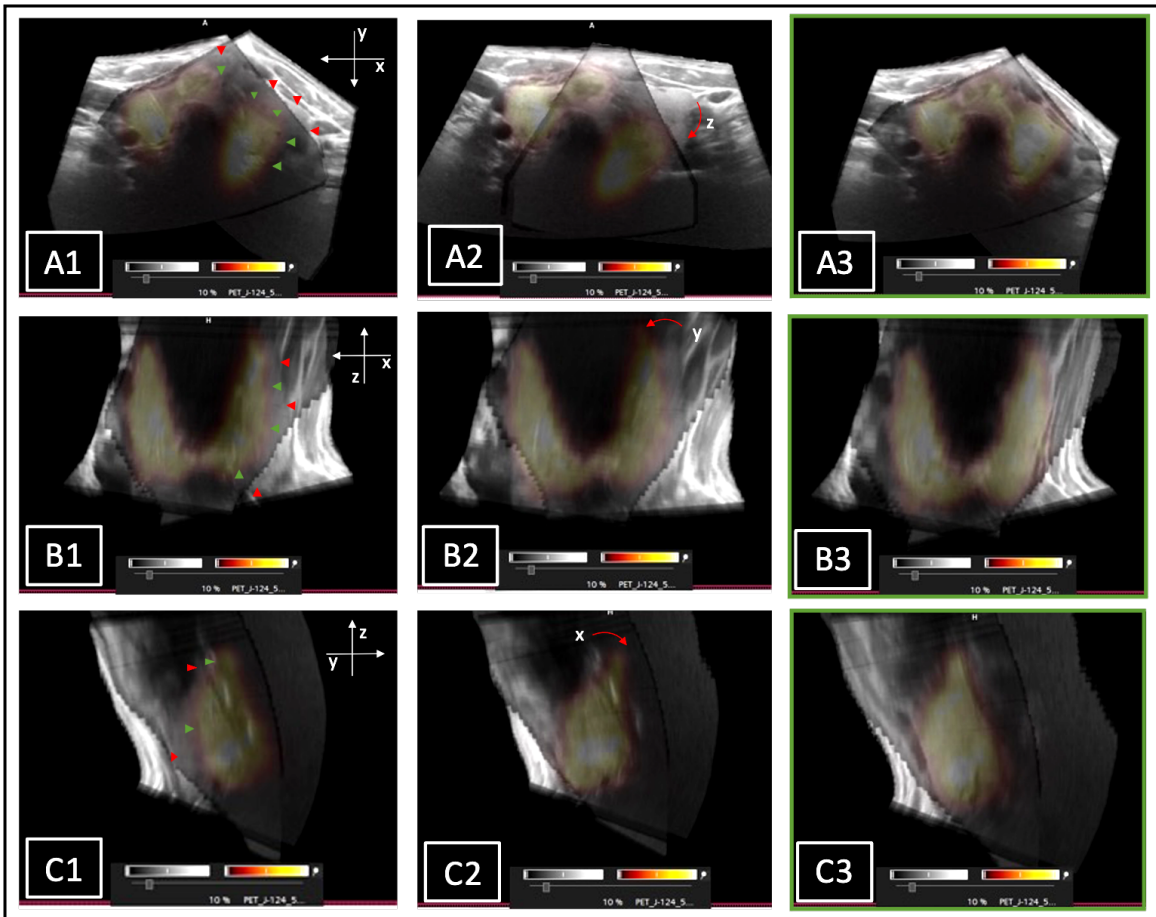


Abb. 9: Beispiele notwendiger Korrekturen auf transversaler Ebene (A1: Verschiebung, x- und y-Achse; A2: Rotation, z Achse), auf coronarer Ebene (B1: Verschiebung, x- und z-Achse; B2: Rotation, y-Achse) und auf sagitaler Ebene (C1: Verschiebung, z- und y-Achse; C2: Rotation, x-Achse); korrigierte Ergebnisse (A3, B3, C3).

Es war nicht möglich, den zuvor gespeicherten Datensatz erneut zu bearbeiten. Durch die Dokumentation von Verschiebungskoordinaten aus der Ausgangsposition der beiden 3D-US-Datensätze der SDL gelang die Wiederherstellung des gespeicherten Bearbeitungsstandes. So konnten anschließend gezielt Verschiebungen um einen festgelegten Millimeterbetrag auf der jeweiligen Ebene oder Rotationsfehler um eine bestimmte Gradzahl korrigiert werden. Der entstandene 3D-US-Datensatz bildete dann die korrigierte zusammengesetzte vollständige Schilddrüse ab (Abb. 10) und ermöglichte die Auswertung des Volumens als Ganzes.

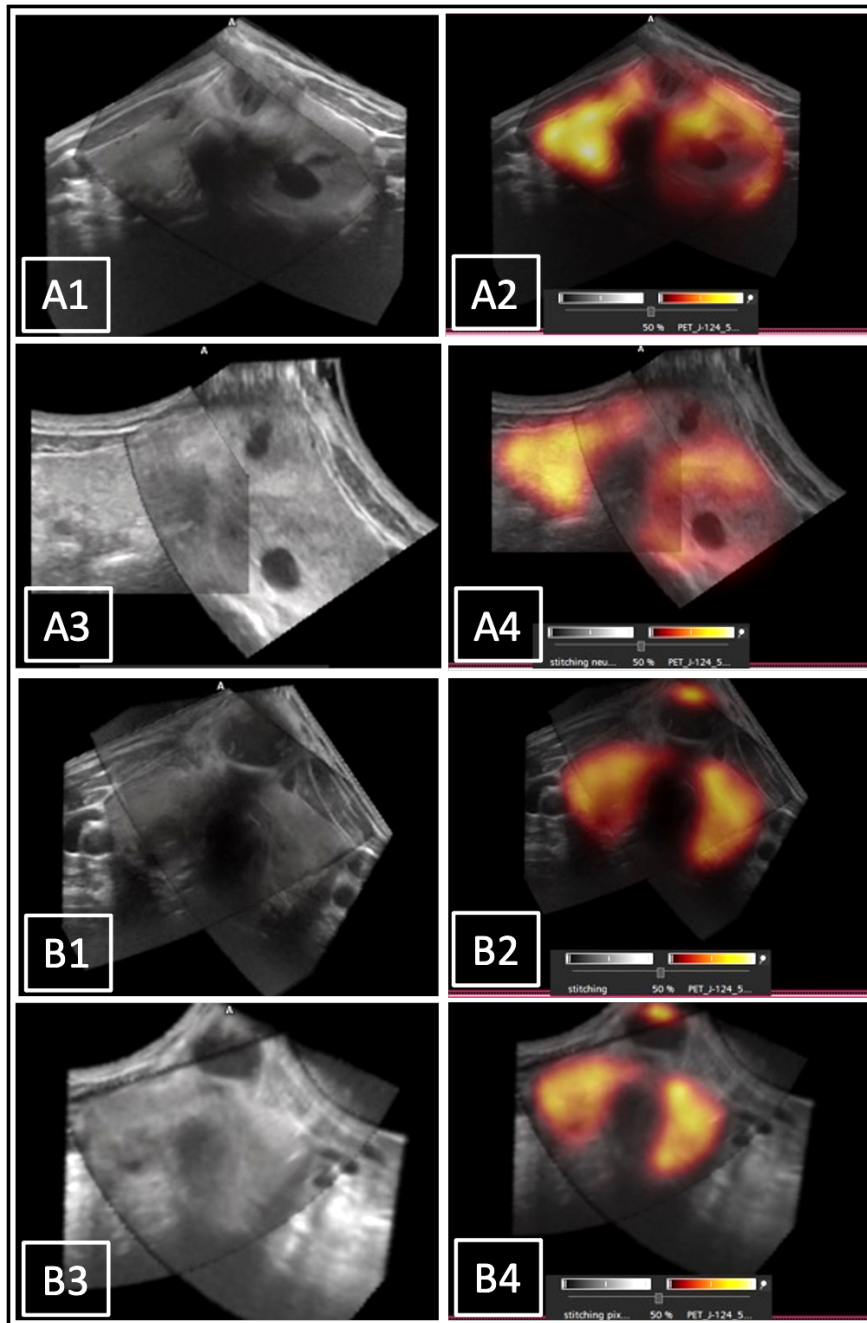


Abb. 10: Zwei 3D-US-EFOV-Datensätze (A, B) als Stitchingergebnis jeweils des 3DsnUS (A1,2; B1,2) und des 3DmsUS (A3,4; B3,4) sowie die Kontrollfusion mit dem zugehörigen PET-Scan (A2,4; B2,4).

### 3.2.3 PET/CT

Bei allen Patienten lag ein unabhängig von der aktuellen Studie durchgeführter  $^{124}\text{I}$ -PET/CT-Scan der Schilddrüse vor, der am Biograph mCT40 System (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit dem Radionuklid  $^{124}\text{I}$  aufgenommen wurde und eine sogenannte Emissionsbildgebung erzeugte. Mittels einer oral applizierten Kapsel wurde im Mittel eine Aktivität von 1,13 MBq verabreicht. Der Scan fand 27,6 h

nach dem Verabreichen dieser statt (Tab. 2). Die Rekonstruktion des Bildes erfolgte mit einem iterativen Verfahren [TrueX (HD-PET), 1 Iteration und 24 Subsets] mittels Punktspreizfunktion (PSF). Anschließend wurde das PET-Bild mit einer 512 x 512 Bildmatrix gespeichert.

Bei dem CT-Scan (Transmissionsbildgebung) handelte es sich einheitlich um ein sogenanntes IdCT (30 mAs, 100 kV) ohne die Verwendung von Kontrastmittel. Zur individuellen Dosisreduktion wurde CARE kV und CARE Dose 4D verwendet. Rekonstruiert wurden die Bilddaten mit einer Schichtdicke von 1,5 mm und einer Überlappung (Inkrement) von 3 mm. Die PET/CT-Datensätze wurden im PACS gespeichert und konnten zur Bearbeitung sowohl in die FS als auch in die KS übertragen werden. Die CT-Datensätze wurden nach dem Datentransfer in PMOD auf eine einheitliche Schichtdicke von 3 mm interpoliert, um den Zeitaufwand bei der Volumenbestimmung mittels des MK-Verfahrens zu verkürzen.

Sowohl die PET/CT als auch der jeweilige PET- und CT-Scan als getrennte Aufnahmen wurden für verschiedene Messungen genutzt. Das anhand der PET/CT mittels des MK-Verfahrens in der KS bestimmte Schilddrüsenvolumen wurde als Referenzstandard definiert. Durch die Kombination anatomischer (CT) und funktioneller (PET) Informationen konnte die Schilddrüsenkontur exakt nachvollzogen werden, was eine präzise Volumenbestimmung ermöglichte (Abb. 11). Somit stellten die mittels MK-Verfahren im  $^{124}\text{I}$ -PET/CT gemessenen Volumendaten einen validen Goldstandard als Referenzgröße für die Vergleichsanalysen dar.

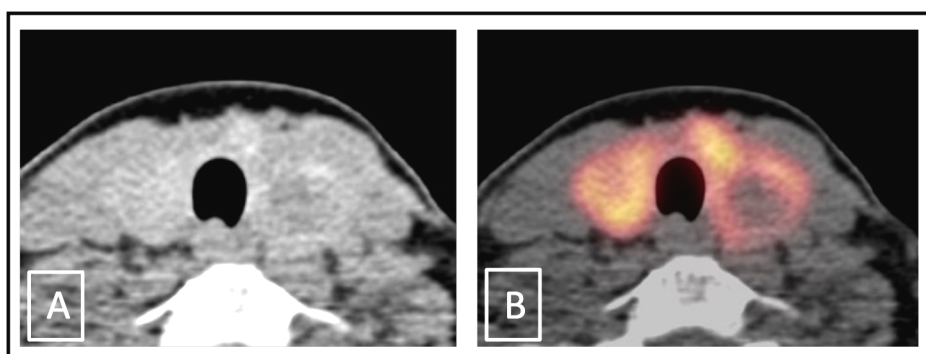


Abb. 11: CT-Scan einer schwer abgrenzbaren Schilddrüse aufgrund eines schlechten Weichteilkontrastes (A), der durch die Fusion mit dem PET-Scan ausgeglichen werden kann, was eine bessere Abgrenzbarkeit ermöglicht (B).

Des Weiteren wurde der PET-Scan im Verlauf mit den gestitchten 3D-US-Datensätzen fusioniert, was eine Beurteilung des zusammengeführten Datensatzes ermöglichte.

Der CT-Scan der Halsweichteile lag in PMOD der Volumenbestimmung mittels EM- und MK-Verfahren zugrunde, um eine Vergleichbarkeit beider Programme zu ermöglichen.

### 3.3 Volumenberechnung

Zur Bestimmung der Schilddrüsen volumina wurden zwei verschiedene Methoden angewendet. Die konventionellen Ultraschallbilder wurden mittels EM-Verfahren von den untersuchenden Ärzten direkt am US-Gerät selbst ausgewertet (klinischer Standard, ConUS-EM). Die Volumenberechnung der Datensätze des 3D-US erfolgte in der FS mittels MK-Verfahren (3DsnUS-MK, 3DmsUS-MK). Mit der gleichen Methode wurden die Schilddrüsen volumina des <sup>124</sup>I-PET/CT-Scans in der KS ermittelt (PET/CT-MK-KS), welche die Referenzwerte definierten. Die Ermittlung der Referenzvolumina erfolgte erst im Anschluss an die Bestimmung der Schilddrüsen volumina mittels der verschiedenen US-Verfahren. Für weitere Vergleichsanalysen wurden die CT-Scans zusätzlich in der FS sowohl mittels des MK- als auch mittels des EM-Verfahrens ausgewertet (CT-EM-FS, CT-MK-FS).

#### 3.3.1 Vereinfachtes Ellipsoidmodell

Das vereinfachte Ellipsoidmodell ist abgeleitet von der geometrischen Formel eines Rotationsellipsoids und wird durch folgende Formel beschrieben:  $V_{\text{Seitenlappen}} = (\pi/6) \cdot (\text{maximaler kranial-kaudal Durchmesser}) \cdot (\text{maximaler ventral-dorsal Durchmesser}) \cdot (\text{orthograder medial-lateral Durchmesser})$ . Dabei wurde ein Korrekturfaktor (f) von 0,5 verwendet. Die SDL wurden separat voneinander vermessen und ihre Volumina ebenfalls getrennt je Seite berechnet. Anschließend wurden beide Volumina zum gesamten Schilddrüsen volumen addiert. Das Volumen des Isthmus wurde hierbei weitestgehend ignoriert.

Zunächst wurde im Sagittalschnitt die maximale Höhe der Schilddrüse vermessen. Auf der Transversalebene konnte anschließend der größte Längendurchmesser sowie, möglichst exakt senkrecht dazu ausgerichtet, der maximale Breitendurchmesser bestimmt werden. Aus den drei gemessenen Werten ergab sich anschließend gemäß der angegebenen Formel das Volumen pro SDL. Dieses wurde beim ConUS automatisch am US-Gerät selbst berechnet und bei den Messungen anhand der CT-Bilder mittels einer Formel in Excel bestimmt (Abb. 12).

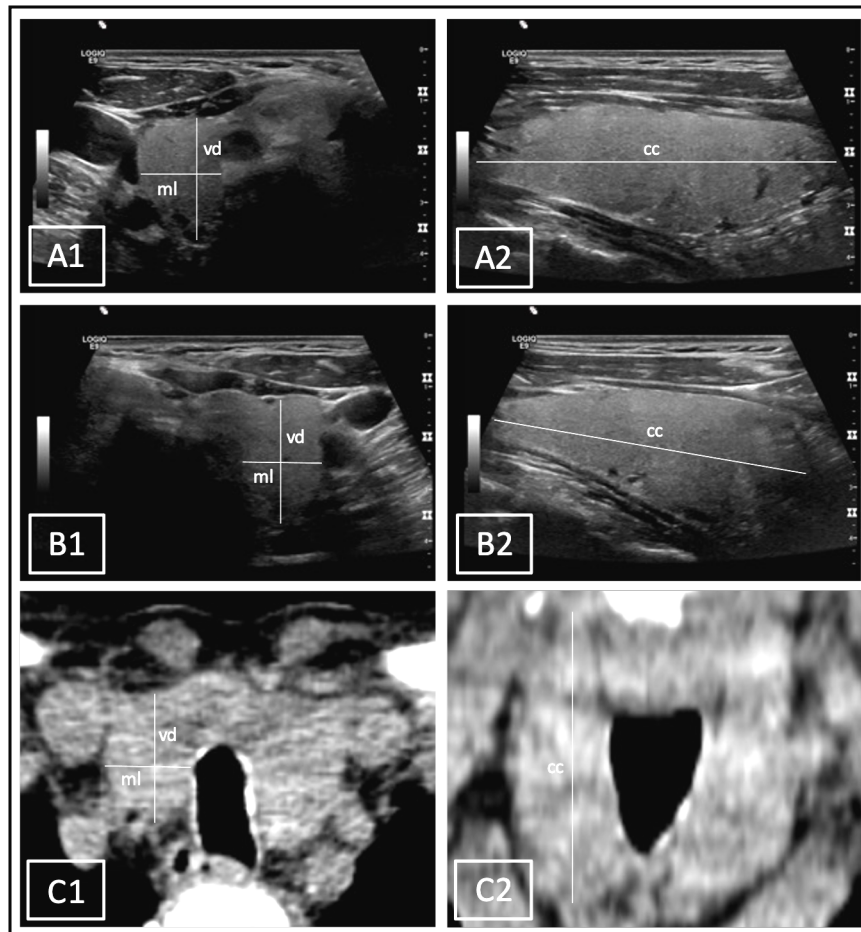


Abb. 12: Gemessene Distanzen des rechten (A1, A2) und linken (B1, B2) SDLs anhand des ConUS-Bildes jeweils auf transversaler (A1, B1) und sagitaler (A2, B2) Ebene sowie anhand eines CT-Bildes auf transversaler (C1) und coronarer (C2) Ebene; vd = ventrodorsal, ml = mediolateral, cc = craniocaudal.

### 3.3.2 Schichtweise Multikonturanalyse

Die Volumenberechnung der 3D-US-Datensätze erfolgte in einem entsprechenden Modul der FS. Hierfür wurden die Organgrenzen der Schilddrüse auf der Transversalebene manuell umrandet. Die Konturierung erfolgte jeweils individuell in den einzelnen parallelen Schichten. Es handelte sich somit um eine multiplanare manuelle Konturierung (MK-Verfahren). Die Anzahl der Schichten war abhängig von der Anzahl der Pixel auf der z-Ebene des jeweiligen 3D-US-Datensatzes. Konturiert wurde die maximale Anzahl an Schichten. Abhängig von der Isthmusgröße wurden entweder jeweils getrennt die SDL konturiert oder eine ungeteilte Kontur erzeugt, welche den Isthmus miteinschloss. Die manuell eingezeichneten Regions of Interest (ROI) wurden durch die FS automatisch zu einem Volume of Interest (VOI)



zusammengefügt. Dies spiegelt das Volumen der gesamten Schilddrüse wider (Abb. 13).

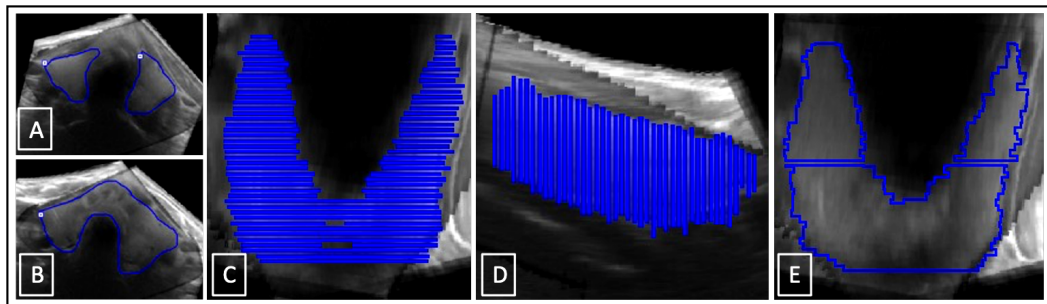


Abb. 13: 3D-US in der FS; manuell umrandete Schilddrüse auf transversaler Ebene ohne (A) und mit umrandetem Isthmus (B); Darstellung aller auf transversaler Ebene eingezeichneter Konturen in coronarer (C) und sagitaler (D) Ansicht; VOI einer Schilddrüse in coronarer Ansicht (E).

Auf die gleiche Art und Weise wurde mit den PET/CT-Bildern in der KS verfahren. Das Volumen wurde hier ebenfalls durch die Software automatisch anhand der eingezeichneten Konturen berechnet (Abb. 14).

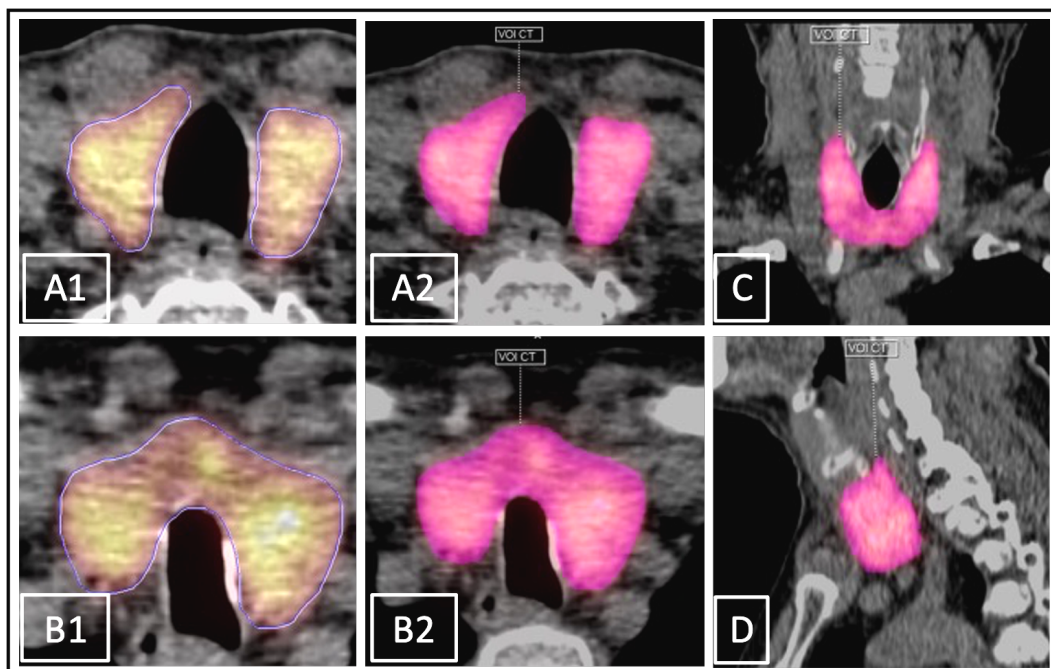


Abb. 14: PET/CT in der KS; manuell umrandete Schilddrüse auf transversaler Ebene ohne (A1,2) und mit umrandetem Isthmus (B1,2), dargestellt als eingezeichnete Kontur (A1, B1) und fertige VOI (A2, B2); VOI der Schilddrüse in coronarer (C) und sagitaler (D) Ansicht.

### 3.4 Statistik

Zur Auswertung ordinal skalierten Merkmale der Patientencharakteristika wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Als Lagemaße wurden Mittelwerte und Mediane angegeben. Als Streumaße wurden Minima und Maxima sowie Standardabweichungen berechnet.

Um den linearen Zusammenhang zwischen den anhand der verschiedenen Bildgebungsverfahren erhobenen Messwerten der Schilddrüsenvolumina und den Referenzvolumina darzustellen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dies ermöglichte es, die lineare Beziehung der Messwerte der jeweils verglichenen Verfahren darzustellen, und diente damit einer ersten Einschätzung der Eignung zur Volumenbestimmung. Zusätzlich erfolgte die Angabe des Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ) beziehungsweise des Bestimmtheitsmaßes. Dieses diente als Kennzahl zur Beurteilung der Anpassungsgüte der linearen Regression (Schneider et al. 2011).

Um die Übereinstimmung der gemessenen Volumina mit dem Referenzstandard und damit die Genauigkeit der zu evaluierenden Verfahren darstellen und beurteilen zu können, wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt (Bland und Altman 1986). Als Annäherung an das wahre Volumen wurden die Mittelwerte der mit den jeweiligen Bildgebungsverfahren ermittelten Volumina der jeweiligen Schilddrüsen und anschließend die Differenz zwischen beiden Messwerten berechnet. Der Volumenmittelwert wurde über der x-Achse, die Differenz der Volumina von Methode A und B über der y-Achse angegeben. Des Weiteren wurde der Mittelwert aller Differenzen sowie die Limits of Agreement (LoA) berechnet und als Horizontale im Diagramm dargestellt. Der Mittelwert aller Differenzen ermöglichte eine zusammenfassende Einschätzung der Präzision, da dieser die durchschnittliche absolute Differenz zum Referenzstandard angab, demnach die Null die absolute Übereinstimmung kennzeichnete und je nach Vorzeichen und Betrag eine Unter- oder Überschätzung abgelesen werden konnte. Die LoA stellen ein Intervall dar, in dem sich definitionsgemäß 95 % der Messwerte befinden. Diese dienten zur Beurteilung der Streubreite und damit der Spannweite der Differenzen zwischen den mithilfe der zwei Methoden ermittelten Schilddrüsenvolumina.

Weiterhin wurden deskriptive Parameter (Mittelwert, Median, Standardabweichung und Interquartilabstand) zur Beurteilung der absoluten und relativen Volumendifferenzen erhoben. Um diese Werte abschließend in ihrer Signifikanz zu evaluieren, wurden die 95-%-Konfidenzintervalle angegeben.

Für die Fragestellung, ob sich die verschiedenen Bildgebungsverfahren für größere beziehungsweise kleinere Schilddrüsenvolumina unterschiedlich gut eignen, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser untersucht, ob sich zwei unabhängige, nicht normal-verteilte Stichproben in ihrer zentralen Tendenz voneinander unterscheiden (Mann und Whitney 1947). Bezogen auf die Fragestellung dieser Arbeit ermöglichte der Test demnach eine Aussage darüber, ob sich die Differenzen, die zwischen den ermittelten Volumina zweier Bildgebungsverfahren bestehen, zwischen zwei Stichproben in Abhängigkeit vom Volumen ( $< 25$  ml und  $> 25$  ml) signifikant unterscheiden. Als abhängige Variable erfüllten die Volumendifferenzen die Voraussetzung, mindestens ordinalskaliert zu sein. Als unabhängige Variable wurde ein Volumengrenzwert von 25 ml definiert. Beide Stichproben wurden als unabhängig voneinander angenommen. Anschließend wurden die Signifikanzwerte der verschiedenen Bildgebungsverfahren miteinander verglichen.

Alle Daten wurden in Excel (Version 16.59, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software SPSS (IBM Corporation, Version 28.0.1.0, Ehningen, Deutschland). Die Diagramme wurden ebenfalls in Excel erstellt. Abbildungen wurden in Powerpoint (Version 16.62, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) angefertigt.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika der Patienten

Von allen im oben genannten Zeitraum untersuchten Patienten lagen vollständige sensornavigierte 3D-US-Datenätze des jeweils rechten und linken Seitenlappens auf transversaler Ebene vor. Mechanisch geschwenkte 3D-US-Datensätze waren von 21 dieser Patienten vollständig verfügbar.

Es ergab sich eine Verteilung von 12 (38,7 %) Männern und 19 (61,3 %) Frauen sowie ein Altersdurchschnitt von  $56,8 \pm 15,0$  Jahren. Die Schilddrüsenvolumina ergaben einen Mittelwert von  $44,1 \pm 25,8$  ml. Tab. 1 fasst die deskriptiven Parameter der Schilddrüsenvolumina je nach verwendetem Verfahren zusammen.

Verfahren	n	Korrelation	MW	SD	Med	Range (Min,Max)	LoA (min)	LoA (max)
ConUS-EM	31	0,8916	33,6	22,5	27,8	6,0–106,2	-10,5	77,7
3DsnUS-MK	31	0,9876	40,3	24,6	35,7	6,8–124,7	-7,9	88,5
3DmsUS-MK	21	0,9779	41,2	23,6	35,8	6,0–96,5	-5,1	87,5
CT-EM-FS	31	0,9561	41,9	27,0	35,3	6,0–121,6	-11,0	94,8
CT-MK-FS	31	0,9861	44,5	24,9	41,2	7,3–126,5	-4,3	93,3
PET/CT-MK-KS	31	Referenzstandard	44,1	25,8	39,5	7,8–129,7	-6,3	94,9

Tab. 1: Deskriptive Statistik der Schilddrüsenvolumina.

Weiterhin wiesen 27 (87,1 %) Patienten eine vergrößerte Schilddrüse auf. In allen Fällen lagen Parenchymveränderungen in Form von Schilddrüsenknoten vor, die in 87,1 % der Fälle multipel vorhanden waren.

Tab. 2 gibt als zusätzliche Informationen vorliegende Laborparameter, verabreichte  $^{124}\text{I}$ -Aktivität sowie die bis zum PET-Scan vergangene Zeit an.

<b>Charakteristik</b>	<b>Wert</b>
<b>Patientenanzahl gesamt</b>	31
<b>Geschlecht</b>	
<i>weiblich, Anzahl (%)</i>	19; (61,3)
<i>männlich, Anzahl (%)</i>	12; (38,7)
<b>Alter; Jahre</b>	
<i>Median (Min–Max)</i>	60 (24–80)
<i>Mittelwert</i>	56,8
<b>Schilddrüsenvolumina</b>	
<i>Median (Min–Max) (ml)</i>	39,5 (7,8–129,7)
<i>Mittelwert (ml)</i>	44,1
<b>Parenchymveränderungen</b>	
<i>Thyreoidea multinodosa, Anzahl (%)</i>	27 (87,1)
<i>Thyreoidea binodosa, Anzahl (%)</i>	2 (6,5)
<i>Thyreoidea uninodosa, Anzahl (%)</i>	2 (6,5)
<i>kalte Knoten, Anzahl (%)</i>	29 (93,5)
<b>Serum TSH</b>	
<i>Referenzwerte des lokalen Labors (Architect TSH Assay)</i>	0,4–4,0 mU/l
<i>Median (Min–Max)</i>	0,86 (0,03–3,56)
<i>Mittelwert</i>	1,10
<b><sup>124</sup>I-PET/CT</b>	
<i>Zeit pi:</i>	
<i>Median (Min–Max) (h)</i>	28,5 (22,0–30,0)
<i>Mittelwert (h)</i>	27,6
<i><sup>124</sup>I-Aktivität:</i>	
<i>Median (Min–Max) (MBq)</i>	1,0 (0,9–3,01)
<i>Mittelwert (MBq)</i>	1,13

Tab. 2: Patientencharakteristika.

#### 4.2 Determination des Referenzstandards

Als Referenzstandard der Schilddrüsenvolumina wurden die mittels PET/CT in der KS ermittelten Werte definiert, da die Erstellung einer VOI anhand eines fusionierten PET/CT-Bildes in der FS nicht möglich war. In der FS konnte lediglich das CT-Bild ohne PET-Fusion multikonturiert werden. Um eine Vergleichbarkeit beider Programme herzustellen, findet sich im Folgenden die statistische Auswertung des linearen

Zusammenhangs sowie der Übereinstimmung der Messwerte beider Programme. Tab. 3 fasst alle Messwerte, die anhand des PET/CT-Scans ermittelt wurden, zusammen.

Patient	PET/CT-MK- Volumen (ml)	CT-MK- Volumen (ml)	Rechter SDL				Linker SDL				CT-EM- Volumen (ml)
			Maximaler Durchmesser			Volumen (ml)	Maximaler Durchmesser			Volumen (ml)	
			cc	ml	vd		cc	ml	vd		
	Syngo (KS)	PMOD (FS)									PMOD (FS)
1	129,7	126,5	7,8	2,9	4,3	48,4	7,9	4,1	4,5	73,2	121,6
2	57,5	66,2	5,6	2,5	4,2	29,5	5,4	2,0	3,3	18,3	47,7
3	49,7	50,9	5,6	2,0	3,8	20,9	5,6	2,8	3,7	28,2	49,1
4	55,8	48,1	6,0	2,1	3,2	20,1	5,3	2,0	2,9	15,2	35,3
5	33,1	39,7	4,3	1,5	1,9	6,1	5,7	2,9	3,6	29,3	35,3
6	20,7	17,5	6,3	1,5	1,8	8,6	5,6	1,6	1,4	6,2	14,9
7	81,6	79,2	6,1	2,1	3,1	20,2	6,8	4,0	3,9	52,5	72,8
8	64,4	61,4	6,6	2,4	3,6	27,8	6,6	2,6	4,1	35,0	62,8
9	15,9	17,0	4,3	1,8	2,8	10,5	3,5	1,1	1,9	3,6	14,1
10	19,2	18,0	5,8	1,4	2,1	8,6	5,8	1,5	2,3	9,7	18,3
11	39,5	41,2	5,2	2,0	3,9	20,4	5,0	2,1	3,4	17,8	38,3
12	29,9	33,4	6,2	1,9	2,6	15,3	6,2	1,8	2,9	15,9	31,2
13	36,6	47,3	4,9	1,9	2,4	11,1	6,4	2,1	2,3	15,0	26,1
14	23,8	21,0	6,1	2,1	2,9	18,1	4,2	1,2	1,4	3,7	21,7
15	95,7	92,4	9,3	3,7	4,9	84,4	6,3	2,8	3,7	32,3	116,7
16	31,0	32,9	6,1	2,2	3,2	22,0	5,3	1,5	3,0	12,2	34,2
17	7,8	7,3	3,1	1,0	1,5	2,2	3,3	1,2	1,9	3,8	6,0
18	21,7	19,7	5,8	2,0	3,3	19,1	4,5	1,1	1,8	4,4	23,5
19	29,2	26,4	5,1	2,4	2,3	14,0	4,9	2,1	2,7	13,8	27,8
20	55,6	52,8	6,8	2,2	3,8	27,8	6,8	2,8	3,0	28,9	56,7
21	23,6	22,8	5,8	1,5	2,4	10,6	6,4	1,4	2,4	11,1	21,7
22	43,1	38,9	6,6	2,2	3,1	22,4	6,5	2,1	3,0	20,6	43,1
23	68,4	70,4	6,8	3,8	5,0	65,2	3,4	1,3	2,1	4,8	70,0
24	42,3	41,5	6,0	3,0	4,1	36,1	3,3	0,9	2,0	3,1	39,3
25	56,9	59,2	7,4	3,5	3,6	46,2	5,9	2,1	2,9	17,7	63,9
26	47,0	45,8	4,1	1,7	2,3	7,7	6,5	2,0	2,2	14,0	21,7
27	24,5	27,1	6,6	2,3	2,7	21,0	2,5	0,8	1,4	1,5	22,5
28	39,1	38,5	3,2	1,2	2,0	3,9	6,3	2,7	4,1	34,0	37,8
29	47,2	48,7	6,6	2,0	2,7	17,6	6,3	2,8	3,2	27,7	45,2
30	20,5	29,4	6,8	1,9	2,3	14,5	3,4	1,0	2,1	3,7	18,2
31	55,5	57,7	6,9	3,6	3,4	41,7	5,0	2,5	3,0	18,9	60,7

Tab. 3: Messergebnisse PET/CT-MK-KS, CT-MK-FS, CT-EM-FS; cc = craniocaudal, ml = mediolateral, vd = ventrodorsal, SDL = Schilddrüsenlappen.

#### 4.2.1 Korrelationsanalysen

Abb. 15 zeigt die Korrelation der Messwerte beider Bildbearbeitungsprogramme. Die Streudiagramme verdeutlichen anhand der Anordnung der Datenpunkte um die Trendlinie den linearen Zusammenhang. Dieser stellte sich mit  $r = 0,986$  und  $p < 0,0001$  als stark positiv dar. Gleiches veranschaulicht das Bestimmtheitsmaß von 97,42 %.

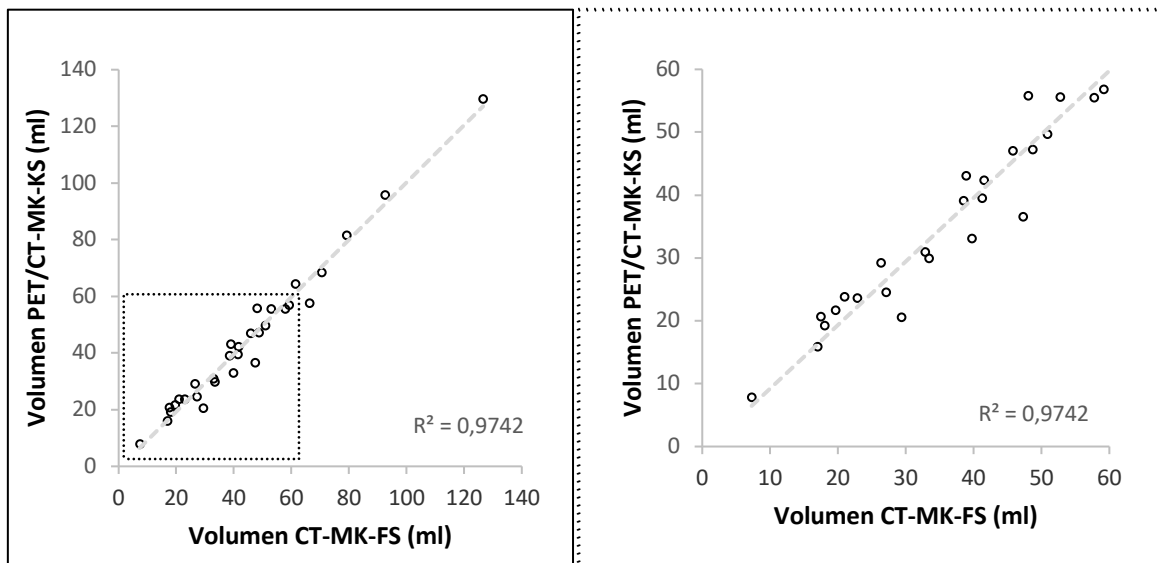


Abb. 15: Korrelation CT-MK-FS vs PET/CT-MK-KS; der mittels der gestrichelten Linien eingerahmte Bereich auf der linken Seite entspricht der vergrößerten Darstellung in der rechten Abbildung.

#### 4.2.2 Übereinstimmungsanalysen

Abb. 16 veranschaulicht die Übereinstimmung der gemessenen Schilddrüsenvolumina beider Programme. Anhand der dichten Gruppierung der Datenpunkte um die Nulllinie kann von einer geringen Differenz zwischen den ermittelten Volumina beider Messungen ausgegangen werden.

Dies verdeutlicht der Mittelwert der Differenzen sowie die vergleichsweise geringe Ausprägung der Streuung der Differenzen und damit der Schwankungsbreite der Messwerte, ausgedrückt durch die LoA. Es ergibt sich somit eine gute Übereinstimmung der gemessenen Volumina anhand der PET/CT in der KS einerseits und anhand der CT in PMOD andererseits, was auf eine Vergleichbarkeit der beiden Programme schließen lässt.

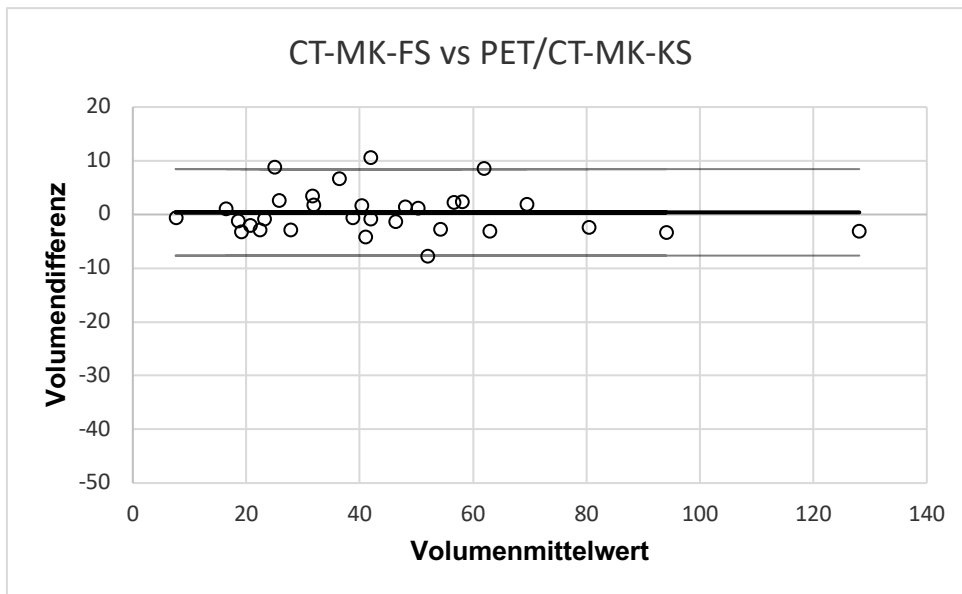


Abb. 16: Bland-Altman-Plot CT-MK-FS vs PET/CT-MK-KS. Als Horizontale dargestellt ist der Mittelwert der Messwertdifferenzen mit 0,40 ml (breite Linie); hierbei ergab sich eine SD von +/- 4,11 ml. Die LoA sind mit einer Range von -7,65 bis 8,45 (dünne Linien) dargestellt.

#### 4.3 Konventioneller 2D-Ultraschall

Im Folgenden werden zunächst die mittels ConUS und EM-Verfahren ermittelten Volumina (Tab. 4) anhand verschiedener statistischer Verfahren in ihrer Genauigkeit ausgewertet. Als Referenzstandard werden stets die Messergebnisse der PET/CT-Datensätze zugrunde gelegt. Zusätzlich wurde das EM-Verfahren an den CT-Datensätzen angewandt, um neben der Evaluation des Bildgebungsverfahrens auch eine Beurteilung der Methode zur Volumenbestimmung vornehmen zu können.

Patient	Alter	Geschlecht	Rechter SDL				Linker SDL				Organ- volumen (ml)
			Maximaler Durchmesser (mm)			Volume n (ml)	Maximaler Durchmesser (mm)			Volume n (ml)	
			cc	ml	vd		cc	ml	vd		
1	41	m	77,0	36,1	22,0	30,5	80,4	51,8	36,3	75,7	106,2
2	71	m	59,9	27,5	33,0	27,2	55,8	20,7	30,5	17,6	44,8
3	73	m	64,9	21,6	28,0	19,6	65,9	23,5	22,9	17,7	37,4
4	70	m	51,4	27,2	22,9	16,0	60,8	25,5	19,5	15,1	31,1
5	28	m	53,9	19,5	17,6	9,2	62,6	34,2	30,3	32,4	41,6
6	80	w	57,7	12,6	14,9	5,4	56,5	20,4	14,6	8,4	13,8
7	72	w	48,8	25,5	17,8	11,0	69,7	34,2	31,0	36,9	47,9
8	71	m	68,2	25,7	22,1	19,4	6,8	22,8	25,9	2,0	21,4
9	56	w	44,6	17,4	18,5	7,2	45,4	12,0	12,0	3,3	10,4
10	67	w	58,8	25,6	20,5	15,4	54,4	17,7	13,1	6,3	21,7
11	24	w	59,1	24,8	29,0	21,3	56,4	30,7	23,1	19,9	41,2
12	53	w	60,1	20,7	17,1	10,6	69,7	24,6	18,9	16,2	26,8
13	58	w	65,2	22,1	23,6	17,0	45,7	12,1	16,5	4,5	21,5
14	60	m	61,0	21,3	21,3	13,8	34,6	12,8	13,3	2,9	16,8
15	49	m	87,2	37,0	39,4	63,4	62,2	23,5	25,4	18,6	82,0
16	32	m	67,3	21,2	25,7	18,3	50,6	16,9	18,8	8,0	26,4
17	60	w	32,7	12,5	16,6	3,4	31,8	15,5	10,6	2,6	6,0
18	65	w	44,2	22,9	17,9	9,1	41,5	14,6	14,9	4,5	13,6
19	60	w	52,7	26,1	16,8	11,6	59,4	20,3	19,1	11,5	23,1
20	49	m	73,9	27,2	20,6	20,7	72,5	31,6	21,5	24,7	45,3
21	29	m	57,4	16,9	19,2	9,3	49,7	17,8	18,1	8,0	17,3
22	50	w	65,0	23,4	24,7	18,8	51,3	18,2	20,0	9,3	28,1
23	53	w	74,6	37,0	32,5	44,9	48,6	40,8	36,1	35,8	80,6
24	62	w	73,2	28,4	29,8	31,0	52,0	10,9	18,9	5,4	36,3
25	76	m	60,8	39,1	27,6	32,8	53,2	26,3	24,1	16,9	49,7
26	43	w	51,1	18,7	16,4	7,8	47,5	29,2	22,6	15,7	23,5
27	46	w	62,5	28,4	18,0	16,0	21,6	9,1	5,0	0,5	16,5
28	69	w	29,0	10,6	16,7	2,6	69,4	24,4	29,7	25,2	27,8
29	61	w	64,6	25,7	21,7	18,0	63,3	29,3	28,8	26,7	44,7
30	59	w	57,4	17,9	12,7	6,5	44,8	11,5	7,2	1,9	8,4
31	74	w	61,2	20,7	23,6	14,9	51,9	23,3	23,3	14,1	29,0

Tab. 4: Messergebnisse ConUS; cc = craniocaudal, ml = mediolateral, vd = ventrodorsal, SDL = Schilddrüsenlappen.

#### 4.3.1 Korrelationsanalysen

Abb. 17 und Abb. 18 stellen vergleichend die Korrelation der Messwerte des ConUS mit denen des Referenzstandards dar. In Abb. 17 wurde der Referenzstandard anhand des MK-Verfahrens ermittelt, in Abb. 18 wurde er mit den Messergebnissen der CT-Scans anhand des EM-Verfahrens verglichen. Außerdem sind in Abb. 19 die beiden zuvor als Vergleichsverfahren verwendeten Methoden gegenübergestellt.

Die Schilddrüsenvolumina korrelieren in allen Fällen mit einem Wert von  $r > 0,75$  stark positiv. Dieses Ergebnis ist jeweils mit  $p < 0,0001$  signifikant. Dennoch weisen die Bestimmtheitsmaße der Diagramme von 79,5 %, 81,9 % und 91,4 % Unterschiede auf. Die mittels ConUS-EM ermittelten Volumina korrelieren stärker mit der CT-EM ( $r = 0,9057$ ,  $p < 0,0001$ ; Abb. 18) als mit der PET/CT-MK ( $r = 0,892$ ,  $p < 0,0001$ ; Abb. 17). Außerdem korreliert die CT-EM weniger stark mit dem Referenzstandard ( $r = 0,9561$ ,  $p < 0,0001$ ; Abb. 19) als die CT-MK ( $r = 0,986$ ,  $p < 0,0001$ ; Abb. 15). Die Genauigkeit ist demnach sowohl von der Volumetriemethode als auch vom Bildgebungsverfahren abhängig.

Im Vergleich zu den MK-Verfahren der 3D-US-Untersuchungen weist der ConUS eine größere Streuung der Datenpunkte um die Trendlinie auf.

Die Streuung der Datenpunkte des ConUS ist mit zunehmenden Volumina stärker ausgeprägt. Ein ausführlicher Vergleich der Abweichung der Messwerte bei verschiedenen Schilddrüsenvolumina sowie zwischen den Bildgebungsverfahren wird in Abschnitt 4.3.3 und Abschnitt 4.5 vorgenommen.

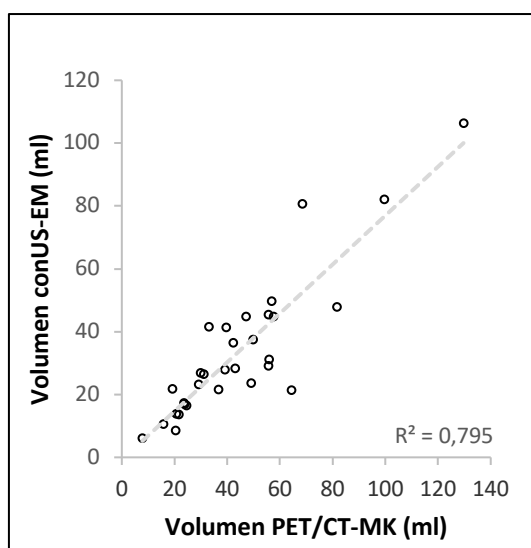


Abb. 17: Korrelation ConUS-EM vs. PET/CT-MK.

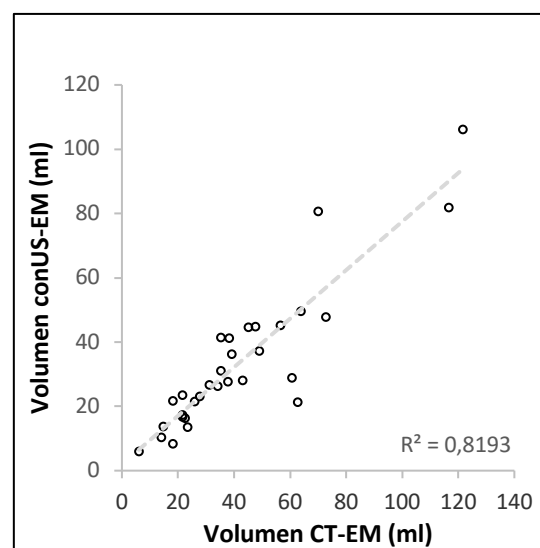


Abb. 18: Korrelation ConUS-EM vs. CT-EM.

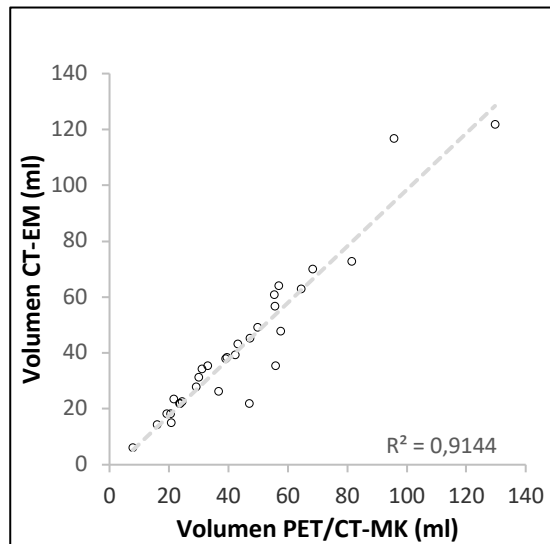


Abb. 19: Korrelation CT-EM vs PET/CT-MK.

#### 4.3.2 Übereinstimmungsanalysen

Der Bland-Altman-Plot (Abb. 20) veranschaulicht die Übereinstimmung der ermittelten Schilddrüsenvolumina des ConUS mit denen des Referenzstandards. Der Mittelwert der Volumendifferenzen deutet auf eine durchschnittliche Unterschätzung des Schilddrüsenvolumens hin. Die ebenfalls dargestellten LoA weisen eine vergleichsweise breite Range auf. Bei der Breite der Streuung und damit der Abweichung der Messwerte des ConUS von denen des Referenzstandards kann außerdem anhand der Abbildung eine Zunahme der Streuung mit größeren Volumina beobachtet werden.



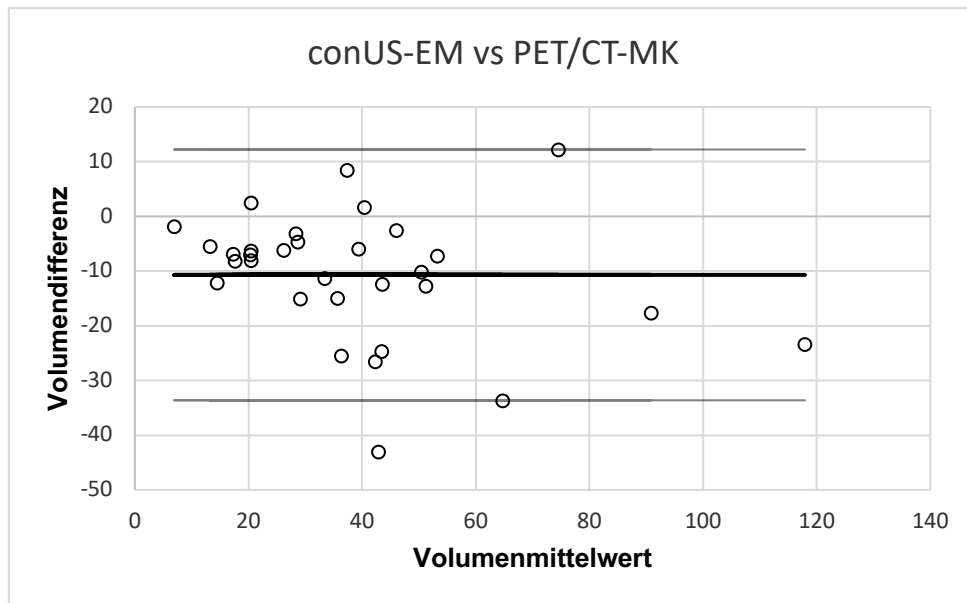


Abb. 20: Bland-Altman-Plot ConUS-EM vs. PET/CT-MK. Als Horizontale dargestellt ist der Mittelwert der Messwertdifferenzen von -10,50 ml (breite Linie); hierbei ergab sich eine SD von +/- 11,56 ml. Die LoA sind mit einer Range von -33,62 bis 12,24 (dünne Linien) dargestellt.

#### 4.3.3 Abhängigkeit der Genauigkeit der Messergebnisse vom Schilddrüsenvolumen

Im Folgenden wird die Abhängigkeit der Präzision der Volumenbestimmung vom Volumen der Schilddrüse ausgewertet. In den vorangegangenen statistischen Analysen waren bereits Unterschiede der Genauigkeit des ConUS in Abhängigkeit der Volumina zu vermuten. Dies soll im Folgenden genauer betrachtet werden.

Anhand der in Tab. 5 dargestellten Statistik der absoluten Volumendifferenzen lassen sich deutliche Unterschiede der deskriptiven Parameter bei Volumina  $\leq$  25 ml erkennen. Der Mittelwert der Abweichungen der Messwerte vom Referenzstandard ist bei Volumina  $< 25$  ml mit  $5,21 \pm 5,08$  ml geringer als bei Volumina  $> 25$  ml, wo er  $8,66 \pm 11,50$  ml beträgt. Dementsprechend ist die Messgenauigkeit bei kleineren Schilddrüsen als größer anzusehen. Bei Volumina  $> 25$  ml repräsentieren der ebenfalls höher gelegene Median sowie ein breiterer Interquartilbereich eine größere Abweichung sowie Schwankungsbreite.

Methode	SD-Volumen	MW (ml)	Med (ml)	SD (ml)	Interquartilbereich (ml)
ConUS-EM	$< 25$ ml	5,21	5,87	5,08	8,39
	$> 25$ ml	8,66	10,20	11,50	10,60

Tab. 5: Statistik der absoluten Volumendifferenzen ConUS vs. Referenzstandard.

Die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests diente der Überprüfung, inwiefern sich die Volumendifferenzen in den Stichproben (</> 25 ml) signifikant unterscheiden.

Der p-Wert von 0,128 weist auf keinen signifikanten Unterschied der Übereinstimmung in Abhängigkeit des Volumens hin. Die Effektstärke unterstreicht dieses Ergebnis: Sie liegt bei 0,27, was als schwacher Effekt interpretiert werden kann (Tab. 6).

Verfahren	n	z	p	Effektstärke
ConUS-EM	31	-1,523	0,128	0,27

Tab. 6: Mann-Whitney-U-Test Volumendifferenzen ConUS/Referenzstandard.

#### 4.4 3D-Ultraschall

Die 3D-US-Verfahren werden im Folgenden zunächst mit Fokus auf die Methode des Stitchings bezüglich der Datenakquisition und des Arbeitsprozesses ausgewertet. Nachfolgend wird auf die Ergebnisse der Messwerte der Schilddrüsenvolumina eingegangen.

##### 4.4.1 Stitching

###### 4.4.1.1 Datenakquisition

Tab. 7 stellt eine Übersicht der verschiedenen Scanmodalitäten zur Akquisition der 3D-US-Datensätze als Grundlage für das Stitching dar. Zusammengefasst sind verschiedene Ultraschallparameter, die individuell, je nach Scangegebenheiten und verwendeter Sonde, eingestellt wurden.

Technik	sensornavigiert	mechanisch geschwenkt
<i>Sondenbezeichnung</i>	ML6-15	RAB 4-8
<i>Sondenform</i>	Linear	Konvex
<i>CHI (Contrast Harmonic Imaging)</i>	Ein	Ein
<i>CrossBeam</i>	Max	Max
<i>Virtual Convex Mode</i>	Ein	-
<i>Frequenz</i>	10–15 MHz	6–8 MHz
<i>Eindringtiefe (Depth; D) [MW (Min–Max)]</i>	5 cm (3–7 cm)	5,5 cm (5–8 cm)

<i>Fokusanzahl</i> <i>[MW (Min–Max)]</i>	3 (1–3)	-
<i>Verstärkung (Gain;Gn)</i> <i>[MW (Min–Max)]</i>	47 (38–67)	62 (58–90)
<i>Sendeleistung (A/O)</i>	100 %	100 %
<i>Dynamikbereich (DR)</i>	69 dB	69 dB
<i>Winkel</i>	-	84° (max)
<i>Bildqualität</i>	-	Max

Tab. 7: Scanmodalitäten 3D-US.

#### 4.4.1.2 Prozessevaluation

Das Zusammenfügen der Datensätze des rechten und linken SDL anhand bestimmter anatomischer Landmarken konnte in der FS durchgeführt werden. Außerdem war es möglich, den 3D-US-Datensatz in die KS zu transferieren. Dort gelang durch die Fusion des 3D-US-Datensatzes mit dem PET-Bild eine Einschätzung, inwiefern die gestitchte Schilddrüse in ihrer anatomischen Korrektheit dem zugehörigen PET-Scan entsprach.

Der zeitlich intensivste Arbeitsschritt innerhalb des Gesamtprozesses (siehe Abschnitt 5.1.3) war das korrekte Zusammenfügen der 3D-US-Datensätze des rechten und linken SDL. Der Zeitaufwand betrug im Durchschnitt 37,6 Min. Dieses Zeitintervall umfasste sowohl das Stitching als auch das Übertragen und visuelle Beurteilen des fertigen Datensatzes anhand der Fusion mit dem PET-Bild sowie notwendige Korrekturen. Im Prozessverlauf wurde eine zunehmende Verkürzung der Zeit beobachtet.

Bei den sensornavigierten Datensätzen waren im Mittel 5 (1–10) Korrekturdurchläufe, bei den mechanisch geschwenkten Datensätzen im Mittel 2 (1–7) Korrekturdurchläufe notwendig (siehe Abschnitt 4.4.2.1 und 4.4.2.2).

Des Weiteren ergab sich für das MK-Verfahren ein durchschnittlicher Zeitaufwand von 33 Min. bei durchschnittlich 100 (61–149) eingezeichneten Konturen.

#### 4.4.2 Auswertung der Messwerte

##### 4.4.2.1 Sensornavigierter 3D-Ultraschall

Tab. 8 fasst die Messwerte, die anhand des 3DsnUS ermittelt wurden, zusammen.

Patient	Alter	Geschlecht	Anzahl der Korrekturen	Anzahl der eingezeichneten Konturen	Volumen 3DsnUS (ml)
1	41	m	2	106	124,65
2	71	m	6	79	57,10
3	73	m	1	84	48,02
4	70	m	3	102	42,97
5	28	m	3	94	32,17
6	80	w	2	104	15,28
7	72	w	5	72	76,30
8	71	m	4	93	56,40
9	56	w	7	99	10,36
10	67	w	9	95	20,28
11	24	w	8	124	39,82
12	53	w	6	103	27,94
13	58	w	2	112	35,70
14	60	m	8	127	21,15
15	49	m	4	110	85,70
16	32	m	8	136	28,72
17	60	w	3	84	6,80
18	65	w	4	96	20,79
19	60	w	3	147	26,29
20	49	m	5	106	51,22
21	29	m	3	79	19,43
22	50	w	4	101	33,47
23	53	w	2	130	60,73
24	62	w	3	61	39,06
25	76	m	4	86	60,29
26	43	w	7	114	37,02
27	46	w	3	100	19,29
28	69	w	2	118	34,18
29	61	w	10	81	46,26
30	59	w	5	103	16,55
31	74	w	4	130	56,61

Tab. 8: Messergebnisse 3DsnUS.

#### 4.4.2.1.1 Korrelationsanalysen

Die mittels 3DsnUS ermittelten Messwerte der Schilddrüsenvolumina korrelierten mit  $r = 0,988$  und  $p < 0,0001$  stark positiv mit den Messwerten des Referenzstandards. Dies weist auf einen starken linearen Zusammenhang hin. Gleiches verdeutlicht das abgebildete Streudiagramm anhand der Anordnung der Datenpunkte an der zur Orientierung eingezeichneten Trendlinie und eines Bestimmtheitsmaßes von 97,5 %, das einer hohen Anpassungsgüte der linearen Regression entspricht (Abb. 21)

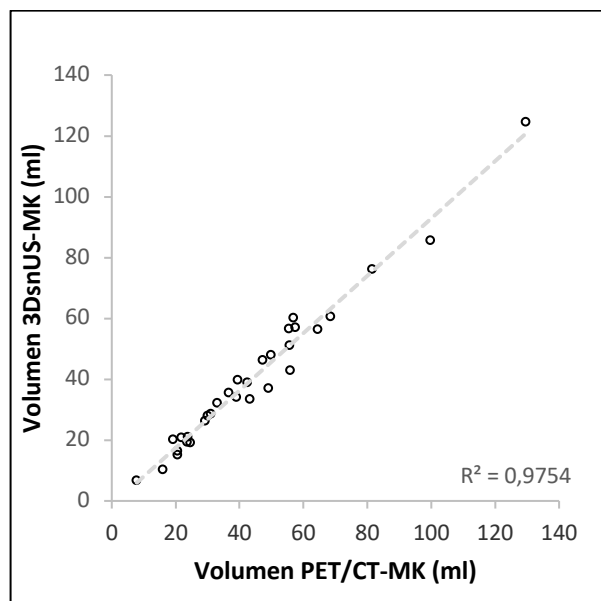


Abb. 21: Korrelation 3DsnUS-MK vs. PET/CT-MK.

#### 4.4.2.1.2 Übereinstimmungsanalysen

In dem abgebildeten Bland-Altman-Plot (Abb. 22) wird die Übereinstimmung der mittels 3DsnUS und des Referenzstandards gemessenen Schilddrüsenvolumina deutlich. Der Mittelwert der absoluten Messwertdifferenzen liegt nahe der Nulllinie und weist auf eine geringe Unterschätzung hin. Die Breite der Streuung der Messwertdifferenzen verdeutlicht anhand der dargestellten LoA eine geringe Schwankungsbreite der Messwerte und damit eine hohe Präzision.

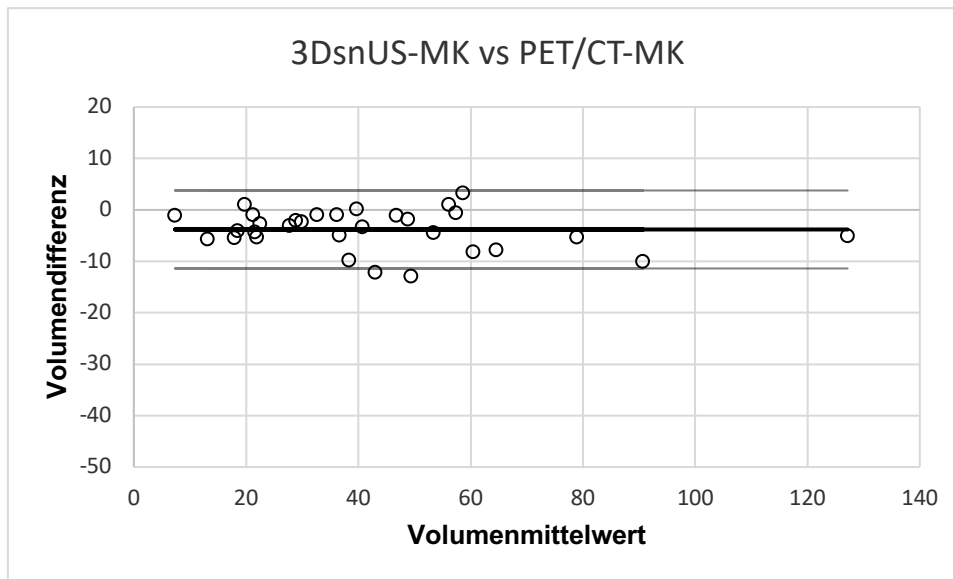


Abb. 22: Bland-Altman-Plot 3DsnUS-MK vs. PET/CT-MK. Als Horizontale dargestellt ist der Mittelwert der Messwertdifferenzen mit -3,74 ml (breite Linie); hierbei ergab sich eine SD von +/- 3,74 ml. Die LoA sind mit einer Range von -11,39 bis 3,78 (dünne Linien) dargestellt.

#### 4.4.2.1.3 Abhängigkeit der Genauigkeit der Messergebnisse vom Schilddrüsenvolumen

Die deskriptiven Parameter der absoluten Messwertdifferenzen (Tab. 9) zwischen den beiden Bildgebungsverfahren bezogen auf Schilddrüsenvolumina  $\leq$  25 ml zeigen geringere volumenabhängige Unterschiede als die des ConUS. So liegt die Abweichung des gemessenen Volumens vom Referenzstandard bei Schilddrüsen  $< 25$  ml im Mittel bei  $2,43 \pm 2,52$  ml, während die absolute Differenz bei Schilddrüsen  $> 25$  ml mit  $4,33 \pm 3,52$  ml im Mittel nur knapp 2 ml größer ist. Dies zeigt, dass eine Zunahme des Volumens weniger Auswirkungen auf die Präzision der Volumenbestimmung hat als beim ConUS.

Methode	Volumen	MW	Med	SD	Interquartilbereich
3DsnUS-MK	< 25 ml	2,43	2,51	2,52	4,13
	> 25 ml	4,33	3,25	3,52	5,99

Tab. 9: Statistik der absoluten Volumendifferenzen 3DsnUS/Referenzstandard.

Der Mann-Whitney-U-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stichproben (Tab. 10). Der Signifikanzwert liegt mit 0,862 deutlich oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05. Damit wird die Nullhypothese, dass keine Unterschiede der Volumendifferenzen zum Referenzstandard bei Schilddrüsen  $\leq$  25 ml existieren,

beibehalten. Die Effektstärke von 0,03 unterstreicht den als sehr schwach zu interpretierenden Effekt.

Verfahren	n	z	p	Effektstärke
3DsnUS-MK	31	-0,174	0,862	0,03

Tab. 10: Mann-Whitney-U-Test Volumendifferenzen 3DsnUS/Referenzstandard.

#### 4.4.2.2 Mechanisch geschwenkter 3D-Ultraschall

Tab. 11 fasst die Messwerte, die anhand des 3DmsUS ermittelt wurden, zusammen.

Patient	Alter	Geschlecht	Anzahl der Korrekturen	Anzahl der eingezeichneten Konturen	Volumen 3DmsUS (ml)
1	41	m	-	-	-
2	71	m	1	93	66,76
3	73	m	2	67	64,14
4	70	m	-	-	-
5	28	m	2	78	32,63
6	80	w	-	-	-
7	72	w	4	122	82,50
8	71	m	-	-	-
9	56	w	2	111	11,90
10	67	w	5	76	23,80
11	24	w	1	64	38,21
12	53	w	2	118	31,23
13	58	w	-	-	-
14	60	m	-	-	-
15	49	m	1	89	96,48
16	32	m	4	73	30,48
17	60	w	2	79	6,00
18	65	w	1	107	22,42
19	60	w	2	127	26,63
20	49	m	2	98	51,56
21	29	m	7	149	22,64
22	50	w	3	125	38,46
23	53	w	6	77	70,60
24	62	w	1	103	49,67
25	76	m	-	-	-
26	43	w	2	62	43,75
27	46	w	-	-	-
28	69	w	1	120	35,81
29	61	w	-	-	-

30	59	w	1	69	18,75
31	74	w	-	-	-

Tab. 11: Messergebnisse 3DmsUS.

#### 4.4.2.2.1 Korrelationsanalysen

Das dargestellte Streudiagramm (Abb. 23) veranschaulicht, dass zwischen den ermittelten Schilddrüsenvolumina des 3DmsUS und denen des Referenzstandards ebenfalls ein stark positiver linearer Zusammenhang besteht. Dieses Ergebnis ist mit  $r = 0,978$  und  $p < 0,0001$  als signifikant einzuschätzen. Zusätzlich entspricht das Bestimmtheitsmaß mit 95,6 % einer hohen Anpassungsgüte.

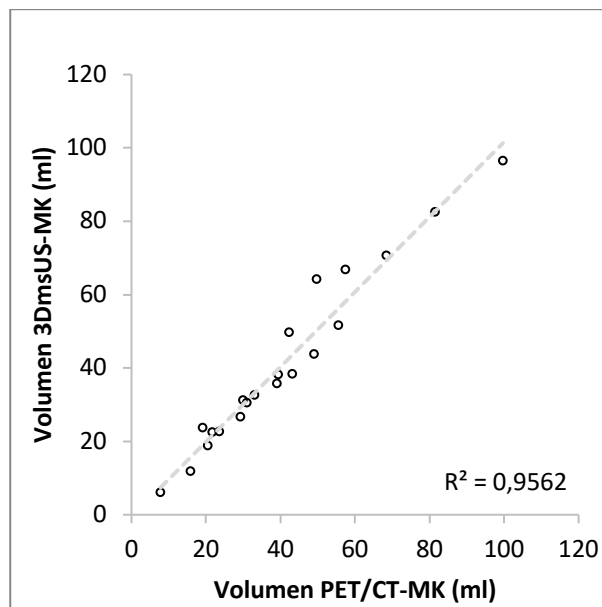


Abb. 23: Korrelation 3DmsUS-MK vs. PET/CT-MK.

#### 4.4.2.2.2 Übereinstimmungsanalysen

Die Übereinstimmung der ermittelten Schilddrüsenvolumina mit denen des Referenzstandards wird entsprechend durch den Bland-Altman-Plot veranschaulicht (Abb. 24). Der Mittelwert der Messwertdifferenzen zwischen den jeweils ermittelten Volumina beider Verfahren deutet auf eine geringe Überschätzung der Schilddrüsenvolumina hin. Die Streuung der Datenpunkte ist vergleichsweise gering ausgeprägt. Beides deutet auf eine hohe Übereinstimmung der Volumina des 3DmsUS mit denen des Referenzstandards hin.



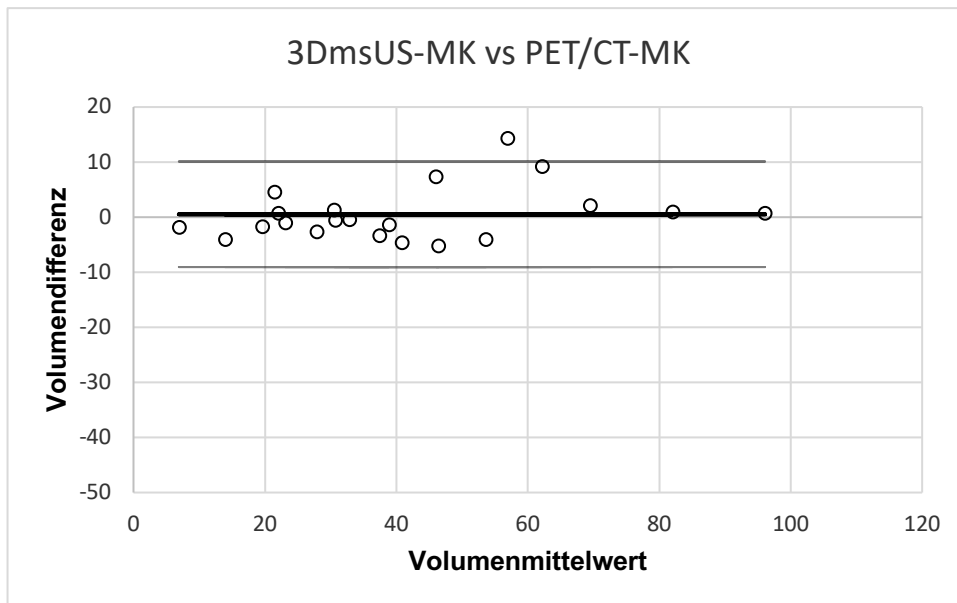


Abb. 24: Bland-Altman-Plot 3DmsUS-MK vs. PET/CT-MK. Als Horizontale dargestellt ist der Mittelwert der Messwertdifferenzen mit 0,62 ml (breite Linie); hierbei ergab sich eine SD von +/- 4,79 ml. Die LoA sind mit einer Range von -8,78 bis 10,01 (dünne Linien) dargestellt.

#### 4.4.2.2.3 Abhängigkeit der Genauigkeit der Messergebnisse vom Schilddrüsenvolumen

Die deskriptiven Parameter der absoluten Messwertdifferenzen (Tab. 12) weisen in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen im Vergleich zum ConUS, ähnlich wie beim 3DsnUS, eher auf eine geringe Volumenabhängigkeit hin. So weicht das Volumen bei Schilddrüsen < 25 ml im Mittel um  $0,54 \pm 2,95$  ml ab und bei Schilddrüsenvolumina > 25 ml im Mittel um  $1,08 \pm 5,38$  ml.

Methode	Volumen	MW	Med	SD	Interquartilbereich
3DmsUS-MK	< 25 ml	0,54	1,38	2,95	4,09
	> 25 ml	1,08	0,43	5,38	5,42

Tab. 12: Statistik der absoluten Volumendifferenzen 3DmsUS/Referenzstandard.

Der Mann-Whitney-U-Test zeigt ebenfalls, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den absoluten Messwertdifferenzen bei verschiedenen großen Volumina vorliegt. Verdeutlicht wird das Ergebnis sowohl durch den p-Wert von 0,569 als auch durch die schwache Effektstärke von 0,14 (Tab. 13).

Verfahren	n	U	p	Effektstärke
3DmsUS-MK	21	37,000	0,569	0,14

Tab. 13: Mann-Whitney-U-Test Volumendifferenzen 3DmsUS/Referenzstandard.

#### 4.5 Vergleich der Bildgebungsverfahren

Die Korrelationskoeffizienten (Tab. 14) weisen bei allen untersuchten Bildgebungsverfahren auf einen deutlichen stark positiven linearen Zusammenhang mit dem Referenzstandard hin. Die Korrelation der ermittelten Schilddrüsenvolumina ist außerdem bei allen Verfahren als signifikant einzuschätzen ( $p < 0,0001$ ). Bezogen auf die in dieser Arbeit untersuchten US-Verfahren weisen die 3D-US-Verfahren deutlich höhere und damit stärker korrelierende Ergebnisse als der ConUS auf.

Korrelation	Bildgebungsverfahren					
	ConUS-EM	CT-EM	ConUS-EM/ CT-EM	3DsnUS-MK	3DmsUS- MK	CT-MK-FS
<i>r</i>	0,892	0,9561	0,9057	0,988	0,978	0,986
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Tab. 14: Korrelationskoeffizienten im Vergleich.

Tab. 15 und Tab. 16 zeigen eine vergleichende Darstellung der deskriptiven Parameter aller untersuchten Bildgebungsverfahren hinsichtlich der jeweiligen Stichprobengröße der 3D-US-Verfahren. Die absoluten Differenzen der ermittelten Schilddrüsenvolumina zum Referenzstandard PET/CT waren beim ConUS mit einer absoluten Abweichung von  $-10,50 \pm 11,56$  ml und einer relativen Abweichung von  $-24,06 \pm 21,11$  % am größten. Beim 3DsnUS zeigte sich im Durchschnitt eine absolute Abweichung von  $-3,74 \pm 3,74$  ml und eine relative Abweichung von  $-9,92 \pm 9,67$  %. Beim 3DmsUS lag eine absolute Abweichung von  $0,62 \pm 4,79$  ml und eine relative Abweichung von  $-0,49 \pm 13,55$  % vor. Die geringeren absoluten und relativen Differenzen der Messwerte lassen auf eine höhere Präzision des 3D-US schließen. Gleiches verdeutlichen die in der Tabelle zusätzlich angegebenen deskriptiven Parameter.

Des Weiteren zeigen die 95-%-Konfidenzintervalle die signifikante Übereinstimmung der Messergebnisse beider verwendeter Bildbearbeitungsprogramme (CT-MK-FS, PET/CT-MK-KS). Gleiches gilt für den 3DmsUS, da sich in beiden Fällen die Null

innerhalb des Konfidenzintervalls befindet, was sowohl bei den absoluten als auch bei den relativen Differenzen für eine komplette Übereinstimmung steht.

In Anlehnung an die Bland-Altman-Plots sind außerdem die LoA vergleichend zusammengefasst. Deutlich wird dabei, dass sich das Intervall beim ConUS deutlich breiter darstellt als das der 3D-US-Verfahren. Die Breite der Streuung der Differenzen und damit der maximalen Abweichungen der ermittelten Volumina vom Referenzstandard ist größer als die bei den 3D-US-Verfahren. Deren geringere Streuung entspricht einer größeren Präzision.

Um neben der Präzision der Bildgebungsverfahren auch eine Aussage über den Einfluss der Berechnungsmethode zur Bestimmung des Volumens vornehmen zu können, wurden die Ergebnisse des ConUS zusätzlich mit den anhand des EM-Verfahrens ausgewerteten CT-Bildern ins Verhältnis gesetzt. Deutlich wird dabei eine bessere Übereinstimmung des ConUS mit dem CT-EM als mit den Ergebnissen der PET/CT-MK. Gleichzeitig sind die Differenzen zwischen CT-EM und PET/CT-MK trotz gleicher Bildgebungsmodalität größer als die zwischen CT-MK und PET/CT-MK, jedoch weniger groß als die zwischen ConUS und PET/CT-MK.

Statistik		Bildgebungsverfahren					
		PET/CT-MK-KS	CT-MK-FS	ConUS-EM	CT-EM	ConUS-EM/CT-EM	3DsnUS-MK
Volumina (ml)	MW	44,1	44,5	33,6	41,9	-	40,3
	Med	39,5	41,2	27,8	35,3		35,7
	SA	25,5	24,9	22,5	27,0		24,6
	Min	7,8	7,3	6,0	6,0		6,8
	Max	129,7	126,5	106,2	121,6		124,7
Absolute Differenzen (ml)	MW	Referenzstandard	0,40	-10,50	-2,21	-8,29	-3,74
	Med		-0,56	-8,02	-1,61	-4,68	-3,25
	SD		4,11	11,56	7,91	11,64	3,74
	IQR		5,1	10,3	4,3	10,7	4,5
	Unteres 95%-KI		-1,11	-14,74	-5,11	-12,56	-5,12
	Oberes 95%-KI		1,90	-6,26	0,69	-4,02	-2,37
LoA	Unteres LoA	Referenzstandard	-7,65	-33,62	-	-31,10	-11,39
	Oberes LoA		8,45	12,24		14,52	3,78

<b>Relative Differenzen (%)</b>	MW	Referenzstandard	1,69	-24,06	-6,63	-17,78	-9,92
	Med		-1,87	-24,87	-4,85	-19,99	-7,80
	SA		12,50	21,11	15,33	20,42	9,67
	IQR		12,15	23,3	13,4	20,69	15,0
	Unteres 95%-KI		-2,89	-31,80	-12,25	-25,27	-13,47
	Oberes 95%-KI		6,28	-16,32	-1,01	-10,29	-6,37

Tab. 15: Statistik der Volumendifferenzen im Vergleich; exklusive 3DmsUS (n=31).

Statistik		Bildgebungsverfahren						
		PET/CT-MK-KS	CT-MK-FS	ConUS-EM	CT-EM	ConUS-EM/CT-EM	3DsnUS-MK	3DmsUS-MK
<b>Volumina (ml)</b>	MW	40,5	41,2	32,9	39,2	-	36,8	41,2
	Med	39,0	38,9	27,8	35,3		33,5	35,8
	SA	22,0	21,6	20,3	24,8		20,5	23,6
	Min	7,8	7,3	6,0	6,0		6,8	6,0
	Max	95,70	92,4	82,0	116,7		85,7	96,5
<b>Absolute Differenzen (ml)</b>	MW	Referenzstandard	0,61	-7,67	-1,34	-6,34	-3,78	0,62
	Med		-0,56	-6,29	-1,21	-4,38	-3,25	-0,52
	SD		3,70	10,07	7,97	10,23	3,32	4,79
	IQR		4,13	10,10	3,5	11,61	4,44	4,67
	Unteres 95%-KI		-1,07	-12,26	-4,97	-10,99	-5,29	-1,56
	Oberes 95%-KI		2,29	-3,09	2,29	-1,68	-2,27	2,80
<b>LoA</b>	Unteres LoA	Referenzstandard	-6,63	-27,43	-16,96	-26,39	-10,29	-8,78
	Oberes LoA		7,86	12,08	14,29	13,61	2,73	10,01
<b>Relative Differenzen (%)</b>	MW	Referenzstandard	2,36	-19,74	-4,95	-14,81	-10,16	-0,49
	Med		-1,87	-22,15	-3,15	-19,99	-7,79	-1,68
	SA		12,34	21,43	14,99	20,30	9,18	13,55
	IQR		11,91	22,31	14,18	31,99	11,71	12,4
	Unteres 95%-KI		-3,26	-29,50	-11,78	-24,05	-14,34	-6,66
	Oberes 95%-KI		7,98	-9,99	1,87	-5,57	-5,98	5,68

Tab. 16: Statistik der Volumendifferenzen im Vergleich; inklusive 3DmsUS (n=21).

## 5 Diskussion

Nach ausführlicher Betrachtung der Methoden und der Ergebnisse werden diese nun in Bezug zu anderen Studien und aktuellen Forschungsergebnissen gesetzt, um sie in ihrer Aussagekraft und klinischen Relevanz beurteilen zu können.

### 5.1 Methodik

In den folgenden Abschnitten werden die methodischen Vorgehensweisen diskutiert, Limitationen erörtert sowie mögliche Alternativen aufgezeigt.

#### 5.1.1 Referenzstandard <sup>124</sup>I-PET/CT

Im Rahmen dieser Studie wurde als Referenzstandard der Schilddrüsenvolumina die <sup>124</sup>I-PET/CT zugrunde gelegt. Die Scans wurden mittels multiplanarer Konturierung der Organgrenzen (MK-Verfahren) ausgewertet. Die auf diese Weise ermittelten Volumina bildeten die Vergleichsgrundlage für die statistische Auswertung in Bezug auf die Präzision der untersuchten Bildgebungsverfahren. Im Folgenden werden verschiedene Möglichkeiten zur Ermittlung eines Referenzvolumens diskutiert.

Vorangegangene Studien zum Thema Schilddrüsenvolumetrie nutzten verschiedene andere Vorgehensweisen, um einen Goldstandard als Vergleichsgrundlage zu schaffen. So untersuchten Lyshchik et al. (2004) die Genauigkeit des 3D-US anhand von 47 Patienten, welche aufgrund verschiedener Pathologien eine Schilddrüsenoperation erhielten. Das Referenzvolumina wurde durch das Wiegen der entfernten Schilddrüsen nach der OP anhand des Gewichtes ermittelt. 1 g entsprach 1 ml Schilddrüsengewebe.

Nachteilig für die Genauigkeit dieser postoperativ bestimmten Referenzvolumina wirkten sich durch die OP hervorgerufene Veränderungen des Schilddrüsengewichtes aus. Studien berichten zum einen von einem Blutverlust der Schilddrüse, da die Arterien vor den Venen ligiert werden, was zu einer Minderung des Gewichtes führt. Außerdem seien Schwankungen des Flüssigkeitsgehaltes auch durch postoperative Manipulationen möglich. Das unvollständige Entfernen und Zurücklassen kleiner Gewebereste führte ebenfalls zu Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des Volumens (Hermans et al. 1997).

Schlogl et al. (2001) untersuchten die Anwendung des 3D-US für die Schilddrüsenvolumetrie unter anderem anhand einer Post-mortem-Studie. Der US wurde an Leichenschilddrüsen durchgeführt, die anschließend reseziert wurden. Als Referenzmethode diente die Volumenbestimmung der resezierten Schilddrüsen durch Submersion. Grundlage hierfür ist die Verdrängung eines bestimmten Volumens an Wasser in Abhängigkeit des Schilddrüsenvolumens. Auch bei dieser Methode ist eine Veränderung des Volumens der Schilddrüsen aufgrund ihres Blutinhaltes sowie durch eventuelle Rückstände nach Entfernung möglich. Beides führt zu einer Veränderung der Masse und folglich dem daraus ermittelten Volumen. Außerdem wird die Bildgebung durch Prozesse und Veränderungen der Autolyse beeinflusst (Schlogl et al. 2001).

Die Verwendung von Phantomen ist eine weitere gängige Methode, um Bildgebungsverfahren zu untersuchen und volumetrische Messungen vorzunehmen. Freesmeyer et al. (2018) und Seifert et al. (2019) untersuchten die Methode des Stitchings von 3D-US-Datensätzen anhand von Phantomen. Außerdem erwiesen sich in einer Studie von Freesmeyer et al. (2014) Phantome bei verschiedenen Bildgebungsmodalitäten als sicherer Referenzstandard. Vergleichsgrundlage für die Abschätzung der Genauigkeit der volumetrischen Messungen waren wassergefüllte Ballons verschiedener vordefinierter Volumina. Diese bieten einen exakten Referenzstandard, entsprechen jedoch nicht den normalen klinischen Gegebenheiten. Ein unrealistisch optimaler Bildkontrast ermöglicht eine deutlich einfachere Abgrenzung der Schilddrüse, als es bei Patienten möglich wäre. Weiterhin entspricht die Darstellung nicht der physiologischen Erscheinung der Schilddrüse. Die Organgrenzen sind heller und dicker, und das Parenchym ist echofrei. Außerdem waren die Phantome frei von In-vivo-Artefakten, die durch arterielles Pulsieren oder atmungsbezogene Bewegung hervorgerufen werden. Deformitäten und Verformungen wurden simuliert, entsprachen jedoch nicht einer In-vivo-Schilddrüse. Auch Parenchymveränderungen, die meist mit einer Vergrößerung assoziiert sind, wurden hierbei nicht berücksichtigt. Diese Methode des Goldstandards bietet sich demnach an, um die Durchführbarkeit zu untersuchen, jedoch nicht um Aussagen zur klinisch realistischen Anwendbarkeit zu treffen (Freesmeyer et al. 2014, Freesmeyer et al. 2018, Seifert et al. 2019a).

Um alle genannten Nachteile, die bei der Organentnahme oder bei Phantomen beschrieben wurden, zu vermeiden, können andere Bildgebungsverfahren als Referenzmethode gewählt werden. In dieser Studie ist dies die  $^{124}\text{I}$ -PET/CT, die eine In-vivo-Untersuchung ermöglicht, ohne Manipulationen am Organ selbst vorzunehmen.

Eine Studie von Hermans et al. (1997) zeigte, dass die Volumenbestimmung der Schilddrüse mittels CT eine einfache, zuverlässige und reproduzierbare Methode ist. Auch aktuellere Studien bestätigten dies (Nygaard et al. 2002, Shu et al. 2011). Die CT gilt als gängiges dreidimensionales Bildgebungsverfahren, das zur präzisen Bestimmung des Schilddrüsenvolumens geeignet ist (Lee et al. 2014, Choi et al. 2014). Licht et al. (2014) nutzten in einer Studie, welche sich ebenfalls mit volumetrischen Messungen anhand des 3D-US beschäftigte, die IdCT als Goldstandard. Hierbei wurden Schilddrüsenvolumina des 3DmsUS mit denen des IdCT bei moderat vergrößerten Schilddrüsen verglichen. Diese Vorgehensweise ist ähnlich der in der vorliegenden Studie (Licht et al. 2014).

Der Vorteil der in dieser Arbeit genutzten Hybridbildgebung gegenüber der CT besteht jedoch in der besseren Abgrenzbarkeit der Schilddrüse vom umliegenden Gewebe, was mithilfe des PET-Scans gelang. Vor allem vergrößerte Schilddrüsen führen zu Verdrängung und Kompression umgebender Strukturen, was die Abgrenzbarkeit erschwert. Die normale Densität der Schilddrüse verschwindet oft unter pathologischen Umständen und macht sie relativ zu umgebenden Strukturen iso- bis hypodens (Abb. 11), was ungenaue Messungen zur Folge haben kann (Hermans et al. 1997).

Doch auch die PET/CT als Goldstandard weist Nachteile auf. Hier ist die Strahlenexposition des Patienten zu nennen, die sich aus der des PET-Radiopharmazeutikums und der des IdCT zusammensetzt. 1 Mbq  $^{124}\text{I}$  entspricht etwa 6,5 mSv, zusätzlich stammen etwa 0,3 mSv vom IdCT. Demnach ergibt sich eine Äquivalentdosis von ca. 7 mSv (Westphal et al. 2014). Außerdem sind Kontraindikationen von Seiten der Patienten zu nennen. Insbesondere die Bedingung, dass diese für die notwendige Dauer der Untersuchung still im Tomographen liegen müssen, kann beispielsweise im Falle von Klaustrophobie nur eingeschränkt realisierbar sein. In der aktuellen Studie konnte der Umstand genutzt werden, dass bei

allen untersuchten Patienten bereits ein PET/CT-Scan aus anderen Studien vorlag (siehe Abschnitt 3.1).

Als weiterer Vorteil der PET/CT als Referenzstandard kann eine zeiteffizientere Methode der Volumenbestimmung diskutiert werden. Die dreidimensionale Schichtbildgebung ermöglicht zur akkuraten Bestimmung des Referenzvolumens das MK-Verfahren, das jedoch als zeitaufwändig gilt. Die PET als zusätzliche Modalität ermöglicht die Volumenbestimmung mithilfe von automatisch erstellten Isokonturen. In der Studie von Freesmeyer et al. (2015) wurden verschiedene Isokonturverfahren anhand des PET-Scans von 45 Patienten untersucht. Den Referenzstandard bildeten mittels MK-Verfahren und IdCT ermittelte Volumina. Es ergaben sich Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,93$  beziehungsweise  $r = 0,96$ , je nach angewendeter Methode (Freesmeyer et al. 2015).

In der aktuellen Studie wurde das Isokonturverfahren anhand der PET nicht gewählt, weil durch die Parenchymveränderungen der untersuchten Schilddrüsen Messungenauigkeiten hervorgerufen wurden. Zysten, Verkalkungen und kalte Knoten bilden Areale mit weniger bis gar keiner Aktivität und wurden nicht in die Isokonturanalyse einbezogen. Angesichts der in dieser Studie untersuchten Patientenpopulation stellte sich dies als Nachteil heraus.

Nach ausführlicher Diskussion erweist sich demnach die PET/CT in Kombination mit dem MK-Verfahren als optimal, um den Referenzstandard für die in dieser Studie untersuchten Schilddrüsenvolumina zu determinieren.

### 5.1.2 3D-Ultraschall

Der sensorbasierte und der mechanisch geschwenkte 3D-US konnte an allen Patienten durchgeführt werden. Es gelang sowohl der Export auf ein externes Speichermedium als auch die Übertragung in die FS (PMOD) sowie in die KS (Syngo.via). Anschließend konnten die Bilder in PMOD zusammengefügt werden, um die Schilddrüse als Ganzes volumetrisch auszuwerten.

Schwierigkeiten bei diesem Arbeitsprozess konnten sich durch schlechte Bildqualität, Artefakte, unvollständig abgebildete SDL oder einen nur schwach abgebildeten Isthmus ergeben, was das Erzeugen von überlappenden Bildabschnitten erschwerte,



die jedoch eine Voraussetzung für das Stitching sind (Abb. 25). Mögliche Ursachen solcher erschwerender Umstände werden im Folgenden diskutiert.

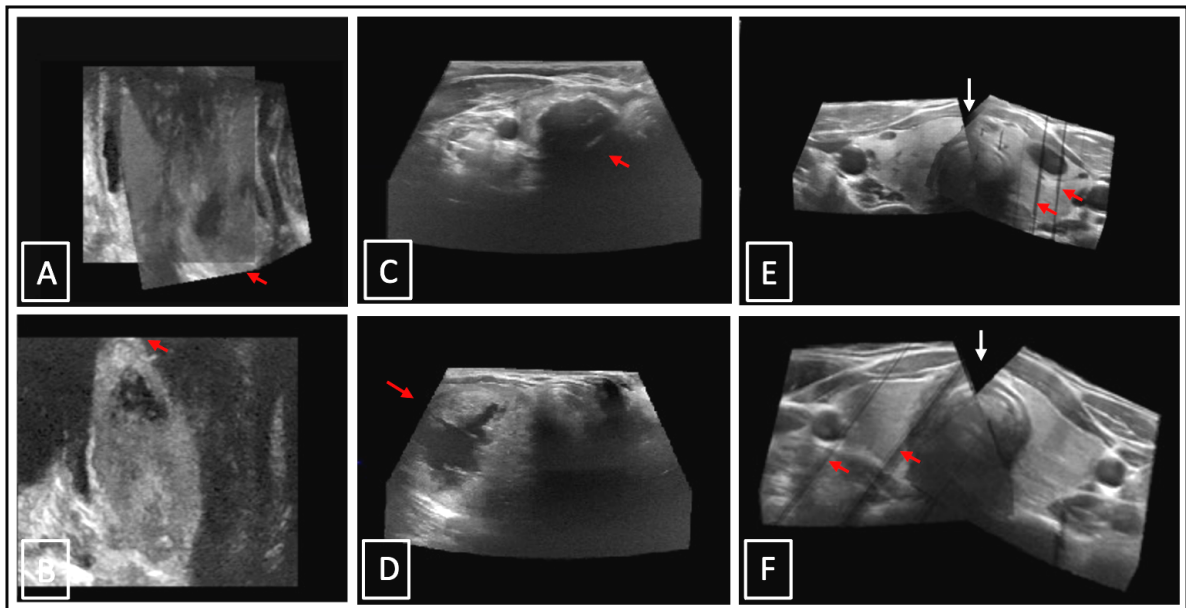


Abb. 25: Unvollständig abgebildete SDL im 3DmsUS in coronarer Ansicht (A, B, rote Pfeile); unvollständig abgebildeter rechter SDL aufgrund einer dorsalen Schallauslöschung (C, roter Pfeil) und eines großen Knotenbefundes (D, roter Pfeil) in transversaler Ansicht; unvollständig abgebildete Schilddrüsenisthmen (weiße Pfeile) sowie zahlreiche Artefakte (E, F, rote Pfeile).

### Durchführung des 3D-US

Schwierigkeiten in der Datenakquisition ergaben sich aus unterschiedlichen Aspekten. Zunächst werden einige untersucherabhängige Faktoren diskutiert. Um eine optimale Bildaufnahme zu generieren und beide SDL gleichermaßen darzustellen, war es notwendig, dass die Sonde exakt senkrecht, in einem 90°-Winkel zum Hals, gehalten wurde. Dies ist durch Augenmaß nur eingeschränkt möglich. In einer multimodalen Phantomstudie von Freesmeyer et al. (2014) wurde daher beispielsweise ein Tischstativ verwendet, um die 3DmsUS-Sonde zu fixieren. Dieses optimierte sowohl die Ausrichtung als auch das akkurate Halten der Sonde (Freesmeyer et al. 2014). Bei dem sensor-navigierten Verfahren ergab sich weiterhin eine Untersucherabhängigkeit aus einer möglichst konstanten Bewegung der Sonde am Hals abwärts. Von Seiten des Untersuchers war auf eine gleichmäßige Geschwindigkeit der Sondenbewegung zu achten, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Von Seiten des Patienten konnten diese durch eine Atemanhaltetechnik vermindert werden. Bewegungsartefakte erschwerten den Stitchingvorgang sowie die

Abgrenzbarkeit der Schilddrüse im MK-Verfahren und konnten im Zuge dessen zu Messungenauigkeiten führen.

Bei dem mechanisch geschwenkten Verfahren ergaben sich Schwierigkeiten bei der Durchführung des konstanten, möglichst bewegungslosen Fixierens der Sonde am Hals. Wichtige Voraussetzung war das Einschätzen der korrekten Sondenposition, um den gesamten SDL mit dem maximalen Schwenkwinkel erfassen zu können. Unvollständig abgebildete SDL, die häufig den oberen Lappenpol betrafen, führten ebenfalls zu einer ungenaueren volumetrischen Auswertung. Untersucherabhängig war auch das optimale Einstellen der Aufnahmeparameter, was eine unterschiedliche Bildqualität zur Folge hatten.

Qualität und Vollständigkeit mussten vom Untersucher korrekt eingeschätzt werden, um gegebenenfalls den US zu wiederholen. Hierfür gab es keine festgelegten Kriterien.

Weiterhin ergaben sich Limitationen bei der Bildakquisition durch die 3D-US-Sonden selbst. So konnten die Positionssensoren des für den 3DsnUS verwendeten Linearschallkopfes an der Clavicula die Sondenbewegung blockieren. Als Folge ergab sich eine eingeschränkte Darstellbarkeit von nach substernal vergrößerten Schilddrüsen. Weiterhin waren beim 3DsnUS Störungen des Magnetfeldes durch elektromagnetische Interferenzen durch Metall sowie Netz- oder LAN-Spannungsfelder möglich.

Bei dem für den 3DmsUS verwendeten Konvexschallkopf lag ein Nachteil in dem begrenzten Aufnahmewinkel, welcher die SDL nur bis zu einem bestimmten maximalen craniocaudalen Ausmaß erfassen konnte.

Einen weiteren Einflussfaktor im Aufnahmeprozess stellte der Kehlkopf dar. Um die Schilddrüse in jeder Höhe mit der Sonde zu erfassen, musste diese um den Kehlkopf herum bewegt werden, was eine Verkippung der Scans kranial und kaudal zur Folge hatte. Dies erschwerte vor allem den Stitchingprozess (Abb. 26).

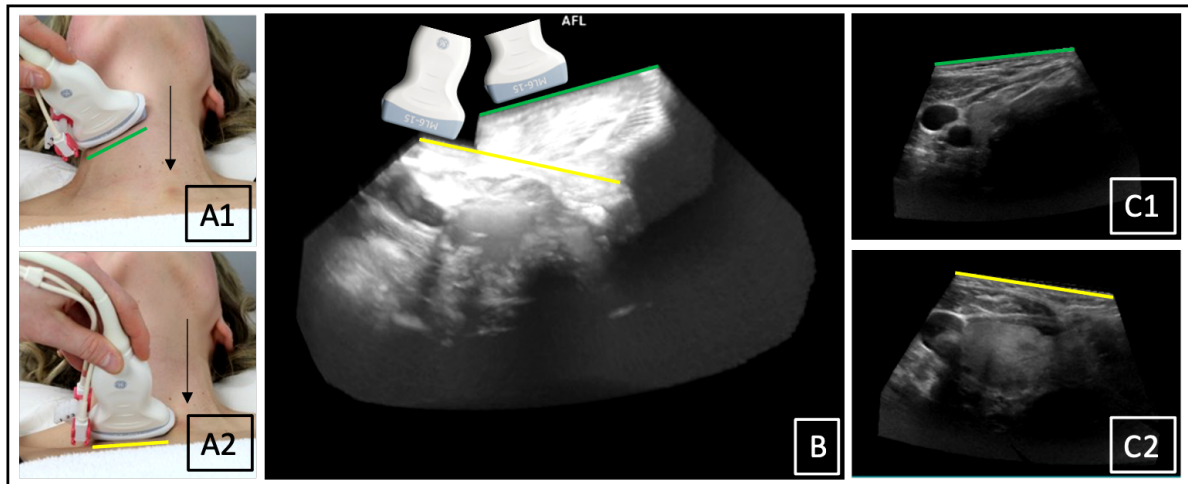


Abb. 26: Sonde oberhalb des Kehlkopfes nach lateral (A1), unterhalb des Kehlkopfes nach medial (A2) verkippt; Verkipfung dargestellt im 3D-Datensatz des rechten SDLs (B); Verkipfung nach lateral (C1) und medial (C2) in den entsprechenden einzelnen transversalen Schnitten des SDLs.

Weitere limitierende Faktoren konnten durch die Patienten selbst verursachte erschwerte Untersuchungsbedingungen sein. Zu den standardisierten Untersuchungsvoraussetzungen gehörte die tiefe Expiration, das Luftanhalten und das Liegen in Rückenlage mit überstrecktem Kopf. Dies war aufgrund von Atembeschwerden oder Problemen an der Halswirbelsäule nicht bei allen Patienten möglich.

Auch Veränderungen der Schilddrüse selbst erschwerten zum Teil den Bearbeitungsprozess. So führten Zysten oder Verkalkungen zu Schallauslöschungen und erschwerten die Abgrenzung der Schilddrüse.

### *Datenverarbeitung*

Analog zu der Studie von Freesmeyer et al. (2012) gelang die Nachverarbeitung der 3D-US-Datensätze auch in der klinischen Standard-Software unter Anwendung des EUVS-Standards. Sie konnten in den DICOM-Standard umgewandelt und demnach auf allen klinischen Workstations dargestellt werden. Reformatierungen, die Bestimmung des Volumens sowie sekundäre Bildfusionen konnten ebenfalls entsprechend der vorangegangenen Studie durchgeführt werden.

Der Stitchingvorgang und die Volumenbestimmung mittels MK-Verfahren wurden durch die FS ermöglicht, die sekundäre Bildfusion in der KS. Die drei Arbeitsvorgänge werden in den drei folgenden Abschnitten detaillierter diskutiert.

Kritisch zu bewerten bleibt zum einen die Notwendigkeit, neben dem US-Gerät selbst zwei Softwares zu verwenden, und zum anderen die eingeschränkte Verfügbarkeit beider Programme. Gleiches gilt für die damit einhergehende Notwendigkeit des Exportes sowohl in die FS als auch in die KS. Vorteilhaft erweist sich daraus jedoch die Möglichkeit der Nachbetrachtung und -bearbeitung. Zukünftige Fragestellungen sollten vor allem technische Modifikationen enthalten sowie die Möglichkeit der Auswertung der Datensätze am US-Gerät selbst.

### *Stitching*

Der Vorgang des Stitchings wurde bereits im Methodenteil ausführlich beschrieben (Abschnitt 3.2.2.3). In den vorangegangenen Phantomstudien von Freesmeyer et al. (2018) und Seifert et al. (2019) erfolgte das Zusammenfügen von rechtem und linkem SDL anhand von zuvor angebrachten Landmarken. Mithilfe von echogenem Hybridpolymerkleber wurden drei Orientierungspunkte jeweils am linken und rechten Lappen angebracht, die dann durch die überlappende Darstellung dem korrekten Zusammenfügen dienten. Möglicherweise geeignete anatomische Orientierungspunkte zur Erstellung eines 3D-US-EFOV-Datensatzes anhand von Patientenschilddrüsen wurden bereits diskutiert. Beschrieben wurden frühere klinische Studien, in denen die Fusionsbildgebung und im Zuge dessen Landmarken für die Ausrichtung von CT- und US-Bildern untersucht wurden. Als mögliche Orientierungspunkte wurden die Trachea, das Hyoid, zervikale Wirbelkörper und kalzifizierte Knoten beschrieben (Seifert et al. 2019b).

In der aktuellen Studie erwiesen sich vor allem die Trachea, Kalzifikationen in den Knorpelspannen und isthmusnahe Parenchymveränderungen als hilfreich. Als limitierend für die Eignung bestimmter Landmarken im Stitchingprozess erwies sich das Vorhandensein der genannten Orientierungspunkte in den überlappend erfassten Bereichen der Schilddrüse. Diese konnten bei den Phantomen passend angebracht werden. Bei den In-vivo-Schilddrüsen konnte je nach Ausdehnung eines SDLs der Isthmus sowie isthmusnahe Anteile in verschiedenem Ausmaß erfasst werden. Je größer die überlappenden Anteile beider SDL, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, gemeinsame Landmarken in beiden Datensätzen zu detektieren. Da es keine detaillierten Kriterien zur Datenakquisition gab, war der Isthmus zum Teil nur unvollständig abgebildet, was das Zusammenfügen der Datensätze erschwerte.

Des Weiteren muss das in dieser Studie gegebene Patientenkollektiv beachtet werden, das gezielt hinsichtlich Schilddrüsen mit Parenchymveränderungen gewählt wurde. Hierbei ist zu bedenken, dass sich das Auffinden von Orientierungspunkten in einem anderen Patientenkollektiv ohne Parenchymveränderungen schwieriger gestalten könnte. Andererseits bezieht sich die Relevanz der Methode vor allem auf vergrößerte Schilddrüsen, die entsprechend häufiger mit parenchymalen Veränderungen einhergehen.

Auch in anderen Fachbereichen wird der methodische Ansatz des Stitchings untersucht. Eine Gemeinsamkeit stellt stets das Ziel der besseren Bildbeurteilung mithilfe eines EFOV dar. Beispielhaft dafür ist eine Studie aus dem Fachbereich der Gynäkologie, in der ebenfalls das manuelle Offline-Stitching untersucht wurde, in diesem Fall anhand von Plazentavolumina, mit dem Ziel, die gesamte Perfusion mittels 3D-Power-Doppler-US zu analysieren. Dabei wurde ein ähnlicher Ansatz verfolgt, in dem durch das Aufsuchen gemeinsamer Landmarken in den einzelnen Bildern anschließend das manuelle Zusammenfügen gelang. Die visuelle Beurteilung hervorstechender Merkmale wurde als schwierig eingeschätzt. Außerdem ist die beträchtliche Bearbeitungszeit zu bedenken, welche die klinische Anwendung ausschließt (Cheung et al. 2020). Beide Diskussionspunkte weist auch die aktuelle Studie auf, wie in den entsprechenden Abschnitten ausführlich beschrieben wird. Lösungsansätze für diese problematischen Aspekte werden im nachfolgenden Absatz diskutiert.

Weitere Anwendungsgebiete des Stitchings sind zum Beispiel die Echokardiographie (Brekke et al. 2007), der Brustultraschall (Chang et al. 2010b), US in der Schwangerschaft (Dyer et al. 2012, Poon und Rohling 2006), die Strahlenmedizin (Sun et al. 2020), die Optische Kohärenztomographie (OCT) der Augenheilkunde (Chen et al. 2021) oder die OCT in der Dermatologie (Ji et al. 2021). Allen gemeinsam ist an dieser Stelle, dass das Stitching der Datensätze automatisiert durchgeführt wurde, was einen Unterschied zur vorliegenden Studie darstellt.

Sun et al. (2020) untersuchten das Stitching zur genaueren Abgrenzung von Tumoren und Organen im kleinen Becken. Auch hier ist aufgrund des guten Weichteilkontrastes die Verwendung des US von Vorteil, um verschiedene Organe exakt darzustellen und abzugrenzen und somit Abgrenzungsfehler bei der Strahlentherapie zu vermeiden. In

dieser Studie wurde ebenfalls ein EFOV mithilfe von einzelnen US-Bildern erzeugt, um die Darstellung des Tumors und aller umliegenden Gewebe und Organe in den Bildgebungsbereich einzubeziehen. In Abgrenzung zur aktuellen Studie konnte jedoch ein Stitching-Algorithmus eingesetzt werden, der durch die Berechnungsgeschwindigkeit und die Genauigkeit des Bildabgleiches den Vorgang erleichterte. Bildkanten wurden automatisch erkannt und überlappende Bildabschnitte zusammengefügt, sodass alle Pixelinformationen der Bilder vor dem Stitching enthalten blieben. Durch ein solches Vorgehen können diskutierte Nachteile wie das visuelle Aufsuchen von Orientierungspunkten, das damit einhergehende Vorhandensein entsprechender Landmarken in ausreichendem Ausmaß sowie der Zeitaufwand des manuellen Stitchings ausgeräumt werden. Weiterhin wird ein höheres Maß an Präzision ermöglicht, da auch hierfür anhand von Algorithmen Werte der Übereinstimmung berechnet werden konnten. Daraus resultiert jedoch eine weitere Limitation des manuellen Stitchingvorgangs, da die Genauigkeit und die Korrektur auf einer rein visuellen Einschätzung basierten (Sun et al. 2020). In der aktuellen Studie geschah dies mithilfe der Fusion mit dem PET-Scan, was jedoch einen zeitaufwändigen Schritt darstellte. Außerdem können verschiedene Kopflagen bei der US- und PET-Bildakquisition zu Abweichungen in der Darstellung der Schilddrüse führen, weil die Kopflage Einfluss auf die verschieblichen Weichteile des Halses hat. Dies kann eine korrekte Fusion erschweren.

Insgesamt konnte die Methode des manuellen Stitchings erfolgreich durchgeführt werden. Sie weist jedoch im Hinblick auf die Übertragbarkeit in den klinischen Alltag die diskutierten Limitationen auf, welche einen erhöhten Zeitaufwand zur Folge haben. Zukünftige Alternativen stellen automatisierte Verfahren dar.

### *Sekundäre Bildfusion*

Ein methodischer Schritt bei der Erstellung des 3D-US-EFOV-Datensatzes der Schilddrüse als Ganzes war die sekundäre Fusion des gestitchten 3D-US-Bildes mit einem <sup>124</sup>I-PET-Scan. Dieser Schritt diente der Nachbetrachtung und der Korrektur. Durchgeführt wurde die Fusion in der KS.

Die Möglichkeit der sekundären Bildfusion des gestitchten 3D-US-Datensatzes stellt einen weiteren Vorteil der Stitching-Methode von 3D-US-Bildern dar. Sie ermöglicht die Funktionsbeurteilung von Schilddrüsenknoten, die von großer klinischer Relevanz

ist. Vorhergehende Studien beschäftigten sich bereits mit diesem Aspekt im Zuge der SPECT/US- und der PET/US-Fusionsbildgebung und belegten den diagnostischen Nutzen. Bisher wurden Fusionen ausschließlich durch eine Real-Time-Bildfusion am US-Gerät selbst durchgeführt (Freesmeyer et al. 2019, Freesmeyer et al. 2020, Seifert et al. 2019b, Winkens et al. 2019). Die gestitchten 3D-US-Datensätze ermöglichen eine sekundäre  $^{124}\text{I}$ -PET/US- und eine  $^{99\text{mTc}}$ -Pertechnetat-SPECT/US-Fusion der Schilddrüse als Ganzes in der KS. Abb. 27 zeigt die Bildfusionen am Beispiel eines gestitchten 3DsnUS-Datensatzes. Dabei ist zu sehen, dass sich sowohl SPECT- als auch PET-Datensätze für eine solche sekundäre Bildfusion eignen. Durch Applikation von 1 MBq  $^{124}\text{I}$  bei einem angenommenen Uptake von 25 % würde sich eine Gesamtdosis von etwa 6,5 mSv für eine PET-Untersuchung ergeben (1975, Westphal et al. 2014). Diese könnte bei Verwendung einer bereits vorliegenden SPECT eingespart werden, sodass ohne zusätzliche Strahlenbelastung eine Funktionsbeurteilung von Schilddrüsenknoten möglich wäre.

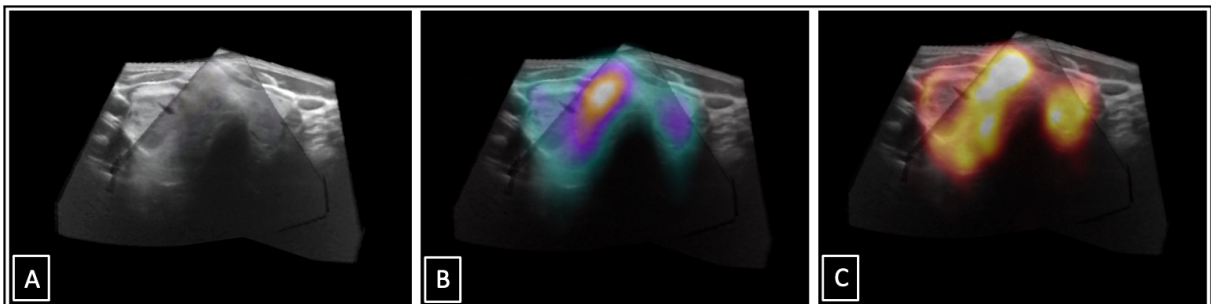


Abb. 27: Gestitchter 3DsnUS-Datensatz der Schilddrüsen (A); SPECT/US-Fusion (B); PET/US-Fusion (C).

Bei vergrößerten und verformten Schilddrüsen ermöglichen gestitchte 3D-US-Datensätze somit neben der Multikonturvolumetrie der Schilddrüse als Ganzes auch eine verbesserte Funktionsbeurteilung der häufig mit Parenchymveränderungen einhergehenden Schilddrüsenknoten.

#### *Schichtweise Multikonturanalyse*

Die Volumenbestimmung der 3D-US-EFOV-Datensätze wurde mittels MK-Verfahren durchgeführt. Der Vorteil der Methode der manuellen multiplanaren Konturierung besteht darin, dass die Volumenbestimmung nicht modellabhängig ist, was vor allem bei vergrößerten und verformten Schilddrüsen, wie sie in dieser Studie untersucht wurden, ein präziseres Messen ermöglicht. Gleichzeitig geht mit dem individuelleren

Messverfahren im Vergleich zum einfach und schnell durchführbaren EM-Verfahren ein erhöhter Zeitaufwand einher.

Die Schichtanzahl und damit die Anzahl der maximal zu konturierenden Bilder wurde in dieser Arbeit nicht vereinheitlicht, und auch die Anzahl der Konturen unabhängig von den Bildschichten wurde nicht zuvor festgelegt. Stattdessen wurde stets das Maximum an Konturen eingezeichnet, um ein Maximum an Genauigkeit zu erreichen. Die Schichtanzahl war abhängig von der Größe der Schilddrüse und der damit einhergehenden Größe des Datensatzes beziehungsweise der Pixelanzahl auf der z-Ebene.

Die Verwendung der maximalen Anzahl an Bildebenen führt zu einer detaillierteren Erfassung der Schilddrüse auf jeder Ebene sowie möglicher vorhandener Formveränderungen. Allerdings muss hierbei die Schilddrüse gleichzeitig in mehreren Bildschichten konturiert werden, was einen größeren Zeitaufwand erfordert.

Zu diskutieren ist, inwiefern es eine Auswirkung auf die Präzision hat, wenn die Schichtanzahl und/oder die Anzahl der eingezeichneten Konturen einheitlich verringert würde. Der Fokus liegt dabei auf dem Nutzen der Zeitersparnis im Hinblick auf die Anwendbarkeit in der klinischen Routine. Eine weitere Alternative sind automatisierte Verfahren der Konturierung.

Schlogl et al. (2001) stellten als Volumetriemethoden beim 3D-US der Schilddrüse sowohl die konventionelle Methode (EM) als auch die Segmentation (MK) sowie die multiplanare Volumenapproximation (MVA) gegenüber. Für die Methode der Segmentation (MK) wurde, ähnlich dieser Studie, bei einer Konturierung von 40 Segmenten/Schichten ein Zeitaufwand von 30–40 Min. angegeben. Als Alternative wurde die Methode der MVA vorgeschlagen, bei der lediglich eine Konturierung von maximal 9 Segmenten notwendig war, bei einem deutlich minimierten Zeitaufwand von 15 Min. Allerdings erfolgte auch diese Methode manuell durch einen Untersucher, erforderte Erfahrung sowie die Kontrolle der korrekten Konturierung auf verschiedenen Ebenen und damit Zeit (Schlogl et al. 2001).

Um eine weitere zeitliche Reduktion zu erreichen, wurde untersucht, inwiefern sich die Reduktion von Bildebenen der MVA auf die Präzision auswirkt. So ergab sich bei einer Reduktion der Bildebenen von 16 auf 8 bei einer Zeitreduktion um 50 % kein signifikanter Unterschied in der Genauigkeit. Dies galt sowohl für regulär als auch für



irregulär geformte Phantome (Pang et al. 2006). Diesbezüglich wären klinische Studien an entsprechenden Schilddrüsen wünschenswert. Dennoch benötigt die Methode der MVA eine zusätzliche, dedizierte Software, welche für die aktuelle Studie nicht zur Verfügung stand.

Einen weiteren Ansatz zur zeitlichen Reduktion bieten automatisierte Methoden, die es ermöglichen, Schilddrüsenvolumina anhand von 3D-US-Daten auszuwerten (Kollorz et al. 2008, Chang et al. 2010a). Sowohl das automatische Segmentieren der Schilddrüse aus dem US-Bild als auch das automatisierte akkurate Schätzen des Volumens anhand eines US-Bildes wurden in den genannten Studien bereits beschrieben. Chen et al. (2020) fassen die verschiedenen bereits entwickelten Methoden der automatischen Segmentation der Schilddrüse aus 2D- und 3D-Datensätzen zusammen. Alle Methoden fokussierten sich jedoch bisher ausschließlich auf normale Schilddrüsen (Chen et al. 2020). Veröffentlichungen zur automatischen Segmentation pathologischer oder atypisch geformter Schilddrüsen stehen noch aus. Ein weiterer Vorteil solcher Verfahren wäre die nicht mehr vorhandene Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers sowie intra- und interindividuelle Unterschiede, die auch beim MK-Verfahren eine Rolle spielen. Intra- und Interobservervariabilität sind beim 3D-US jedoch weniger stark ausgeprägt als beim ConUS (Lyshchik et al. 2004, Andermann et al. 2007).

Nach der Diskussion verschiedener Volumetriemethoden lässt sich feststellen, dass das manuelle Verfahren der Multikonturierung zwar zeitaufwändiger ist, Alternativen jedoch zusätzliche Software erfordern und automatisierte Verfahren noch nicht ausreichend erprobt sind. Gegenstand zukünftiger Studien sollte es demzufolge sein, diese Verfahren für den Einsatz in der klinischen Routine zu optimieren.

### 5.1.3 Zeitaufwand

Der in Abb. 28 dargestellte Workflow fasst alle methodischen Arbeitsschritte von der Datenakquisition bis zum fertig gestitchten 3D-US-EFOV-Datensatz der Schilddrüse zusammen. Der Fokus liegt auf dem Zeitaspekt der einzelnen Bearbeitungsschritte.

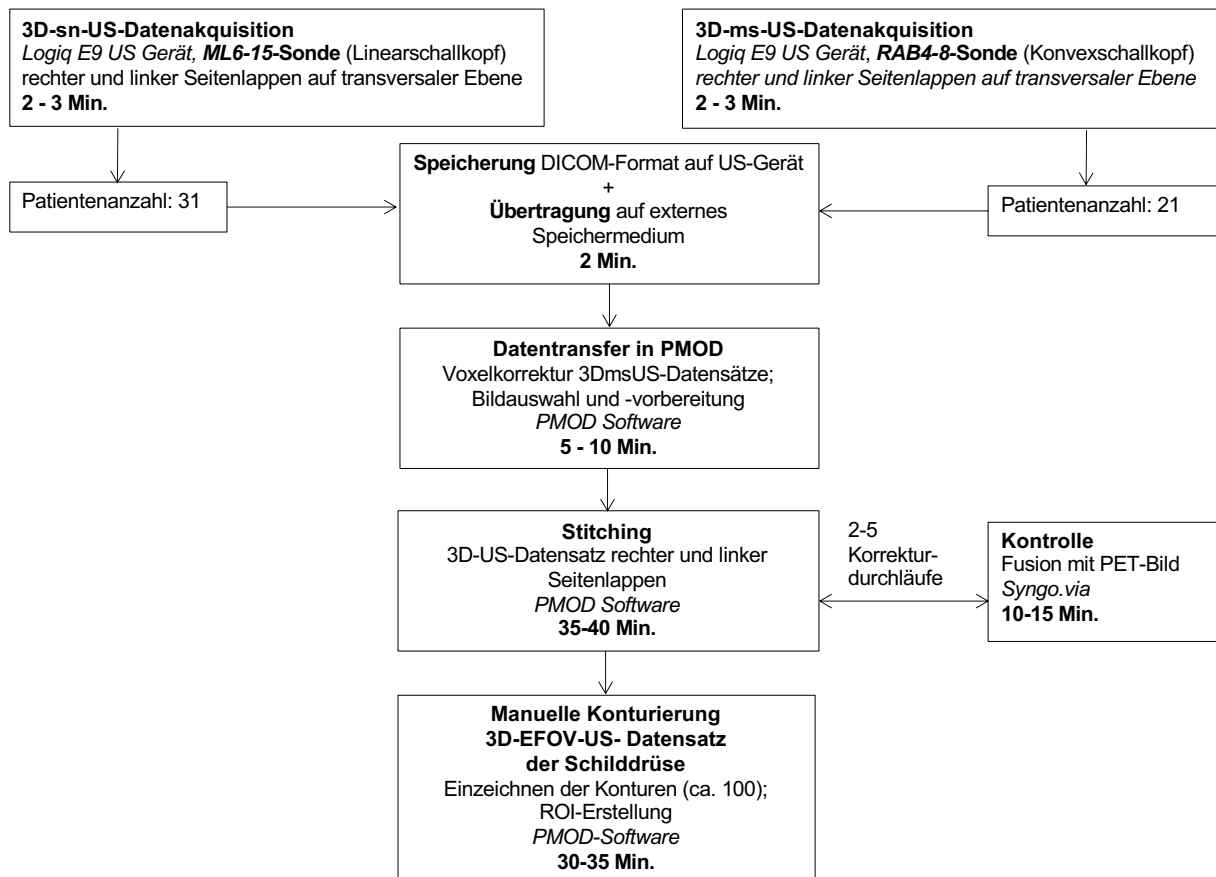


Abb. 28: Vollständiger Arbeitsprozess mit Zeitangabe der jeweiligen Arbeitsschritte.

In der Übersicht wird deutlich, dass die zeitintensivsten Schritte das Stitching und das MK-Verfahren waren. Beide Methoden wurden in den vorhergehenden Abschnitten diskutiert, und es wurden Alternativen aufgezeigt (Abschnitt 5.1.2). Für die Etablierung des Verfahrens in die klinische Routine ist der bestehende Zeitaufwand von insgesamt 74–90 Min. sowie gegebenenfalls die Kontrolle ein limitierender Faktor. Für beide Arbeitsschritte existieren zwar bereits automatisierte Verfahrensweisen, doch diese erfordern dedizierte Software, welche aufgrund mangelnder Verfügbarkeit ebenfalls ein Hindernis im klinischen Alltag darstellt.

Im Vergleich zu den vorhergehenden Phantomstudien von Freesmeyer et al. (2018) und Seifert et al. (2019), wo der Zeitaufwand für das Stitching nur 4 Min. betrug, war der Zeitaufwand hier deutlich höher. Die Differenz ist durch das Vorhandensein der zuvor angebrachten Orientierungspunkte zu begründen und durch bereits diskutierte Alternativen möglicherweise zu verbessern. Auch die manuelle Konturierung dauerte in der genannten Studie nur 15–20 Min., da sich die Phantome aufgrund ihrer Beschaffenheit durch einen deutlicheren Kontrast der Wand zur Umgebung besser abgrenzen ließen. Dies ist bei pathologisch veränderten Schilddrüsen deutlich

erschwert und erfordert daher einen höheren Zeitaufwand. Auch diesbezüglich wurden Studien genannt, die Alternativen erforschen.

#### 5.1.4 Statistische Unterteilung der Schilddrüsenvolumina $\leq$ 25 ml

Für die statistische Auswertung wurde zur Unterteilung der Schilddrüsen anhand ihrer Volumina in zwei Stichproben ein Grenzwert von 25 ml gewählt. Dieser diente der Betrachtung, inwiefern sich die Genauigkeit der Bildgebungsverfahren bei verschiedenen Schilddrüsenvolumina unterscheidet.

Der Volumengrenzwert wurde aufgrund praktischer Relevanz gewählt. Um minimalinvasive Thyreoidektomien durchzuführen, empfehlen Studien ein Volumen, das maximal 25 ml beträgt (Miccoli et al. 2020). Daher kommt dem Ultraschall die wichtige Rolle zu, das Schilddrüsenvolumen präoperativ so akkurat wie möglich zu bestimmen (Miccoli et al. 2006, Ruggieri et al. 2008). In der eben genannten Studie wurde bereits diskutiert, eine präzisere Methode der Volumenbestimmung für irregulär geformte Schilddrüsen zu etablieren. Es ist demnach relevant, bei der Präzision der Bildgebungsverfahren diese Volumina in die Auswertung mitaufzunehmen, um sie in ihrer Eignung beurteilen zu können. Auch in vergleichbaren Studien findet sich eine solche Unterteilung mit ähnlichen Volumina (Nygaard et al. 2002, Miccoli et al. 2006).

## 5.2 Ergebnisse

Die Schilddrüsenvolumina von 31 Patienten wurden mittels ConUS, 3DsnUS und 3DmsUS bestimmt. Für die Bestimmung der Schilddrüsenvolumina wurde für den ConUS das EM-Verfahren angewendet und für die 3D-US-Verfahren das MK-Verfahren. Den Referenzstandard bildeten die mittels MK-Verfahren ausgewerteten PET/CT-Scans sowie das zusätzlich mittels EM-Verfahren ausgewertete CT.

Für die jeweiligen Bildgebungsverfahren wurden die Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet. Um das Maß der Übereinstimmung zu beurteilen, wurden Bland-Altman-Plots erstellt sowie deskriptive Parameter der Volumendifferenzen von Bildgebungsverfahren zum Referenzstandard berechnet.

Zusätzlich wurde untersucht, inwiefern die Präzision der verschiedenen US-Verfahren abhängig vom Schilddrüsenvolumen ist. Hierfür wurden die Schilddrüsen in zwei Stichproben anhand von Volumina  $\leq$  25 ml unterteilt und die Messwertdifferenzen

der Volumengruppen jeweils statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse werden im Folgenden interpretiert.

### 5.2.1 Konventioneller 2D-Ultraschall

In der vorliegenden Studie fanden sich vergleichsweise große Abweichungen der mittels ConUS ermittelten Schilddrüsen volumina von denen des Referenzstandards. Dies spiegelte sich sowohl in der Korrelation ( $r = 0,892$ ,  $p < 0,0001$ ) als auch in den Bland-Altman-Plots wider. Die absolute Differenz betrug im Mittel  $-10,50 \pm 11,56$  ml, die relative Differenz  $-24,06 \pm 21,11$  %.

In Analogie zu anderen Studien zeigte sich eine durchschnittliche Unterschätzung des Schilddrüsen volumens (Knudsen et al. 1999, Nygaard et al. 2002, Reinartz et al. 2002, van Isselt et al. 2003, Miccoli et al. 2006, Trimboli et al. 2008, Malago et al. 2008). Dementgegen diskutierten einige Studien auch eine Überschätzung des Volumens (Brunn et al. 1981, Szebeni und Beleznyay 1992, Schlogl et al. 2001, Andermann et al. 2007, Rago et al. 2006). Entsprechend wurde der ursprüngliche Korrekturfaktor ( $f$ ) von  $\pi/6$  bereits mehrfach in verschiedene Richtungen angepasst. Shabana et al. (2006) fassten einen Korrekturfaktorenbereich von  $0,494-0,554$  zusammen, in dem sich keine signifikanten Unterschiede zum realen Volumen zeigten. In dieser Studie wurde  $f$  der Einfachheit halber auf  $0,5$  gerundet.

Vor dem Hintergrund vergleichbarer Studien können verschiedene Gründe für die vergleichsweise größere Ungenauigkeit des ConUS diskutiert werden. Die vergleichende Statistik zeigt, dass von der durchschnittlichen Abweichung von  $24,4$  % ein Anteil von  $6,6$  %, der sich im Vergleich von CT-EM und PET/CT-MK ergibt, auf die Modellannahme zurückzuführen ist. Die restliche Differenz zu den  $24,4$  % zwischen ConUS und Referenzstandard hängt mit der US-Messung zusammen und spiegelt sich in der Abweichung von  $17,8$  % zwischen CT-EM und ConUS-EM wider. Denn trotz EM-Verfahren ist die Abweichung zwischen CT-EM und Referenzstandard weniger als halb so groß wie die des ConUS-EM. Somit sind diskutabile Gründe sowohl das EM-Verfahren als auch das ConUS-Verfahren selbst.

### *Limitationen des vereinfachten Ellipsoidmodells*

Bei vergrößerten, pathologisch veränderten und gegebenenfalls verformten Schilddrüsen, wie sie in dieser Studie untersucht wurden, führt das EM-Verfahren zu ungenaueren Messungen. Dies ist begründet durch die stärkere Formabweichung der Schilddrüse von der des angenommenen Rotationsellipsoids, welche demnach nicht mehr ausreichend gut durch die angewendete Formel beschrieben wird.

Vergleichbare Studien in Bezug auf die In-vivo-Anwendung des ConUS-EM finden sich in Tab. 17. Insbesondere die Studien von Hussy et al. (2000), Nygaard et al. (2002), Reinartz et al. (2002) und Miccoli et al. (2006) stellen eine gute Vergleichsgrundlage dar, weil sie ebenfalls pathologisch veränderte Schilddrüsen untersuchten. Relative Differenzen fanden sich durchschnittlich in einem Bereich von 13–23 %, was dem Ergebnis dieser Studie (MW: 24,1 %) entspricht.

Abgesehen von dem ähnlichen Patientenkollektiv untersuchten diese Studien ebenfalls verschiedene Volumensubgruppen. In Analogie zu dieser Studie fanden sich abhängig vom Schilddrüsenvolumen zwar Unterschiede, die jedoch ebenfalls nicht signifikant waren.

Die Tabelle verdeutlicht außerdem, dass geringere Differenzen und damit präzisere Messungen bei einem Patientenkollektiv ohne Schilddrüsenpathologien oder bei kleineren Volumina zustande kamen.

Autoren	Patienten		EM	Referenzstandard	Volumen MW (ml)	Differenz MW (%)	Weiteres
	n	Schilddrüsen Pathologien					
Brunn et al. 1981	25	-	X	pm	kA	16/Lappen	-
Knudsen et al. 1999	31	-	X	pm	kA	10,0	-
Hussy et al. 2000	100	X	X	postOP	89	13 +/- 38	Volumen Subgruppen untersucht (< 50, < 100, > 100ml)
Schlögl et al. 2001	18	-	X	pm	29,1	11,2 +/- 26,8	-
Nygaard et al. 2002	27	X	X	CT	81	-17	Volumen Subgruppen untersucht (</> 28 ml)
Reinartz et al. 2002	60	X	X	MRT	55,8	22,7	Volumen Subgruppen untersucht (< 30, 30–60, > 60 ml)
Van Isselt et al. 2003	23	X	X	MRT	33,9	20,0	-
Lyshchik et al. 2004	47	X	X	postOP	7,0	3,2 +/- 15,3	-
Rago et al. 2006	104	X	X	3D-US	kA	10,0	-
Miccoli et al. 2006	101	X	X	postOP	36,2	21,05	Volumen Subgruppen untersucht (</> 25 ml)
Andermann et al. 2007	10	-	X	3D-US	16,0	17	-
Ying et al. 2008	123	X	X	3D-US	6,31	26,75 +/- 10,03 – 38,29 +/- 21,74	Verschiedene f-Werte
Malago et al. 2008	27	X	X	postOP	25	-29,1	-
Trimboli et al. 2008	92	X	X	postOP	33,4	kA	Volumen und Pathologie Subgruppen (< 25 ml, multi, uninodulär, nodulärer Isthmus)
Lee et al. 2014	47	X	X	postOP	18,6	kA	-

Tab. 17: Literaturüberblick konventioneller Ultraschall; pm: postmortem, postOP: postoperativ.

Ein weiterer Messfehler ergibt sich automatisch durch das Runden des Korrekturfaktors. In der Literatur wurden bereits verschiedene Korrekturfaktoren (f) vorgeschlagen und diskutiert (Shabana et al. 2006). Anfänglich wurde als Faktor 0,479 angeregt (Brunn et al. 1981). Andere Studien verwendeten den  $\pi/6$  entsprechenden

Korrekturfaktor von 0,524 (Knudsen et al. 1999). Darüber hinaus wurden größere (Reinartz et al. 2002) sowie kleinere Werte (Ying et al. 2008) erprobt. In der klinischen Praxis wird meist der gerundete Faktor von  $f = 0,5$  verwendet, so auch in der aktuellen Studie.

Durch die Multiplikation der drei maximalen Durchmesser mit dem gerundeten Korrekturfaktor summieren sich mögliche Messfehler auf, wodurch automatisch ein prozentualer Fehler im Sinne einer Fehlerfortpflanzung entsteht. Einflüsse von Messungenauigkeiten wurden von Fujita et al. (2021) untersucht. Vor dem Hintergrund des Einflusses des Schilddrüsenvolumens auf die Dosisberechnung im Zuge der RIT zeigte sich in dieser Studie ein durchschnittlicher Fehler bei den Berechnungen mittels EM-Verfahren von 20 %. In Analogie zu dieser Studie wurde die 3D-Schilddrüsenvolumetrie empfohlen, wenn eine hohe Messgenauigkeit erforderlich ist (Fujita et al. 2021).

Des Weiteren findet der Schilddrüsenisthmus in der Formel keine Beachtung. Trimboli et al. (2008) untersuchten die Genauigkeit des ConUS in Abhängigkeit verschiedener Pathologien. Unterteilt wurde nach uninodulären, multinodulären und Schilddrüsen mit verdicktem Isthmus. Diese führten im Mittel zu der größten Abweichung des Volumens von dem postoperativ bestimmten Referenzstandard (Trimboli et al. 2008).

Genauer wurde dieser Faktor auch in den Studien von Freesmeyer et al. (2014, 2018) und Seifert et al. (2019) untersucht, die gezielt Phantome mit verdicktem Isthmus anhand des EM-Verfahrens volumetrierten. Hier zeigten sich ebenfalls größere Schwankungsbreiten der Messwertdifferenzen als bei regulär geformten Phantomen. In Analogie dazu zeigt Tab. 18 die deskriptiven Parameter von Patienten der aktuellen Studie mit verdicktem Isthmus. Hier fanden sich ebenfalls erhebliche Abweichungen bis hin zu einem Maximum von 50 %.

<b>Patient</b>	<b>ConUS-EM (ml)</b>	<b>PET/CT-MK (ml)</b>	<b>relative Differenz (%)</b>
1	44,8	57,5	22,1
2	47,8	81,6	41,3
3	26,8	29,9	10,3
4	21,5	36,6	41,2
5	45,4	55,6	18,4
6	23,5	47,0	50,0

Tab. 18: Volumendifferenzen bei verdicktem Isthmus.

In den vorangegangenen Stitching-Studien wurde das EM-Verfahren ebenfalls untersucht, und zwar bereits in Zusammenhang mit den 3D-US-EFOV-Datensätzen. Dabei ergaben sich vergleichsweise geringe Differenzen je nach Phantom und Sonde unter Verwendung des EM-Verfahrens bei einem Mittelwert von -9,6–3,9 % (Range: -16,6–13,3 %). Dies kann zum einen durch die Überlegenheit des 3D-US als Bildgebungsverfahren begründet sein, ähnlich wie bei den Ergebnissen des CT-EM. Ein weiterer beeinflussender Faktor ist auch hier der Einsatz von Phantomen.

Nach ausführlicher Diskussion konnten die Limitationen des EM-Verfahrens sowohl anhand der aktuellen Studie als auch anhand vorhergehender Studien aufgezeigt werden. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer präziseren Methode und damit der Anwendung des in dieser Studie untersuchten MK-Verfahrens.

#### *Limitationen des konventionellen 2D-US-Verfahrens*

Mögliche Limitationen des ConUS-Verfahrens selbst finden sich bei dem zugrunde liegenden Patientenkollektiv in der eingeschränkten Darstellbarkeit der Schilddrüse als Ganzes, welche die exakte Messung der maximalen Ausdehnung in den jeweiligen Richtungen erschwert (Ziai et al. 2018). Alternativen sind Schnittbildverfahren wie die CT. Nygaard et al. (2002) nahmen einen direkten Vergleich vor, indem sie Messungen anhand multinodulärer Strumen bei Volumina  $</> 28$  ml mit der CT als Referenzstandard durchführten. In Analogie zu der vorliegenden Studie fanden sich dort bei größeren Volumina ebenfalls größere Abweichungen. Zusätzlich konnte in der aktuellen Studie durch den direkten Vergleich zwischen ConUS-EM und CT-EM der Unterschied in der Präzision der Bildgebungsverfahren trotz gleicher Volumetriemethode aufgezeigt werden.

Neben der CT stellt der EFOV-US eine Alternative dar, weil er ein erweitertes Sichtfeld ermöglichen kann (Poon und Rohling 2006). Gleiches gilt im Hinblick auf die Präzision für nach substernal vergrößerte Schilddrüsen, die nicht ausreichend erfasst werden können (Binar et al. 2019, Benbakh et al. 2016).

Zusammenfassend stellen der ConUS und das EM-Verfahren eine einfache und schnell durchführbare Möglichkeit der Volumenbestimmung dar. Anhand der Ergebnisse konnte jedoch, in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien, die vergleichsweise geringer ausgeprägte Genauigkeit aufgezeigt sowie mögliche



Ursachen diskutiert werden. Dies entspricht der Zielstellung dieser Arbeit, eine verbesserte Methode der Volumenbestimmung zu erproben. Im Folgenden werden diese Ergebnisse daher den Ergebnissen des 3D-US gegenübergestellt.

### 5.2.2 3D-Ultraschall

Die 3D-US-Verfahren wiesen sowohl eine stärkere Korrelation als auch geringere Messwertdifferenzen im Vergleich zum ConUS-Verfahren auf. Beide Korrelationskoeffizienten waren mit  $r = 0,988$  (snUS) und  $r = 0,978$  (msUS) stark positiv ( $p < 0,0001$ ). Die absoluten Differenzen betragen im Mittel  $-3,74 \pm 3,74$  ml für den 3DsnUS und  $0,62 \pm 4,79$  ml für den 3DmsUS. Die relativen Differenzen lagen bei  $-9,92 \pm 9,67$  % für den 3DsnUS und bei  $-0,49 \pm 13,55$  % für den 3DmsUS.

Analog zum ConUS sollen die Ergebnisse im Folgenden bezogen auf das Bildgebungsverfahren selbst und auf die verwendete Volumetriemethode des MK-Verfahrens diskutiert sowie ein Überblick über ähnliche Studien und deren Ergebnisse gegeben werden.

Tab. 19 fasst die bisherige Literatur, die sich ebenfalls mit dem 3D-US der Schilddrüse beschäftigte, zusammen.

Autoren	Objekte		3D-US		Stitching	Volumetrie		Referenzstandard	Ergebnisse
	Phantome	In vivo	sn	ms		EM	MK		
Schlögl et al. 2001	X	X	X		-		X	Phantome, pm	<i>D (Segmentation Phantome):</i> 2,4 +/- 8 % <i>D (Segmentation pm):</i> -3,6 +/- 9,7 %; <i>D (MVA):</i> -2,3 +/- 11,5 %; <i>V:</i> 29,1 ml
Ng et al. 2004	X	X	X		-		X	Phantome	<i>r =</i> 0,9912–0,9977 ( <i>p &lt;</i> 0,0001)
Lyshchik et al. 2004		X	X		-		X	postOP	<i>D (%):</i> 1,8 +/-5,2 %; <i>V:</i> 7 ml
Ying et al. 2005		X	X		-		X	2D	-
Rago et al. 2006		X	X		-		X	3D-US	-
Schlögl et al. 2006	X		X		-		X	Phantom	<i>D (%):</i> 0,6 +/- 1,7 %
Andermann et al. 2007		X	X		-		X	3D-US	-
Ying et al. 2008		X	X		-		X	3D-US	-
Freesmeyer et al. 2014	X		X	X	-	X	X	Phantome	<i>D (%) 3Dsn-MK:</i> -0,9 +/- 5,2 % – 0,9 +/- 3,2 % <i>D (%) 3Dms-MK:</i> 0,7 +/- 4,6 % – 2,8 +/- 3,4 % <i>V:</i> 10–200 ml
Licht et al. 2014		X		X	-	X	X	IdCT	<i>D (%) MK:</i> -1,1 +/- 5,2 % <i>V:</i> 57,1 ml
Freesmeyer et al. 2018; Seifert et al. 2019	X		X	X	X	X	X	Phantome	<i>D (%) 3Dsn-MK:</i> -2,8 +/- 2,4 % – 1,4 +/- 3,1 % <i>D (%) 3Dms-MK:</i> 1,1 +/- 3,6 % – 3,2 +/- 2,2 % <i>V:</i> 50–400 ml
Vorliegende Studie		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>PET/CT</b>	

Tab. 19: Literaturübersicht 3D-US; *D (%)*: relative Differenz, *r*: Korrelation, *V*: Volumen, *pm*: postmortem, *postOP*: postoperativ.

Zunächst wird deutlich, an welchem Punkt die aktuelle Arbeit ansetzt. Vorhergehende Studien beschäftigten sich zu einem überwiegenden Teil mit dem 3DsnUS. Ein Vergleich zwischen beiden 3D-US Verfahren findet sich bisher ausschließlich bei Freesmeyer et al. (2014), welche die beiden Verfahren jedoch lediglich anhand von

Phantomen untersuchten. Zu diesem Zeitpunkt war das untersuchte Volumen auf ein Maximum von 200 ml begrenzt. Volumina darüber hinaus wurden von Freesmeyer et al. (2018) und Seifert et al. (2019) untersucht, ebenfalls mithilfe der Stitching-Methode. Auch hier wurde bereits der 3DsnUS und der 3DmsUS einbezogen. An dieser Stelle setzt die vorliegende Studie an, indem sie die Verfahrensweisen erstmals an einer Patientengruppe erprobte. In Abgrenzung zu Licht et al. (2014) wurden gezielt Patienten mit thyreoidalen Parenchymveränderungen gewählt sowie beide 3D-US-Verfahren verglichen und die Volumenbestimmung mithilfe der Stitching-Methode durchgeführt.

Um die Ergebnisse vergleichend zu interpretieren, sind in Tab. 19 zusätzlich die relativen Differenzen zusammengefasst. Schlögl et al. (2001), Lyshchik et al. (2004) und Licht et al. (2014) untersuchten neben Phantomem auch In-vivo-Schilddrüsen. Die Differenzen und die Standardabweichung ähneln den Ergebnissen dieser Studie. Die Mittelwerte liegen in Bezug auf den 3DsnUS etwas unterhalb der aktuellen Ergebnisse, die Standardabweichungen sind nahezu gleich. Hinzuzufügen ist, dass die in den Studien von Schlögl et al. (2001) und Lyshchik et al. (2004) untersuchten Schilddrüsen deutlich geringere Volumina aufwiesen und bei Schlögl et al. (2001) Datensätze schlechter Qualität von vornherein ausgeschlossen wurden. Beides vereinfacht volumetrische Messungen und kann daher zu präziseren Ergebnissen beitragen. In der aktuellen Studie wurden keine Datensätze ausgeschlossen, unabhängig vom Vorhandensein schlechter Bildqualität oder von Bildartefakten, die aus den in Abschnitt 5.1.2 diskutierten Gründen gegebenenfalls vorhanden waren.

Die Ergebnisse des 3DmsUS aus den genannten Studien sind ebenfalls vergleichbar, die Standardabweichung war in der aktuellen Studie jedoch höher.

Die weiteren zusammengefassten Studien bezogen sich auf Phantome. Hier liegt die prozentuale Abweichung noch niedriger, begründet durch bessere Messgegebenheiten, wie bereits in vorhergehenden Abschnitten diskutiert (siehe Abschnitt 5.1.1).

Freesmeyer et al. (2018) und Seifert et al. (2019) gliederten die Ergebnisse in regulär geformte Schilddrüsenphantome, nodulär veränderte und solche mit vergrößertem Isthmus. Größere Abweichungen bei den irregulär geformten Phantomem stützen die Begründung, dass pathologische Schilddrüsen die Genauigkeit der Messergebnisse beeinflussen.

Dass der 3D-US bereits als akkurates Verfahren anerkannt ist, zeigten Rago et al. (2006), Andermann et al. (2007) und Ying et al. (2008), die ihn bereits als Referenzmethode verwendeten, um verschiedene Faktoren der Schilddrüsenvolumetrie zu untersuchen.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse der aktuellen Studie in Analogie zu vergleichbaren Studien die Überlegenheit des 3D-US gegenüber dem ConUS.

### *Schichtweise Multikonturanalyse*

Welchen Anteil an der Präzision das MK-Verfahren ausmacht, verdeutlichen die Studienergebnisse von Freesmeyer et al. (2018) und Seifert et al. (2019), die das EM- und das MK-Verfahren stets vergleichend durchführten. In allen Fällen war das MK-Verfahren dem EM-Verfahren überlegen. Dies zeigte sich sowohl bei den regulär geformten als auch bei den irregulär geformten Schilddrüsen. Daher wurde in der aktuellen Studie darauf verzichtet, das EM-Verfahren zusätzlich an den 3D-US-Datensätzen anzuwenden. Bei den verformten Phantomen verdoppelte sich die Standardabweichung der Messergebnisse des EM-Verfahrens im Vergleich zum MK-Verfahren. Gleiches galt für die Range der Differenzen. Veranschaulicht wird dadurch zum einen, dass ein Einfluss der Volumetriemethode unabhängig vom verwendeten Bildgebungsverfahren vorhanden ist, und zum anderen, dass das MK-Verfahren dem EM-Verfahren überlegen ist.

Gleiches zeigen die Ergebnisse des CT-MK und des CT-EM. Das MK-Verfahren weist eine größere Übereinstimmung [D(absolut) MW: 0,40 ml, D(relativ) MW: 1,69 %] mit dem Referenzstandard auf als die ebenfalls an den CT-Scans mittels EM-Verfahren bestimmten Volumina [D(absolut) MW: -2,21 ml, D(relativ) MW: -6,63 %]. Die trotz der präziseren Messergebnisse vorhandenen Nachteile des MK-Verfahrens als Methode wurden in Abschnitt 5.1.2 diskutiert.

### 5.3 Limitationen des Studiendesigns

In Bezug auf das Studiendesign müssen verschiedene Einschränkungen erwähnt werden, die Einfluss auf die Ergebnisse und deren Interpretation und damit einhergehend auf die Übertragbarkeit in den klinischen Alltag haben.

1. Bei dem untersuchten Kollektiv handelte es sich um Patienten, die aufgrund unklarer Befundkonstellationen eine weiterführende Diagnostik bekamen. Die 3D-US-Daten wurden demnach an einem vorausgewählten Patientenkollektiv erhoben, das nicht ausschließlich die alltägliche Versorgungsrealität widerspiegelt. In der vorliegenden Arbeit sollte der Fokus auf Patienten mit thyreoidalen Parenchymveränderungen liegen, um die Methoden im Hinblick auf diesen Aspekt zu untersuchen. Dem alltäglichen Bild der klinischen Versorgung entspricht dies jedoch nicht.
2. Einschlusskriterien der Patienten für die Studie waren das Vorliegen eines vollständigen 3D-US-Datensatzes des jeweils rechten und linken SDLs. Ausschlusskriterien wurden zuvor nicht festgelegt. Neben Kriterien zur Vollständigkeit fehlten auch Kriterien zur Bildqualität. Dieser Umstand konnte den Stitchingprozess erschweren. Dies sollte im Hinblick auf den angegebenen Zeitaufwand und die Ergebnisse beachtet werden.
3. Die geringe Stichprobengröße hat Einfluss auf den Signifikanzwert. Weiterhin waren die Stichproben der Patienten mit 3Dsn und 3Dms US unterschiedlich groß. Nur bei 21 von 31 Patienten mit einem 3DsnUS lag auch ein 3DmsUS vor. Beides ist begründet durch die Tatsache, dass die 3D-US-Untersuchungen im Rahmen anderer Studien und damit zeitlich konsekutiv durchgeführt wurden. Die anderen Studien waren zudem nicht auf das Stitching ausgelegt. Gleichzeitiger Vorteil der Nutzung bereits vorhandenen Materials war der dadurch vermiedene zusätzliche Untersuchungsaufwand, auch im Hinblick auf das Vorhandensein der PET/CT-Bilder als Referenzstandard.
4. Bei der Durchführung der Schilddrüsenvolumetrie fand keine Randomisierung statt. Die Vorgehensweise, dass zunächst die sensornavigierten US-Bilder ausgewertet wurden und im Anschluss daran die mechanisch geschwenkten US-Bilder, kann die Begründung für die beim 3DmsUS vorliegenden signifikanteren Ergebnisse sein, da sich dadurch ein Übungseffekt ergab.

5. Die Volumenbestimmung wurde bei den verschiedenen Verfahren ausschließlich durch einen Untersucher durchgeführt. Demnach ist in dieser Studie zwar keine Aussage bezüglich der Interobservervariabilität möglich, gleichzeitig ergab sich aber keine Verzerrung aufgrund verschiedener Erfahrungsgrade der durchführenden Personen.
6. Ebenfalls nicht untersucht wurde die Intraobservervariabilität, da jede Schilddrüse mit der jeweiligen Methode nur einmal volumetriert wurde. Dies geschah im Fall der Multikonturvolumetrie mit dem Maximum an Konturen (gesamt: 5183) und wurde angesichts des Zeitaufwandes nicht mehrfach durchgeführt. Grund dafür ist, dass der Fokus dieser Studie zunächst auf der Durchführbarkeit und auf einer ersten Evaluation der Stitching-Methode anhand eines Patientenkollektivs lag. Weiterhin wurde die Intraobservervariabilität in Bezug auf den 3D-US bereits in vorhergehenden Studien untersucht. Zusätzliche Untersuchungen zu Inter- und Intraobservervariabilitäten im Hinblick auf die neu erprobten Methoden könnten Gegenstand zukünftiger Studien sein.

#### 5.4 Ausblick

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse des 3D-US denen des ConUS in ihrer Präzision überlegen und vergleichbar mit denen anderer 3D-Schnittbildverfahren wie der CT sind. 3D-US-Verfahren kombinieren den Vorteil einer vergleichbaren Präzision mit dem Überwinden des Nachteils der Strahlenexposition und der eingeschränkten Verfügbarkeit der CT. Die US-Bildgebung ist eines der am häufigsten verwendeten Hilfsmittel in der klinischen Diagnostik, kommt aber auch im ambulanten Bereich zum Einsatz, da sie kostengünstig sowie einfach und schnell durchzuführen ist.

Dennoch ergeben sich für die Etablierung der 3D-US-Verfahren im klinischen Alltag Limitationen. Diese beziehen sich hauptsächlich auf die Aspekte der zeiteffizienteren Durchführbarkeit bei möglichst maximaler Präzision und ferner auf die eingeschränkte Verfügbarkeit bisher noch benötigter zusätzlicher Software für volumetrische Berechnungen. Optimal wäre eine vollständige Auswertung der US-Bilder am US-Gerät selbst.

Vielversprechende Ausblicke sind Lösungsansätze der Künstlichen Intelligenz (KI), die es bereits auf mehreren Gebieten der Medizin (Liu et al. 2021), in der medizinischen Bildgebung (Castiglioni et al. 2021) und in der Ultraschalldiagnostik (Feldkamp 2020)

gibt. Auch in Bezug auf die Schilddrüse beschäftigten sich Studien mit Möglichkeiten der KI (Bini et al. 2021, Kumar et al. 2020). In der erwähnten Studie von Chen et al. (2020) werden solche Ansätze in Bezug auf die US-Bildgebung der Schilddrüse ebenfalls aufgeführt. Chang et al. (2010) berichteten von einer KI-Methode für den 3D-US, die sowohl die Segmentation als auch die Volumenberechnung der Schilddrüse beinhaltet. Poudel et al. (2018) verglichen mehrere Algorithmen, die methodenabhängig anhand von 2D- oder 3D-Datensätzen der Schilddrüse angewendet werden können. Darunter sind zwei vollständig automatisierte, auf maschinellem Lernen basierende Methoden zur Segmentation der Schilddrüse aus US-Bildern. Die maschinengestützte Analyse von Bilddaten ermöglicht eine schnelle, untersucherunabhängige und präzise Auswertung. Limitationen ergeben sich derzeit aus dem Trainingsprozess, der zeitaufwändig ist und ausführlichen Dateninput erfordert. Insbesondere im Hinblick auf pathologisch veränderte Schilddrüsen ergeben sich umfangreiche Trainingsdaten. Auch die Anwendung anhand von 3D-US-Daten muss in zukünftigen Studien untersucht werden (Poudel et al. 2018).

## 6 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit hat sowohl die Limitationen des konventionellen Ultraschalls als auch den klinischen Nutzen des dreidimensionalen Ultraschalls dargelegt. Der ConUS ist ein etabliertes Verfahren in der klinischen Routine der Schilddrüsendiagnostik. Dennoch ist seine Präzision eingeschränkt, und es können insbesondere bei Organvergrößerungen Abweichungen durch die Anwendung des Ellipsoidmodells entstehen, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte.

3D-Bildgebungsverfahren sind dem herkömmlichen 2D-Ultraschall bei der Volumenbestimmung überlegen. Die dreidimensionale Bildgebungsalternative des CT weist den Nachteil der Strahlenexposition und einer eingeschränkten Verfügbarkeit auf. Dementsprechend war es das Ziel dieser Arbeit, einen vielversprechenden Ansatz zur Optimierung des Ultraschalls zu untersuchen.

Der 3D-Ultraschall ermöglicht es, die zahlreichen Vorteile der Ultraschalldiagnostik wie die ubiquitäre Verfügbarkeit, die einfache Durchführbarkeit und die fehlende Strahlenexposition bei gleichzeitig geringen Kosten mit der Präzision anderer 3D-Bildgebungsverfahren wie der CT zu kombinieren.

In der vorliegenden Arbeit konnten als Methoden sowohl die beiden 3D-US-Verfahren (sensornavigiert und mechanisch geschwenkt) als verbesserte Bildgebungsmodalitäten, die anhand der 3D-US-Datensätze durchgeführte Stitching-Methode sowie die dadurch ermöglichte Anwendung der schichtweisen Multikonturanalyse als optimiertes Berechnungsverfahren evaluiert werden. Bei Vorhandensein vergrößerter und verformter Schilddrüsen ermöglicht das Stitching die Erzeugung eines EFOV zum Überwinden des eingeschränkten FOV im konventionellen US. Die dadurch anwendbare Multikonturanalyse der Schilddrüse als Ganzes ermöglicht zusätzlich ein präziseres Berechnungsverfahren, um das Schilddrüsenvolumen im Vergleich zum vereinfachten Ellipsoidmodell zu bestimmen. Die Überlegenheit dieser Methodik konnte anhand der statistischen Ergebnisse dargelegt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die schichtweise manuelle Konturierung gestitchter 3D-US-EFOV-Datensätze von Schilddrüsen mit thyreoidalen Parenchymveränderungen eine optimierte Methode zur Bestimmung des Schilddrüsenvolumens darstellt. Zusätzlich wird durch die 3D-US-Datensätze deren retrospektive Betrachtung, die Volumenbestimmung sowie sekundäre Bildfusionen



möglich. Weiterhin konnten bestehende Limitationen (insbesondere der hohe Zeitaufwand) aufgezeigt werden, die es in zukünftigen Arbeiten zu untersuchen gilt, um ein 3D-Verfahren schließlich in der klinischen Routine der Schilddrüsendiagnostik etablieren zu können.

## Literaturverzeichnis

- Society of Nuclear Medicine. 1975. Summary of current radiation dose estimates to humans from <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>126</sup>I, <sup>130</sup>I, <sup>131</sup>I, and <sup>132</sup>I as sodium iodide. *J Nucl Med*, 16 (9):857-860.
- Andermann P, Schlogl S, Mader U, Luster M, Lassmann M, Reiners C. 2007. Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound. *Nuklearmedizin*, 46 (1):1-7.
- Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, de Benoist B. 2005. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ*, 83 (7):518-525.
- Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch HG. 2014. *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag.
- Bachmann J, Kobe C, Bor S, Rahlff I, Dietlein M, Schicha H, Schmidt M. 2009. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl Med Commun*, 30 (6):466-471.
- Benbakh M, Abou-elfadl M, Rouadi S, Abada RL, Roubal M, Mahtar M. 2016. Substernal goiter: Experience with 50 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133 (1):19-22.
- Binar M, Serindere M, Bozlar U, Karahatay S, Demirkapi S, Aydin U, Gokgoz M, Tasar M, Gerek M. 2019. Determining the Thyroid Gland Volume Causing Tracheal Compression: A Semiautomated 3D CT Volumetry Study. *Medicina (Kaunas)*, 55 (5).
- Bini F, Pica A, Azzimonti L, Giusti A, Ruinelli L, Marinozzi F, Trimboli P. 2021. Artificial Intelligence in Thyroid Field-A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*, 13 (19).
- Bland JM, Altman DG. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1 (8476):307-310.
- Blank W, Braun B. 2007. Sonography of the thyroid--Part 1. *Ultraschall Med*, 28 (6):554-568; quiz 570-554.
- Blum M. 2000. Ultrasonography of the Thyroid. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrere B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, Hrsg. *Endotext*. South Dartmouth (MA).
- Bonnema SJ, Hegedus L. 2012. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*, 33 (6):920-980.
- Brekke S, Rabben SI, Stoylen A, Haugen A, Haugen GU, Steen EN, Torp H. 2007. Volume stitching in three-dimensional echocardiography: distortion analysis and extension to real time. *Ultrasound Med Biol*, 33 (5):782-796.

- Brown MC, Spencer R. 1978. Thyroid gland volume estimated by use of ultrasound in addition to scintigraphy. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol*, 17 (4):337-341.
- Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. 1981. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*, 106 (41):1338-1340.
- Can AS, Rehman A. 2021. Goiter. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Carle A, Krejbjerg A, Laurberg P. 2014. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 28 (4):465-479.
- Castiglioni I, Rundo L, Codari M, Di Leo G, Salvatore C, Interlenghi M, Gallivanone F, Cozzi A, D'Amico NC, Sardanelli F. 2021. AI applications to medical images: From machine learning to deep learning. *Phys Med*, 83:9-24.
- Chang CY, Lei YF, Tseng CH, Shih SR. 2010a. Thyroid segmentation and volume estimation in ultrasound images. *IEEE Trans Biomed Eng*, 57 (6):1348-1357.
- Chang RF, Chang-Chien KC, Takada E, Huang CS, Chou YH, Kuo CM, Chen JH. 2010b. Rapid image stitching and computer-aided detection for multipass automated breast ultrasound. *Med Phys*, 37 (5):2063-2073.
- Chen J, You H, Li K. 2020. A review of thyroid gland segmentation and thyroid nodule segmentation methods for medical ultrasound images. *Comput Methods Programs Biomed*, 185:105329.
- Chen Y, Manzanera S, Mompean J, Ruminski D, Grulkowski I, Artal P. 2021. Increased crystalline lens coverage in optical coherence tomography with oblique scanning and volume stitching. *Biomed Opt Express*, 12 (3):1529-1542.
- Cheung W, Stevenson GN, de Melo Tavares Ferreira AEG, Alphonse J, Welsh AW. 2020. Feasibility of image registration and fusion for evaluation of structure and perfusion of the entire second trimester placenta by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Placenta*, 94:13-19.
- Choi JY, Lee KE, Koo do H, Kim KH, Kim E, Bae DS, Jung SE, Youn YK. 2014. Use of spiral computed tomography volumetry for determining the operative approach in patients with Graves' disease. *World J Surg*, 38 (3):639-644.
- Dietlein M, Eschner W, Lassmann M, Verburg FA, Luster M. 2014. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) - Schilddrüsenszintigraphie (Version 4). Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
- Dietlein M, Grünwald F, Schmidt M, Schneider P, Verburg FA, Luster M. 2015. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) - Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5) DGN.
- Dietrich CF, Bojunga J. 2016. [Ultrasound of the Thyroid]. *Laryngorhinootologie*, 95 (2):87-104.
- Dighe M, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Cosgrove D, Cui XW, Dong Y, Fenner F, Radzina M, Vinayak S, Xu JM, Dietrich CF. 2017. Thyroid Ultrasound: State of the Art Part 1 - Thyroid Ultrasound reporting and Diffuse Thyroid Diseases. *Med Ultrason*, 19 (1):79-93.

- Dyer E, Zeeshan Ijaz U, Housden R, Prager R, Gee A, Treece G. 2012. A clinical system for three-dimensional extended-field-of-view ultrasound. *Br J Radiol*, 85 (1018):e919-924.
- Feldkamp A. 2020. Neue Entwicklungen im Ultraschall. *Pädiatrie*, 32 (1):28-31.
- Fornage BD, Atkinson EN, Nock LF, Jones PH. 2000. US with extended field of view: phantom-tested accuracy of distance measurements. *Radiology*, 214 (2):579-584.
- Freesmeyer M, Kuhnel C, Westphal JG. 2015. Time efficient 124I-PET volumetry in benign thyroid disorders by automatic isocontour procedures: mathematic adjustment using manual contoured measurements in low-dose CT. *Ann Nucl Med*, 29 (1):8-14.
- Freesmeyer M, Knichel L, Kuehnel C, Winkens T. 2018. Stitching of sensor-navigated 3D ultrasound datasets for the determination of large thyroid volumes - a phantom study. *Med Ultrason*, 20 (4):480-486.
- Freesmeyer M, Wiegand S, Schierz JH, Winkens T, Licht K. 2014. Multimodal evaluation of 2-D and 3-D ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging in measurements of the thyroid volume using universally applicable cross-sectional imaging software: a phantom study. *Ultrasound Med Biol*, 40 (7):1453-1462.
- Freesmeyer M, Winkens T, Kuhnel C, Opfermann T, Seifert P. 2019. Technetium-99m SPECT/US Hybrid Imaging Compared with Conventional Diagnostic Thyroid Imaging with Scintigraphy and Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 45 (5):1243-1252.
- Freesmeyer M, Darr A, Schierz JH, Schleussner E, Wiegand S, Opfermann T. 2012. 3D ultrasound DICOM data of the thyroid gland. First experiences in exporting, archiving, second reading and 3D processing. *Nuklearmedizin*, 51 (3):73-78.
- Freesmeyer M, Winkens T, Weissenrieder L, Kuhnel C, Guhne F, Schenke S, Drescher R, Seifert P. 2020. Fusion iENA Scholar Study: Sensor-Navigated I-124-PET/US Fusion Imaging versus Conventional Diagnostics for Retrospective Functional Assessment of Thyroid Nodules by Medical Students. *Sensors (Basel)*, 20 (12).
- Fuhrer D, Bockisch A, Schmid KW. 2012. Euthyroid goiter with and without nodules--diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 109 (29-30):506-515; quiz 516.
- Fujita N, Kato K, Abe S, Naganawa S. 2021. Variation in thyroid volumes due to differences in the measured length or area of the cross-sectional plane: A validation study of the ellipsoid approximation method using CT images. *J Appl Clin Med Phys*, 22 (4):15-25.
- Germano A, Schmitt W, Carvalho MR, Marques RM. 2019. Normal ultrasound anatomy and common anatomical variants of the thyroid gland plus adjacent structures - A pictorial review. *Clin Imaging*, 58:114-128.
- Gilja OH, Thune N, Matre K, Hausken T, Odegaard S, Berstad A. 1994. In vitro evaluation of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of abdominal organs. *Ultrasound Med Biol*, 20 (2):157-165.
- Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Guma A, Soler J. 2000. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 53 (5):629-634.

- Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P. 1988. [Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland]. *Dtsch Med Wochenschr*, 113 (27):1109-1112.
- Hegedus L. 2001. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30 (2):339-360, viii-ix.
- Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. 2003. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*, 24 (1):102-132.
- Hermans R, Bouillon R, Laga K, Delaere PR, Foer BD, Marchal G, Baert AL. 1997. Estimation of thyroid gland volume by spiral computed tomography. *Eur Radiol*, 7 (2):214-216.
- Hey I, Thamm M. 2019. Abschlussbericht: Monitoring der Jod- und Natriumversorgung bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen der Studie des Robert Koch-Instituts zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2).
- Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M, Barentsz J, Corstens F, Kloppenborg P. 1997. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. *Thyroid*, 7 (2):235-239.
- Huysmans DA, Buijs WC, van de Ven MT, van den Broek WJ, Kloppenborg PW, Hermus AR, Corstens FH. 1996. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large, multinodular goiters. *J Nucl Med*, 37 (12):2072-2079.
- Ji Y, Zhou K, Ibbotson SH, Wang RK, Li C, Huang Z. 2021. A novel automatic 3D stitching algorithm for optical coherence tomography angiography and its application in dermatology. *J Biophotonics*, 14 (11):e202100152.
- Karabeyoglu M, Unal B, Dirican A, Kocer B, Gur AS, Bozkurt B, Cengiz O, Soran A. 2009. The relation between preoperative ultrasonographic thyroid volume analysis and thyroidectomy complications. *Endocr Regul*, 43 (2):83-87.
- Khattak RM, Ittermann T, Nauck M, Below H, Volzke H. 2016. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr*, 14:39.
- Kim DW, Jung SL, Baek JH, Kim J, Ryu JH, Na DG, Park SW, Kim JH, Sung JY, Lee Y, Rho MH. 2013. The prevalence and features of thyroid pyramidal lobe, accessory thyroid, and ectopic thyroid as assessed by computed tomography: a multicenter study. *Thyroid*, 23 (1):84-91.
- King DL, King DL, Jr., Shao MY. 1991. Evaluation of in vitro measurement accuracy of a three-dimensional ultrasound scanner. *J Ultrasound Med*, 10 (2):77-82.
- Knobel M. 2016a. Which Is the Ideal Treatment for Benign Diffuse and Multinodular Non-Toxic Goiters? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7:48.
- Knobel M. 2016b. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest*, 39 (4):357-373.
- Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Ovesen L, Jorgensen T. 2002. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*, 12 (10):879-888.
- Knudsen N, Bols B, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. 1999. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid*, 9 (11):1069-1074.

- Kollorz EK, Hahn DA, Linke R, Goecke TW, Hornegger J, Kuwert T. 2008. Quantification of thyroid volume using 3-D ultrasound imaging. *IEEE Trans Med Imaging*, 27 (4):457-466.
- König F, Holzmannhofer J, Dobrozemsky G. 2017. Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin. 4., überarb. Auflage Aufl.: Facultas Verlags- und Buchhandels AG.
- Kramme R. 2017. Medizintechnik Verfahren-Systeme-Informationsverarbeitung. 5. Auflage Aufl.: Springer-Verlag GmbH Deutschland.
- Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, Paschke R. 2005. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev*, 26 (4):504-524.
- Kumar V, Webb J, Gregory A, Meixner DD, Knudsen JM, Callstrom M, Fatemi M, Alizad A. 2020. Automated Segmentation of Thyroid Nodule, Gland, and Cystic Components From Ultrasound Images Using Deep Learning. *IEEE Access*, 8:63482-63496.
- Lee SJ, Chong S, Kang KH, Hur J, Hong BW, Kim HJ, Kim SJ. 2014. Semiautomated thyroid volumetry using 3D CT: prospective comparison with measurements obtained using 2D ultrasound, 2D CT, and water displacement method of specimen. *AJR Am J Roentgenol*, 203 (5):W525-532.
- Licht K, Darr A, Opfermann T, Winkens T, Freesmeyer M. 2014. 3D ultrasonography is as accurate as low-dose CT in thyroid volumetry. *Nuklearmedizin*, 53 (3):99-104.
- Liu P-r, Lu L, Zhang J-y, Huo T-t, Liu S-x, Ye Z-w. 2021. Application of Artificial Intelligence in Medicine: An Overview. *Current Medical Science*, 41 (6):1105-1115.
- Lundgren CI, Zedenius J, Skoog L. 2008. Fine-needle aspiration biopsy of benign thyroid nodules: an evidence-based review. *World J Surg*, 32 (7):1247-1252.
- Lyshchik A, Drozd V, Reiners C. 2004. Accuracy of three-dimensional ultrasound for thyroid volume measurement in children and adolescents. *Thyroid*, 14 (2):113-120.
- Malago R, D'Onofrio M, Ferdeghini M, Mantovani W, Colato C, Brazzarola P, Motton M, Mucelli RP. 2008. Thyroid volumetric quantification: comparative evaluation between conventional and volumetric ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 27 (12):1727-1733.
- Mann HB, Whitney DR. 1947. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*.
- Miccoli P, Minuto MN, Orlandini C, Galleri D, Massi M, Berti P. 2006. Ultrasonography estimated thyroid volume: a prospective study about its reliability. *Thyroid*, 16 (1):37-39.
- Miccoli P, Fregoli L, Rossi L, Papini P, Ambrosini CE, Bakkar S, De Napoli L, Aghababayan A, Matteucci V, Materazzi G. 2020. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT). *Gland Surg*, 9 (Suppl 1):S1-S5.
- Michels G, Jaspers N. 2012. Sonographie – organ- und leitsymptomorientiert. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, Kussmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram J, Schabram P, Scheuba C, Simon D, Steinmuller T, Trupka AW, Wahl RA, Zielke A, Bockisch A, Karges W, Luster M, Schmid KW, Interdisciplinary Task Force Guidelines of the German Association of Endocrine S. 2011. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg*, 396 (5):639-649.
- Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen M, Jensen LI, Soe-Jensen P, Gerhard Nielsen K, Fugl M, Hegedus L. 2002. Thyroid volume measured by ultrasonography and CT. *Acta Radiol*, 43 (3):269-274.
- Ozgen A, Erol C, Kaya A, Ozmen MN, Akata D, Akhan O. 1999. Interobserver and intraobserver variations in sonographic measurement of thyroid volume in children. *Eur J Endocrinol*, 140 (4):328-331.
- Pang BS, Kot BC, Ying M. 2006. Three-dimensional ultrasound volumetric measurements: is the largest number of image planes necessary for outlining the region-of-interest? *Ultrasound Med Biol*, 32 (8):1193-1202.
- Paschke R, Schmid KW, Gartner R, Mann K, Dralle H, Reiners C. 2010. [Epidemiology, pathophysiology, guideline-adjusted diagnostics, and treatment of thyroid nodules]. *Med Klin (Munich)*, 105 (2):80-87.
- Poon TC, Rohling RN. 2006. Three-dimensional extended field-of-view ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 32 (3):357-369.
- Poudel P, Illanes A, Sheet D, Friebe M. 2018. Evaluation of Commonly Used Algorithms for Thyroid Ultrasound Images Segmentation and Improvement Using Machine Learning Approaches. *J Healthc Eng*, 2018:8087624.
- Prager RW, Ijaz UZ, Gee AH, Treece GM. 2010. Three-dimensional ultrasound imaging. *Proc Inst Mech Eng H*, 224 (2):193-223.
- Prinz C. 2012. *Basiswissen Innere Medizin*. Springer Berlin Heidelberg.
- Rago T, Bencivelli W, Scutari M, Di Cosmo C, Rizzo C, Berti P, Miccoli P, Pinchera A, Vitti P. 2006. The newly developed three-dimensional (3D) and two-dimensional (2D) thyroid ultrasound are strongly correlated, but 2D overestimates thyroid volume in the presence of nodules. *J Endocrinol Invest*, 29 (5):423-426.
- Reinartz P, Sabri O, Zimny M, Nowak B, Cremerius U, Setani K, Bull U. 2002. Thyroid volume measurement in patients prior to radioiodine therapy: comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Thyroid*, 12 (8):713-717.
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. 2004. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*, 14 (11):926-932.
- Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH. 1996. Three-dimensional ultrasound: accuracy of distance and volume measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7 (6):429-434.
- Ruggieri M, Fumarola A, Straniero A, Maiuolo A, Coletta I, Veltri A, Di Fiore A, Trimboli P, Gargiulo P, Genderini M, D'Armiento M. 2008. The estimation of

- the thyroid volume before surgery--an important prerequisite for minimally invasive thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg*, 393 (5):721-724.
- Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedus L. 2014. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J*, 3 (3):154-163.
- Schenke S, Zimny M, Rink T, Stahl U, Fritzel M, Klett R. 2014. [<sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigraphy of hypofunctional thyroid nodules. Comparison of planar and SPECT imaging]. *Nuklearmedizin*, 53 (3):105-110.
- Schlogl S, Werner E, Lassmann M, Terekhova J, Muffert S, Seybold S, Reiners C. 2001. The use of three-dimensional ultrasound for thyroid volumetry. *Thyroid*, 11 (6):569-574.
- Schneider A, Hommel G, Blettner M. 2011. Lineare Regressionsanalyse–Teil 14 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen.
- Seifert P, Winkens T, Knichel L, Kuhnel C, Freesmeyer M. 2019a. Stitching of 3D ultrasound datasets for the determination of large thyroid volumes - phantom study part II: mechanically-swept probes. *Med Ultrason*, 21 (4):389-398.
- Seifert P, Winkens T, Kuhnel C, Guhne F, Freesmeyer M. 2019b. I-124-PET/US Fusion Imaging in Comparison to Conventional Diagnostics and Tc-99m Pertechnetate SPECT/US Fusion Imaging for the Function Assessment of Thyroid Nodules. *Ultrasound Med Biol*, 45 (9):2298-2308.
- Seifert P, Maikowski I, Winkens T, Kuhnel C, Guhne F, Drescher R, Freesmeyer M. 2021a. Ultrasound Cine Loop Standard Operating Procedure for Benign Thyroid Diseases-Evaluation of Non-Physician Application. *Diagnostics (Basel)*, 11 (1).
- Seifert P, Schenke S, Zimny M, Stahl A, Grunert M, Klemenz B, Freesmeyer M, Kreissl MC, Herrmann K, Gorges R. 2021b. Diagnostic Performance of Kwak, EU, ACR, and Korean TIRADS as Well as ATA Guidelines for the Ultrasound Risk Stratification of Non-Autonomously Functioning Thyroid Nodules in a Region with Long History of Iodine Deficiency: A German Multicenter Trial. *Cancers (Basel)*, 13 (17).
- Shabana W, Peeters E, De Maeseneer M. 2006. Measuring thyroid gland volume: should we change the correction factor? *AJR Am J Roentgenol*, 186 (1):234-236.
- Shapiro RS. 2003. Panoramic ultrasound of the thyroid. *Thyroid*, 13 (2):177-181.
- Shoback D. 2008. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*, 359 (4):391-403.
- Sholosh B, Borhani AA. 2011. Thyroid ultrasound part 1: technique and diffuse disease. *Radiol Clin North Am*, 49 (3):391-416, v.
- Shu J, Zhao J, Guo D, Luo Y, Zhong W, Xie W. 2011. Accuracy and reliability of thyroid volumetry using spiral CT and thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Chinese adult population. *Eur J Radiol*, 77 (2):274-280.
- Sun H, Yang J, Fan R, Xie K, Wang C, Ni X. 2020. Stepwise local stitching ultrasound image algorithms based on adaptive iterative threshold Harris corner features. *Medicine (Baltimore)*, 99 (37):e22189.



- Szebeni A, Beleznyay E. 1992. New simple method for thyroid volume determination by ultrasonography. *J Clin Ultrasound*, 20 (5):329-337.
- Tong S, Cardinal HN, McLoughlin RF, Downey DB, Fenster A. 1998. Intra- and inter-observer variability and reliability of prostate volume measurement via two-dimensional and three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol*, 24 (5):673-681.
- Trimboli P, Ruggieri M, Fumarola A, D'Alo M, Straniero A, Maiuolo A, Ulisse S, D'Armiento M. 2008. A mathematical formula to estimate in vivo thyroid volume from two-dimensional ultrasonography. *Thyroid*, 18 (8):879-882.
- van Isselt JW, de Klerk JM, van Rijk PP, van Gils AP, Polman LJ, Kamphuis C, Meijer R, Beekman FJ. 2003. Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30 (4):525-531.
- Verburg FA, Grelle I, Tatschner K, Reiners C, Luster M. 2017. Prevalence of thyroid disorders in elderly people in Germany. A screening study in a country with endemic goitre. *Nuklearmedizin*, 56 (1):9-13.
- Volzke H, Ittermann T, Albers M, Friedrich N, Nauck M, Below H, Kramer A. 2012. Five-year change in morphological and functional alterations of the thyroid gland: the Study of Health in Pomerania. *Thyroid*, 22 (7):737-746.
- Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. 2003. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*, 13 (8):803-810.
- Völzke H, Thamm M. 2007. Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. *Prävention und Gesundheitsförderung*, 2 (3):149-152.
- Vulpoi C, Mogos V, Ciobanu DG, Preda C, Ungureanu MC, Cristea C, Leustean L, Zbranca E. 2007. [Thyroid ultrasonography. Interobserver and intraobserver variations]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 111 (4):864-871.
- Weng L, Tirumalai AP, Lowery CM, Nock LF, Gustafson DE, Von Behren PL, Kim JH. 1997. US extended-field-of-view imaging technology. *Radiology*, 203 (3):877-880.
- Westphal JG, Winkens T, Kuhnel C, Freesmeyer M. 2014. Low-activity (124)I-PET/low-dose CT versus (131)I probe measurements in pretherapy assessment of radioiodine uptake in benign thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 99 (6):2138-2145.
- Winkens T, Seifert P, Hollenbach C, Kuhnel C, Guhne F, Freesmeyer M. 2019. The FUSION iENA Study: Comparison of I-124-PET/US Fusion Imaging with Conventional Diagnostics for the Functional Assessment of Thyroid Nodules by Multiple Observers. *Nuklearmedizin*, 58 (6):434-442.
- Ying M, Sin MH. 2005. Comparison of extended field of view and dual image ultrasound techniques: accuracy and reliability of distance measurements in phantom study. *Ultrasound Med Biol*, 31 (1):79-83.
- Ying M, Yung DM, Ho KK. 2008. Two-dimensional ultrasound measurement of thyroid gland volume: a new equation with higher correlation with 3-D ultrasound measurement. *Ultrasound Med Biol*, 34 (1):56-63.

- Ziai H, Lebo NL, Kielar AZ, Odell MJ. 2018. Can Thyroid Ultrasonography Predict Substernal Extension or Tracheal Compression in Goiters? *Can Assoc Radiol J*, 69 (4):422-429.
- Zimmermann MB. 2009. Iodine deficiency. *Endocr Rev*, 30 (4):376-408.
- Zimmermann MB, Andersson M. 2012. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 19 (5):382-387.
- Zimmermann MB, Andersson M. 2021. GLOBAL ENDOCRINOLOGY: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur J Endocrinol*, 185 (1):R13-R21.

# Anhang

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ultraschallsonde auf Höhe des Kehlkopfes. ....	16
Abb. 2: 3DsnUS-Untersuchung mittels Linearschallkopf.....	23
Abb. 3: Bildakquisition des 3DsnUS .....	24
Abb. 4: 3DmsUS-Untersuchung mittels Konvexschallkopf.....	25
Abb. 5: Bildakquisition des 3DmsUS .....	26
Abb. 6: Ausgangslage im Stitching-Modul in transversaler Ebene.....	28
Abb. 7: Mögliche Bearbeitungsschritte .....	29
Abb. 8: Gestitchte 3DsnUS-Datensätze verschiedener Schilddrüsen.....	30
Abb. 9: Beispiele notwendiger Korrekturen .....	31
Abb. 10: Zwei 3D-US-EFOV-Datensätze als Stitchingergebnis sowie die Kontrollfusion mit dem zugehörigen PET-Scan .....	32
Abb. 11: CT-Scan einer schwer abgrenzbaren Schilddrüse.....	33
Abb. 12: Gemessene Distanzen des rechten und linken SDLs.....	35
Abb. 13: 3D-US in der FS .....	36
Abb. 14: PET/CT in der KS.....	36
Abb. 15: Korrelation CT-MK-FS vs PET/CT-MK-KS.....	42
Abb. 16: Bland-Altman-Plot CT-MK-FS vs PET/CT-MK-KS .....	43
Abb. 17: Korrelation ConUS-EM vs. PET/CT-MK.....	45
Abb. 18: Korrelation ConUS-EM vs. CT-EM.....	45
Abb. 19: Korrelation CT-EM vs PET/CT-MK. ....	46
Abb. 20: Bland-Altman-Plot ConUS-EM vs. PET/CT-MK .....	47
Abb. 21: Korrelation 3DsnUS-MK vs. PET/CT-MK.....	51
Abb. 22: Bland-Altman-Plot 3DsnUS-MK vs. PET/CT-MK .....	52
Abb. 23: Korrelation 3DmsUS-MK vs. PET/CT-MK.....	54
Abb. 24: Bland-Altman-Plot 3DmsUS-MK vs. PET/CT-MK .....	55
Abb. 25: Unvollständig abgebildete SDL .....	63
Abb. 26: Verkippung dargestellt im 3D-Datensatz.....	65
Abb. 27: Gestitchter 3DsnUS-Datensatz der Schilddrüsen; SPECT/US-Fusion; PET/US-Fusion.....	69
Abb. 28: Vollständiger Arbeitsprozess mit Zeitangabe.....	72

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Deskriptive Statistik der Schilddrüsenvolumina.....	39
Tab. 2: Patientencharakteristika. ....	40
Tab. 3: Messergebnisse PET/CT-MK-KS, CT-MK-FS, CT-EM-FS .....	41
Tab. 4: Messergebnisse ConUS.....	44
Tab. 5: Statistik der absoluten Volumendifferenzen ConUS vs. Referenzstandard. .	47
Tab. 6: Mann-Whitney-U-Test Volumendifferenzen ConUS/Referenzstandard. ....	48
Tab. 7: Scanmodalitäten 3D-US.....	49
Tab. 8: Messergebnisse 3DsnUS.....	50
Tab. 9: Statistik der absoluten Volumendifferenzen 3DsnUS/Referenzstandard. ....	52
Tab. 10: Mann-Whitney-U-Test Volumendifferenzen 3DsnUS/Referenzstandard. ...	53
Tab. 11: Messergebnisse 3DmsUS.....	54
Tab. 12: Statistik der absoluten Volumendifferenzen 3DmsUS/Referenzstandard. ..	55
Tab. 13: Mann-Whitney-U-Test Volumendifferenzen 3DmsUS/Referenzstandard. ..	56
Tab. 14: Korrelationskoeffizienten im Vergleich. ....	56
Tab. 15: Statistik der Volumendifferenzen im Vergleich; exklusive 3DmsUS.....	58
Tab. 16: Statistik der Volumendifferenzen im Vergleich; inklusive 3DmsUS.....	58
Tab. 17: Literaturüberblick konventioneller Ultraschall.....	76
Tab. 18: Volumendifferenzen bei verdicktem Isthmus.....	77
Tab. 19: Literaturübersicht 3D-US.....	80

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Philipp Seifert und Christian Kühnel,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die an der Entstehung meiner Doktorarbeit beteiligt waren.

Mein herzlicher Dank gilt an erster Stelle meinem Betreuer PD Dr. med. Philipp Seifert für die engagierte und ununterbrochene Unterstützung. Ich bin dankbar für seine investierte Zeit, um E-Mails meist innerhalb eines Tages zu beantworten, für die Geduld, jegliche Fragen auszuräumen, und für die zahlreichen zusätzlichen Anregungen, die mir die Umsetzung und das Schreiben dieser Arbeit ermöglichten. Die Förderung durch sein Fachwissen und seine Erfahrung vermittelte mir stets die notwendige Motivation sowie die Gewissheit, dass alles schaffbar war.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof Dr. med. Martin Freesmeyer für die Vergabe des Themas bedanken, was die Promotion in der Klinik für Nuklearmedizin überhaupt erst ermöglichte.

Großer Dank gilt weiterhin Christian Kühnel für die Einarbeitung in verschiedene Softwares sowie für die unermüdliche und freundliche Hilfsbereitschaft in jeder Phase der Arbeit. Sein stets offenes Ohr bei Fragen aller Art und technischen Hürden unterstützte und ermutigte mich sehr.

Ich möchte mich auch bei den Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin für die angenehme und herzliche Arbeitsatmosphäre bedanken.

Zu guter Letzt gebührt mein Dank meinen Eltern, meinem Bruder und meiner großen Schwester, die mich bereits auf dem gesamten Weg meines Studiums begleitet haben und immer für mich da waren. Besonderen Dank möchte ich Lena, Tom und Paul aussprechen, dafür dass ihr immer an mich geglaubt habt und mir dadurch in schwierigen Momenten den Mut und die Kraft gegeben habt, diese Arbeit umzusetzen.