

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum der LMU München
Leiter: Prof. Dr. med. K. Hahn

**Evaluation der seitengetrenten
MAG3-Nierenzintigraphie im Kindesalter
unter Anwendung eines künstlichen
neuronalen Netzes**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Claudia Krammer
aus München
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Hahn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. J. Pfeifer
Prof. Dr. R. Eife

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Gerda Leinsinger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2004

Gliederung

1 Zusammenfassung

2 Einleitung

3 Patienten und Methodik

3.1 Patientenauswahl

3.2 Untersuchungstechnik der Szintigraphie

3.2.1 Ablauf und Durchführung

3.2.1.1 Hydrierung

3.2.1.2 Aktivitätsmenge

3.2.1.3 Injektion

3.2.1.4 Blutentnahme

3.2.1.5 Szintigraphie

3.2.1.6 Postmiktionsbild

3.2.2 Radiopharmazeutikum

3.2.3 Bildgebungstechnik

3.2.3.1 Kollimator

3.2.3.2 Szintillationsdetektor

3.2.3.3 Photomultiplier und Elektronik

3.2.4 Clearance-Messung

3.3 Auswertung des Szintigramms

3.3.1 Kurvenverlauf gesunder Nieren in drei Phasen

3.3.2 Kurvenverläufe bei funktioneller und obstruktiver Abflussstörung

3.3.3 Berechnung der Seitentrennung anhand des

Oberhausen-Algorithmus

3.3.4 Neuronale Netze

3.3.4.1 Das biologische Modell

3.3.4.2 Vektorquantisierung

3.3.4.3 Algorithmus der minimal free energy Vektorquantisierung

3.3.4.4 Bildverarbeitungsschritte

3.3.4.4.1 Datenvorverarbeitung

3.3.4.4.2 Partialfunktionsberechnung nach Oberhausen

3.3.4.4.3 Vektorquantisierung

3.3.4.5 Auswertung

4 Ergebnisse

- 4.1 Ergebnisse der Auswertung nach Oberhausen
- 4.2 Ergebnisse der Auswertung mittels Vektorquantisierung
- 4.3 Vergleich der Auswertungen nach Oberhausen und mittels Vektorquantisierung
- 4.4 Einfluss der Nierengröße auf die Partialfunktionen

5 Diskussion

- 5.1 Methodenkritik
 - 5.1.1 Vektorquantisierung
 - 5.1.2 Partialfunktionsberechnung in der konventionellen Auswertung
 - 5.1.3 Manuelle ROI-Anlage
 - 5.1.3.1 Nieren-ROI
 - 5.1.3.2 Hintergrund-ROI
 - 5.1.4 Zuordnung der Cluster-Zuordnungskarten und Codebuchvektoren zu Parenchym oder Nierenbecken
 - 5.1.5 Bestimmung der Pixelanzahl
- 5.2 Vergleich der Ergebnisse mit Literaturdaten
- 5.3 Bisherige Therapieverfahren und Ausblick
 - 5.3.1 Vesikoureteraler Reflux
 - 5.3.2 Ureterabgangsstenose
 - 5.3.3 Primärer obstruktiver Megaureter
 - 5.3.4 Dilatation des Nierenbeckens
 - 5.3.5 Ausblick

6 Literaturverzeichnis

7 Danksagung

8 Lebenslauf

1 Zusammenfassung

Ziel: In dieser Studie wurden dynamische Szintigraphie-Datensätze kindlicher Nieren mittels künstlicher neuronaler Netze untersucht. Das Ziel war eine exaktere Partialfunktionsberechnung zu erreichen, als dies mit den konventionellen Methoden bisher möglich ist.

Methode: Ein Kollektiv von 24 Kindern mit unterschiedlicher renaler Pathologie, darunter funktionelle und obstruktive Harnabflussstörungen wurde evaluiert. Die methodischen Grundlagen der dynamischen Nierenszintigraphie mit ihrer technischen Durchführung, ihrem Ablauf und der Möglichkeiten der Clearance-Berechnung werden aufgezeigt. Die Szintigraphie wurde mit einer Gammakamera Prism 2000 XT unter Benützung des Radiopharmazeutikums Tc-99m-MAG3 durchgeführt.

Als herkömmliches Verfahren zur Nachverarbeitung der gewonnenen Bildserien wurde die Methode nach Oberhausen als etabliertes Auswerteverfahren verwendet und mit der Mustererkennung durch neuronale Netze verglichen. Die minimal free energy Vektorquantisierung wurde als spezielles Verfahren zur Clusteranalyse dargestellt.

Der Ansatz der Vektorquantisierung (VQ) mit Differenzierung der Parenchym- und Nierenbeckenkelchsystem-Zeitreihen wird dargestellt. Außerdem wird die selektive Partialfunktionsberechnung aus dem Nierenparenchym und die Bestimmung der Bildpunkte der Gesamtniere, des Nierenbeckenkelchsystems und des Parenchyms erklärt.

Ergebnisse: Das Patientenkollektiv wurde anhand der konventionellen Auswertung in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit regelrechtem Abfluss beidseits (Gruppe I), mit einseitiger funktioneller Abflussstörung (Gruppe II) und mit einseitiger obstruktiver Abflussstörung (Gruppe III).

Zuerst wurden die Resultate der Partialfunktionsberechnung nach Oberhausen von zwei unabhängigen Auswertern zur Bestimmung der Interobservervariabilität dokumentiert. Hier zeigte sich für alle drei Gruppen eine gute Übereinstimmung der Auswertungen. Genauso erhielten wir für die drei Gruppen eine hohe Übereinstimmung mit der Partialfunktionsberechnung durch Vektorquantisierung. Es zeigte sich, dass mit der selektiven Auswertung des Parenchyms mittels Vektorquantisierung Unterschiede zur

herkömmlichen Auswertung dokumentiert werden konnten. Im Vergleich der Ergebnisse der Berechnungen nach Oberhausen und mittels Vektorquantisierung zeigten sich für die Gruppen I und II keine signifikanten Unterschiede der Partialfunktion. Dagegen wurde die Nierenfunktion der Gruppe III in der herkömmlichen Methode besser beurteilt als in der Auswertung mit der Vektorquantisierung. Außerdem wurde der Einfluss der Nierengröße auf die Partialfunktion untersucht. Hierbei wurde die Größe der Gesamtniere, des Parenchyms und des Nierenbeckenkelchsystems anhand der Bildpunkte (Pixel) bestimmt.

In der Gruppe der obstruktiven Abflussstörungen konnte gezeigt werden, dass die Zunahme der Gesamtgröße der Niere durch eine Vergrößerung des Nierenbeckenkelchsystems durch Dilatation ausschlaggebend war. Dies kann zu einer Überschätzung der Partialfunktion bei Hydronephrosen führen. Die ausschließliche Verwendung des Parenchyms zur Partialfunktionsberechnung mit Hilfe der Vektorquantisierung verspricht eine höhere Genauigkeit im Vergleich zur bisherigen Auswertetechnik.

Schlussfolgerung: Die Anwendung künstlicher neuronaler Netze auf dynamische Szintigraphie-Datensätze ist eine vielversprechende Methode, mit der die Partialfunktion von Hydronephrosen bei obstruktiver Abflussstörung möglicherweise zuverlässig exakter bestimmt werden kann.

2 Einleitung

Bei der Nierenszintigraphie handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Verfahren zur Diagnostik von Morphologie und Funktion der Niere und der ableitenden Harnwege. Während heute die Lokalisations- und Morphologie-diagnostik weitgehend von Ultraschall, MRT und CT geleistet wird, ist für die Funktionsdiagnostik bei Kindern die Nierenfunktionsszintigraphie nach wie vor die Methode der Wahl **[15]**.

Durch die Entwicklung und den Einsatz von Technetium-markiertem Mercaptoacetyltriglycin (Tc-99m-MAG3) konnte die Aussagekraft der renalen Funktionsszintigraphie im Vergleich zur Iod-Hippuran-Szintigraphie, insbesondere in der Pädiatrie, noch verbessert werden. Die kurze Halbwertszeit von 6 Stunden, die ständige Verfügbarkeit, die bessere Bildqualität und die geringere Strahlenexposition von MAG3 prädestinieren dieses Verfahren zur Routinediagnostik für schnelle Stoffwechselfvorgänge in der Niere **[10]**.

Die Bestimmung von Durchblutung, prozentualer Funktionsleistung beider Nieren, tubulosekretorischer Funktionsleistung, glomerulärer Funktionsleistung, renalem Harnabfluss, Ureterdynamik und vesikorenalem Reflux erbringt wertvolle Informationen in der Urologie **[15]**.

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter, in dem die Patienten meist klinisch auffällig werden und somit akut therapiebedürftig werden, fallen Kinder entweder schon pränatal bei sonographischem Screening durch z.B. dilatierte obere Harnwege auf oder zeigen sich postnatal durch unspezifische Harnwegsinfektionen oder sind sogar asymptomatisch **[44]**.

Hier besteht die zentrale diagnostische Frage nach funktionellen Störungen, bei denen das therapeutische Ziel auf Vermeidung von zukünftigen Krankheitsbildern, wie z.B. obstruktiver Uropathie oder Refluxnephropathie, ausgelegt ist. So kann durch die Szintigraphie Morbidität und Mortalität bei Kindern mit urogenitalen Abnormalitäten durch eine frühe Diagnostik und entsprechende Therapie gesenkt werden.

Fehlbildungen des Harntraktes betreffen etwa 10 % der Bevölkerung und stellen 1/3 aller kongenitalen Malformationen dar **[12, 35]**. Meist sind es Fehlbildungen, die Harntransportstörungen bedingen.

In der Diagnostik der Harntransportstörungen muss zwischen Ureterabgangsstenose (Störung am pyeloureteralen Übergang) und Uretermündungsstenose (= obstruktiver Megaureter, am ureterovesikalen Übergang) differenziert werden. Hierbei sind Ureterabgangsstenosen mit einem Anteil von 80 % zahlenmäßig die wichtigsten Ursachen von angeborenen Harntransportstörungen **[44]**.

Die diagnostische Schwierigkeit liegt darin, zwischen einer einfachen Dilatation und einer klinisch signifikanten Obstruktion zu unterscheiden. Eine Akkumulationskurve im Szintigramm deutet auf einen verzögerten Abfluss der Aktivität aus dem Nierenhohlraum hin (Dilatation), ist aber noch nicht beweisend für eine Obstruktion. Wenn sich in den anschließenden Kurvenverläufen unter forcierter Diurese ein guter Auswascheffekt zeigt, spricht das für eine funktionelle Störung. Fällt die Ausscheidungskurve unter Lasix jedoch nicht ab, bestehen nuklearmedizinische Zeichen einer Obstruktion.

Während die Dilatation mit funktioneller Störung nicht zu einer Nierenschädigung führt und sich im Verlauf teilweise oder komplett zurückbilden kann, muss eine Obstruktion frühzeitig und adäquat therapiert werden, damit die Niere keinen Schaden nimmt bzw. nicht in ihrer Entwicklung gehemmt wird **[44]**.

Über ein optimales therapeutische Konzept dieser Erkrankungen wird noch kontrovers diskutiert **[18]**. Bis vor ca. 20 Jahren wurden die meisten Kinder mit asymptomatischer Nierenbeckenkelchsystemdilatation frühzeitig operiert, heute erhalten nur ca. 25 % der Kinder mit dieser Symptomatik eine Operation **[9]**. Zur Indikationsstellung für ein operatives Vorgehen müssen die Informationen aus der Nierenfunktionsszintigraphie einbezogen werden. Hierbei sollten auch Clearancewerte, Qualität des Abflusses und Maß der renalen Dilatation berücksichtigt werden **[10]**.

Die dynamische Nierenszintigraphie kann einerseits zur Verlaufskontrolle bei konservativer Therapie und andererseits bei der Kontrolle des operativen Erfolges hilfreiche Information liefern.

Da aufgrund der nuklearmedizinischen Untersuchungen weitreichende Therapieentscheidungen getroffen werden, sind konzeptionelle Ver-

besserungen mittels geeigneter Datenanalysemethoden ein Forschungsgegenstand mit eindeutig klinischer Relevanz.

In der funktionellen Nierenzintigraphie wird die Partialfunktion der Nieren durch eine „Regions of Interest“ (ROIs) - Technik über der jeweiligen Niere berechnet. Mit Hilfe des Algorithmus nach Oberhausen werden die Zeitaktivitätskurven der ROIs jeder Niere analysiert, um Partialfunktionen bestimmen zu können. Es gibt Hinweise auf eine potentielle Überschätzung der eigentlichen Parenchymfunktion hydronephrotisch vergrößerter Nieren bei durch Obstruktion dilatiertem Nierenbeckenkelchsystem, da aufgrund der erhöhten Aktivität im Nierenbeckenkelchsystem die Zeitaktivitätskurven der Gesamtnieren falsch analysiert werden **[13, 26]**.

Einen Lösungsansatz für diese Problematik bieten sogenannte neuronale Netze. Diese Clustering-Methode ist ein Algorithmus der unüberwachten Vektorquantisierung und wird häufig eingesetzt, wenn komplexe oder nicht eindeutig definierte Aufgaben mit einfachen Mitteln gelöst werden sollen **[36]**. Die Mustererkennung ist hierfür ein Beispiel, da in der Medizin Probleme der Mustererkennung und Entscheidung ohne klare algorithmische Lösung häufig sind. So werden etwa EEGs, Röntgenthoraxbilder oder mikroskopische Bilder von Gewebeproben durch neuronale Netzwerke interpretiert. Bei all diesen Problemen geht es darum, komplexe Muster zu analysieren, wobei vielfach die Erfahrung des beurteilenden Arztes eine Rolle spielt. Erste Erfolge bei der Zeitreihenanalyse in der funktionellen radiologischen Diagnostik (Bildsequenzanalyse) konnten erzielt werden **[42]**. Hierbei konnte bislang an einzelnen Datensätzen auf dem Gebiet der funktionellen Magnetresonanztomographie, der dynamischen Perfusions-MRT sowie der MRT-Mammographie die Anwendbarkeit der unüberwachten hierarchischen Vektorquantisierungsmethode exemplarisch dokumentiert werden.

Ziel unserer Studie war es, bei der Nierensequenzszintigraphie im Kindesalter zu überprüfen, ob sich mit Hilfe des Clusteralgorithmus Nierenparenchym und Kelchsystem in der Signaldynamik so weit differenzieren lassen, dass bei selektiver Auswertung der Funktion über den Parenchymarealen Unterschiede zur herkömmlichen Auswertung dokumentiert werden können.

Hierzu wurden Nierenerkrankungen bei Kindern mit unterschiedlicher Pathologie, wie z.B. Ureterabgangsstenose, primärer obstruktiver Megaureter und vesikoureteraler Reflux retrospektiv mit Hilfe neuronaler Netze analysiert.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patientenauswahl

In unsere retrospektive Studie wurden Kinder aufgenommen, die konsekutiv im Zeitraum von 1999 bis 2001 mit dem Verdacht auf eine Nephropathie im Rahmen der routinemäßigen diagnostischen Abklärung eine dynamische Nierenzintigraphie mit Bestimmung der seitengetrennten Nierenclearance mit Tc-99m-MAG3 im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München erhalten hatten.

Es wurden klinische Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert, nach denen die Patientenauswahl erfolgte:

1. Eingeschlossen wurden nur Kinder jünger als 18 Jahre.
2. Ausgeschlossen wurden Kinder mit Z.n. Nephrektomie oder einseitiger Nierenagenesie, deren Partialfunktion zwangsläufig mit 100:0 angegeben werden mussten.

Das Patientengut und die klinischen Daten sind in Tabelle 3.1-1 dargestellt werden. Es bestand aus insgesamt 24 Kindern, 12 Jungen und 12 Mädchen. Die Altersspanne lag zwischen 2 Monaten und 16 Jahren. Folgende Abkürzungen werden hierbei verwendetet:

- POM = primärer obstruktiver Megaureter
- VUR = vesikoureteraler Reflux
- VUR bds. = vesikoureteraler Reflux beidseits
- UAST = Ureterabgangsstenose
- DN = Doppelniere
- DN bds. = Doppelnieren beidseits
- NAST = Nierenarterienstenose

Patienten-initialen	Geschlecht	Alter in Monaten	Erst-diagnose	Verlaufs-kontrolle	klinische Diagnose	Vor-Operationen
A.N.	w	74	-	x	VUR li	Z.n. endoskop. Reflux-Korrektur li
P.K.	w	136	-	x	dil. NBKS re, Z.n. VUR li	Z.n. Reimplantation li vor 1 Jahren
I.B.	w	66	-	x	DN re, VUR caudaler Teil re	-
P.H.	w	151	x	-	art. Hypertonus, V.a. NAST	-
L.E.	w	38	-	x	VUR bds.	Z.n. Heminephrektomie re vor 3 Jahren bei DN und Ureterocele re.
T.B.	w	10	x	-	intrauterin bek. Dilatation des NBKS re, DN re.	-
P.L.	m	14	-	x	VUR bds, dil. NBKS bds.	-
Y.K.	w	36	-	x	DN li	Z.n.Reimplantation li
A.B.	w	58	-	x	VUR bds bei DN re	-
R.G.	w	14	-	x	DN bds.	Z.n. Heminephrektomie li dieses Jahr bei funktionsl. Cr. Pol
B.F.	m	108	-	x	Nierenhypoplasie re	Z.n. Reimplantation vor 1 Jahr
T.G.	m	36	-	x	dil. NBKS li	Z.n. Pyeloplastik li vor 2 Jahren
C.D.	w	49	-	x	UAST re, dil. NBKS re	-
A.A.	w	37	-	x	UAST re	-
M.G.	m	43	-	x	VUR re	Z.n. Pyeloplastik re
F.P.	w	31	-	x	VUR re, dil. NBKS re	-
J.B.	m	32	-	x	POM li, dil. NBKS li	-
H.P.	m	14	-	x	Komp. UAST li, dil. NBKS li	-
M.V.	m	110	-	x	dil. NBKS li	Z.n. Pyeloplastik li vor 3 Monaten
B.B.	m	36	-	x	Hufeisenniere mit dil. NBKS li	-
J.M.	m	49	x	-	UAST re, dil. NBKS re	-
N.J.	m	103	x	-	UAST li, DN li, dil. NBKS li caudal	-
D.L.	m	2	x	-	dil. NBKS li	-
H.K.	m	192	-	x	dil. NBKS li	Z.n. NAST-OP li vor 8 Jahren

Tabelle 3.1-1: Übersicht des Patientenkollektivs mit Geschlecht, Alter, Erst-diagnose bzw. Verlaufskontrolle und Vor-Operationen.

3.2 Untersuchungstechnik der Szintigraphie

3.2.1 Ablauf und Durchführung

Das „Paediatric Committee“ der „European Association of Nuclear Medicine (EANM)“ entwickelte 1998 Richtlinien zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie bei Kindern, um eine Standardisierung der Methodik zur Bestimmung der Tc-99m-MAG3-Clearance zu gewährleisten [10].

3.2.1.1 Hydrierung

Alle Patienten sollten ca. eine Stunde vor Untersuchungsbeginn ausreichend hydriert werden, um Fehlbeurteilungen der Nierenfunktion aufgrund einer Abnahme des effektiven Blutvolumens zu vermeiden. Auch nach der Applikation des Radiopharmakons sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden. Somit kann auf Infusionen meist verzichtet werden [10].

3.2.1.2 Aktivitätsmenge

Die Bestimmung der zu applizierenden Aktivität ist nach dem Prinzip der „lowest practicable dose“ ausgerichtet, um die Strahlenexposition zu minimieren. Die Bestimmung der Aktivitätsmenge ist abhängig von Körpergewicht und Körpergröße und somit der Körperoberfläche. Das Minimum beträgt 15 MBq, das Maximum 70 MBq Tc-99m-MAG3 [10].

3.2.1.3 Injektion

Für eine exakte Messung der Aktivität muss eine Spritzenmessung vor und nach Injektion von MAG3 im Bohrloch oder Aktivimeter erfolgen. Die nach den Blutentnahmen gewonnenen Plasmaproben müssen mindestens ein Volumen von einem ml aufweisen. Zur Aktivitätsbestimmung sollte diese Plasmaprobe wiederum im Bohrloch unter Berücksichtigung des ent-

sprechenden Kalibrierfaktors gemessen werden. Damit keine Messungenauigkeiten vorkommen, muss die Aktivität streng intravenös appliziert werden. Dies wird durch eine Messung der Injektionsstelle an einer Gammakamera überprüft [7].

3.2.1.4 Blutentnahme

Die zur Bestimmung der Plasmakonzentration erforderlichen Blutentnahmen sollten am kontralateralen Arm bzw. möglichst weit entfernt von der Injektionsstelle erfolgen, um mögliche Kontaminationen auszuschließen. Die zwei Blutentnahmen werden ca. 30 und 40 Minuten p.i. vorgenommen. Bei Kindern werden die Blutproben gerne aus dem gleichen venösen Zugang entnommen. Hierfür muss sowohl nach Injektion des Pharmakons, als auch vor den Blutentnahmen mit 0,9%iger NaCl-Lösung gespült werden, um fehlerhafte Messwerte zu vermeiden [7].

3.2.1.5 Szintigraphie

Nach i.v. Applikation von Tc-99m-MAG3 werden mit einer Gammakamera von dorsal im Liegen Sequenzaufnahmen über ca. 20 bis 30 Minuten aufgenommen. Hierfür wird alle fünf Sekunden ein Bild mit der Matrix 128 x 128 gespeichert. Gleichzeitig werden die digitalen Daten in einem Rechnersystem aufgezeichnet [10].

3.2.1.6 Postmiktionsbild

Im Anschluss an die Sequenzszintigraphie sollen die Patienten ca. fünf Minuten herumlaufen und die Blase entleeren. Danach wird das Postmiktionsbild aufgenommen. Dies geschieht innerhalb von 60 Minuten nach Injektion und ist besonders bei Kindern indiziert, bei denen die Notwendigkeit für eine Diurese-Szintigraphie nicht sicher ist. Im Fall einer Akkumulationskurve ohne Miktionsentlastung wird mit dem Furosemid-Belastungstest zur Differenzierung einer obstruktiven von einer funktionellen Störung begonnen [10].

3.2.2 Radiopharmazeutikum

Wird eine Substanz ausschließlich renal eliminiert und dabei frei filtriert, d.h. weder tubulär extrahiert noch reabsorbiert, so entspricht ihre Clearance der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Clearance einer Substanz, die bei einmaliger Nierenpassage zusätzlich tubulär extrahiert und vollständig aus dem Plasma eliminiert wird, entspricht dem effektiven renalen Plasmafluss (ERPF) [16].

Sowohl ¹³¹I-Hippuran, als auch ¹²³I-Hippuran und MAG3 können zur ERPF-Bestimmung verwendet werden [32].

^{99m}Tc-markiertes Mercaptoacetyltriglycin (MAG3) wurde 1986 von Fritzberg et al. eingeführt und ist derzeit das gebräuchlichste Radiopharmazeutikum zur Nierenfunktionsszintigraphie. MAG3 erscheint als Anion, d.h. es ist negativ geladen bei einem pH-Wert von zwei bis sieben, also im physiologischen pH-Wert des Urins [25].

Die Plasmaproteinbindung von Tc-^{99m}-MAG3 beträgt ca. 95 %, sodass der glomerulär filtrierte Anteil fast vernachlässigbar ist und die Tc-^{99m}-MAG3-Clearance somit annähernd mit der tubulären Extraktionsrate (TER) übereinstimmt. Die TER entspricht somit dem virtuellen Plasmavolumen – bezogen auf die Konzentration in der Nierenarterie – aus dem eine Substanz pro Minute durch tubuläre Extraktion vollständig entfernt wird.

Für die Clearance-Messungen ist hochreines (HPLC-gereinigtes) MAG3 zu empfehlen [5]. Die europäische Kit-Verbindung hat eine Reinheit von über 95 %.

Das metastabile Radionuklid ^{99m}Tc ist ein monoenergetischer Gamma-Strahler der Energie 140 keV, welches zu einer Anzahl von Wechselwirkungen im Körper führt und noch durch dünne Szintillationsdetektoren nachweisbar ist. Seine physikalische Halbwertszeit beträgt sechs Stunden. Außerdem ist es einfach im Generator zu gewinnen und ständig verfügbar [37].

Die applizierte Aktivität sollte bei Kindern zur Funktionsszintigraphie nach dem Heidelberger Schema 1-2 MBq pro kg Körpergewicht (nicht jedoch unter 15 MBq) betragen, bei kombinierter Perfusions- und Funktionsdiagnostik 4 MBq pro kg Körpergewicht (Minimum 15 MBq) [5].

Die Ausscheidung der Aktivität ist nach 30 Minuten bei 73 %, nach drei Stunden bei 94,4 %. Ab drei Stunden p.i. verbleiben nur 2 % der Aktivität im Blut, 2 % in Leber und Gallenblase, was eine niedrige Strahlenexposition begünstigt [32]. Diese liegt bei einem ca. fünf Jahre alten Kind für MAG3 bei 0,2-0,38 mSv [10].

3.2.3 Bildgebungstechnik

Zur Darstellung der Verteilung inkorporierter Radionuklide als dynamische Szintigramme werden bilderzeugende Apparaturen benötigt. Die Gamma-Strahlung von Tc-99m und die freiwerdende Energie können durch sogenannte Gammakameras bestimmt werden. Der Kollimator einer Gammakamera entspricht der Linse einer Photokamera, der Szintillationsdetektor entspricht dem Film. Die Aufnahmen in unserer Studie wurden mit einer Gammakamera Prism 2000 XT von der Firma Marconi erstellt. Der Szintillationsdetektor, der Photomultiplier sowie die Elektronik tragen zum Auflösungsvermögen der Gammakamera bei. Die Auflösung des Gesamtsystems wird jedoch am meisten durch den Kollimator bestimmt [37].

3.2.3.1 Kollimator

Der Kollimator ist mit der Lochblende eines herkömmlichen Photoapparates vergleichbar. Nur Photonen aus bestimmten Richtungen sollen auf den Szintillator einfallen. Dadurch soll der Anteil der durch das Gewebe gestreuten Gamma-Quanten und die Hintergrundstrahlung minimiert werden. Die Septen des Kollimators sind aus einem Material hoher Ordnungszahl, wie z.B. Blei, aufgebaut. So kommt es zwar zu vermehrten Wechselwirkungen und damit zum Energieverlust auftreffender Gamma-Quanten. Jedoch erreichen den Szintillator, wie erwünscht, genau die Gamma-Quanten, die senkrecht auf den Szintillator einfallen. Die gebräuchlichsten Standardkollimatoren für den niedrigen Energiebereich bis etwa 200 keV nennt man LEAP (low energy all purpose) bzw. LEGP (low energy general purpose) [37].

3.2.3.2 Szintillationsdetektor

Der Szintillationsdetektor hilft beim Nachweis und der Energiebestimmung der Gamma-Quanten. Diese werden von einem Kristall absorbiert. Die kinetische Energie der Photoelektronen wird in Photonen umgewandelt, deren Wellenlänge in der des sichtbaren Lichts liegt. Sie können den Kristall wieder verlassen. Für den Detektionsvorgang ist eine Wechselwirkung des Gamma-Quants mit dem Kristall in Form des photoelektrischen Effekts wichtig. Hierbei ist die beste Ortsauflösung und Energiebestimmung möglich [37].

3.2.3.3 Photomultiplier und Elektronik

Eine herkömmliche Gamma-Kamera besitzt einen Szintillationskristall und viele Photomultiplier, die entweder analog oder digital miteinander verschaltet sind.

Die Lichtquanten treten aus dem Kristall aus und erzeugen an der Photokathode im Vakuum des Photomultipliers Sekundärelektronen. Deren Anzahl wird über sogenannte Dynoden vervielfacht. Die Höhe des gemessenen Impulses ist proportional der Lichtquanten, die die Photokathode erreichen. Die Lichtquanten werden nach Passage einer Ortungselektronik in einem Rechner als Radionuklidverteilungsbilder dargestellt [37].

3.2.4 Clearance-Messung

Unter dem Begriff „renale Clearance“ versteht man definitionsgemäß das virtuelle Plasmavolumen einer Substanz in ml, das in einer Minute von beiden Nieren vollständig durch Extraktion und Ausscheidung geklärt wird. Hierbei wird die Formel mit

$$\text{Clearance} = U \times V / P \text{ (ml/min)}$$

angegeben, wobei

U = Urinkonzentration

V = Urinvolumen / min

P = Plasmakonzentration

darstellen [4].

Bei den Clearancetechniken werden grundsätzlich zwei Verfahren unterschieden. Zum einen die Clearancemessung nach einmaliger Injektion des Radiopharmakons (auch genannt Slope-Clearance, Single-Shot-Clearance, Bolus-Clearance oder Clearance im Slope, Intersept-Methode) und zum anderen nach konstanter Infusion des Radiopharmakons (auch genannt Steady-State-Clearance, Infusionsclearance) [16].

Dieses zweite Verfahren der Clearancemessung gilt als „Golden Standard“. Neben der Plasmaaktivitätsbestimmung muss eine exakte Messung des Urinvolumens erfolgen. Deshalb gilt es als äußerst zeitaufwendig und technisch schwierig, sodass die Durchführung in der klinischen Routine, insbesondere bei Kindern, nicht möglich ist. So findet die Messung unter Gleichgewichtsbedingungen keine weite Verbreitung [6].

Alving und Miller entwickelten 1940 die Slope-Clearance. Heute stellt sie die am häufigsten angewandte Methode dar, die mit Messung der Verschwinderate eines Radiopharmakons aus dem Abfall der Plasmakurve einhergeht (Ganzkörperretentionskurve). Die Messung des exakten Urinvolumens durch Katheterismus ist hierbei nicht erforderlich [3].

Bei der Slope-Clearance unterscheidet man das 1-Kompartiment- von dem 2-Kompartiment-Modell. Beide Modelle benötigen mehrere Blutentnahmen zur Messung der Radioaktivitätskonzentration im Serum [6].

Blaufox et al. entwickelten 1972 die 1-Kompartiment-Methode. Demnach wird die Clearancesubstanz nur in einem Kompartiment verteilt und nur über die Nieren ausgeschieden. Die Blutentnahmen zur Plasmakonzentrationsbestimmung sind hier in einem Zeitintervall erforderlich, in dem die Clearancesubstanz aus dem Extravasalraum in den Intravasalraum strömt. Dies erfolgt parallel zur Abnahme der Plasmakonzentration durch renale Ausscheidung [22].

Sapirstein et al. entwickelten das 2-Kompartiment-Modell. Die Theorie besteht darin, dass sich die injizierte Substanz auf zwei Volumina verteilt:

1. das zentrale Kompartiment, in das die Substanz verabreicht wird und
2. das extravasale Volumen, in das die Substanz diffundiert und von dort in Volumen 1 zurückverteilt wird.

Zwischen beiden Kompartimenten besteht ein Konzentrationsgradient. Ein Gleichgewichtszustand wird allerdings nur annähernd erreicht [22].

Zur Berechnung der Clearance ist Kenntnis der injizierten Dosis und des Zeitverlaufs der Serumkonzentration erforderlich. Hierfür wurde die doppelt-exponentielle Funktion herangezogen. Zur Bestimmung der GFR sind Blutentnahmen bis zu vier Stunden p.i. und zur Bestimmung des ERPF und der TER bis zu zwei Stunden p.i. erforderlich. Dieses Verfahren gilt, genauso wie die Infusionsclearance aufgrund der hohen Genauigkeit als „Golden Standard“, ist aber sehr zeitaufwendig.

Oberhausen und Romahn führten 1967 die Nierenclearancemessung durch die Szintigraphie mit Ortho-Iod-131-Hippursäure (OIH) ein. **Blafox** zeigte in einer Studie, dass die OIH-Clearance im 1-Kompartiment-Modell mittels nur zwei Blutentnahmen eine gute Korrelation zur PAH-Clearance aufweist ($r = 0.9$). Dies galt lange Zeit als „Golden Standard“. Hiervon wurden mehrere Variationen untersucht: **Tauxe** ermittelte das virtuelle Verteilungsvolumen mit OIH 1971 und **Bubeck et al.** übertrugen das Verfahren 1987 auf Tc-99m-MAG3 (Bubeck-Clearance) [14].

Von **Oberhausen et al.** wurden im Laufe der Zeit zwei Verfahren zur Clearance-Berechnung entwickelt. Das Original-Verfahren wurde 1970 am teilabgeschirmten Ganzkörpermessstand gezeigt. Hierbei werden die Blase und die Nieren von ventral mit einer dicken Bleiplatte abgeschirmt. Zwei ventral angebrachte Übertischsonden messen über die Zeit die sogenannte Restkörperaktivität. Mehrere Blutentnahmen sind nötig [6, 14].

Bei dem modifizierten Verfahren nach Oberhausen wird anstelle der Übertischsonden eine ROI aus der dorsalen Gammakameramessung oberhalb beider Nieren verwendet, die Leber und Milz einschließt. Der Messwert wird als proportional zur Restkörperaktivität angesehen, die definiert ist als Ganzkörperaktivität minus der in die Nieren und Blase ausgeschiedenen Aktivität [10]. Beim Vorliegen von Doppelnieren können mit diesem Verfahren die prozentualen Funktionsanteile und die Abflussverhältnisse des cranialen und caudalen Pols bestimmt werden [15].

Der Fehler der Oberhausen-Clearance nimmt bei niedriger Nierenfunktion zu. Hier gilt als Grenzwert einer genauen Messung eine Kreatinin-konzentration von 2,5 bis 3 mg/dl [14].

Um ein einfaches und für die klinische Routine praktikables Verfahren zur Clearancebestimmung bei Kindern zu erhalten, wurden von unterschiedlichen Autoren Algorithmen empirisch ermittelt, die es erlauben, anhand einer einzigen Blutentnahme (= Single-Sample-Methode) den effektiven renalen Plasmafluss von Iod-Hippuran, die glomeruläre Filtrationsrate und die tubuläre Extraktionsrate für MAG3 zu errechnen.

Piepsz et al. berechneten die Tc-99m-MAG3-Clearance zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Blutentnahme. Als Ansatzpunkt diente die Slope-Methode. Die beste Korrelation für die Clearanceberechnung zwischen dieser Methode anhand einer Blutentnahme und der Referenzmethode fand sich für die Clearanceberechnung 35 Minuten nach Applikation [22].

Der von Piepsz ermittelte Berechnungsalgorithmus nach der Slope-Methode und Single-Sample-Methode erwies sich als einfaches und für Kinder gut routinemäßig einsetzbares Verfahren zur Berechnung der MAG3-Clearance. Eine Einschränkung findet sich für Kinder jünger als ein Jahr, da der von Piepsz empirisch ermittelte Algorithmus nur für Kinder älter als ein Jahr Anwendung findet [22].

Die quantitative Clearancebestimmung einer Substanz mit nur einer Blutentnahme (zwischen der 30. und 40. Minute p.i.) erfordert zu ihrer Berechnung die Messung der Plasmakonzentration nach Injektion der bekannten Aktivitätsmenge.

Plasmakonzentration = Prozent der injizierten Aktivitätsdosis / Liter Plasma

Nach **Bubeck** (Normierung der absolut gemessenen Plasmakonzentrationen auf die Körperoberfläche) werden die gemessenen Plasmakonzentrationen mit der individuellen Körperoberfläche multipliziert und durch eine Standardkörperoberfläche von 1.73 qm dividiert [22].

Normalwerte für die tubuläre Clearance für Erwachsene liegen bei mehr als 300 ml/min x 1,73 qm Körperoberfläche. Sie sind jedoch abhängig von Alter und applizierter Substanz [4].

3.3 Auswertung des Szintigramms

3.3.1 Kurvenverlauf gesunder Nieren in drei Phasen

In dem Szintigramm einer gesunden Niere kann man anhand des Kurvenverlaufs drei Phasen unterscheiden (Abb. 3.3.1-1).

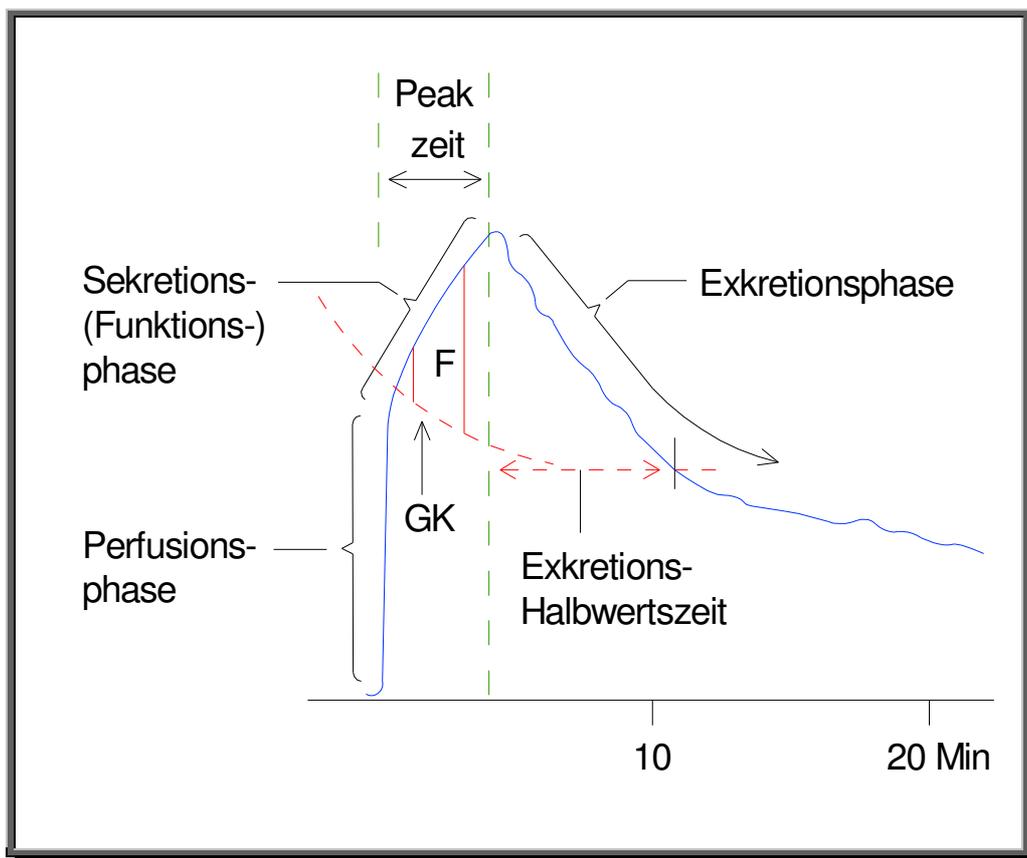


Abbildung 3.3.1-1: Isotopen-Nephrogramm: GK = Ganzkörperkurve, F = Fläche zwischen Sekretionsphase im Nephrogramm und Ganzkörperkurve, die zur Bestimmung der relativ seitengetretenen Funktionsanteile der Nieren anhand des Oberhausen-Algorithmus benutzt werden [nach 35].

In der **Früh- oder Perfusionsphase** lässt sich eine seitengleiche Aktivitätsanflutung in beiden Nieren erkennen.

In der **Sekretions- oder Parenchymphase** (1. - 3. Minute) zeigt sich eine einheitliche Aktivitätsverteilung im Nierenparenchym. Zu dieser Zeit können morphologische Defekte diagnostiziert werden.

Ab etwa der 4. Minute kann als Ausdruck der tubulären Sekretion und eines intrarenalen Transportes eine zunehmende Aktivitätskonzentration im Nierenbeckenkelchsystem nachgewiesen werden. Die Zeitspanne zwischen der Injektion und der ersten Aktivität im Nierensammelsystem ist definiert als „Cortical transit time“ [16, 22, 39].

Erst in der **Exkretions- oder Entleerungsphase** findet sich als Folge des Abstroms in die Blase eine Aktivitätsabnahme in den Nieren. Nach etwa 30 Minuten ist nur noch sehr wenig Aktivität in den Nieren nachweisbar [16, 22].

3.3.2 Kurvenverläufe bei funktioneller und obstruktiver Abflussstörung

Bei diffusen Erkrankungen des Parenchyms findet man nur eine zeitliche Verschiebung der oben beschriebenen Phasen.

Bei einem kontinuierlichen Anstieg der Nephrogrammkurve spricht man von einer Akkumulationskurve, die für eine schlechte Elimination des Radiopharmakons aus der Niere spricht. So findet z.B. bei akuten Abflussstörungen der intrarenale Transport noch zeitgemäß statt, deutlich wird jedoch die Aktivitätsretention im Nierenbecken. Dagegen kann bei einer chronischen Abflussstörung durch die Parenchymatrophie der intrarenale Transport so verlangsamt sein, dass bis zur 30. Minute p.i. im Kelchsystem noch keine Aktivität sichtbar ist.

Finden sich Dilatationen des Nierenbeckenkelchsystems oder der Ureteren, stellt sich die Frage, ob es sich um eine obstruierende oder obstruktionsfreie, funktionelle Dilatation handelt. Diese Differenzierung gelingt mit Hilfe des Furosemidbelastungstestes. Wenn eine funktionelle Störung vorliegt, kommt es in Minutenschnelle zu einem deutlichen Abfall der Aktivitätskurve

(Abb. 3.3.2-1) **[16]**. Nach i.v. Gabe des Schleifendiuretikums kommt es in der Entleerungsphase bei einer Obstruktion zu keinem Kurvenabfall oder eher noch zu einem weiteren Kurvenanstieg (Abb. 3.3.2-2).

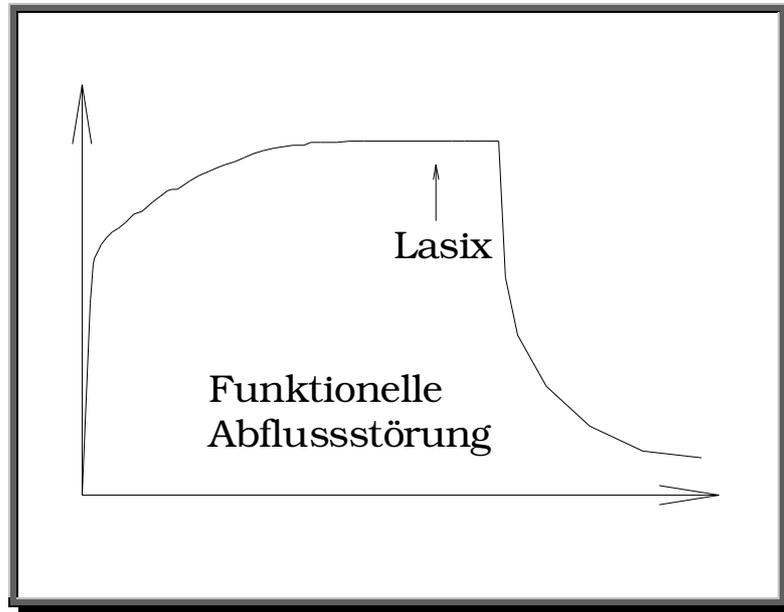


Abbildung 3.3.2-1: Beispiel einer funktionellen Abflussstörung **[nach 45]**.

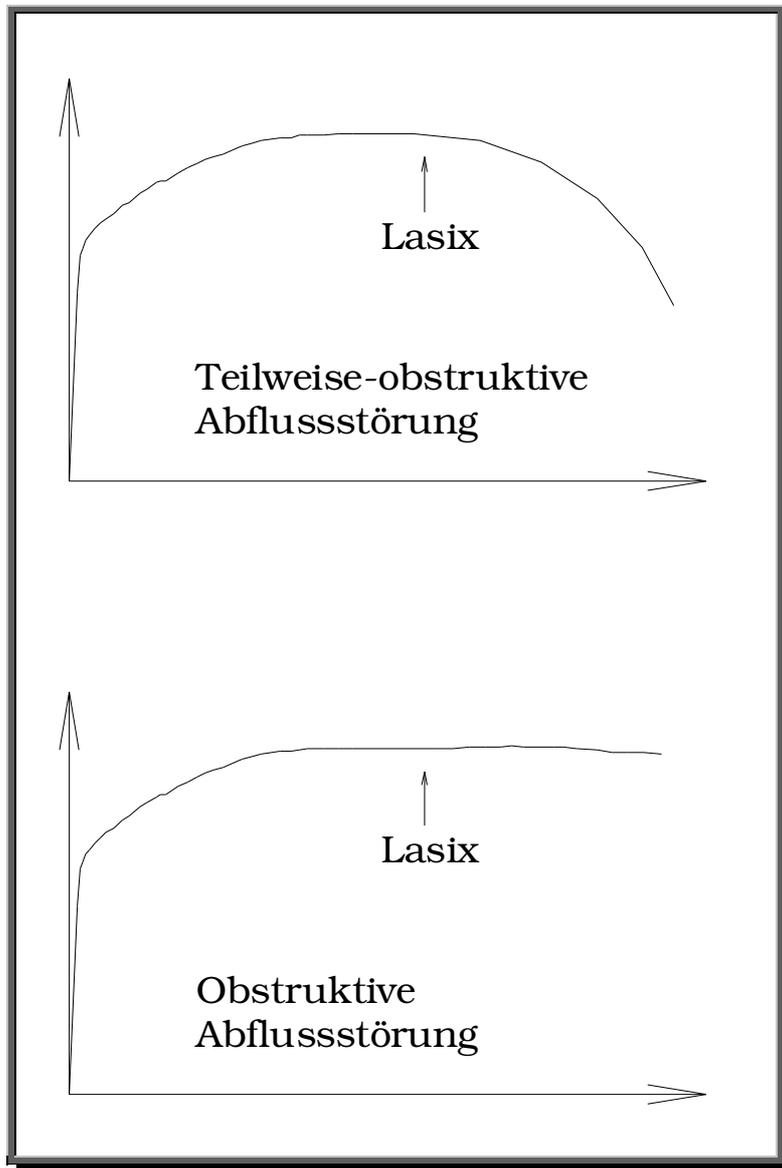


Abbildung 3.3.2-2: Beispiele für obstruktive Abflussstörungen [nach 45].

3.3.3 Berechnung der Seitentrennung anhand des Oberhausen-Algorithmus

Die Technik der seitengetrenten Clearancebestimmung ist eine Kombination aus der Radioisotopennephrographie (RIN) und der Clearancebestimmung [6].

Zur Berechnung der Partialfunktionen per EDV-Auswertung werden die Kurven der Radioisotopennephrographie herangezogen. Es werden anhand eines Summenbildes „Regions of Interest“ über beiden Nieren sowie jeweils eine „background region“ zur Hintergrundkorrektur um die rechte und linke

Niere eingezeichnet. Eine „Ganzkörperregion“ wird über Lunge und Leber gelegt, um die Gesamtkörperaktivität zu ermitteln. Dabei wird das Herz ausgespart (Abb. 3.3.3-1).

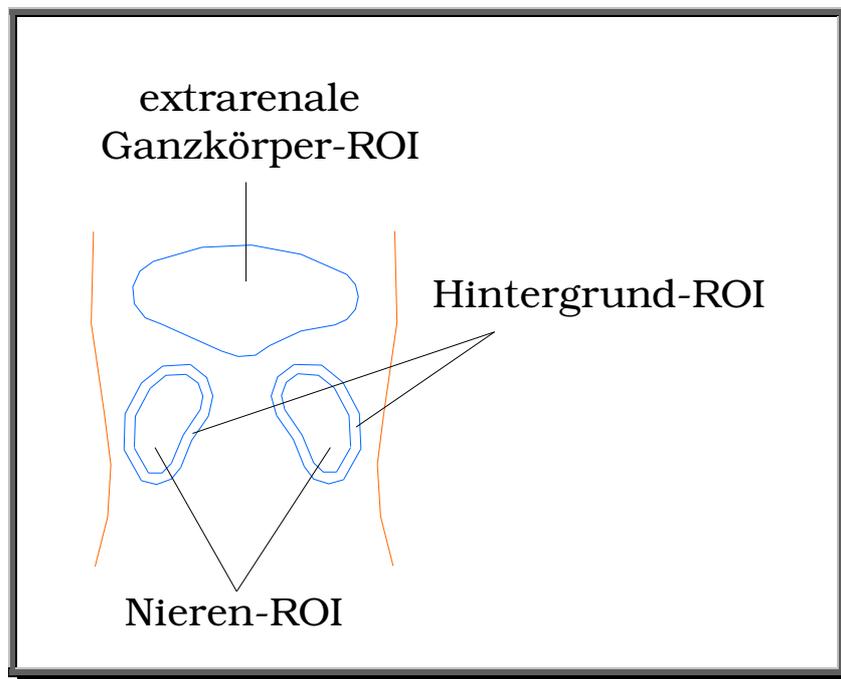


Abbildung 3.3.3-1: Eingezeichnete renale Regions of Interest (ROIs), Hintergrund-ROI und Ganzkörper-ROI [nach 35].

Man erhält hintergrundkorrigierte Subtraktionskurven für jede Niere und eine Retentionskurve für den ganzen Körper.

Unterschieden wird die Integralmethode von der Gradientenmethode.

Oberhausen und Romahn entwickelten 1986 die **Integralmethode**, bei der nach Projektion der verkleinerten Ganzkörper-Retentionskurve auf das Isotopennephrogramm jeder Niere die zwischen der 45. und 120. Sekunde umschlossene Fläche (Sekretionsphase II) dem prozentualen Anteil der Einzelnieren an der Gesamtfunktion entspricht [16].

Mit Hilfe von computerinternen Rechenprogrammen werden dann die seitengetrenten Funktionsanteile errechnet. Je mehr Aktivität in der Hintergrundregion selbst ist und je niedriger die eigentliche Aufnahme in die Niere ist, desto schlechter ist die Nierenfunktion.

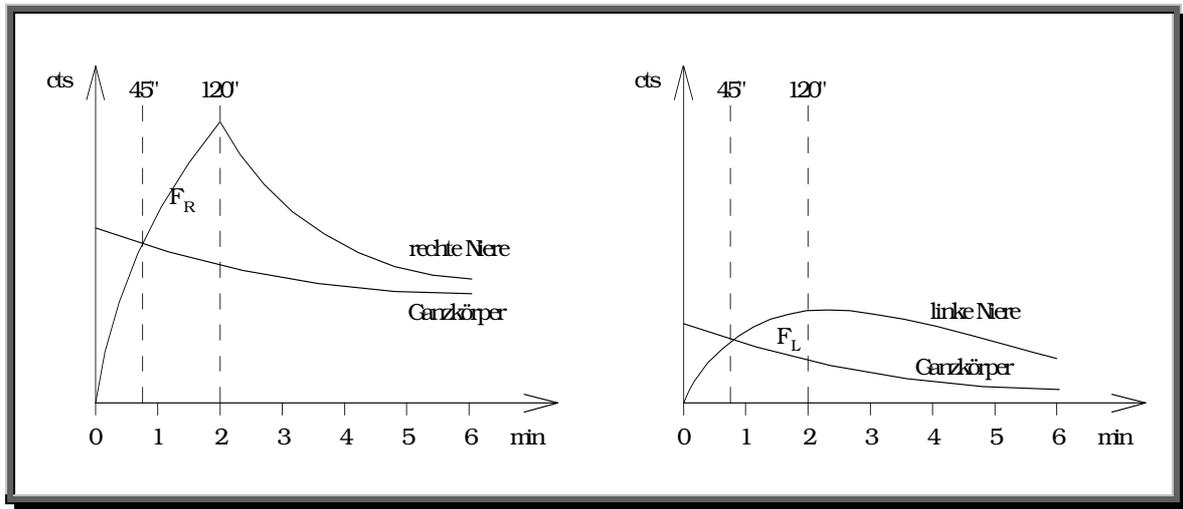


Abbildung 3.3.3-2: Bestimmung der seitengetrennten Clearance am Beispiel einer unterschiedlichen Nierenfunktion.

F_L : Flächenanteil der linken Niere, F_R : Flächenanteil der rechten Niere.

$F_R + F_L$: 100 % der Gesamtclearance (hier $F_R = 70\%$, $F_L = 30\%$) **[nach 16]**.

Bei der **Gradientenmethode** werden die relativen Seitenleistungen im gleichen Zeitintervall durch die Steigung beider Nephrogramme bestimmt. Die relative Funktion errechnet sich dann aus dem Verhältnis einer Steigung zu der Summe beider Steigungen **[3]**.

Durch Multiplikation der erhaltenen relativen Seitenleistung in der Integral- oder Gradientenmethode mit der Gesamtclearance ergibt sich die Absolutfunktion jeder der beiden Nieren in ml / min.

Das „International Scientific Committee on Radionuclides in Nephro-Urology“ empfiehlt die Integralmethode zur Auswertung der dynamischen Nierenszintigraphie **[8]**.

In unserer Studie wurde die Integralmethode mit dem Algorithmus nach Oberhausen verwendet.

3.3.4 Neuronale Netze

Verbesserungen der Auswertemethoden zur Analyse dynamischer Bildzeitfolgen in der Nierenszintigraphie, bei denen aus der Signaldynamik der Radionuklidanflutung Rückschlüsse auf Lokalisation und Ausdehnung pathologischer Veränderungen gezogen werden sollen, haben eine erhebliche klinische Bedeutung für die Nuklearmedizin.

In dieser Arbeit soll ein neues Auswerteprogramm, basierend auf einer Methodik der Neuronalen Netzen, vorgestellt werden, welches zur Partialfunktionsberechnung bei der dynamischen Nierenszintigraphie eingesetzt werden sollte.

Es stellte sich die Frage, inwieweit in den Szintigraphie-Zeitreihen Muster erkennbar sind, die für einzelne Areale der Niere charakteristisch sind.

Hierfür wurde ein neuronales Netzwerk zur Vektorquantisierung angewandt, das aus der Menge aller Bildpunktzeitreihen eine kleine Menge prototypischer Signalverläufe erzeugt, die die vollständige Menge aller Signalverläufe geeignet repräsentieren. Dieser Vorgang wird im allgemeinen auch als Clusteranalyse bezeichnet.

Das untersuchte Bildmaterial liegt hierbei als ein Szintigraphie-Datensatz vor, der 240 zeitlich aufeinanderfolgende Aufnahmen der selben Körperregion enthält. Jedes der 240 Bilder liegt in einer Auflösung von 128 x 128 Pixeln vor. Die Partitionierung der Datensätze durch die Neuronalen Netze zur Vektorquantisierung erfolgt jeweils in neun Cluster.

3.3.4.1 Das biologische Modell

Der ursprüngliche Gedanke bei der Entstehung der Neuronalen Netze war die Nachahmung des biologischen Nervensystems. Aspekte der Informationsverarbeitung beim Menschen, wie z.B. Adaptivität, Fehler-toleranz und Lernfähigkeit, können in das technische System der Neuronalen Netze übernommen werden.

Im Verlauf der Evolution entwickelten sich die Neuronen - ein Zelltyp, der sich durch Erregbarkeit und Leitfähigkeit auszeichnet. Eintreffende Signale werden von Neuronen empfangen, verarbeitet und weitergeleitet. Der Aufbau der Neuronen erscheint komplex. Sie bestehen aus weiten, baumartigen

Verzweigungen – sogenannte Dendriten – und aus einem langen Fortsatz, dem Axon. Die Axone enden mit einem synaptischen Endknöpfchen an Dendriten oder Zellkörpern anderer Neuronen. Jedes Neuron erhält Eingangssignale über Axone vieler anderer Neuronen. Zu einer durchschnittlichen Nervenzelle der menschlichen Großhirnrinde laufen Signale von 1.000 bis 10.000 Axonen ein. Diese Signale sind Aktionspotentiale, die gleich aussehen und deren Information durch Vorhandensein oder Abwesenheit übertragen wird. Das synaptische Knöpfchen am Ende eines Axons stellt eine biochemische Verbindungsstelle dar, welche entscheidend zur Signalübertragung beiträgt. Je nach Funktion der Synapse werden die Signale mit unterschiedlicher Stärke übertragen.

Die in der **Neuroinformatik** verwendeten Zellen der künstlichen neuronalen Netze sind gegenüber dem biologischen Vorbild stark idealisiert.

Die eingehenden Signale werden als „Input“ bezeichnet. Sie werden durch Zahlen beschrieben: 1 = Signal vorhanden, 0 = Signal nicht vorhanden.

Die Stärke der Übertragung an der Synapse wird mit -1 oder 1 beschrieben, mit denen der Input multipliziert wird. Somit wird die Synapsenverbindung gewichtet – man spricht auch vom Synapsengewicht. Ist dieses gleich 1 , wird der Input vollständig übertragen. Ist das Synapsengewicht zwischen 0 und 1 , wird der Input entsprechend abgeschwächt. Dabei bedeutet 0 , dass kein Effekt des Inputs besteht. Ein negatives Synapsengewicht entspricht einer Hemmung. Je nach Synapsengewicht eines einlaufenden Signals kommt es im Neuron zu einer starken oder weniger starken Erregung. Wenn die Erregung einen Schwellenwert überschreitet, wird vom Neuron eine Ausgabe weitergeleitet. Bleibt die Erregung unter dem Schwellenwert, geschieht nichts. Diesen Zusammenhang bezeichnet man als Aktivierungsfunktion des Neurons.

Die Funktion eines Neurons kann man durch Inputstärke, Synapsengewicht und Aktivierungsfunktion beschreiben. Auch die in der Neuroinformatik verwendeten Zellen eines neuronalen Netzes werden mit diesen Begriffen charakterisiert. Sie bestehen genauso wie das biologische Vorbild aus:

- gerichteten, gewichteten Eingabeleitungen (Dendriten)
- Berechnungskörper (Zellkörper)
- Ausgabeleitung (Axon)

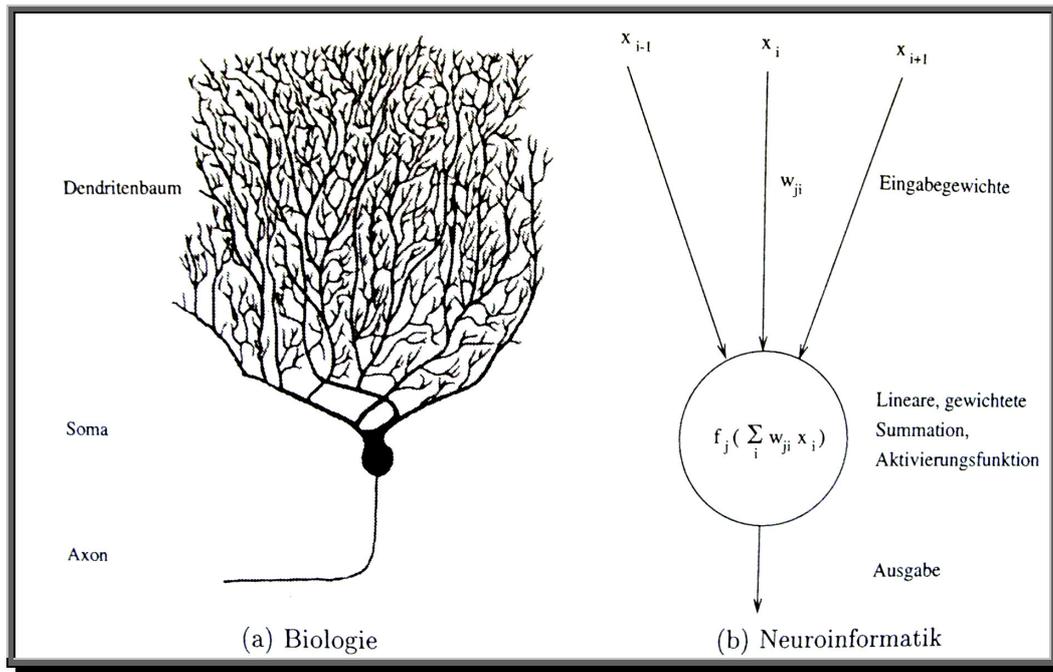


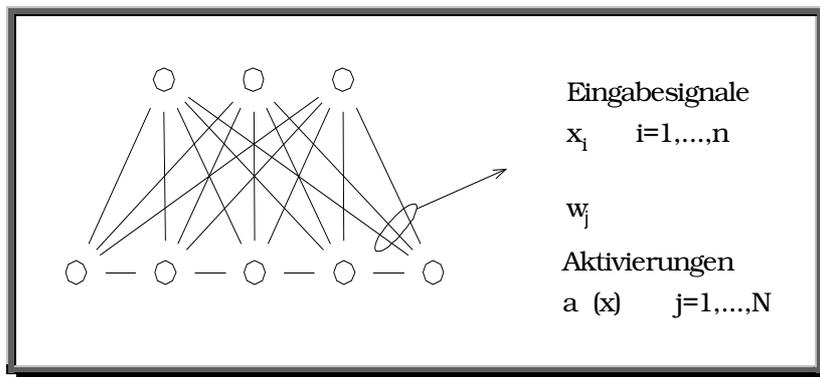
Abbildung 3.3.4.1-1.: Struktur eines Neurons und das daraus abgeleitete Modell in der Neuroinformatik mit dem Dendritenbaum und dem Axon. Daneben ist das Modell der Neuroinformatik dargestellt, in dem die eingehenden Informationen gewichtet werden. Nach Summierung und Erreichung eines Schwellenwertes wird eine Information weitergegeben [40].

In der Abbildung ist die Struktur eines typischen linearen abstrakten Neurons zu sehen. Die Eingangssignale \bar{x}_i werden über Inputverbindungen gewichtet und im Berechnungskörper aufaddiert. Das Resultat entspricht dem Argument der Aktivierungsfunktion f_j und wird über die Ausgabeleitung weitergegeben.

Solche abstrakten Einzelneuronen können auf vielfältige Weise zu künstlichen neuronalen Netzwerken mit unterschiedlichen Eigenschaften verknüpft werden (Abb. 3.3.4.1-2). Hier ist das Ziel, die explorative Analyse des Inputs, wie zum Beispiel die Unterteilung in Gruppen ähnlicher Eingabedaten (sogenannte „Cluster“), zu erhalten.

Die Menge der Bildpunktzeitreihen umfasste in unsere Studie 128 x 128 Elemente, die auf neun Prototypen (Outputneuronen), abgebildet wurden. Jedes Element x_i , der Menge aller Bildpunktzeitreihen bestand aus einem Vektor der Dimension 240, dies entspricht 240 Inputneuronen. (Bei einer gesamten Messzeit von 1200 Sekunden wurden alle fünf Sekunden ein Bild akquiriert.)

Dabei entsprechen die sogenannten „Codebuchvektoren“ den Synapsengewichten an einem Outputneuron.



Die Abbildung 3.3.4.1-2 zeigt schematisch ein zweischichtiges neuronales Netz, welches nach erfolgter Vektorquantisierung ein Eingangssignal x durch die Aktivierungen $a_j(x)$ der Codebuchvektoren w_j repräsentiert **[nach 19]**.

3.3.4.2 Vektorquantisierung

Ein Datensatz soll durch die Vektorquantisierung (VQ) in geeigneter Weise repräsentiert werden. Hierbei soll der Datensatz $X = \{\bar{x}_i \in \mathfrak{R}^n \mid i \in \{1, \dots, D\}\}$ durch eine Menge C weniger prototypischer, sogenannter Codebuchvektoren \bar{w}_j mit

$$C = \{\bar{w}_j \in \mathfrak{R}^n \mid j \in \{1, \dots, N\}\}$$

beschrieben werden. Dabei wird C als Codebuch bezeichnet. Dieses soll die Wahrscheinlichkeitsdichte

$$f : \mathfrak{R}^n \rightarrow [0,1], \bar{x} \rightarrow f(\bar{x})$$

des Datensatzes X geeignet repräsentieren. Die Anzahl N der Codebuchvektoren soll wesentlich kleiner sein als die Anzahl D der Datenpunkte.

Man unterscheidet bei der Vektorquantisierung zwischen *hard clustering* und *soft clustering*. Bei dem *hard clustering* wird jeder Datenpunkt \bar{x} genau

einem Codebuchvektor \bar{w}_j zugeordnet. Dagegen wird beim *soft clustering* ein Datenpunkt \bar{x} in geeigneter Weise durch mehrere Codebuchvektoren \bar{w}_j repräsentiert.

Den Prozess der Vektorquantisierung kann man allgemein als iterativen Lernvorgang beschreiben. Vorerst wird die Anzahl N der Codebuchvektoren \bar{w}_j determiniert und diese initialisiert. Dem Netzwerk wird im Verlauf der Vektorquantisierung jeweils zufällig ein Datenpunkt \bar{x} gezeigt und alle Codebuchvektoren werden nach der allgemeinen, sequentiellen VQ-Lernregel

$$\bar{w}_j(t+1) = \bar{w}_j(t) + \varepsilon(t)\psi(t, \bar{x}, C)(\bar{x}(t) - \bar{w}_j(t)) \quad (3.3.4.2-1)$$

aktualisiert.

t indiziert den aktuellen Lernschritt, ε steht für einen frei wählbaren Lernparameter und ψ benennt die sogenannte Kooperationsfunktion.

Das Vektorquantisierungsverfahren von Y. Linde, A. Buzo und R. Gray [19] stellt eine einfache Methode für das *hard clustering* dar. ψ wählt in jedem Lernschritt genau einen zu aktualisierenden Codebuchvektor gemäß

$$\psi(t, x, C) = \delta_{i(x)j}$$

aus, wobei $i(\bar{x})$ durch den minimalen Abstand

$$x - w_i = \min_j \|x - w_j\|$$

definiert wird. Jeweils nur genau ein Codebuchvektor nimmt an jedem Lernschritt teil. Man nennt dies auch eine *winner-takes-all-Lernregel*. Sie zerlegt den Merkmalsraum in Polyeder. Diese werden genau einem Codebuchvektor zugeordnet sind.

Wählt man ψ so, dass in jedem Lernschritt mehrere Codebuchvektoren an der Aktualisierung beteiligt sind, so definiert (3.3.4.2-1) eine *winner-takes-most-Lernregel*. Je nach Festlegung der Kooperationsfunktion erhält man diverse Methoden für ein sogenanntes *soft clustering*.

Als Resultat der Vektorquantisierung erhält man die sogenannten

- **„Codebuchvektoren“**: Die einzelnen Zeitreihen aller Pixel werden nach dem Verfahren der minimalen Distanz einer Menge von prototypischen Signalverläufen, den Codebuchvektoren, zugeordnet. Hierbei findet das Verfahren des *hard clustering* Anwendung. Die Clusterzahl für die Partitionierung der Datensätze ist im Folgenden immer zu neun gewählt.
- **„Cluster-Zuordnungskarten“**: Die den jeweiligen Codebuchvektoren zugeordneten Pixel werden den zugehörigen morphologischen Strukturen der Niere zugeordnet.

Im nächsten Kapitel soll auf das in dieser Arbeit verwendete Verfahren der *minimal free energy Vektorquantisierung* spezieller eingegangen werden.

3.3.4.3 Algorithmus der minimal free energy Vektorquantisierung

Die Kooperationsfunktion bei der minimal free energy Vektorquantisierung wird mit **[19]**

$$\psi(\rho(t), \bar{x}(t), C) = a_j(\bar{x}) = \frac{e^{-\frac{E_j(\bar{x}(t))}{2\rho^2(t)}}}{\sum_{i=1}^N e^{-\frac{E_i(\bar{x}(t))}{2\rho^2(t)}}} \quad (3.3.4.3-1)$$

definiert.

Im einfachsten Fall werden die Kooperationsparameter ρ_j für alle Neuronen gleich gewählt. Dabei werden die Fehler $E_j(\bar{x}(t))$ aus dem quadratischen euklidischen Abstand zwischen dem Datenvektor \bar{x} und dem Codebuchvektor \bar{w}_j im Merkmalsraum als

$$E_j(\bar{x}(t)) = \|\bar{x}(t) - \bar{w}_j(t)\|^2$$

errechnet. Da die Aktivitäten $a_j(\bar{x})$ normiert sind, können sie als bedingte Zuordnungswahrscheinlichkeiten $p(j|\bar{x})$ des jeweiligen Datenpunktes \bar{x} zu den einzelnen Codebuchvektoren \bar{w}_j angesehen werden.

Damit lässt sich die sequentielle Lernregel **(3.3.4.2-1)** umformulieren:

$$\bar{w}_j(t+1) = \bar{w}_j(t) + \varepsilon(t) a_j(\bar{x}(t)) (\bar{x}(t) - \bar{w}_j(t)) + R(\rho) \quad \textbf{(3.3.4.3-2)}$$

$R(\rho)$ ist ein Rauschterm, der später erläutert wird.

Definiert man weiter den Erwartungswert $\langle f \rangle_x$ einer Zufallsgröße f

$$\langle f \rangle_x := \int_x f(\bar{x}) p(\bar{x}) d\bar{x} \quad \textbf{(3.3.4.3-3)}$$

mit der Wahrscheinlichkeitsdichte $p(\bar{x})$ und die klassenlokalen Erwartungswerte $\langle f \rangle_j$ zu

$$\langle f \rangle_j := \int_x f(\bar{x}) p(\bar{x}|j) d\bar{x} \quad \textbf{(3.3.4.3-4)}$$

dann können diese mittels des *Satzes von Bayes*

$$p(\bar{x}|j) = \frac{p(\bar{x}) p(j|\bar{x})}{p(j)} \quad \textbf{(3.3.4.3-5)}$$

zu

$$\langle f \rangle_j = \int_x f(\bar{x}) \frac{p(\bar{x}) p(j|\bar{x})}{p(j)} d\bar{x} = \frac{\langle a_j(\bar{x}) f \rangle_x}{\langle a_j(\bar{x}) \rangle_x} \quad \textbf{(3.3.4.3-6)}$$

berechnet werden.

Als mittlere Aktivität $\langle a_j \rangle$, das sogenannte load des Neurons j , ergibt sich

$$p(j) = \int_x p(j \cap \bar{x}) d\bar{x} = \int_x p(\bar{x}) p(j|\bar{x}) d\bar{x} = \langle a_j(\bar{x}) \rangle_x \quad \textbf{(3.3.4.3-7)}$$

Aus der Stationaritätsbedingung der Lernregel **(3.3.4.3-2)**

$$\langle a_j(\bar{x})(\bar{x} - \bar{w}_j) \rangle_x \stackrel{!}{=} 0 \quad \text{(3.3.4.3-8)}$$

folgt

$$\bar{w}_j = \frac{\langle a_j(\bar{x})\bar{x} \rangle_x}{\langle a_j(\bar{x}) \rangle_x} \quad \text{(3.3.4.3-9)}$$

Die schrittweise Durchführung des Verfahrens **(3.3.4.3-9)** bis zur Stationarität führt zu einer unscharfen Tesselierung des Merkmalsraumes.

$$\int_x p(\bar{x})d\bar{x} = \sum_j \int_x p(\bar{x})p(j|\bar{x})d\bar{x}. \quad \text{(3.3.4.3-10)}$$

Dabei repräsentieren die Codebuchvektoren \bar{w}_j gemäß **(3.3.4.3-6)** die klassenlokalen Mittel $\langle \bar{x} \rangle_j$ der Datenverteilung.

Der Kooperationsparameter ρ kann analog zu Systemen der statistischen Physik als „Temperatur“ des Systems angesehen werden. Diese Temperatur gilt es, wie im biologischen Modell den Lernparameter ε , während des Lernprozesses iterativ zu verringern, zum Beispiel gemäß einer exponentiellen Abkühlungsstrategie:

$$\rho(t) = \rho(0) \left(\frac{\rho(t_{\max})}{\rho(0)} \right)^{\frac{t}{t_{\max}}}, t \in [0, t_{\max}] \quad \text{(3.3.4.3-11)}$$

Der Parameter ρ kann als „Auflösung“ gesehen werden, mit der das Codebuch die Datenverteilung X wahrnimmt. Er wird während der Iteration nach Gleichung **(3.3.4.3-2)** schrittweise logarithmisch verringert. In X werden dadurch immer feinere Strukturen gesehen, bis für $\rho \rightarrow 0$ die maximale „Sehschärfe“ erreicht wird. Während das Codebuch bei abnehmendem ρ umstrukturiert wird, ereignen sich Phasenübergänge, durch die nahe bei-einanderliegende Codebuchvektoren in Ballungsgebieten, den natür-

lichen Clustern, getrennt werden. Daher wird die Vektorquantisierung mit Hilfe der minimal free energy VQ auch als *Clustering-Verfahren* bezeichnet. Die Abbildung 3.3.4.3-1 zeigt den Vorgang der Vektorquantisierung am Beispiel einer Datenverteilung, die aus mehreren Gaußhaufen besteht.

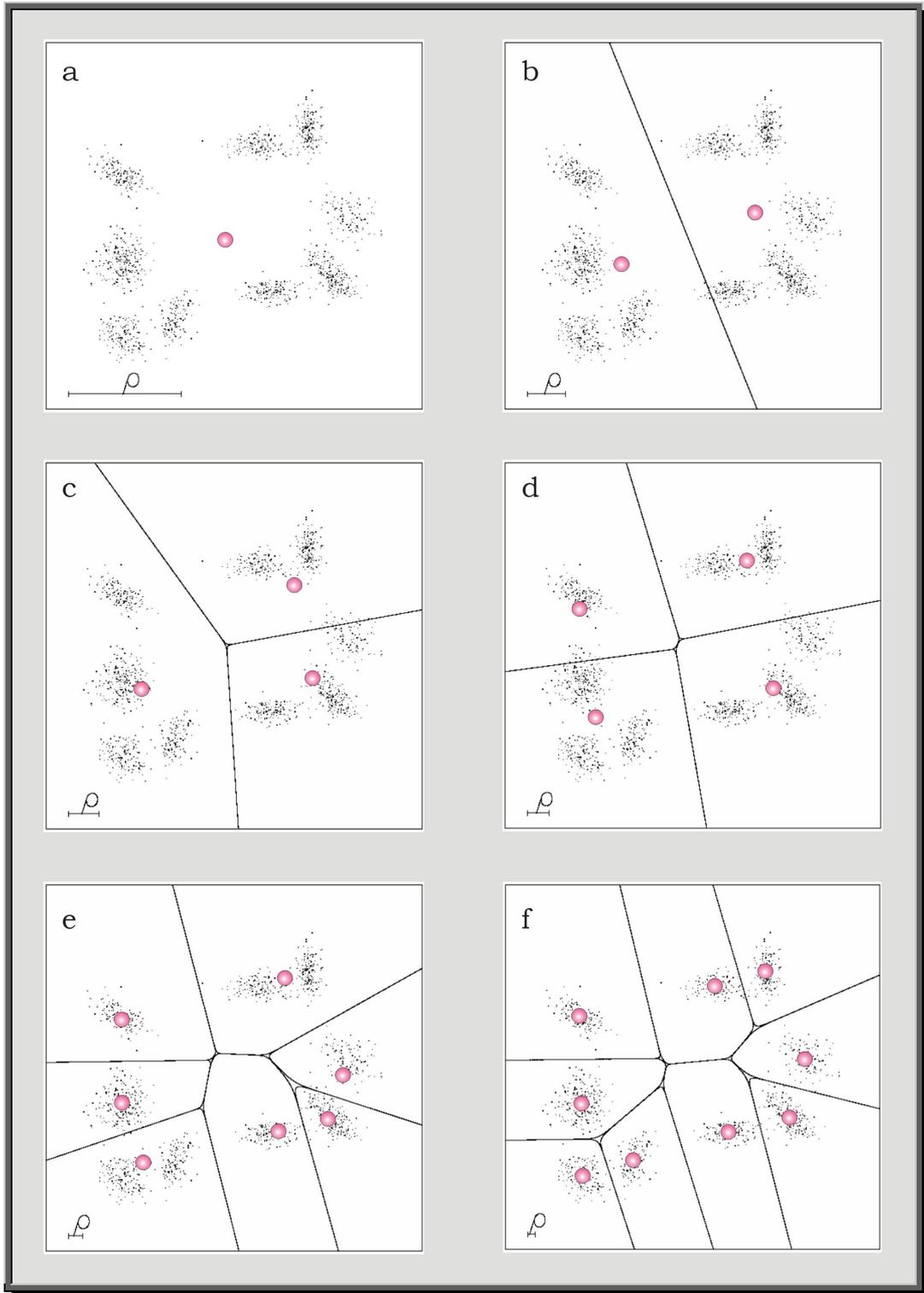


Abbildung 3.3.4.3-1: Beispiel für eine minimal free energy Vektorquantisierung [19].

Zunächst liegen alle Codebuchvektoren übereinander, sind also entartet. Mit abnehmendem ρ bewegen sie sich in die lokalen Schwerpunkte der Datenverteilung und unterteilen den Datensatz so in immer feinere Klassen [19].

Einige Codebuchvektoren haben zwischen den Phasenübergängen exakt den gleichen Wert, was als Entartung bezeichnet wird. Dies wird jedoch nicht gewünscht, weil die betreffenden Codebuchvektoren dann in jedem Lernschritt exakt gleich verändert würden und ein Phasenübergang dadurch nicht zustande käme. Um die Übereinstimmung zu verhindern, wurde der in Gleichung (3.3.4.3-2) angeführte Rauschterm $R(\rho)$ benutzt. Er kann etwa als eine normalverteilte Zufallszahl gewählt werden, deren Streuung proportional zu ρ ist. Die Proportionalitätskonstante liegt im Bereich $[10^{-3}, 10^{-2}]$.

Aus der Beziehung in (3.3.4.3-9) ergibt sich das Verfahren der minimal free energy VQ: die Werte der Codebuchvektoren w_j , d.h. die Gewichte zwischen Input- und Outputneuronen, errechnen sich aus den Aktivitäten $a_j(x)$. Die Gewichtsberechnung wird solange schrittweise fortgesetzt, bis für die w_j Konvergenz erreicht wird. Dieses Verfahren wird in der vorliegenden Arbeit verwendet.

3.3.4.4 Bildverarbeitungsschritte

Zur Bearbeitung der Szintigraphiebilder der Patienten waren eine Reihe von einzelnen Rechenschritten nötig. Die Vektorquantisierungsprogramme sind C-Programme.

Alle Bildverarbeitungs-, Eingabe- und Ausgaberroutinen wurden durch Programme gestaltet, die mit der Entwicklungsoberfläche IDL 5.1 und 5.2 der Firma Research Systems, Inc. Boulder, Colorado geschrieben wurden.

Sowohl die IDL-Programme als auch die zugehörigen Konfigurationsdateien besitzen eine konsistente, hierarchische Struktur für die einzelnen Verarbeitungsschritte.

Der Aufruf dieser Programme geschieht immer folgendermaßen:

Auswerteprogramm, 'Konfigurationsdatei'

Jede dieser Konfigurationsdateien musste vor dem Aufruf des entsprechenden Programmes manuell angepasst werden.

Die Berechnungsroutinen zur Vektorquantisierung sind aus Gründen der Performance in der Sprache C implementiert.

3.3.4.4.1 Datenvorverarbeitung

Transformation

Die dynamischen Szintigraphiebilder lagen im DICOM-Format vor, das zuerst in das AIR-Format, ein IDL-kompatibles Format, konvertiert werden musste. Anschließend wurden die AIR-Dateien in die IDL-Programme eingelesen. Um die Darstellung auf dem Bildschirm für den Bearbeiter zu verbessern, wurden die Nieren vergrößert.

Definition von Regions of Interests

Zur Definition von ROIs wurde ein Summenbild aus der 1. bis 3. Minute des zweidimensionalen Datensatzes erzeugt, in dem interaktiv 5 ROIs mit der Computermaus festgelegt wurden: jeweils eine ROI um die linke und rechte Niere, jeweils eine ROI für den Hintergrund der linken und rechten Niere zur Korrektur derselben, eine Ganzkörper-ROI oberhalb der beiden Nieren-ROIs mit Aussparung der Herzregion. Diese Aussparung ist sinnvoll, um nicht den erhöhten Blutpool des Herzens im Vergleich zum restlichen Körper in die Berechnung einzubeziehen.

3.3.4.4.2 Partialfunktionsberechnung nach Oberhausen

Das Intervall für die Berechnung der Partialfunktion wird in der Literatur zwischen der 45. und 120. Sekunde p.i. angegeben, was dem 9. bis 24. Bild entspricht. Zusätzlich sollte aber der Intervallanfang auf das Maximum der Ganzkörperkurve fallen.

Das Integral unter den Aktivitätskurven der linken und rechten Niere wurde in Relation gesetzt, um die Seitentrennung zu berechnen.

3.3.4.4.3 Vektorquantisierung

Im nächsten Schritt wurden die vorher bereits mittels ROIs markierten Nieren der Vektorquantisierung zugeführt. Dabei wurde jede Niere einzeln geclustert.

Auf eine Normierung und Mittelwertbefreiung wurde verzichtet, da für die Berechnung der Partialfunktion die Integrale unter den Signalintensitätskurven jeweils der rechten und der linken Niere verglichen werden mussten, wofür Absolutwerte nötig waren.

Die Zuordnung der Bildpunktzeitreihen innerhalb einer Niere zu den einzelnen Clustern erfolgte anhand der Signaldynamik mit dem minimal free energy VQ. Dabei wurden für jede Niere jeweils neun repräsentative Codebuchvektoren erzeugt.

Berechnung und Visualisierung der Vektorquantisierungsergebnisse

Der sogenannte Bifurkationsbaum stellt ein Hilfsmittel zur Visualisierung der Vektorquantisierungsergebnisse dar. Hieraus ist der Verlauf der Cluster-aufspaltung während der Trainingsphase zu entnehmen (Abb. 3.3.4.4.3-1) [19]. Als Ergebnis der Vektorquantisierung erhält man die prototypischen Codebuchvektoren mit ihren entsprechenden Cluster-Zuordnungskarten. Beispiele bei unauffälliger Nierenfunktion, funktioneller bzw. obstruktiver Abflussstörung sind in den Abbildung 3.3.4.4.3-2 bis 3.3.4.4.3-4 dargestellt.

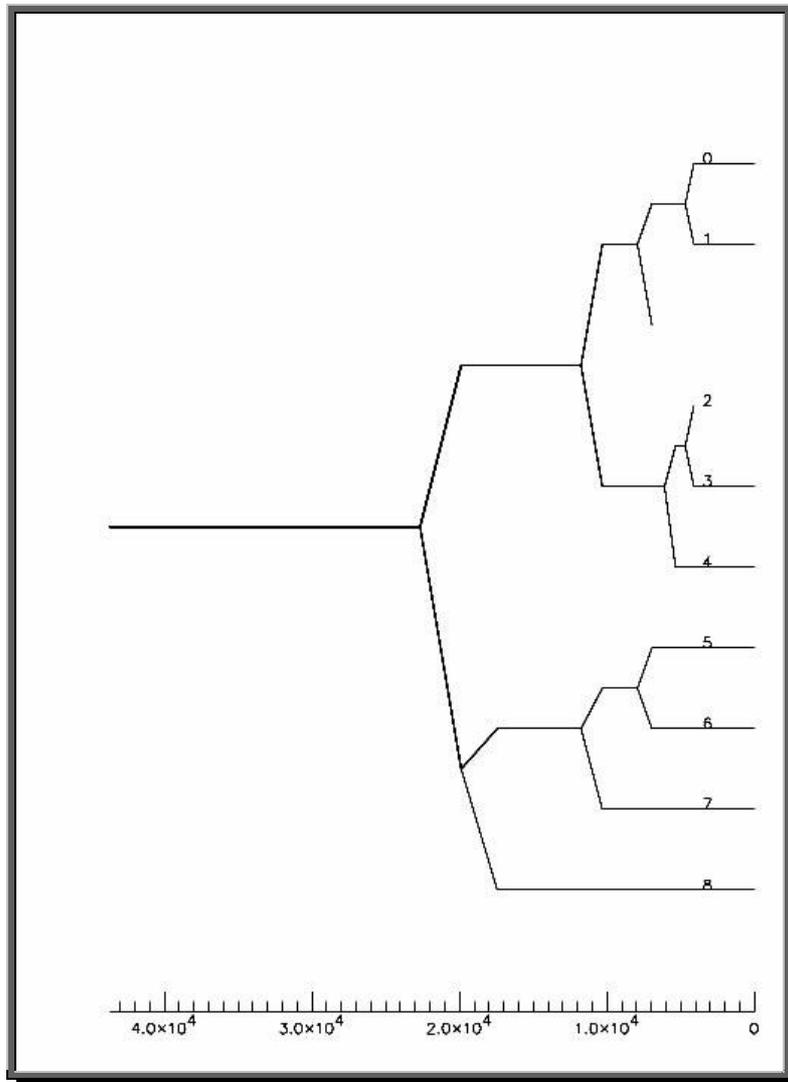


Abbildung 3.3.4.4.3-1: Beispiel für einen Bifurkationsbaum der unauffälligen rechten Niere des Patienten M.V.

Jede Linie repräsentiert ein Clusterzentrum. Im Rahmen mehrerer Phasenübergänge spaltet sich dieses Clusterzentrum in einem hierarchischen Prozess in zahlreiche Tochtercluster auf [19].

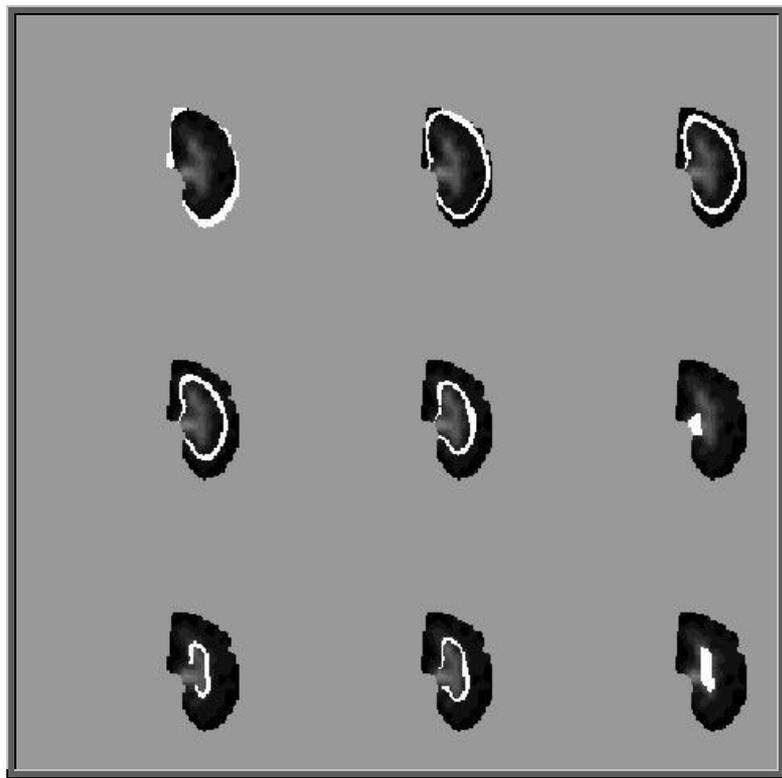
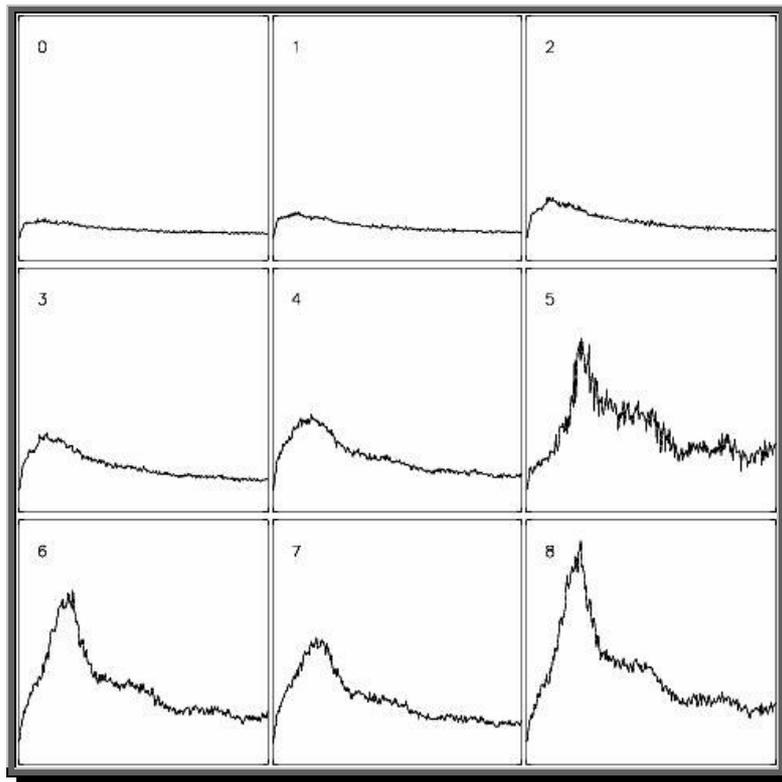


Abbildung 3.3.4.4.3-2: Codebuchvektoren (oben) und Cluster-Zuordnungs-karten (unten) der unauffälligen rechten Niere des Patienten M.V.

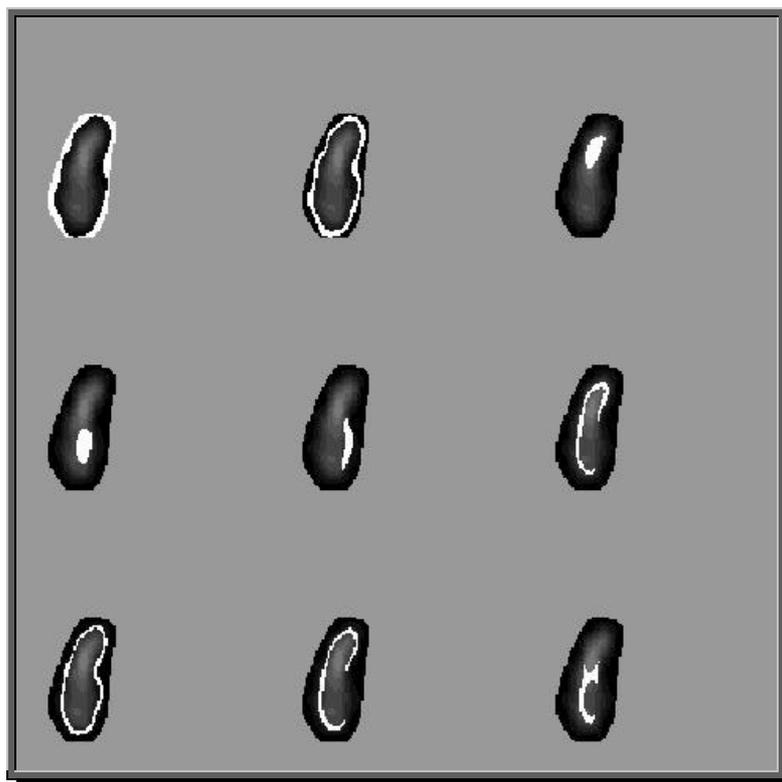
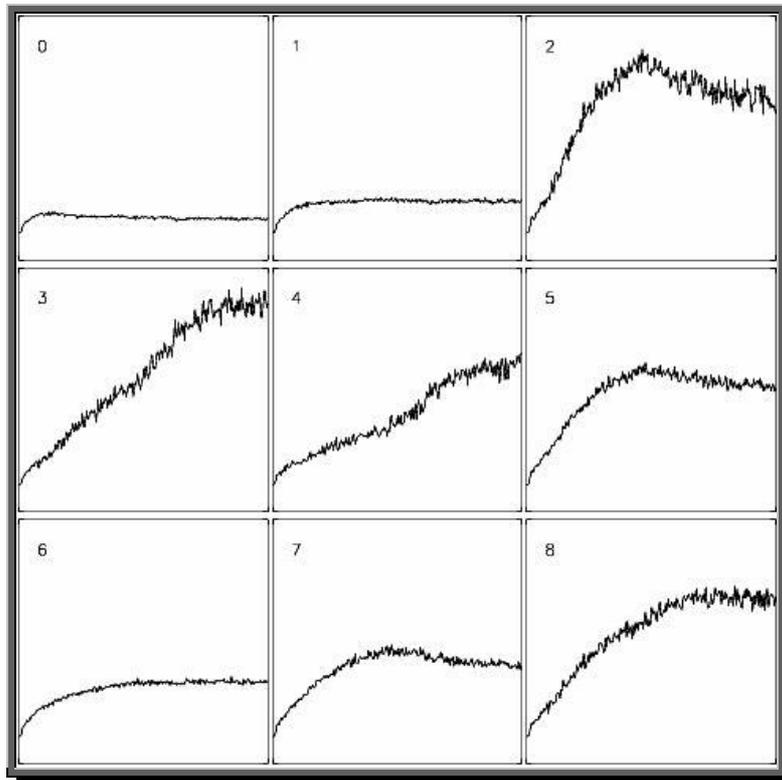


Abbildung 3.3.4.4.3-3: Codebuchvektoren (oben) und Cluster-Zuordnungskarten (unten) der linken Niere des Patienten T.G. als Beispiel für eine funktionelle Abflussstörung.

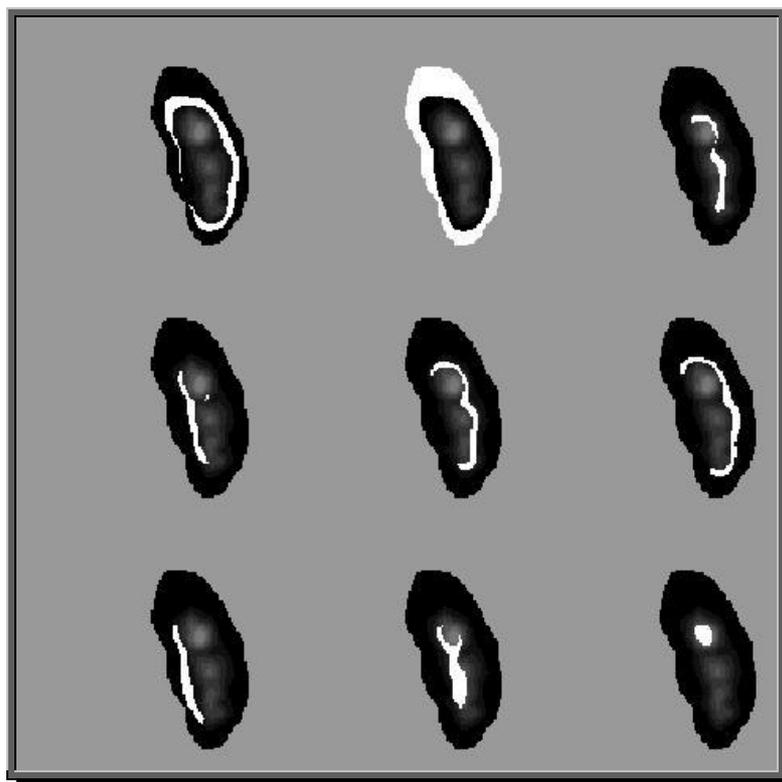
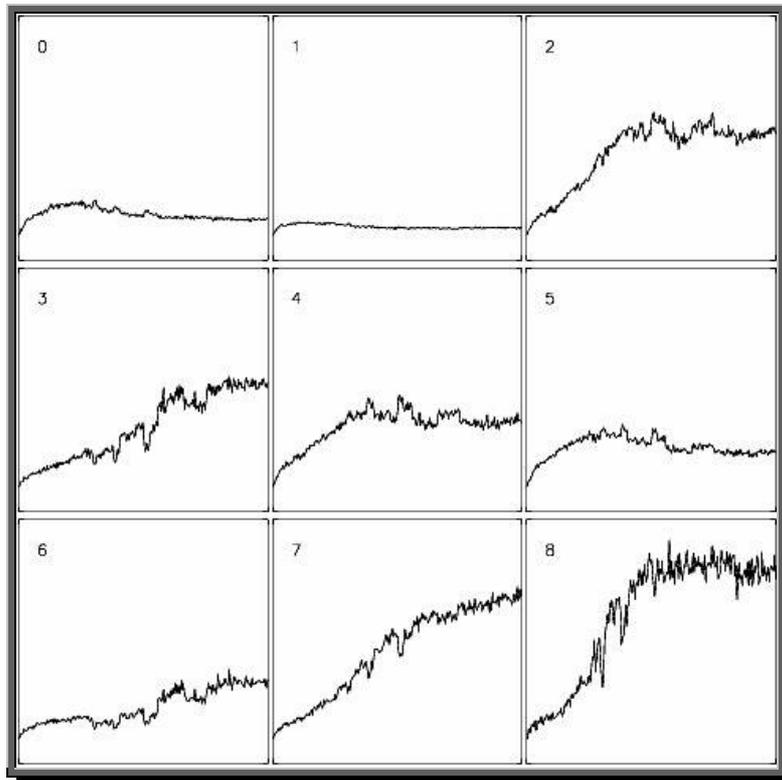


Abbildung 3.3.4.4.3-4: Codebuchvektoren (oben) und Cluster-Zuordnungskarten (unten) der rechten Niere des Patienten J.M. als Beispiel für eine obstruktive Abflussstörung.

3.3.4.5 Auswertung

In den folgenden Abbildungen 3.3.4.5-1 bis 3.3.4.5-3 soll anhand des Datensatzes der gesunden rechten Niere des Patienten M.V. die Zuordnung der einzelnen Codebuchvektoren und Cluster-Zuordnungskarten zum Nierenbeckenkelchsystem, zum Parenchym und zur Region außerhalb der Niere erklärt werden.

Die Codebuchvektoren zeigen Unterschiede hinsichtlich ihres Kurvenverlaufs sowie ihrer Signalamplitude.

Codebuchvektoren mit hohen Amplituden konnten dem Nierenbeckenkelchsystem zugeordnet werden. Im Verlauf der Zeitaktivitätskurven konnte ein verzögerter Anstieg, ein spitzer Peak und Kontraktionen in der abfallenden Kurve dargestellt werden.

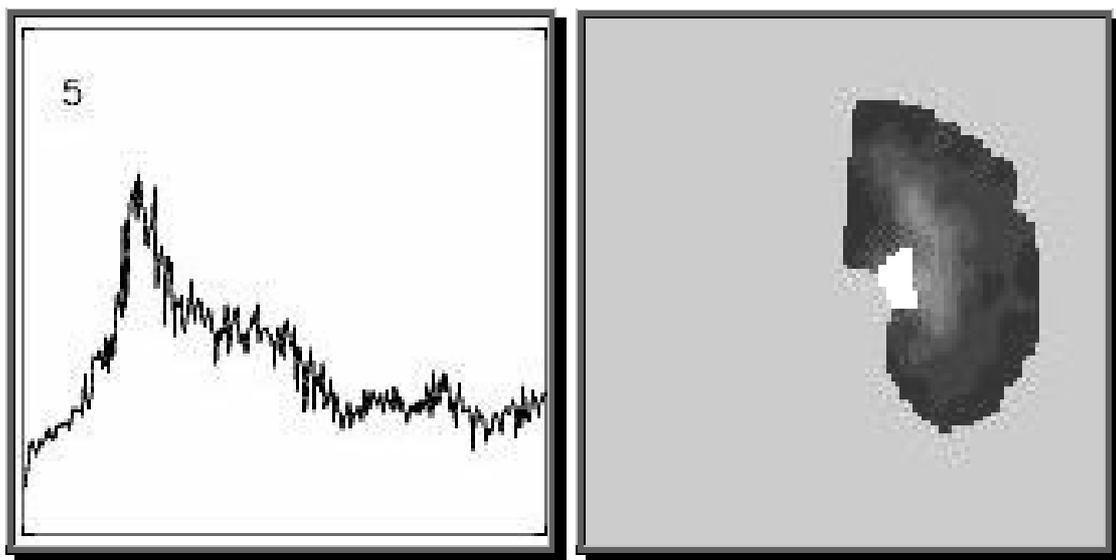


Abbildung 3.3.4.5-1: Beispiel für einen Codebuchvektor und die zugehörige Cluster-Zuordnungskarte des rechten Nierenbeckenkelchsystems aus der Datei M.V.

Codebuchvektoren mit niedrigerer Amplitude, frühem Anstieg und abgerundetem Peak konnten den Parenchympixeln zugeordnet werden.

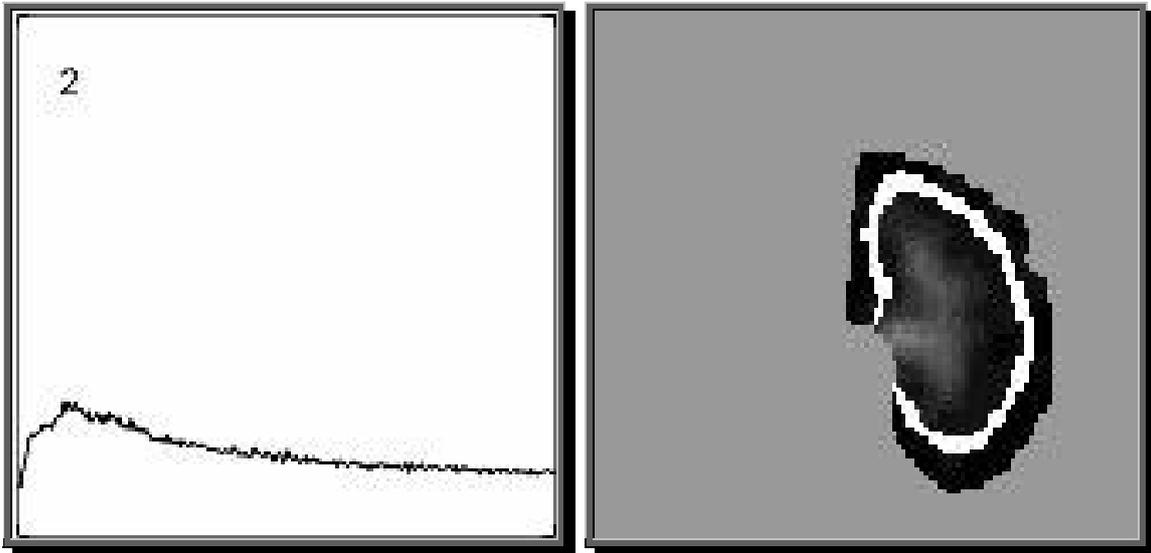


Abbildung 3.3.4.5-2: Beispiel für einen Codebuchvektor und die zugehörige Cluster-Zuordnungskarte des rechten Parenchyms aus der Datei M.V.

Codebuchvektoren mit einem niedrigen Kurvenverlauf und ohne sichtlichem Peak entsprachen Arealen, die ringförmig um die ganze Niere angeordnet waren, die bei der interaktiven Definition der ROI mit erfasst wurden. Sie wurden als Regionen außerhalb der Niere identifiziert.

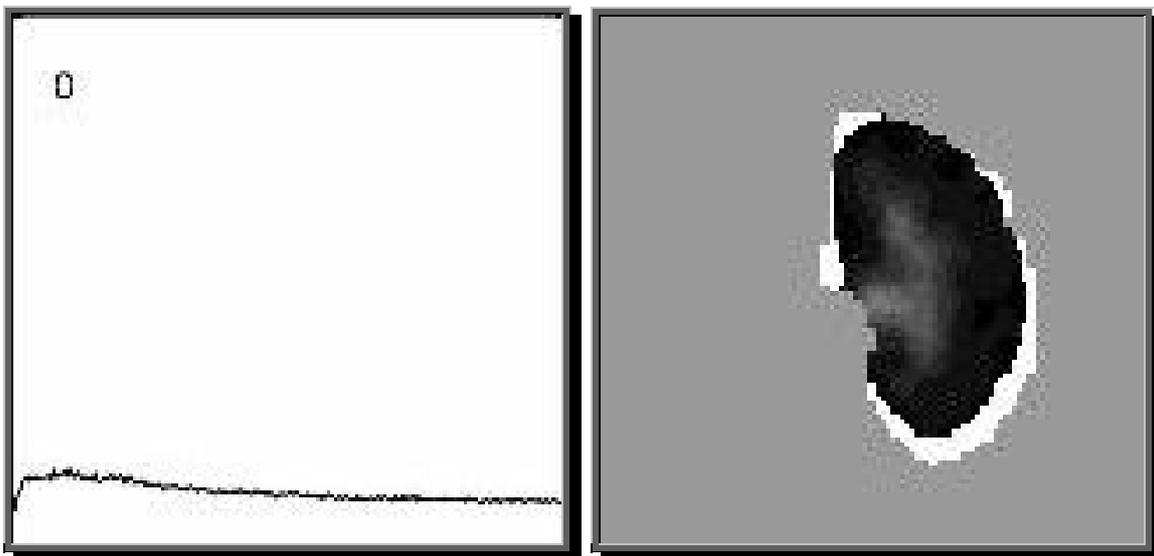


Abbildung 3.3.4.5-3: Beispiel für einen Codebuchvektor und die zugehörige Cluster-Zuordnungskarte der Region außerhalb der rechten Niere aus der Datei M.V.

Insgesamt lassen sich demnach die durch Clusteranalyse definierten Parenchym-Pixel sowohl hinsichtlich ihrer Signalamplitude als auch ihrer Codebuchvektoren signifikant von Aktivierungen im Nierenbeckenkelchsystem oder Regionen außerhalb der Niere unterscheiden.

Mittelung

Von den neun Cluster-Zuordnungskarten wurden jeweils diejenigen gemittelt, die entweder aufgrund ihrer Codebuchvektoren dem Nierenparenchym entsprachen oder das Nierenbeckenkelchsystem repräsentierten. Für die Summationsbilder des Parenchyms bzw. des Kelchsystems wurden zugehörige Aktivitätskurven der Kontrastmittelanflutung erstellt.

Um die Partialfunktion nur anhand der Radionuklidanreicherungen im Parenchym zu berechnen, wurden die dem Parenchym zugehörigen Zeitaktivitätskurven und Cluster-Zuordnungskarten der rechten und linken Niere der Berechnung nach Oberhausen zugeführt.

Die folgenden Abbildungen 3.3.4.5-4 und 3.3.4.5-5 stellen eine Summation der Cluster-Zuordnungskarten sowie deren zugehörigen Kurvenverläufe anhand des Beispiels der gesunden rechten Niere von Patient M.V. dar.

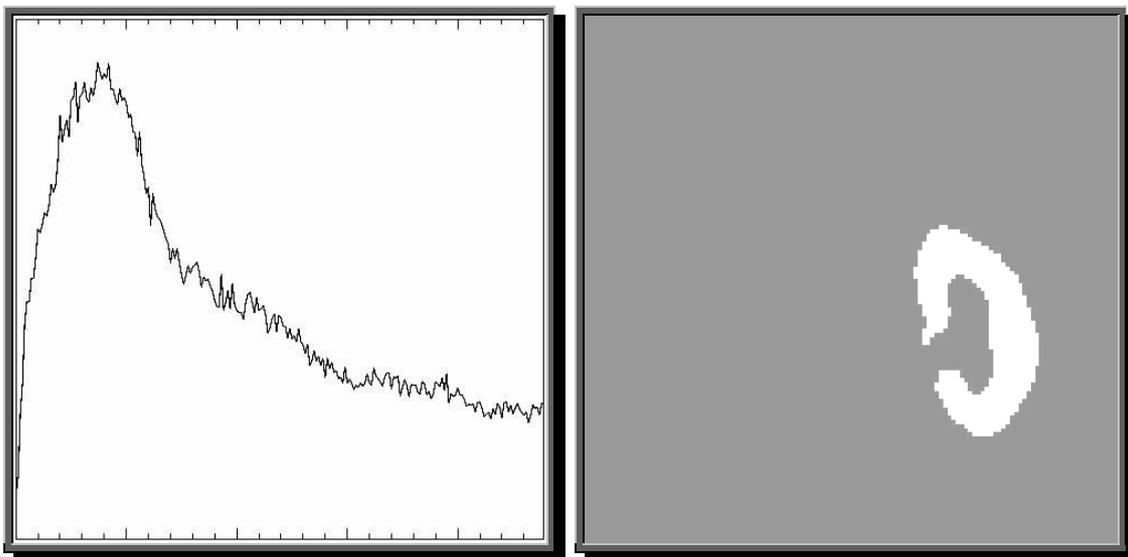


Abbildung 3.3.4.5-4: Gemittelttes Parenchym (Kurvenverlauf und summierte Cluster-Zuordnungskarten) der gesunden rechten Niere des Patienten M.V.

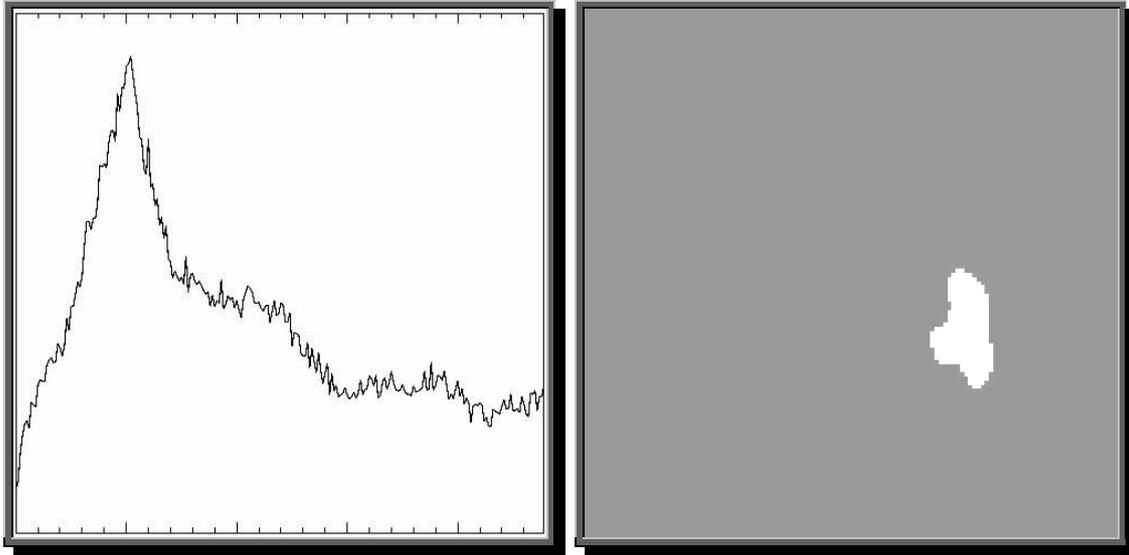


Abbildung 3.3.4.5-5: Gemittelttes Nierenbeckenkelchsystem (Kurvenverlauf und summierte Cluster-Zuordnungskarten) der gesunden rechten Niere des Patienten M.V.

Partialfunktionsberechnung mittels Vektorquantisierung

Zur Bestimmung der Partialfunktion wurde das Berechnungsintervall von der vorher durchgeführten konventionellen Auswertung übernommen und das Integral unter den Aktivitätskurven - diesmal des linken und des rechten Parenchyms - in Relation gesetzt.

Zudem wurde die Pixelanzahl der Parenchym- oder Nierenbeckenregion bestimmt. Dies erlaubte die Abschätzung der Partialfunktion bezüglich der Größe von Parenchym und Nierenbecken.

4 Ergebnisse

In unserer Studie wurden 24 Patienten, die im Dr. von Haunerschen Kinderhospital eine Nierenzintigraphie erhielten, eingeschlossen. Anhand der konventionellen Auswertung wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt (vgl. Tab. 4.1-1):

Gruppe I: Patienten mit regelrechtem Abfluss beidseits

Gruppe II: Patienten mit einseitiger funktioneller Abflussstörung

Gruppe III: Patienten mit einseitiger obstruktiver Abflussstörung

4.1 Ergebnisse der Auswertung nach Oberhausen

Die Ergebnisse der Auswertung nach Oberhausen werden im Folgenden dargestellt. Es wurde zunächst die Interobservervariabilität der Seitentrennung bestimmt. Hierfür wurden die Datensätze von zwei verschiedenen Untersuchern ausgewertet. Die Ergebnisse der Partialfunktionen der einzelnen Patienten sind in der Tabelle 4.1-1 dargestellt. Die Summe der prozentualen Funktionen beider Nieren ergibt sich zu 100 %.

Patient	Gruppe	konventionelle Auswertung Observer 1 (konv.1) links/rechts [%]	konventionelle Auswertung Observer 2 (konv.2) links/rechts [%]
A.N.	I	14/86	20/80
P.K.	I	41/59	46/54
I.B.	I	57/43	57/43
P.H.	I	49/51	48/52
L.E.	I	62/38	60/40
T.B.	I	54/46	43/57
P.L.	I	62/38	62/38
Y.K.	I	48/52	49/51
A.B.	I	55/45	53/47
R.G.	I	31/69	40/60
B.F.	I	90/10	90/10
T.G.	II	44/56	47/53
C.D.	II	54/46	57/43
A.A.	II	52/48	54/46
M.G.	II	70/30	68/32
F.P.	II	30/70	35/65
J.B.	II	35/65	36/64
H.P.	II	56/44	55/45
M.V.	III	42/58	41/59
B.B.	III	50/50	34/66
J.M.	III	53/47	51/49
N.J.	III	53/47	46/54
D.L.	III	43/57	46/54
H.K.	III	21/79	26/74

Tabelle 4.1-1: Gruppeneinteilung der Patienten mit Partialfunktionen in den konventionellen Auswertungen von Observer 1 und Observer 2.

In den folgenden Diagrammen (Abb.4.1-1 bis 4.1-4) ist die Korrelation der Partialfunktion zwischen Observer 1 und 2 graphisch dargestellt. Aufgezeigt wird jeweils der prozentuale Anteil einer Niere (in der Gruppe I) bzw. der kranken Niere (in den Gruppen II und III).

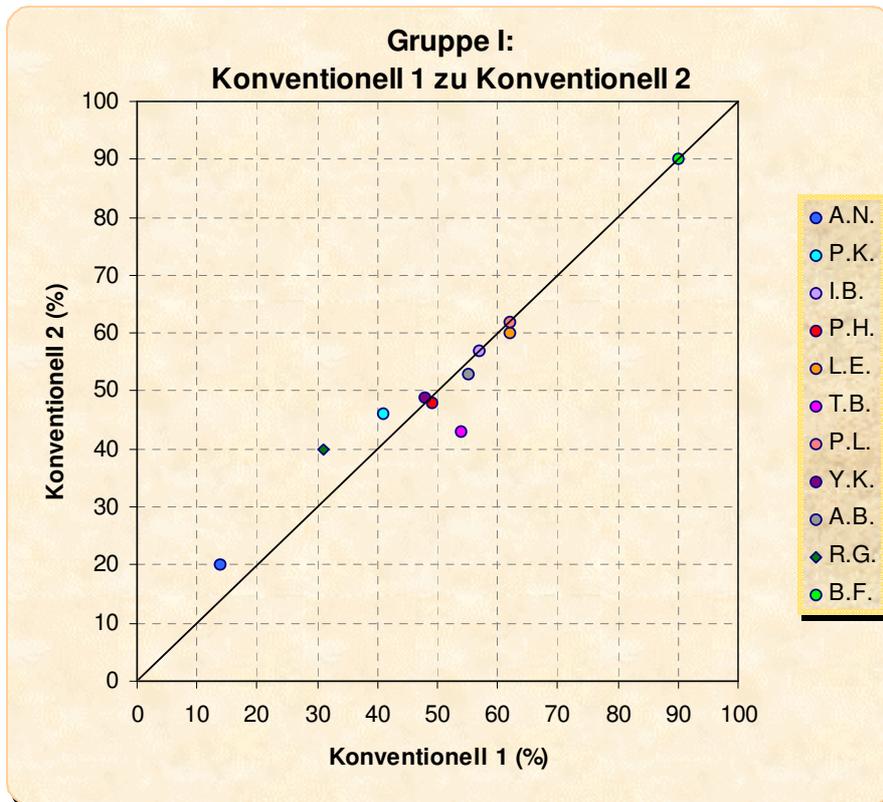


Abbildung 4.1-1: Korrelation der konventionellen Auswertung der Gruppe I zwischen Observer 1 und Observer 2.

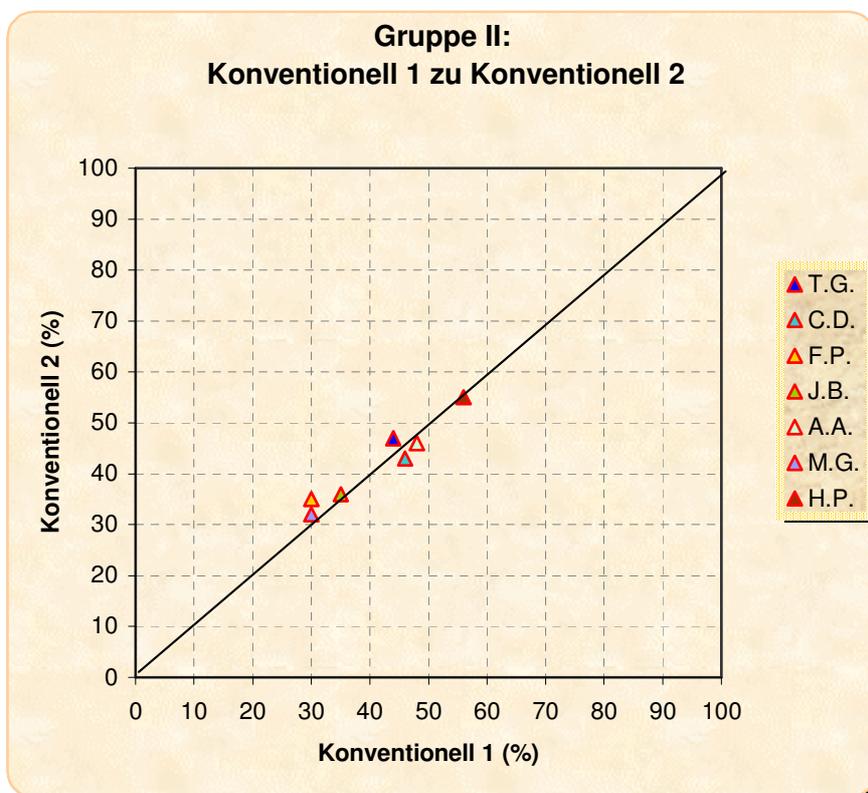


Abbildung 4.1-2: Korrelation der konventionellen Auswertung der Gruppe II zwischen Observer 1 und Observer 2.

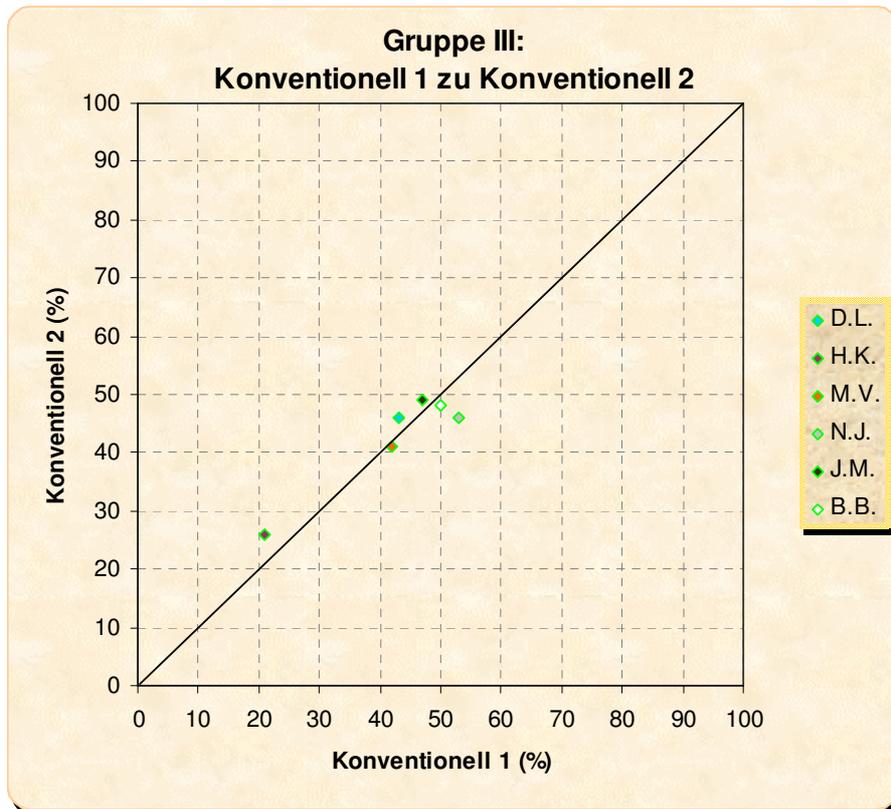


Abbildung 4.1-3: Korrelation der konventionellen Auswertung der Gruppe III zwischen Observer 1 und Observer 2.

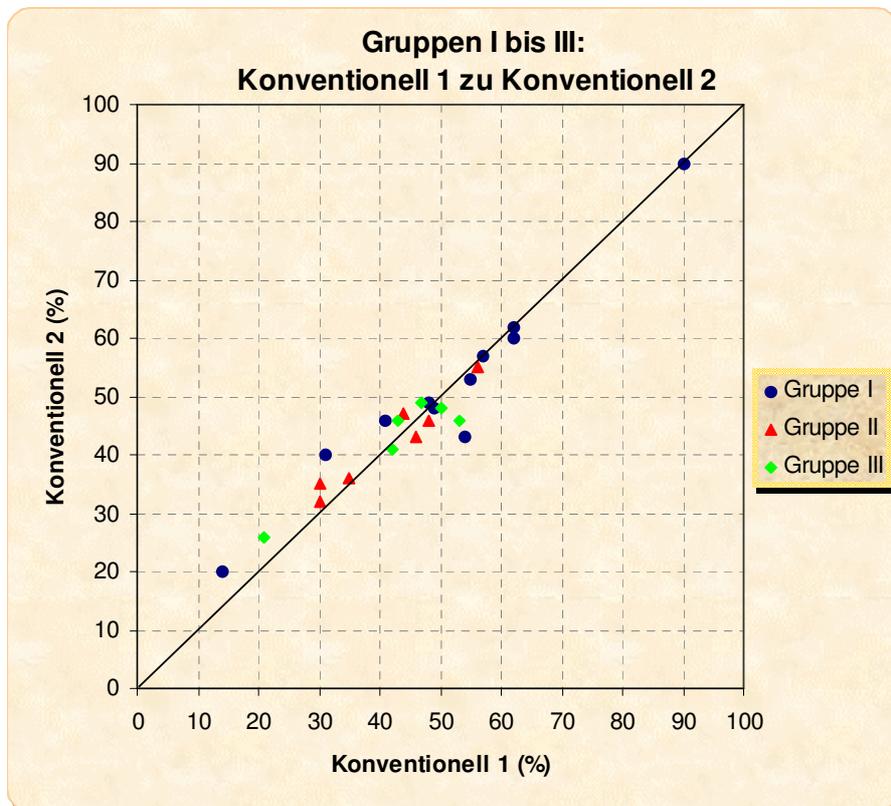


Abbildung 4.1-4: Korrelation der konventionelle Auswertung aller Gruppen zwischen Observer 1 und Observer 2.

Wie aus den Abbildungen 4.1-1 bis 4.1-4 ersichtlich, zeigte sich für Gruppe I bis Gruppe III eine gute Korrelation zwischen beiden Observern. Es wurden folgende Korrelationskoeffizienten (r) für alle drei Gruppen errechnet:

- Gruppe I r = 0,97
- Gruppe II r = 0,97
- Gruppe III r = 0,95

4.2 Ergebnisse der Auswertung mittels Vektorquantisierung

Die Resultate der Vektorquantisierung mit Berechnung der Seitentrennung nur anhand des Nierenparenchyms werden in Tabelle 4.2-1 dargelegt. Analog zur konventionellen Technik wurde auch hier die Interobservervariabilität bestimmt.

Erneut wurden die Datensätze von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet. Hierbei wurde die interaktive Zuordnung der Codebuchvektoren zu Nierenparenchym oder Nierenbecken durch die verschiedenen Auswerter überprüft.

Patient	Gruppe	VQ-Auswertung Observer 1 (VQ1)	VQ-Auswertung Observer 2 (VQ2)
		links/rechts [%]	links/rechts [%]
A.N.	I	14/86	14/86
P.K.	I	45/55	45/55
I.B.	I	60/40	59/41
P.H.	I	45/55	48/52
L.E.	I	58/42	56/44
T.B.	I	52/48	54/46
P.L.	I	55/45	58/42
Y.K.	I	51/49	51/49
A.B.	I	55/45	58/42
R.G.	I	37/63	37/63
B.F.	I	73/27	80/20
T.G.	II	48/52	50/50
C.D.	II	58/42	58/42
A.A.	II	54/46	54/46
M.G.	II	68/32	73/27
F.P.	II	25/75	24/76
J.B.	II	43/57	37/63
H.P.	II	65/35	60/40
M.V.	III	38/62	37/63
B.B.	III	35/65	37/63
J.M.	III	58/42	58/42
N.J.	III	46/54	49/51
D.L.	III	28/72	28/72
H.K.	III	19/81	17/83

Tabelle 4.2-1: Gruppeneinteilung der Patienten mit Partialfunktionen in den Auswertungen mittels Vektorquantisierung von Observer 1 und Observer 2.

In den Diagrammen (Abb. 4.2-1. bis 4.2-4) ist die Korrelation zwischen den Partialfunktionen bei beiden Observern dargestellt. Dabei beschreibt VQ1 die Auswertung mit den Neuronalen Netzen bei Observer 1, VQ2 diejenige von Observer 2.

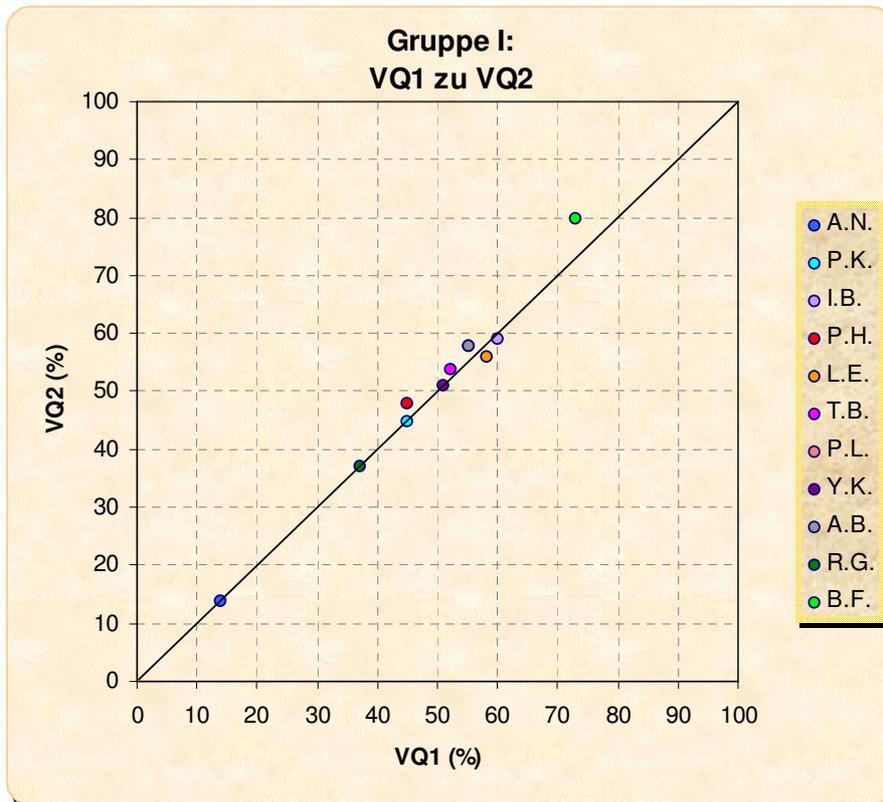


Abbildung 4.2-1: Korrelation der Auswertung mittels Vektorquantisierung der Gruppe I zwischen Observer 1 und Observer 2.

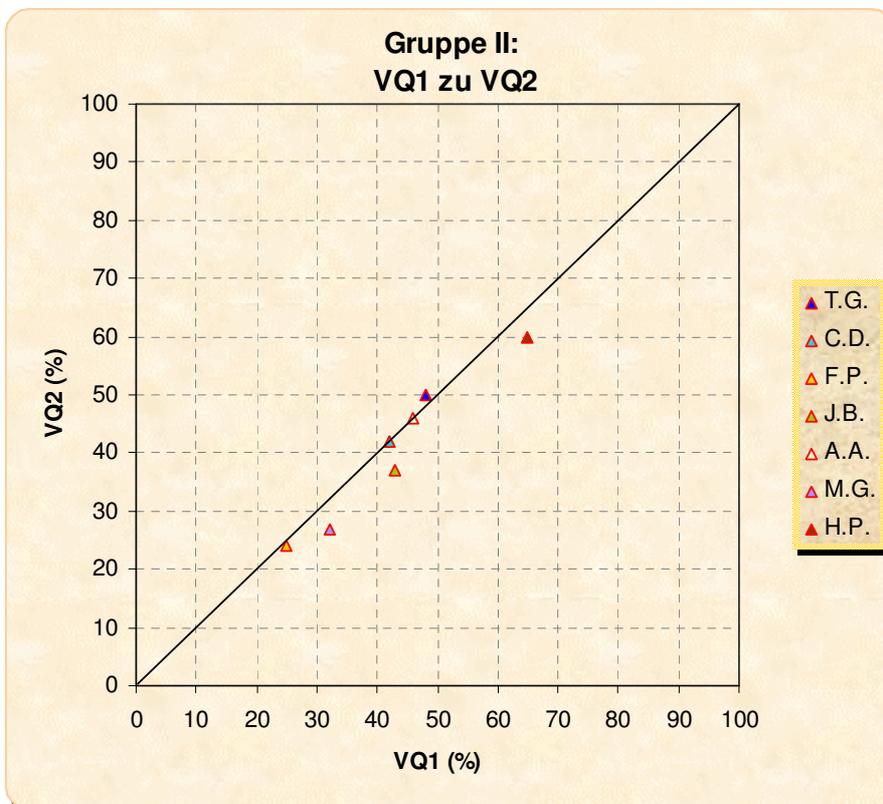


Abbildung 4.2-2: Korrelation der Auswertung mittels Vektorquantisierung der Gruppe II zwischen Observer 1 und Observer 2.

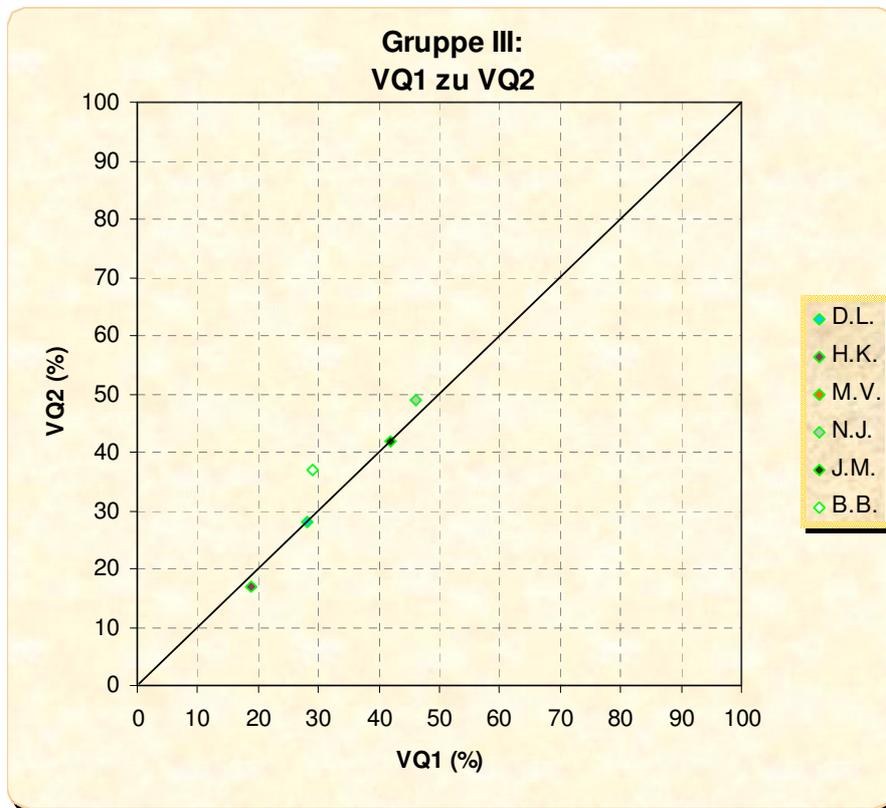


Abbildung 4.2-3: Korrelation der Auswertung mittels Vektorquantisierung der Gruppe III zwischen Observer 1 und Observer 2.

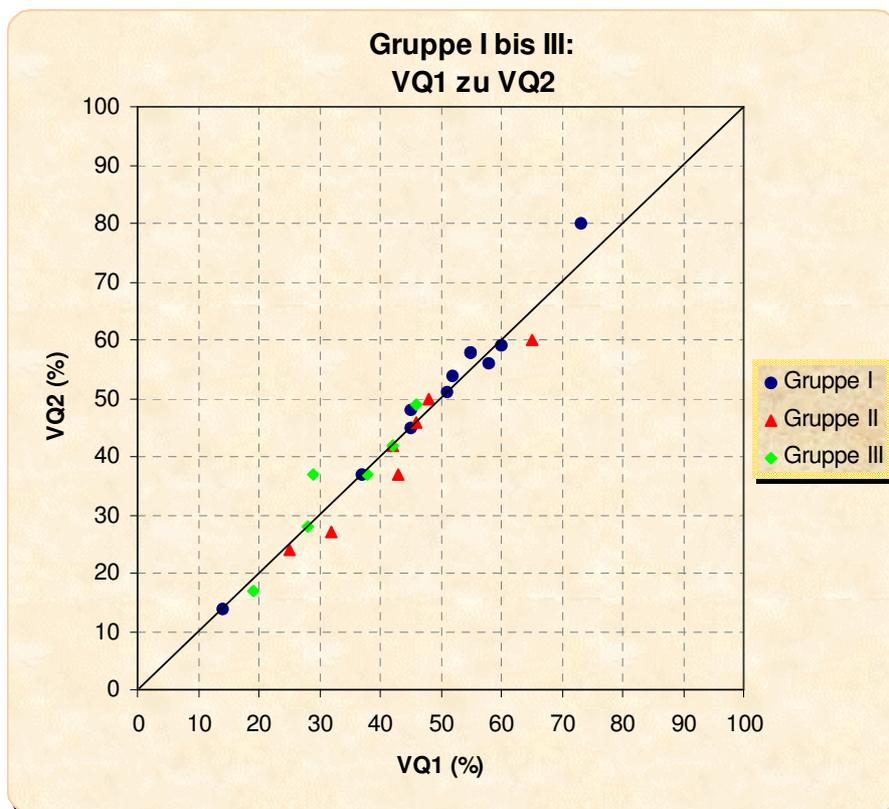


Abbildung 4.2-4: Korrelation der Auswertung mittels Vektorquantisierung aller Gruppen zwischen Observer 1 und Observer 2.

Es zeigte sich, dass die Zuordnung der Codebuchvektoren zu Parenchym bzw. Nierenbecken zuverlässig vorgenommen werden konnte, oder nur geringe Abweichungen bestanden, die sich dann auch in der Berechnung der Partialfunktionen nicht deutlich auswirkten.

Anhand der Diagramme zeigte sich die gute Korrelation der beiden Auswertungen in allen drei Gruppen. Hier errechneten wir folgende Korrelationskoeffizienten (r):

- Gruppe I r = 0,99
- Gruppe II r = 0,97
- Gruppe III r = 0,95

4.3 Vergleich der Auswertungen nach Oberhausen und mittels Vektorquantisierung

In den Diagrammen (Abb.4.3-1 bis 4.3-4) werden die Ergebnisse der konventionellen Methode mit denjenigen der Vektorquantisierung verglichen. Dabei stellt Konventionell 1/2 den Mittelwert der Partialfunktionen in den Oberhausen-Berechnungen aus Observer 1 und Observer 2 dar. VQ 1/2 beschreibt den Mittelwert der Partialfunktionen aus zwei unabhängigen Auswertungen von Observer 1 und Observer 2 mit Hilfe der neuronalen Netze.

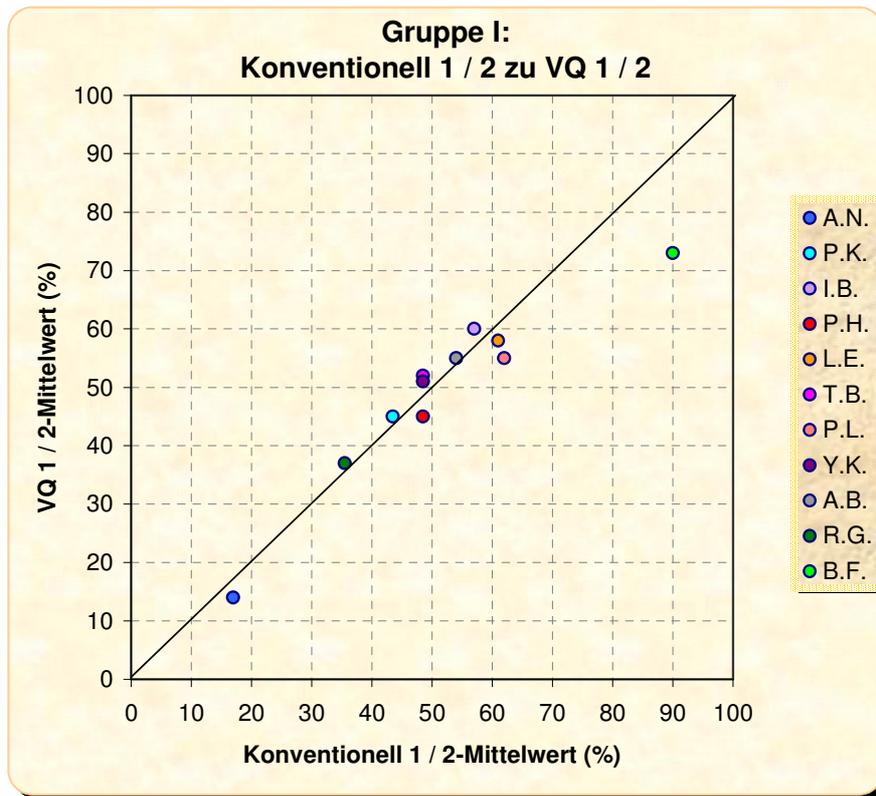


Abbildung 4.3-1: Korrelation der Auswertung nach Oberhausen und der Auswertung mittels Vektorquantisierung bei Gruppe I.

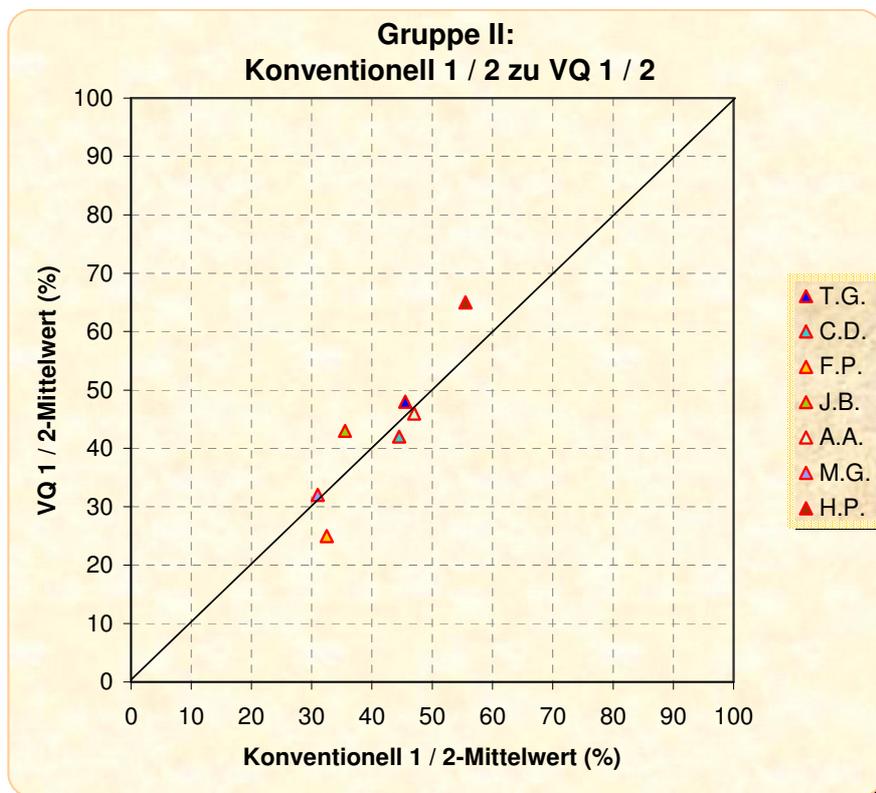


Abbildung 4.3-2: Korrelation der Auswertung nach Oberhausen und der Auswertung mittels Vektorquantisierung bei Gruppe II.

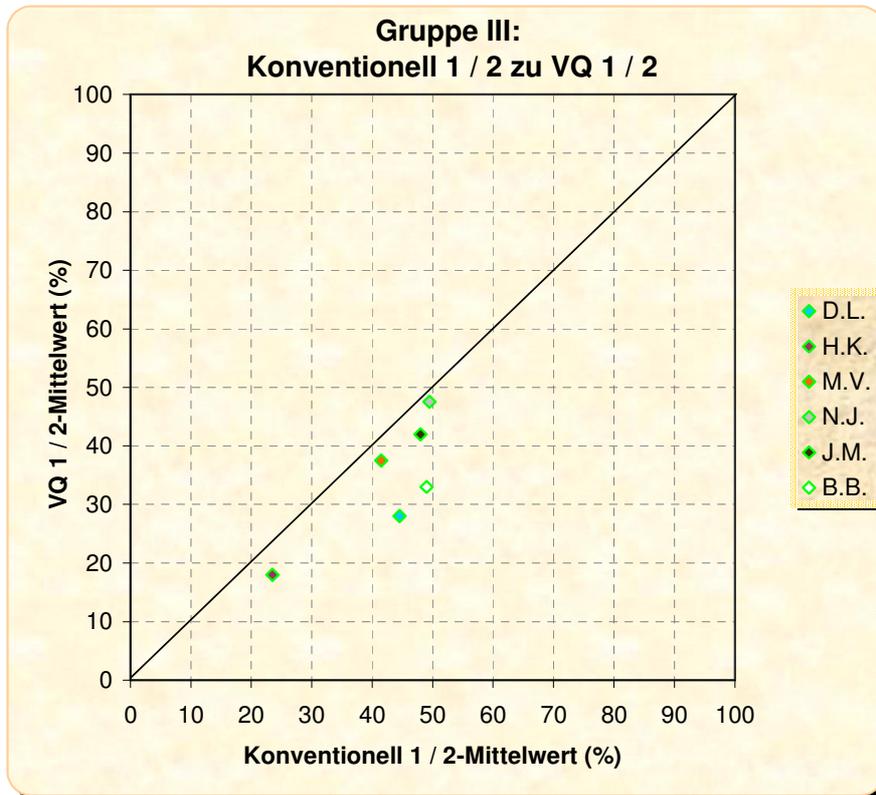


Abbildung 4.3-3: Korrelation der Auswertung nach Oberhausen und der Auswertung mittels Vektorquantisierung bei Gruppe III.

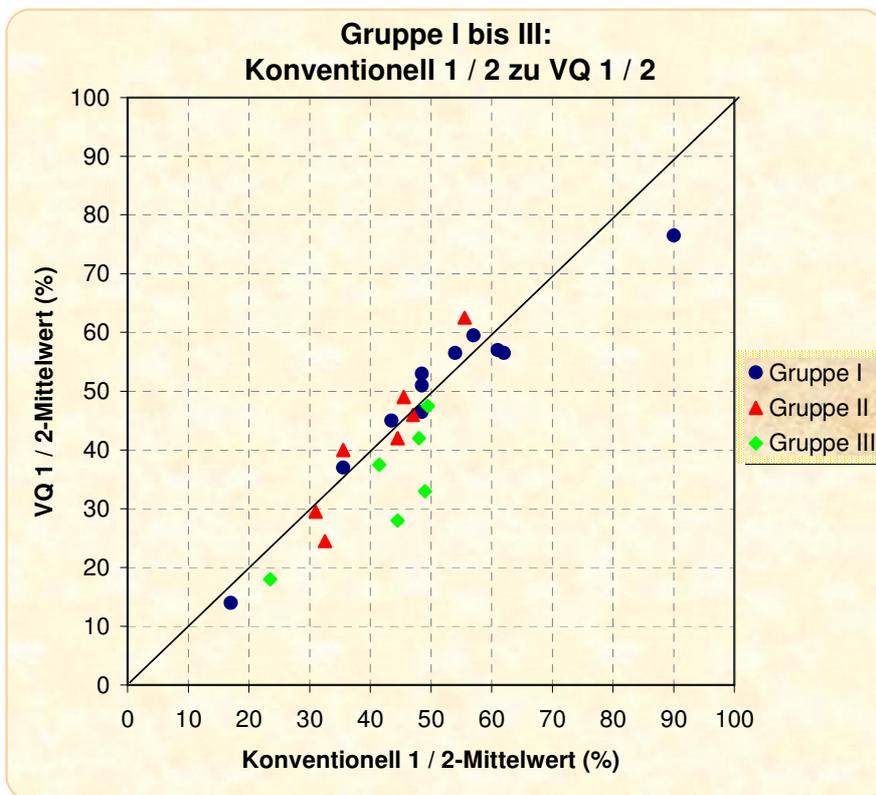


Abbildung 4.3-4: Korrelation der Auswertung nach Oberhausen und der Auswertung mittels Vektorquantisierung bei allen Gruppen.

Sowohl in der Gruppe I, als auch in der Gruppe II korrelierten die Resultate zwischen beiden Auswerteverfahren sehr gut. Dagegen zeigten sich in der Gruppe III mit einseitiger obstruktiver Störung ein deutlicher Unterschied zwischen der herkömmlichen Auswertung und der Vektorquantisierung. Die Funktion der obstruktiven Niere wurde mit der Auswertung basierend auf der Vektorquantisierung schlechter beurteilt als dies durch die konventionelle Methode der Fall war.

In der Berechnung des Korrelationskoeffizienten (r) ergaben sich folgende Werte:

- Gruppe I r = 0,96
- Gruppe II r = 0,95
- Gruppe III r = 0,81

Zum Vergleich der Oberhausen-Technik mit der Vektorquantisierung nutzten wir den Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Test). Dieser Test vergleicht zwei unabhängige Stichproben bei nicht normalverteilten Werten (nicht parametrischer Test). Er ist besonders für kleine Stichprobenumfänge verwendbar. Hier wird aufgezeigt, ob sich die Mittelwerte der Auswertungen signifikant oder nur zufällig voneinander unterscheiden.

Das Signifikanzniveau des Wilcoxon-Tests liegt bei $p < 0,05$. Wir konnten für die Gruppe I $p=1,00$ und für Gruppe II $p=0,902$ ermitteln. Für Gruppe III konnte nur $p=0,132$ errechnet werden. Anhand des Mann-Whitney-U-Test wurde für alle drei Gruppen eine signifikante Ähnlichkeit zwischen der konventionellen Auswertung und der Auswertung mittels VQ gezeigt, d.h. der Unterschied in Gruppe III ist zwar erkennbar aber statistisch nicht signifikant [17, 31].

In Tabelle 4.3-1 werden die Resultate des Mann-Whitney-U-Tests aufgezeigt.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Mann-Whitney-U	60,5	23,5	8,0
Wilcoxon-W	126,5	51,5	29,0
Z	0,000	-0,128	-1,607
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	1,000	0,898	0,108
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	1	0,902	0,132

Tabelle 4.3-1: Statistik des Mann-Whitney-U-Tests.

4.4 Einfluss der Nierengröße auf die Partialfunktionen

Als Maß für die Größe der Gesamtniere, des Nierenbeckenkelchsystems und des Parenchyms ermittelten wird die Anzahl der durch Vektorquantisierung zugeordneten Bildpunkte (Pixel) der einzelnen Nierenareale. Diese Resultate werden in Tabelle 4.4-1 aufgezeigt.

Patient	Gruppe	Pixelzahl der gesamten Niere links	Pixelzahl der gesamten Niere rechts	Pixelzahl des NBKS links	Pixelzahl des NBKS rechts	Pixelzahl des Parenchyms links	Pixelzahl des Parenchyms rechts
A.N.	I	938	2506	593	959	345	1547
P.K.	I	1199	1859	426	759	773	1100
I.B.	I	1996	1464	829	776	1167	688
P.H.	I	2660	3037	1066	952	1594	2085
L.E.	I	1870	1549	963	970	907	579
T.B.	I	1367	1077	826	500	541	577
P.L.	I	2104	1850	1052	1336	1052	514
Y.K.	I	1599	1592	839	779	760	813
A.B.	I	1898	1652	1120	983	778	669
R.G.	I	1829	2749	1014	1180	815	1569
B.F.	I	2189	3476	953	3206	1236	270
T.G.	II	1598	1607	723	614	875	993
C.D.	II	1819	2770	904	1671	915	1099
A.A.	II	1453	2179	793	1913	660	266
M.G.	II	2717	1801	1590	1038	1127	763
F.P.	II	1543	1730	970	855	573	875
J.B.	II	2203	2389	1513	1386	690	1003
H.P.	II	1499	2022	918	1513	581	509
M.V.	III	2413	1566	1496	913	917	653
B.B.	III	3157	1609	1570	766	1587	843
J.M.	III	2274	2979	977	2060	1297	919
N.J.	III	2417	1775	1193	770	1224	1005
D.L.	III	2097	1433	1377	940	720	493
H.K.	III	1697	2276	1102	1552	595	724

Tabelle 4.4-1: Pixelanzahl der Gesamtniere, des Kelchsystems und des Parenchyms jeweils der linken und rechten Niere aller Patienten.

Bei Nieren mit funktioneller oder obstruktiver Abflussstörung dilatiert das Nierenbeckenkelchsystem und nimmt so an der Gesamtniere einen größeren Anteil ein.

In den Tabellen 4.4-2 und 4.4-3 wurden Mittelwerte mit Standardabweichungen der Pixelanzahl der Gesamtniere, des Nierenbeckens und des Parenchyms dargestellt. Dabei wurde zwischen den Nieren mit Abflussstörung und den gesunden Nieren unterschieden. In allen drei Gruppen wurde der Anteil des Nierenbeckenkelchsystems an der Gesamtniere dokumentiert.

Um zu prüfen, welche Auswirkungen die Dilatation des Nierenbeckens bzw. die Gesamtnierengröße auf die Berechnung der Partialfunktion haben könnte, bestimmten wird die Anzahl der Pixel die durch die Vektorquantisierung dem Parenchym bzw. dem Nierenbecken zugeordnet wurden. Die Gesamtgröße der Nieren ergab sich aus der Summe der Pixel von Parenchym und Nierenbeckenkelchsystem.

Gruppe	Gesamt-Pixel Mittelwert +/- SD	NBKS-Pixel Mittelwert +/- SD	Parenchym-Pixel Mittelwert +/- SD	NBKS-P./Gesamt-P. (Mittelwert) in [%]	Alter der Kinder (Mittelwert) in [Monaten]
I	1.786 +/-464	880 +/-202	906 +/-344	49,27	64 +/-49
II	1.942 +/-432	1.249 +/-414	692 +/-262	64,34	35 +/-11
III	2.460 +/-496	1.466 +/-311	994 +/-361	59,61	82 +/-68

Tabelle 4.4-2: Pixelanzahl der Gesamtniere, des Kelchsystems (NBKS) und des Parenchyms im Mittelwert mit Standardabweichung (SD) sowie der Quotient aus Kelchsystem und Parenchym im Mittel der gesunden Niere in Gruppe I und der Niere mit pathologischem Abfluss in Gruppe II und III.

Gruppe	Gesamt-Pixel Mittelwert +/- SD	NBKS-Pixel Mittelwert +/- SD	Parenchym-Pixel Mittelwert +/- SD	NBKS-P./Gesamt-P. (Mittelwert) in [%]	Alter der Kinder (Mittelwert) in [Monaten]
II	1962 +/-417	1094 +/-363	869 +/-198	55,73	35 +/-11
III	1822 +/-335	986 +/-265	836 +/-260	54,13	82 +/-68

Tabelle 4.4-3: Pixelanzahl der Gesamtniere, des Kelchsystems (NBKS) und des Parenchyms im Mittelwert mit Standardabweichung (SD) sowie der Quotient aus Kelchsystem und Parenchym im Mittel der gesunden Niere in Gruppe II und III.

Bei dem Vergleich der mittleren Gesamtpixelanzahl (entsprechend der Größe der Gesamtniere) aller drei Gruppen erkennt man nur in Gruppe III bei der Niere mit obstruktiver Abflussstörung eine Zunahme der Gesamtgröße im Vergleich zur gesunden Gegenseite sowie im Vergleich zu den Gruppen I und II.

In unserer Auswertung ergab sich außerdem eine Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems der betroffenen Niere in Gruppe II und stärker ausgeprägt in Gruppe III. Dagegen kann man bei der mittleren Anzahl der Parenchympixel keinen wesentlichen Unterschied zwischen den betroffenen und nicht betroffenen Nieren der Gruppe I und III erkennen. In Gruppe II fand sich auf der betroffenen Seite eine geringere Anzahl von Parenchympixel im Vergleich zu den anderen Gruppen und zu den nicht pathologischen Nieren. Obwohl die Kinder der Gruppe II etwas jünger waren als die der Gruppe I und III, zeigte die Nierengröße auf der nicht betroffenen Seite keine signifikanten Unterschiede. Daher ist von einer leichten Parenchymverschmälerung (Atrophie) der betroffenen Nieren in Gruppe II auszugehen. Bei unserer Berechnung zeigte sich, dass auf der pathologischen Seite bei den Gruppen II und III der prozentuale Anteil des Nierenbeckenkelchsystems an der Gesamtniere im Vergleich zur Gruppe I erhöht war, was für eine Dilatation des Nierenbeckens spricht.

In Abbildung 4.4-1 sind die Mittelwerte der Quotienten aus Nierenbeckenkelchsystem und Gesamtniere noch einmal graphisch dargestellt.

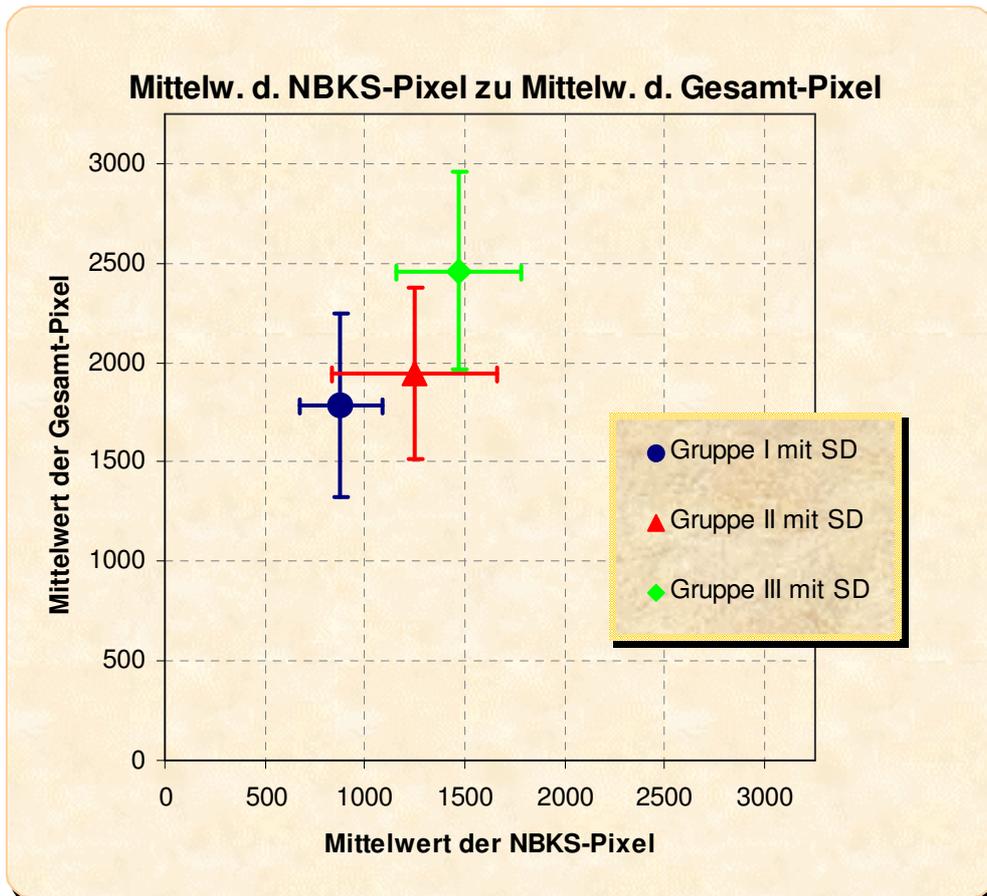


Abbildung 4.4-1: Anteil der Nierenbeckenkelchsystempixel an den Gesamtnierenpixel (Mittelwerte) mit Standardabweichung (SD) der Gruppe I und der betroffenen Seiten der Gruppen II und III.

Von Gruppe I bis III erkennt man eine ansteigende Anzahl der Gesamtpixel, also eine Zunahme der Gesamtnierengröße. Deutlich wird, dass die Anzahl der Nierenbeckenkelchsystempixel genauso eine ansteigende Tendenz zeigt.

In der Abbildung 4.4-2 werden die Quotienten aus Nierenbeckenkelchsystempixel und Gesamtnierenpixel noch einmal dargestellt. Es wurden die Neigungsgeraden der jeweiligen Patientengruppen eingezeichnet. Je flacher die Gerade, desto höher der Anteil des Nierenbeckenkelchsystems an der Gesamtniere.

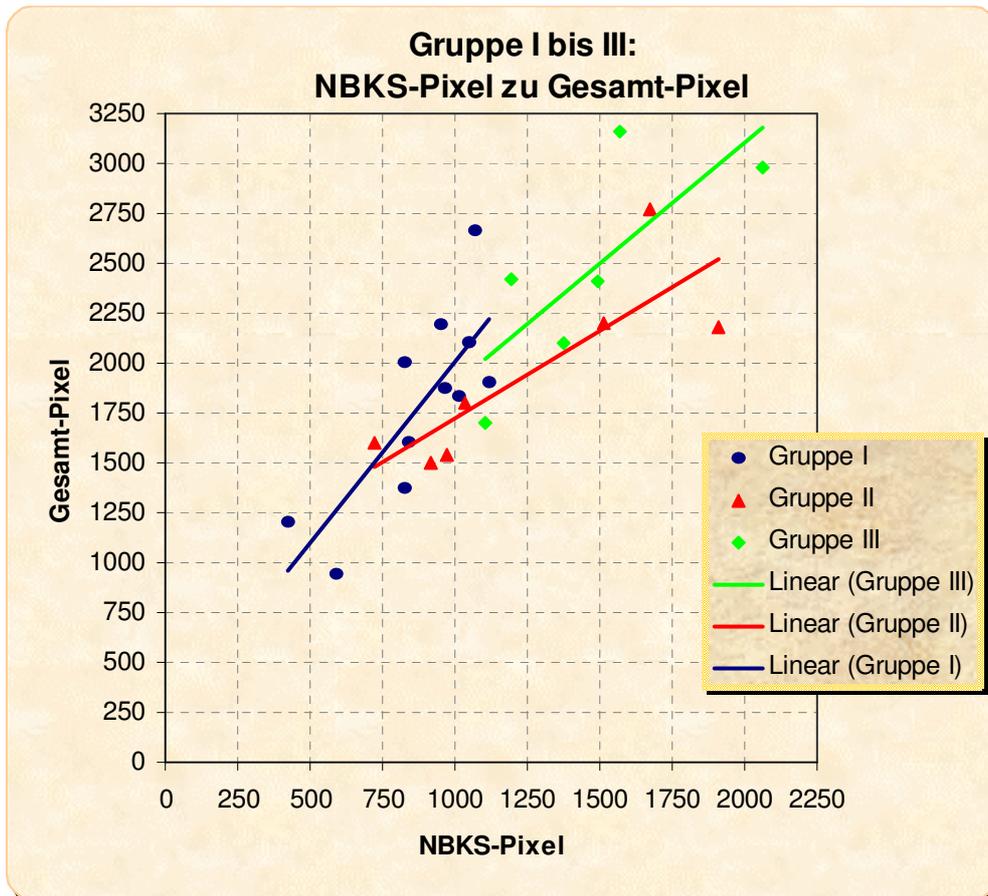


Abbildung 4.4-2: Mittlere Pixelanzahl der Gesamtniere und des Nierenbeckenkelchsystems der Gruppe I und der betroffenen Seiten der Gruppen II und III (Neigungsgerade).

Die Gruppe I zeigt die steilste Gerade. Dagegen zeigen die betroffenen Nieren der Gruppen II und III eine flachere Neigungsgerade als die Gruppe ohne Abflussstörung. Das Nierenbecken nimmt hier also schon einen größeren Anteil an der Gesamtniere ein. Allerdings ist die Neigung der Geraden von Gruppe II und III annähernd gleich.

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Vektorquantisierung

Die Entscheidung, welche VQ-Methode angewandt werden sollte, ist zunächst zu diskutieren. Man unterscheidet hierarchische Methoden, wie minimal free energy VQ, von nicht hierarchischen Methoden, wie Self-Organizing-Maps (SOMs) oder Fuzzy-Clustering. Vorteil der minimal free energy VQ gegenüber den anderen Methoden besteht in der Möglichkeit der Datenexploration in verschiedenen Auflösungsstufen [41]. Ein weiterer Vorteil stellt die höhere Qualität der Vektorquantisierungsergebnisse bezüglich quantitativer Kostenfunktionen dar, vgl. detaillierte Analyse bei Wismüller et al. 2002 [41] sowie Untersuchungen des Konvergenzverhaltens [11]. Schließlich ist die hohe Reproduzierbarkeit der minimal free energy VQ vorteilhaft, d.h. im Vergleich zu anderen Verfahren ist die Abhängigkeit der Ergebnisse von gewählten Anfangsbedingungen für den VQ-Prozess geringer. Aus diesen Gründen wurde in unserer Studie die minimal free energy VQ verwendet.

Es stellte sich sodann die Frage, wie die Anzahl der Codebuchvektoren grundsätzlich festgelegt werden sollte. Wählt man die Anzahl zu klein, würden Phänomene, die nur eine kleine Untergruppe von Pixeln betreffen, nicht mit genügender Cluster-Auflösung dargestellt werden können. Dagegen besteht bei einer zu großen Anzahl die Gefahr, dass durch zu starke Subklassifizierung Zusammenhänge übersehen werden. Die Interpretation würde erschwert und die Rechenzeit des Prozesses würde unnötig verlängert werden [41].

Letzten Endes lässt sich diese Frage nicht allgemeingültig beantworten. Eine Zahl von neun Codebuchvektoren wurde in unserer Studie empirisch für geeignet erachtet. Eine logische Festlegung der Clusteranzahl erfordert die Kenntnis der Datenstruktur und der spezifischen Ziele der Datenanalyse. Dies ist ein grundlegendes, ungelöstes Problem des unüberwachten

Lernens. Man spricht in diesem Zusammenhang von der sogenannten „Clustervalidität“ [23].

Eine weitere Frage bestand darin, ob die Rohdaten der Signalintensitätszeitreihen für die Clusteranalyse Verwendung finden sollten oder ob zweckmäßige Vorverarbeitungsschritte durchgeführt werden sollten. In unserer Studie wurde auf eine Normierung und Mittelwertbefreiung verzichtet, da für die Berechnung der Partialfunktion die Integrale unter den Signalintensitätskurven jeweils der rechten und der linken Niere verglichen werden mussten, wofür Absolutwerte nötig waren. Auch war es möglich, anhand der prototypischen Codebuchvektoren Gruppen von Pixeln mit sehr niedriger Amplitude zu identifizieren, die Regionen außerhalb der Niere zugeordnet werden konnten. So war es möglich die eventuell falsche Anlage einer zu großen ROI über der ganzen Niere zu unterbinden.

5.1.2 Partialfunktionsberechnung in der konventionellen Auswertung

Normalwerte der Partialfunktion liegen zwischen 45 % und 55 %. Da Normalwerte genauso bei Parenchymschäden oder chronischen Nierenerkrankungen auftreten können, sollten die Werte nur im Zusammenhang mit klinischen Befunden interpretiert werden [10].

Alle Methoden der Partialfunktionsberechnung erbringen gleich gute Ergebnisse, wenn die seitengetrennte Clearance zwischen 40 % und 60 % liegt und die Gesamtfunktion gut ist. Ist diese jedoch eindeutig erniedrigt oder sind die Partialfunktionen sehr unterschiedlich, empfiehlt das „International Scientific Committee of Radionuclids in Nephrourology“ die Oberhausen-Methode. Ist die Nierenfunktion extrem eingeschränkt, kann keine Methode für eine genaue Bestimmung der seitengetrenten Funktion empfohlen werden [10].

Die gebräuchlichste Methode zur Partialfunktionsberechnung stellt noch immer der Algorithmus nach Oberhausen dar. Allerdings finden sich auch hier Limitationen bei der Verwendung. Bevorzugt wird die Integralmethode solange die relative Aufnahme zwischen 20 % und 80 % liegt [21, 29, 30].

5.1.3 Manuelle ROI-Anlage

5.1.3.1 Nieren-ROI

Bei manueller Anlage der Nieren-ROI kann es zur Beeinflussung der Partialfunktionsberechnung kommen. Die richtige Umfahrung der Niere ist deshalb von besonderer Wichtigkeit. Die Nieren-ROIs sollten die gesamte Niere und das Nierenbecken einschließen. Tendenziell ist eher eine etwas größere als eine knappe ROI, die Teile der Niere abschneidet, vorzuziehen [10].

Eine zu große Nieren-ROI schließt nierenumgebendes Gewebe ein, das zu der Berechnung nicht herangezogen werden sollte.

Die Vektorquantisierung umgeht dieses Problem der Auswertetechnik, indem sie nur Pixel des Nierenparenchyms einschließt und die resultierenden Kurvenverläufe zur Partialfunktionsberechnung verwendet.

5.1.3.2 Hintergrund-ROI

In der Methodik der Hintergrundkorrektur bei der Oberhausen-Berechnung wurden inzwischen in einigen Studien verschiedene Möglichkeiten diskutiert.

In der Studie von Taylor et al. [38] 1997 wurden fünf Methoden der Hintergrundkorrektur mit Hilfe unterschiedlicher ROIs untersucht: Keine Hintergrundkorrektur, Hintergrundkorrektur mit einer elliptischen, einer caudalen, einer lateralen und einer perirenal ROI. Die schlechtesten Ergebnisse wurden ohne Hintergrundkorrektur beschrieben. Die geringste Fehlerrate wurde mit der perirenal ROI erzielt. Eine ROI caudal der Niere unterschätzt die Hintergrundkorrektur und wurde als nicht akzeptabel für MAG3 eingestuft. Vergleichbare Auswertungsergebnisse wurden mit der perirenal ROI, der automatischen elliptischen ROI und der lateralen ROI gewonnen.

Nach den Empfehlungen zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung von Gordon et al. soll die Auswertung mit einer perirenal ROI zur Hintergrundkorrektur in der Berechnung nach Oberhausen verwendet werden [10]. Im Falle einer ausgeprägten Nierenbecken-dilatation bei einem kleinen Kind kann es vorkom-

men, dass diese perirenale ROI unmöglich zu zeichnen ist, da sich die Nieren bis an die Körperbegrenzung erstrecken können. Hier soll eine Hintergrund-ROI oberhalb oder unterhalb der Niere verwendet werden.

In unserer Studie benutzten wir für die Oberhausen-Auswertung die empfohlene perirenale ROI zur Hintergrundkorrektur. Sie sollte der Nierenaußenkontur angepasst sein. Das bedeutet, der Abstand zur Niere sollte gleichmäßig 1 oder 2 Pixel (abhängig von der verwendeten Matrix) betragen, um die Streuung der Nierenstrahlung auszuschließen [10].

5.1.4 Zuordnung der Cluster-Zuordnungskarten und Codebuchvektoren zu Parenchym oder Nierenbecken

Die Zuordnung der Codebuchvektoren und Cluster-Zuordnungskarten zum Nierenbeckenkelchsystem und Parenchym gestaltete sich oft schwierig, da mehrfach die Zone zwischen den beiden Arealen dargestellt war. In unserer Studie wurde vereinbart, diese Zwischenzone jeweils dem Parenchym zuzurechnen.

Bei Nieren ohne Abflussstörung konnten die Codebuchvektoren leicht dem Parenchym oder dem Nierenbeckenkelchsystem zugeordnet werden. Dagegen war die Klassifizierung der Signaldynamik von Nieren mit funktioneller oder obstruktiver Abflussstörung etwas schwieriger.

Nach Einarbeitung stellte die Zuordnung jedoch kein Problem mehr dar, sodass eine gute Interobservervariabilität erzielt wurde.

5.1.5 Bestimmung der Pixelanzahl

Bei der mittleren Anzahl der Parenchympixel erkennt man keinen wesentlichen Unterschied zwischen der Gruppe I und der betroffenen Seite der Gruppe III. In der Gruppe III mit obstruktiver Abflussstörung hätte man im Falle einer Parenchymatrophie eine Verminderung der Anzahl der Parenchympixel erwarten können. Dies war nicht der Fall, so dass in dieser

Gruppe eine Parenchymatrophie nicht nachgewiesen werden konnte. Dagegen war in Gruppe II die Anzahl der Parenchympixel auf der betroffenen Seite etwas erniedrigt, was auf eine Parenchymverschmälerung hinweist.

In Gruppe II und III fand sich auf der betroffenen Seite eine Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems im Vergleich zu Gruppe I, wobei diese Erweiterung in Gruppe III etwas ausgeprägter war als in Gruppe II.

Die Gesamtnierengröße war somit in Gruppe III deutlich größer als in Gruppe I und II.

Demgegenüber fand sich eine Überschätzung der Partialfunktion in der konventionellen Auswertung der dynamischen Nierenszintigraphie nur bei den obstruktiv gestörten Nieren der Gruppe III, nicht aber bei den funktionellen Abflussstörungen der Gruppe II.

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse wurde in der konventionellen Auswertung eine Überschätzung der Partialfunktion somit nicht durch die Größe des Parenchyms oder des Nierenbeckenkelchsystems an sich verursacht. Da die Gesamtnierengröße in Gruppe III sich am deutlichsten von den beiden anderen Gruppen unterschied, ist hier am ehesten ein Zusammenhang mit der Überschätzung der Partialfunktion zu vermuten. Möglich wäre hierbei ein geometrisches Problem, dass es bei der zweidimensionalen Auswertung der dynamischen Nierenszintigraphie durch dreidimensionale Überlagerungseffekte zu einer Funktionsüberschätzung einer obstruktiven Niere kommen könnte.

5.2 Vergleich der Ergebnisse mit Literaturdaten

In der Studie von S.J. Oh und D.H. Moon et al. [27], 2001, wurde die „Supranormale Partialfunktion“ diskutiert. Der Begriff definiert eine Partialfunktion von 55 % und größer. Bei hydronephrotisch veränderten Nieren wurde beobachtet, dass die Partialfunktion größer als 55 % errechnet wurde. Daraus wurde gefolgert, dass die Funktion der obstruktiven Niere in der Tc-99m-MAG3-Szintigraphie überschätzt wird, und so eine „supranormale Partialfunktion“ zu erklären ist. Wenn sie jedoch in ausgedehnten obstruktiv

veränderten hydronephrotischen Nieren vorkommt, kann die Nierenfunktion trotzdem pathologisch sein.

Auch die Studie von F. Gungor et al. [13], 2002, befasst sich mit der Thematik der „supranormalen Funktion“. Nieren mit einseitiger Hydro nephrose werden in der Bearbeitung manuell oft mit zu großen ROIs umfahren. Möglicherweise kommt es so zu einer „supranormalen Partialfunktion“.

D.H. Moon et al. [24] veröffentlichten 2003 erneut eine Studie zur „supranormalen Partialfunktion“. Sie klassifiziert eine Untergruppe von Neugeborenen mit höherem Risiko zur Entwicklung einer Ureterabgangsstenose und ist somit hilfreich in deren Vorhersage. Außerdem kann durch die Hintergrundkorrektur oder den Reservoireffekt bei Hydronephrosen die Messung der Partialfunktion beeinflusst werden.

Bei einer Hydronephrose kommt es zur irreversiblen Erweiterung des Nierenbeckens und der Nierenkelche. Das dilatierte Nierenbecken lässt die gesamte Niere auf den Szintigraphiebildern größer erscheinen, wie es auch S.J.Oh et al. in ihrer Studie, 2001, darstellten. Wenn die Funktion durch eine ROI um die ganze Niere bestimmt wird, wird die eigentlich schlecht funktionierende Niere mit einer besseren Funktion überschätzt.

Andererseits atrophiert das Parenchym durch den Druck und es kommt zum Parenchymschwund. Somit ist es sinnvoll, die Funktion nur durch das Parenchym bestimmen zu lassen, wie es in unserem Ansatz unter Verwendung neuronaler Netze durchgeführt wird.

Durch die Vektorquantisierung konnte eine Segmentierung in Nierenparenchym, Nierenbeckenkelchsystem und Regionen außerhalb der Niere erreicht werden. Die Kurvenverläufe der MAG3-Anflutung in den verschiedenen Nierenregionen dienten als Grundlage dieser Zuordnung. Die Regionen außerhalb der Niere wurden in unserer Studie nicht für die Partialfunktionsberechnung herangezogen. Somit kam es auch bei großen Nieren nicht zu einer Überschätzung der Partialfunktion durch Ein-

zeichnung einer großen ROI, wie es durch die Studie von Gungor et al., 2002, dargestellt wurde.

Der Reservoireffekt bei Hydronephrosen kann, wie in der Studie von Moon et al. 2003 erwähnt, leicht zu einer größeren Darstellung der Niere in der Szintigraphie und somit zu einer Überschätzung der Partialfunktion führen. Sogar die Hintergrundkorrektur kann diesen Effekt anscheinend nicht korrigieren.

Durch Verwendung einer Segmentierung mittels neuronaler Netze kann anhand der Pixelanzahl sowohl die Größe der Gesamtniere als auch des Nierenbeckenkelchsystems und Nierenparenchyms bei einer Hydronephrose abgeschätzt werden. Zudem wird die Partialfunktion mit dieser Methode auf der Basis von Parenchymwerten berechnet, so dass eine Überschätzung der Partialfunktion verhindert werden kann.

5.3 Bisherige Therapieverfahren und Ausblick

Die Patienten unserer Studie wurden mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen wie vesikoureteraler Reflux, Ureterabgangsstenose, primär obstruktiver Megaureter, dilatiertes Nierenbecken oder Doppelnieren zur Kontrolle oder zur Diagnosesicherung einer Nierenszintigraphie zugeführt. Ein hoher Anteil der Patienten wurde im Rahmen postoperativer Verlaufskontrollen untersucht. Daher sind in der vorliegenden Studie keine prospektiven Aussagen über Therapieentscheidungen möglich.

Über ein optimales therapeutische Konzept der verschiedenen Krankheitsbilder wird noch kontrovers diskutiert [18].

Die Intention der Chirurgen besteht darin, die Informationen aus der Nierenfunktionsszintigraphie in eine umfassende Strategie zur OP-Indikationsstellung einzubauen. Hierbei sollen Clearancewerte, Qualität des Abflusses und Maß der renalen Dilatation einbezogen werden [10].

Aktuelle Literatur zu den genannten Krankheitsbildern berichten über das bisherige therapeutische Vorgehen:

5.3.1 Vesikoureteraler Reflux

Bei Neugeborenen und Säuglingen besteht ein physiologischer Reflux. Man findet ihn bei Neugeborenen in 60 % der Fälle, bei Kinder über 5 Jahren nur noch in 5 % der Fälle [2]. In der Klinik unterteilt man den Reflux nach Parkkulainen in Grad I bis V. Davon haben Grad I und II als nicht dilatierende Refluxe eine große Neigung im Verlauf des Wachstums des Kindes spontan auszuheilen. Man nennt dies auch Maturation. Dagegen wird dies bei Grad III bis V als dilatierende Refluxe nur noch in ca. 1/3 der Fälle gesehen. Selten ist die Spontanheilung bei Kindern mit begleitenden Fehlbildungen, wie z.B. Ureterocele, Ureter duplex oder Ureterdivertikel, und bei pathologischen Konfigurationen des Ostiums. Eine Maturation ist ab dem 10. Lebensjahr nur noch vereinzelt zu erwarten. Vor dem 10. Lebensjahr muss ein nicht dilatierender Reflux ohne begleitende Fehlbildungen und ohne pathologisch konfiguriertes Ostium nicht unbedingt operiert werden. Den drohenden fieberhaften Harnwegsinfekten kann durch eine antibiotische Prophylaxe vorgebeugt werden [35].

Man unterscheidet zwischen einer absoluten und einer relativen OP-Indikation. Absolut wird bei VUR Grad III bis IV mit renaler Beteiligung operiert. Relative Indikation besteht dagegen bei Säuglingen und Kleinkindern mit einem VUR Grad II bis III und bei Kindern über zwei Jahren mit einem VUR Grad II ohne Nierenbeteiligung. Eine Kontraindikation zur OP liegt bei einer Partialfunktion der kranken Niere unter 20 % vor. Hier würde durch die Ureterplastik der periphere Widerstand erhöht und dadurch die Partialfunktion noch mehr vermindert werden [18].

In Fällen mit Indikation zur Operation werden standardisierte Anti-refluxplastiken mit einer Erfolgsrate von ca. 95 % durchgeführt. Ziel ist dabei, eine ausreichend lange submuköse Harnleitertunnelierung zu erreichen [35].

5.3.2 Ureterabgangsstenose

Früher wurde die Therapieentscheidung allein durch die Klinik gestellt. Einigkeit gab es bei der OP-Indikation einer Obstruktion. Die Uneinigkeit lag jedoch darin, wie die Definition einer Obstruktion lautet. Auch, ob die Operation so früh wie möglich stattfinden sollte, wird noch diskutiert. Heute gilt eine progrediente Nierenfunktionsverschlechterung durch Abflussstörung als Maßstab für das Vorliegen einer Obstruktion. Diese Beurteilung ist nur retrospektiv möglich. Nicht durchsetzen konnten sich Konzepte zur OP-Indikation, die als einziges Zeichen die Parenchymschädigung beurteilten [33].

Primär sollte bei einer UAST konservativ vorgegangen werden. Durch Studien wurde dargelegt, dass bei einer Partialfunktion über 35-40 % und asymptomatischen Kindern eine konservative Therapie angezeigt ist. Eine regelmäßige Kontrolle durch die Nuklearmedizin alle drei bis sechs Monate und durch Sonographie alle vier Wochen sollte ermöglicht werden. Wenn diese drei Kriterien nicht erfüllt werden können, sollte eine Nierenbeckenplastik erwogen werden [18].

Eine asymptotische UAST wird operiert, wenn die Partialfunktion unter 40 % liegt, der Nachweis einer Obstruktion in der Szintigraphie vorliegt und wenn die Partialfunktion bei wiederholten Szintigrammen abnimmt [33].

Jede symptomatische UAST sollte einer operativen Korrektur zugeführt werden. Eine Nierenbeckenplastik wird durchgeführt bei einer Seitenfunktionsminderung von unter 40 %. Bei einer Partialfunktion von über 40 % oder einem Verlust der Funktion der betroffenen Seite um mehr als 10 % besteht nur bei Symptomen die Indikation zur Operation. Besteht eine Nierenfunktion unter 10 % und bessert sie sich auch im Zeitraum von drei bis sechs Monaten nicht, ist bei Auftreten von Symptomen die Nephrektomie indiziert [35].

Das Ziel der Nierenbeckenplastik liegt in der Erhaltung und Verbesserung der Nierenfunktion, genauso in der Verhinderung der Parenchymschädigung und Beseitigung von Symptomen [33].

5.3.3 Primärer obstruktiver Megaureter

Genauso wie bei einer UAST sollte auch bei einem POM primär konservativ vorgegangen werden **[18]**.

Ein primär nicht-refluxiver Megaureter mit normaler Partialfunktion bei Neugeborenen und Säuglingen wird konservativ behandelt, wenn alle drei bis sechs Monate Ultraschallkontrollen keine Zunahme der Dilatation zeigen, genauso wenn keine Zunahme der klinischen Symptomatik besteht und die Partialfunktion konstant bleibt **[33]**.

Hier besteht die Indikation zur operativen Intervention bei rezidivierenden Harnwegsinfekten, einer Funktionseinschränkung der betroffenen Niere unter 40 % oder einer im Rahmen der regelmäßigen sonographischen und nuklearmedizinischen Verlaufkontrollen nachgewiesenen Verschlechterung der Nierenfunktion um 10 % **[35]**.

5.3.4 Dilatation des Nierenbeckens

Bei asymptomatischen Neugeborenen oder Kindern mit pränatal diagnostizierter Nierenbeckenkelchsystemerweiterung gibt die Literatur kontroverse Meinungen zur Operation wieder. In einigen Kliniken fällt die Operationsentscheidung aufgrund eines vergrößerten Kelchsystems über einem beliebig gewählten Wert, einer Partialfunktion unter einem beliebig gewählten Wert, und Ergebnissen der Funktionsszintigraphie **[9]**. Derartige Schwellwerte zur OP-Indikation sind z.B. Nierenbeckenkelchsystemdilatation im a.-p. Durchmesser über 50 mm, eine Partialfunktion unter 30 % und eine Abflussstörung, wenn 20 Minuten p.i noch mehr als 50 % des Tracers im Kelchsystem verbleiben **[28]**.

Bei hydronephrotischen Nieren mit einer Funktion unter 10 % ist eine postoperative Verbesserung der Partialfunktion nach Nephrostomie gesichert, sodass keine Indikation zur Nephrektomie besteht **[1]**.

5.3.5 Ausblick

In der vorgestellten Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Szintigraphiedaten zur Methodenentwicklung. Der Einsatz einer Segmentierung von Nierenparenchym zur Bestimmung der Partialfunktion hydronephrotischer Nieren verspricht eine höhere Genauigkeit im Vergleich zur bisherigen Auswertetechnik.

Eine Überprüfung der Aussagekraft in Hinblick auf den klinischen Stellenwert steht allerdings noch aus. Hierfür wäre eine prospektive Studie zur Indikationsstellung für eine operative oder konservative Therapie bei verschiedenen Erkrankungen der Nieren erforderlich.

In unserer Studie wurden Patienten mit obstruktiver Abflussstörung unter Verwendung der Vektorquantisierung in ihrer Partialfunktion schlechter eingeschätzt als mit der bisherigen Auswertetechnik. Gerade bei Hydro-nephrosen müsste demnach ein Schwellwert zur Indikation für eine operative Intervention neu überdacht werden.

Zusammenfassend stellt die Vektorquantisierung von Bildzeitreihen eine vielversprechende Methode zur Segmentierung von Nierenparenchym und Nierenbeckenkelchsystem in der dynamischen Tc-99m-MAG3 Nieren-szintigraphie dar. Basierend auf dieser Segmentierung können Limitationen bei der Berechnung der Partialfunktion hydronephrotischer Nieren überwunden werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Aziz M., Hossain A., Banu T., Karim M., Islam N., Sultana H., Alam M., Hanif A., Khan A., In hydronephrosis less than 10 % kidney function is not an indication for nephrectomy in children, Eur. J. Pediatr. Surg. 2002; Oct: 12(5):304-7.
2. Bruch H., Trentz O., Chirurgie, München, Jena, 4. Auflage, 2001; Urban & Fischer Verlag, S. 1024f.
3. Büll U., Hör G., Klinische Nuklearmedizin, Weinheim, 2. Auflage, 1990; Edition Medizin VCH; S.208-212.
4. Büll U., Schicha H., Biersack H.-J., Knapp W., Reiners C., Schober O., Nuklearmedizin, Stuttgart, 1. Auflage, 1994; Georg Thieme Verlag; S.307-313.
5. Elser H., Leitfaden Nuklearmedizin, Darmstadt, 1. Auflage, 1999; Steinkopff Verlag; S.216-225.
6. Emrich D., Nuklearmedizin, Funktionsdiagnostik und Therapie, Stuttgart, New York, 2. Auflage, 1979; Georg Thieme Verlag; S. 340-347.
7. Fischer S., Brinkbäumer K., Untersuchungsanleitungen für die nuklearmedizinische Diagnostik bei Erwachsenen und Kindern, Berlin, Heidelberg, New York, 1. Auflage, 2001; Springer Verlag; S. 77-80.
8. Gordon I., Nuclear Medicine. In: Fotter R.: Pediatric Uroradiology, Medical Radiology, Diagnostic Imaging, S. 27-42, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1. Auflage, 2001.
9. Gordon I., Upper Urinary Tract Dilatation in Newborns and Infants. In: Fotter R.: Pediatric Uroradiology, Medical Radiology, Diagnostic

Imaging, S.161-176. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1. Auflage, 2001.

10. Gordon I., Piepsz A., Colarinha P., Hahn K., Fischer S., Porn U., Olivier P., Sixt R., Van Velzen J., Empfehlungen zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung. In: Nitz D., Hahn K., Der Nuklearmediziner. S. 279-309, Karl Demeter Verlag. Stuttgart, Nr.4 23/2000.
11. Graepel T., Burger M., Obermayer K., Phase transitions in stochastic self-organizing maps. *Physical Review E*. 1997; 56 (4): 3876-3890.
12. Greinacher I., Tröger J., Bildgebende urologische Diagnostik. In: Hohenfellner R., Thüroff J.W., Schulte-Wissermann H., Kinderurologie in Klinik und Praxis. S. 45-60. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986.
13. Gungor F., Anderson P., Gordon I., *Nucl. Med. Commun.* 2002, Effect of the size of regions of interest on the estimation of differential renal function in children with congenital hydronephrosis, 23(2):147-51.
14. Hackstein N., Bauer R., *Nuklearmedizin*, 1999, Bestimmung der renalen Clearance anhand der dynamischen Messung der ausgeschiedenen Aktivität, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, 38:43-8.
15. Hahn K., *Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik*. In: Hohenfellner R., Thüroff J.W., Schulte-Wissermann H., *Kinderurologie in Klinik und Praxis*, S.66-73. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986.
16. Hermann H.-J., *Nuklearmedizin*, München, Wien, Baltimore, 4. Auflage, 1998; Urban & Schwarzenberg Verlag; S. 219-239.
17. Hüsler J., Zimmermann H., *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 2. Auflage, Hans Huber Verlag, 1996, S. 103-114.

18. Jocham D., Miller K., Praxis der Urologie, Band I, Stuttgart, New York, 1994, Thieme Verlag, 1. Auflage, S. 368-399.
19. Lange O., Mustererkennung in neuronaler Architektur: Raumzeitliche Analyse funktioneller Kernspintomographiedatensätze des menschlichen Gehirns, Diplomarbeit, Technische Universität, München, 1999; S. 15-29.
20. Linde Y., Buzo A., Gray R., An algorithm for vector quantizer design, IEEE Transactions on Communications 28, 1980; S.84-95.
21. Lythgoe M., Gordon I., Khader Z., Smith T., Anderson P., Assessment of various parameters in the estimation of differential renal function using technetium-99m mercaptoacetyltriglycine, Eur. J. Nucl. Med. 1999; 26:155-162.
22. Meyer G., Altersabhängige Richtwerte der renalen Clearance mit Mercaptoacetyltriglycin (MAG3), Dissertationsarbeit, LMU München, 1997.
23. Milligan G., Cooper M., An examination of procedures for determining the number of clusters in a data set. Psychometrika 1985; 50 :159-179.
24. Moon D., Park Y., Jun N.-L., Lee S., Kim K., Kim J., Yoon C., Kang W., Lee H., J. Nucl. Med. 2003, Value of Supranormal Function and Renogram Patterns on 99m-Tc-Mercaptoacetyltriglycine Scintigraphy in Relation to the Extent of Hydronephrosis for Predicting Ureteropelvic Junction Obstruction in the Newborn. May;44(5):725-31.
25. Müller-Suur R., Radiopharmaceuticals: their intrarenal handling and localization. In: Murray I., Ell P., Nuclear Medicine in clinical diagno-

- sis and treatment. S.211-228., Churchill Livingstone, London, 2. Auflage, 1998.
26. Oei H.Y., Dynamic and static renal imaging. In. Murray I., Ell P., Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment. S. 229-245. Churchill Livingstone, London, 2. Auflage, 1998.
 27. Oh S., Moon D., Kang W., Park Y., Park T., Kim K., J. Urol. 2001, Supranormal differential renal function is real but may be pathological: assessment by 99m technetium mercaptoacetyltriglycine renal scan of congenital unilateral hydronephrosis. Jun;165(6 Pt 2):2300-4.
 28. O'Reilly P., Aurell M., Britton K., et al., 1996, Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. J. Nucl. Med. 37:1872-1876.
 29. Piepsz A., Tondeur M., Ham H., Relative Tc-99m MAG3 percentage renal uptake: reproducibility and accuracy, J. Nucl. Med. 1999; 40 :972-976.
 30. Prigent A., Cosgriff P., Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from the renogram: international consensus committee from the scientific committee of Radionuclides in Nephrourology, Semin. Nucl. Med. 1999; 21:146-159.
 31. Ramm B., Hofmann G., Biomathematik und medizinische Statistik, Stuttgart, 2. Auflage, Ferdinand Enke Verlag, 1982, S. 176-179.
 32. Saha G., Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Berlin, Heidelberg, New York, Fourth Edition, 1998; Springer Verlag; S. 269-280.

33. Schärer K., Mehls O., Pädiatrische Nephrologie, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio, 1. Auflage, 2002, Springer Verlag, S. 301-312.
34. Schuster W., Färber D., Kinderradiologie 1, Bildgebende Diagnostik, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage, 1996; Springer Verlag; S.57-76.
35. Sökeland J., Schulze H., Rübber H., Urologie, Stuttgart, New York, 12. Auflage, 2001; Georg Thieme Verlag; S.129-156.
36. Spitzer M., Geist im Netz, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2000, S.7.
37. Tausig A., Nuklearmedizin. In: Leinsinger G., Hahn K., Indikationen zur bildgebenden Diagnostik. S. 109-127. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1. Auflage, 2001.
38. Taylor A., J. Nucl. Med., Vol. 38, No.1, January 1997, Background Substraction in Technetium-99m-MAG3 Renography, S. 74-78.
39. Trevers S.T., Pediatric Nuclear Medicine, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Edition, 1995; Springer Verlag; S. 339-351.
40. Wismüller A., Mustererkennung in neuronaler Architektur: Phonemklassifikation in kontinuierlichem Sprachfluss, München, Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität, 1996.
41. Wismüller A., Lange O., Dersch D., Leinsinger G., Hahn K., Pütz B., Auer D., Cluster Analysis of Biomedical Image Time-Series. Int. J. Computer Vision 2002; 46(2): 103-128.
42. Wismüller A., Vietze F., Dersch D., Segmentation with Neural Networks. In: Bankman I., Frank J., Brody W., Zerhouni E.: Handbook of Medical Imaging. Johns Hopkins University. Academic Press. 2000.

43. Zell A., Simulation Neuronaler Netze, Oldenbourg, 1994; Addison Wesley;
44. Zöller G., Die Bedeutung nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren in der Kinderurologie. In: Nitz D., Hahn K., Der Nuklearmediziner. S. 249-255. Karl Demeter Verlag, Stuttgart, Nr.4 23/2000.
45. Zum Winkel K., Nuklearmedizin, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage, 1990; Springer Verlag; S. 311-327.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die freundliche Bereitstellung des Dissertationsthemas sowie für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin und am Institut für Radiologische Diagnostik durchzuführen, möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus Hahn sehr bedanken.

Bei Frau Dr. med. Gerda Leinsinger möchte ich mich für die engagierte Betreuung ganz besonders herzlich bedanken. Sie half mir stets mit Ideen und Hinweisen bei der Strukturierung und Verwirklichung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Dipl.-Phys. Axel Wismüller, aus dessen Überlegungen und Programmen zur Vektorquantisierung diese Arbeit hervorging, und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Pfluger für die interessierte Begleitung und die Zweitkorrektur.

Für die Bereitstellung der Patientendaten möchte ich auch den Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin und des Dr. von Haunerschen Kinderspitals Dank sagen.

Herrn Dipl.-Ing. Oliver Lange bin ich für seine ständig zuverlässige Hilfe bei der Bewältigung von zahlreichen technischen Problemen und für die motivierende Unterstützung äußerst dankbar. Die Auswerteprogramme entstanden im Rahmen seiner Dissertation am Institut für Klinische Radiologie.

Ferner gilt ein besonderer Dank meinem Mann Thorsten, ohne dessen großartiges Verständnis und hilfreiche Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Für die verständnisvolle Unterstützung sowohl während meines Studiums als auch bei dieser Arbeit bedanke ich mich herzlichst bei meinen Eltern Silvia und Hans Zetlmayer, sowie bei meiner Schwester Sabine.

München, den 22.12.2003

Claudia Krammer

8 Lebenslauf

Claudia Krammer, geb. Zetlmayer

Deisenhofener Weg 16

82008 Unterhaching

geb. 01.09.1976 in München

1983 – 1987	Besuch der Grundschule Neubiberg, Lkr. München
1987 – 1996	Besuch des Gymnasiums Neubiberg, Lkr. München
06/1996	Allgemeine Hochschulreife
1996 – 2003	Medizinstudium, LMU München
03/1999	Ärztliche Vorprüfung
03/2000	Erstes Staatsexamen
08/2001	Heirat
09/2002	Zweites Staatsexamen
10/2002-09/2003	Praktisches Jahr 1. Tertial: Innere Medizin, Städt. Krankenhaus München-Harlaching 2. Tertial: Gynäkologie und Geburtshilfe Städt. Krankenhaus München-Neuperlach 3. Tertial: Chirurgie Städt. Krankenhaus München-Harlaching
10/2003	Drittes Staatsexamen