

**Die klinische Relevanz  
der Nebenschilddrüsenzintigraphie  
bei der Therapie des Hyperparathyreoidismus**

Eine retrospektive Untersuchung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Ursula Maria Schürholz  
aus Olpe

2010

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Anger
2. Gutachter: Prof. Dr. H.-U. Schweikert

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.05.2010

Aus der Nuklearmedizinischen Klinik der Märkische Kliniken GmbH  
– Klinikum Lüdenscheid – (ehemals Krankenhäuser des Märkischen  
Kreises)

Chefarzt: Prof. Dr. K. Anger (ehemals)

## **Meinen Eltern**



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Allgemeines zur Nebenschilddrüse.....</b>	<b>13</b>
2.1. Anatomie.....	13
2.2. Physiologie.....	14
2.3. Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus .....	15
2.3.1. Primärer Hyperparathyreoidismus .....	16
2.3.2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus .....	16
2.3.3. Tertiärer Hyperparathyreoidismus .....	17
2.3.4. Malignomassoziierte Hypercalcämie .....	18
2.4. Pathomorphologie der Nebenschilddrüsen bei Hyperparathyreoidismus .....	18
2.4.1. Nebenschilddrüsenadenom.....	18
2.4.2. Nebenschilddrüsenkarzinom .....	19
2.4.3. Nebenschilddrüsenhyperplasie.....	20
2.4.3.1. Primäre Hauptzellhyperplasie .....	20
2.4.3.2. Sekundäre Nebenschilddrüsenhyperplasie.....	22
2.4.3.3. Nebenschilddrüsenmorphologie bei tertiärem Hyperparathyreoidismus .....	22
2.5. Diagnostik .....	23
2.5.1. Klinische Symptomatik .....	24
2.5.2. Laborbefunde .....	24
2.5.3. Röntgenbefunde .....	26
2.6. Therapie .....	27
2.6.1. Medikamentöse Therapie .....	27
2.6.2. Operative Therapie.....	30
2.6.2.1. Operationsindikationen .....	30
2.6.2.2. Operationsverfahren.....	35
2.6.3. Lokalisationsdiagnostik.....	36
2.6.3.1. Selektive Venenblutentnahme.....	36
2.6.3.2. Selektive Arteriographie .....	37
2.6.3.3. Nebenschilddrüsen-sonographie .....	38

2.6.3.4.	Szintigraphische Methoden.....	38
2.6.3.4.1.	Doppeltracer-Subtraktions-Szintigraphie mit Thallium-201-Chlorid und Technetium-99m- Pertechnetat .....	38
2.6.3.4.2.	Zwei-Phasen-Szintigraphie mit Technetium- 99m-MIBI.....	39
2.6.3.5.	Computertomographie .....	40
2.6.3.6.	Magnetresonanztomographie .....	41
<b>3.</b>	<b>Methodik und Patientengut .....</b>	<b>43</b>
3.1.	Fragestellung .....	43
3.2.	Methode der Nebenschilddrüsenszintigraphie .....	43
3.2.1.	Radiopharmaka.....	43
3.2.2.	Messgeräte.....	44
3.2.3.	Aufnahmetechnik .....	44
3.3.	Begleitende Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen- sonographie .....	45
3.4.	Radiologische Zusatzdiagnostik: CT/MRT .....	46
3.5.	Therapeutisches Vorgehen – Operation – Histologie .....	46
3.6.	Vorgehen bei der retrospektiven Auswertung .....	48
3.7.	Mathematische Auswertung.....	49
3.8.	Patientengut.....	51
3.8.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	52
3.8.2.	Indikationsverteilung und klinische Diagnose .....	54
3.8.3.	Bildgebende Verfahren – Anzahl der Untersuchungen.....	56
3.8.4.	Operative Therapie.....	57
3.8.4.1.	Operationsindikationen .....	58
3.8.4.2.	Operationsverfahren.....	62
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>64</b>
4.1.	Darstellung der Operationsergebnisse .....	64
4.2.	Ergebnisse der NSD-Szintigraphie .....	70
4.2.1.	Ergebnisvergleich Dual- und Zwei-Phasen-Szintigraphie bei operierten Patienten.....	72
4.2.2.	Qualitätskriterien der NSD-Szintigraphie bei operierten Patienten und klinischer Kontext .....	76
4.3.	Ergebnisse und Qualitätskriterien der Sonographie bei operierten Patienten.....	82

4.4.	Radiologische Zusatzdiagnostik mittels CT und MRT.....	83
	Qualitätskriterien von CT und MRT bei operierten Patienten.....	85
4.5.	Vergleich NSD-Szintigraphie und Röntgen-Zusatzuntersuchungen .....	87
4.5.1.	Untersuchungsergebnisse bei allen Patienten (bei denen Szintigraphie und CT oder MRT vorlagen) .....	87
4.5.2.	Untersuchungsergebnisse bei operierten Patienten (bei denen Szintigraphie und CT/MRT vorlagen) .....	88
4.6.	Kasuistiken.....	90
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>95</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>103</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>105</b>

## Abkürzungen

a. p.	anterior posterior
AP	Alkalische Phosphatase
BWS	Brustwirbelsäule
Ca	Calcium
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
EPK	Epithelkörperchen
et al.	et altera (und andere)
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
g	Gramm
HPT	Hyperparathyreoidismus
hyperpl.	hyperplastisch
iPTH	Parathormon intakt
i. R.	im Rahmen
i. S.	im Serum
i. U.	im Urin
i. v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
Li. OP	linker Oberpol
Li. UP	linker Unterpol
LWS	Lendenwirbelsäule
MBq	Mega Becquerel
MEN	multiple endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
mGy	milli Gray
MIBI	Tetrakis (2-methoxy-2-methylpropanisocyanid)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	milli Sievert
n	Anzahl
NSD	Nebenschilddrüse
o. B.	ohne Befund
OP	Operation
OP-Methode	Opertationsmethode
OP-Verfahren	Operationsverfahren
OP-Zeit	Operationszeit
paraneopl.	paraneoplastisch
PET	Positronenemissionstomographie
pg	Pikogramm
Ph	anorganisches Phosphat
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon

PTHrP	Parathormon related peptide
pVneg.	predictive value negative
pVpos.	predictive value positive
Re. OP	rechter Oberpol
Re. UP	rechter Unterpol
RN	richtig negativ
RP	richtig positiv
s/t	sekundär / tertiär
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
Tc	Technetium
tHPT	tertiärer Hyperparathyreoidismus
Tl	Thallium
U	Unit
V. a.	Verdacht auf

## 1. Einleitung

Der heute zu den häufigen Erkrankungen der endokrinen Drüsen zählende primäre Hyperparathyreoidismus wird in 80 % der Fälle durch ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom verursacht (60,72). Therapie der Wahl stellt die Parathyreoidektomie dar. Nahezu jeder Patient mit chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere im Stadium der Dialysepflichtigkeit, entwickelt einen sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus mit meist multiglandulärer Hyperplasie. Versagen symptomatische medikamentöse Maßnahmen, besteht die kurative Therapie wie beim primären Hyperparathyreoidismus in der operativen Resektion der proliferierten Epithelkörperchen. Der Erfolg der Operation hängt von der Erfahrung des Chirurgen ab, insbesondere seiner Fähigkeit, alles krankhaft veränderte Nebenschilddrüsenengewebe zu lokalisieren und sicher zu entfernen. Die Identifikation veränderter Glandulae parathyroideae kann vor allem in Anbetracht der Lagevariabilität und des möglichen Vorkommens ektooper Drüsen eine ausgedehnte bilaterale Exploration der Halsregion und des Mediastinums notwendig machen.

Um den Eingriff abzukürzen und damit das OP-Risiko für den Patienten zu minimieren, wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten unterschiedliche invasive und nicht invasive, überwiegend bildgebende Verfahren entwickelt, praeoperativ proliferierte Nebenschilddrüsen (NSD) zu lokalisieren. Die invasiven Darstellungsmöglichkeiten wie selektive Venenblutentnahme und Angiographie konnten zunehmend durch nicht invasive komplikationsärmere Methoden ersetzt werden. Dabei spielen heute vor allem die nuklearmedizinischen Techniken neben der Sonographie, der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie eine Rolle. Da in erfahrener chirurgischer Hand die Parathyreoidektomie bei Ersteingriffen und Vorliegen eines Solitäradenoms in 90 – 95 % erfolgreich ist, wurde bisher der routinemäßige Einsatz praeoperativer Lokalisationsverfahren zumindest beim primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) als nicht zwingend notwendig erachtet (16,58,68). Bestrebungen, die Narkosezeit mit dem Ziel eines geringeren Operationsrisikos vor allem für die oft multimorbiden Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) und Mehrdrüsenenerkrankungen zu verkürzen, haben die interdisziplinäre Diskussion um den Nutzen einer bildgebenden praeoperativen Diagnostik neu entfacht. Unter Nuklearmedizinern wurden in den letzten Jahren beträchtliche Anstrengungen unternommen, eine zuverlässige Methode zur Darstellung hyperaktiver NSD zu entwickeln.

Die ersten Versuche, NSD-Adenome szintigraphisch zu lokalisieren, erfolgten 1968 durch Garrow und Smith unter Verwendung von Se-75-Methionin (73). Seither wurde die NSD-Szintigraphie durch Verbesserung der Radiopharmaka und der Untersuchungsprotokolle erheblich weiterentwickelt. Sie erreicht inzwischen nach neueren Literaturangaben eine Sensitivität von 87 % bei der Aufdeckung solitärer Adenome und 62 % bei Mehrdrüsenerkrankungen (15,32,68).

Zu den sensitivsten, jedoch nicht breit verfügbaren Methoden gehören heute dreidimensionale Darstellungstechniken wie Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) und die Positronenemissionstomographie (PET) (6,14,60). Als modernstes nuklearmedizinisches Verfahren wird heute das transcutane intraoperative Mapping mittels eines handgeführten Gamma-Detektors klinisch erprobt (62,63).

Die parallel entwickelten bildgebenden Verfahren von der Sonographie über die Computertomographie bis zur Kernspintomographie konnten diesen Vorsprung bisher nicht einholen, da sie als vorwiegend morphologisch ausgerichtete Methoden die cervikalen Strukturen zwar besser auflösen, ihnen jedoch die funktionelle und metabolische Aussagekraft gegenüber der nuklearmedizinischen Diagnostik, vor allem bei der Spezifität, fehlt.

Die verbesserten Techniken geben Anlass, den klassischen kontroversen Meinungs-austausch zwischen Chirurgen und Nuklearmedizinern neu aufzugreifen, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Möglichkeit einer Beschränkung der Operation auf eine unilaterale Exploration nach entsprechender richtungweisender praeoperativer Diagnostik. Dabei ist das chirurgische Vorgehen sicherlich von der örtlichen Qualität der NSD-Szintigraphie abhängig.

Die vorgelegte Arbeit soll einen Beitrag zu dieser Diskussion leisten, indem sie retrospektiv die im Routinebetrieb eines Kreiskrankenhauses untersuchten Patienten aufarbeitet und die Qualitätskriterien Sensitivität und Spezifität für die szintigraphische Lokalisation hyperaktiver Nebenschilddrüsen bestimmt und soweit möglich mit der Wertigkeit der weiteren durchgeführten bildgebenden Verfahren vergleicht.

In der Nuklearmedizinischen Klinik der Märkische Kliniken GmbH – Klinikum Lüdenscheid – (ehemals Kreiskrankenhaus Lüdenscheid) werden seit 1979 NSD-Szintigraphien durchgeführt.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Untersuchungsergebnisse beziehen sich auf das Krankengut von November 1992 bis Februar 1998. Ziel der Arbeit ist es, eine Aussage zu treffen, inwieweit die praeoperative Lokalisationsdiagnostik mit anschliessender gezielter Operation für den Patienten gleichwertige Ergebnisse erzielt wie die primäre ausgedehnte bilaterale Exploration der Halsweichteile.

## **2. Allgemeines zur Nebenschilddrüse**

### **2.1. Anatomie**

Die Glandulae parathyreoideae sind vermutlich neuroektodermaler Herkunft. Ein kurzer Exkurs in die Embryologie ist notwendig, um die Variationsbreite der Drüsenlokalisierung zu verstehen.

Die oberen beiden der meist vier Epithelkörperchen entstehen aus der vierten, die beiden unteren entstehen zusammen mit dem Thymus aus der dritten Kiementasche. Eine fehlende Trennung der caudalen Drüsen vom Thymus und deren Wanderung nach caudal erklärt die unterschiedlichen Lokalisationsmöglichkeiten vom Kieferwinkel bis zum Pericard, insbesondere die häufige Versprengung ins obere Mediastinum.

Nach Akerström et al. (19) liegen etwa 60 % der caudalen NSD inferior, posterior oder lateral des unteren Schilddrüsenpols, bis zu 35 % können retrosternal im oberen Mediastinum im Bereich der Thymuszunge lokalisiert sein (96), 2 % im Bereich des caudalen Thymus, 0,2 % unterhalb des Thymus, 2,8 % finden sich oberhalb der Kreuzungsstelle von Arteria thyreoidea inferior und Nervus laryngeus recurrens. Eine Rarität stellen NSD im hinteren Mediastinum dar.

Interessanterweise liegt das caudale Drüsenpaar oft versprengt, dennoch bilateral symmetrisch angeordnet.

Die aus der dritten Kiementasche hervorgehenden oberen NSD zeigen eine konstantere Lage. Sie sind zumeist laterodorsal des oberen Schilddrüsenpols in einer Region 1 cm oberhalb der Kreuzungsstelle des Nervus laryngeus recurrens und der Arteria thyreoidea inferior lokalisiert. Normalerweise sind die Nebenschilddrüsen eingebettet in das Bindegewebe zwischen Dorsalseite der Schilddrüse und dem Pharynx, gelegentlich finden sich NSD innerhalb der Schilddrüsenkapsel, sehr selten auch innerhalb des Schilddrüsenparenchyms (0,2 %) (19).

Die Form der vier Glandulae parathyreoideae ist flach-oval bis bohnenförmig, gelegentlich gelappt. Sie sind 4 – 6 mm lang, 2 – 4 mm breit und 1 – 2 mm dick, wobei die caudalen Drüsen

etwas größer sein können als die apikalen. Das mittlere Drüsengewicht aller vier Organe beträgt beim männlichen Geschlecht  $120 + 3,5$  mg und beim weiblichen Geschlecht  $142 + 5,2$  mg.

Grimelius et al. (35) fanden ein mittleres Gewicht von 32 mg und maximales Gewicht von 59 mg pro Drüse. Die Mehrzahl der Pathologen bezeichnen Drüsengewichte von mehr als 40 mg als pathologisch (19).

Die meisten Gesunden (84 %) haben vier NSD. Akerström et al. (19) berichten über 13 %, die mehr als vier Drüsen besitzen und 3 % mit nur drei NSD.

Akzessorische Drüsen – definiert als Drüsen mit einem Gewicht von  $> 5$  mg – finden sich nach Stein et al. (90) bei 5 – 8 % der Individuen, werden in einer Anzahl von bis zu 11 beschrieben und sind vor allem in Nachbarschaft des Thymus lokalisiert.

Die über die Arteriae thyreoideae inferior und superior reich vaskularisierten Glandulae parathyroideae sind von einer Bindegewebskapsel umgeben. Jedes Epithelkörperchen besteht aus Epithelzellnestern und -strängen, wenig Fett- und Bindegewebe. In der Adoleszenz ist die Anzahl der Fettzellen sehr gering, im Alter steigt sie kontinuierlich an. Histologisch unterscheidet man Hauptzellen, Onkozyten und Übergangsonkozyten. Hauptzellen stellen den größten Anteil der Parenchymzellen dar, produzieren und sezernieren Parathormon, während die Funktion der Onkozyten und Übergangsonkozyten unklar ist.

## **2.2. Physiologie**

Parathormon (PTH), das Sekretionsprodukt der NSD, konnte erstmals von Berson und Yalow 1963 mittels eines Radioimmunoassays nachgewiesen werden (73).

PTH ist ein aus 84 Aminosäuren aufgebautes Polypeptid, welches zum größten Teil in den Ribosomen der Hauptzellen, zu einem geringen Teil auch in Onkozyten über Prae-Pro-PTH und Prae-PTH synthetisiert wird. Nach Konversion vor allem in der Leber, kommt PTH im Serum in drei Formen vor: intaktes PTH, C-terminales Fragment mit der Aminosäuresequenz 35 – 84 und N-terminales Fragment mit der Aminosäuresequenz 1 – 34. Letzteres ist biologisch aktiv. Die

Hormonsynthese wird durch die Calciumkonzentration im Plasma gesteuert, wobei zwischen Calcium und PTH physiologischerweise eine negative feedback-Regulation besteht. Calcium steuert die Aufnahme der zur Hormonsynthese nötigen Aminosäuren in die Parenchymzellen. Über die Stimulation der Adenylatcyclase in Nieren und Knochen erfolgt die Parathormonwirkung:

- Calciummobilisierung aus dem Knochen durch Freisetzung von Faktoren aus Stromazellen und Osteoblasten, die reife Osteoklasten direkt aktivieren als auch die Proliferation und Differenzierung von Osteoklastenvorläufern fördern. Physiologische PTH-Konzentrationen induzieren die osteoblastäre Synthese der anabol wirkenden „Insulin-like growth factors“ (IGFs). Hohe PTH-Konzentrationen hemmen dagegen diese Syntheseleistung und wirken über die Sekretion von Prostaglandinen stimulierend auf Osteoklasten (49).
- Verstärkte tubuläre Calciumreabsorption in der Niere und Verstärkung der Phosphat-Clearance (42).

Durch den sinkenden Phosphatspiegel wird die renale 1-alpha-Hydroxylase stimuliert mit vermehrter Synthese von 1, 25 (OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> (Calcitriol), wodurch die enterale Calcium- und Phosphat-Resorption gefördert wird. In der Niere verstärkt Calcitriol die Reabsorption von Phosphat, die Synthese von PTH wird behindert. Das dritte, die Calciumhomöostase mitbestimmende Peptid ist das aus den C-Zellen der Schilddrüse stammende Calcitonin. Es senkt den Calciumspiegel durch Hemmung der Osteoklastenaktivität und Verstärkung der Calcium-Clearance in der Niere.

### **2.3. Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus**

Hyperparathyreoidismus ist eine metabolische Störung, die durch eine pathologisch gesteigerte Produktion von Parathormon charakterisiert ist. In Abhängigkeit von der Ursache kann dabei das Serum-Calcium erniedrigt, normal oder erhöht sein. Man unterscheidet den primären, den sekundären und den tertiären Hyperparathyreoidismus.

### 2.3.1. Primärer Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist definiert als eine gesteigerte autonome Parathormonproduktion, ausgelöst durch ein Adenom, ein Carcinom oder eine Hyperplasie (solitäres Adenom 80 %, multiple Adenome 3 – 5 %, Carcinom 2 – 3 %, Hyperplasie Rest) (19).

Das typische Bild des primären Hyperparathyreoidismus ist charakterisiert durch eine Hypercalcämie und Hypophosphatämie. Calcium und Phosphat im Urin sind erhöht. Die jährliche Inzidenz hat in den letzten drei Jahrzehnten erheblich zugenommen und beträgt 25 – 30 Fälle pro 100.000 Einwohnern pro Jahr und gehört damit zu den häufigen Erkrankungen der endokrinen Drüsen (3). Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die Erkrankung manifestiert sich vornehmlich im mittleren Erwachsenenalter an Knochen, Niere und Gastrointestinaltrakt. Die Skelettveränderungen (50 %) reichen von diffuser Osteopenie über subperiostale Resorptionslakunen und Akroosteolysen bis zum Auftreten großer osteolytischer Herde, den sogenannten braunen Tumoren der Osteodystrophia cystica generalisata von Recklinghausen. Diese Veränderungen treten heute zahlenmäßig hinter der diffusen Osteopenie zurück. Wirbelsäulen- und Gliederschmerzen sind Symptome einer Skelettbeteiligung, laborchemisch sind die alkalische Phosphatase und die Hydroxyprolin-Ausscheidung im Urin erhöht. Organmanifestationen an den Nieren (40 – 50 %) äußern sich in rezidivierender Nephrolithiasis, Sekundärschäden am harnableitenden System und im Extremfall Entwicklung einer Niereninsuffizienz. Gastrointestinale Symptome können unspezifisch sein. In 10 % der Fälle treten Ulcera ventriculi/duodeni oder eine Pankreatitis auf (42). Mögliche psychische Veränderungen sind Leistungseinbrüche, Müdigkeit, Gedächtnisstörungen oder depressive Verstimmungen. Elementare Triebe wie Flüssigkeits- und Nahrungsbedürfnis können gestört sein.

### 2.3.2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus

**Definition:** Regulativ induzierte PTH-Mehrproduktion, ausgelöst durch eine Störung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsel mit der Folge eines adaptiven Drüsenwachstums, wobei eine oder mehrere Nebenschilddrüsen betroffen sein können.

Ursachen für diese Störung können sein:

- chronische Niereninsuffizienz mit Hypocalcämie und Hyperphosphatämie
- ungenügende Zufuhr von Calcium oder Vitamin D mit der Nahrung
- Malabsorptionssyndrome
- selten Vitamin D-Resistenz
- selten schwere Hypermagnesiämie
- Pseudohypoparathyreoidismus, worunter man einen PTH-Rezeptor-Defekt versteht, der die Hormonwirkung bei regelhafter Hormonsekretion nicht vermittelt. Es besteht eine Resistenz gegenüber der PTH-Wirkung mit funktionellem Hypoparathyreoidismus begleitet von Hypocalcämie und Hypophosphatämie in Anwesenheit erhöhter PTH-Serumkonzentrationen.

### **2.3.3. Tertiärer Hyperparathyreoidismus**

**Definition:** Über die pathophysiologischen Hintergründe der Entstehung des tertiären Hyperparathyreoidismus herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Die gängige Meinung definiert den tertiären Hyperparathyreoidismus als Entwicklung einer autonomen PTH-Hypersekretion nach langfristiger Stimulation der Nebenschilddrüsen bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus.

Andere Autoren (42) machen für das Auftreten einer Hypercalcämie bei Patienten mit langjährig bestehendem sekundärem Hyperparathyreoidismus nicht eine neu aufgetretene Autonomie verantwortlich. Sie sprechen von einem vorliegenden Missverhältnis zwischen PTH-Sekretion und -Bedarf, z.B. wenn nach Nierentransplantation der PTH-Bedarf so niedrig ist, dass selbst die Basalsekretion der im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus proliferierten EPK zu hoch ist, und sich eine Hypercalcämie entwickelt. Die Antwort der NSD-Zellen auf den Serum-Calcium-Spiegel verschiebt sich im Verlauf von normalen zu erhöhten Werten.

Der tertiäre Hyperparathyreoidismus entspricht in seinem klinischen Bild weitgehend dem primären.

#### **2.3.4. Malignomassoziierte Hypercalcämie**

Das für dieses Syndrom verantwortliche Eiweiß ist das sogenannte PTH related peptide (PTHrP), welches als ursächlicher Faktor für die malignomvermittelte Hypercalcämie gilt (3). Am N-terminalen Ende besitzt dieses Peptid eine weitgehende Homologie mit dem genuinen PTH und kann daher mit dem Hormonrezeptor interagieren. Daher sprach man früher auch von „Pseudohyperparathyreoidismus“. Häufig mit einer über PTHrP-Produktion induzierten Hypercalcämie assoziierte Tumoren sind:

- Plattenepithelcarcinome des oberen und unteren Respirationstraktes
- Plattenepithelcarcinome von Vulva, Vagina und Cervix
- Nierenzellcarcinom
- selten Harnblasencarcinome.

Daneben wurde PTHrP in laktierenden Brustdrüsen, in Placentae und Nebenschilddrüsen nachgewiesen (19).

### **2.4. Pathomorphologie der Nebenschilddrüsen bei Hyperparathyreoidismus**

#### **2.4.1. Nebenschilddrüsenadenom**

**Definition:** Benigne NSD-Neoplasie, ausgehend von den Hauptzellen, den Onkozyten, Übergangsonkozyten oder einem Gemisch dieser Zellen.

Das typische Adenom ist abgekapselt, bezieht nur eine Drüse ein und stellt in 80 % die Ursache eines primären Hyperparathyreoidismus dar. Multiple NSD-Adenome liegen nach Ergebnissen

von Krause und Hedinger (50) bei 5 % der Patienten mit tertiärem Hyperparathyreoidismus vor. Haselton und Ali (39) fanden in dem von ihnen untersuchten Krankengut (10 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und tertiärem Hyperparathyreoidismus) in über 50 % multiple Adenome. 90 % aller Adenome betreffen das obere und untere Drüsenpaar, wobei das untere häufiger verändert ist als das obere. Die restlichen 10 % finden sich ektop, vor allem im Mediastinum (99). Gelegentlich kommen Adenome im Rahmen multipel endokriner Neoplasien (MEN) vor. Der Erkrankungsgipfel liegt in der vierten Lebensdekade, Frauen sind 3x häufiger betroffen als Männer. Mikroadenome können weniger als 6 mm groß sein (58). Castelman et al. fanden am Massachusetts General Hospital (13) bei ausgeprägtem Knochenbefall mittlere Adenomgewichte von 10 g, bei Patienten ohne Skelettmanifestation ein durchschnittliches Adenomgewicht von 1,3 g. Weitere Untersuchungen am Massachusetts General Hospital (13) ließen eine Korrelation von Adenomgröße (0,5 – 10 g) und Serumcalcium-Spiegel, PTH-Spiegel und Ausmaß des Knochenbefalls erkennen.

Adenome sind reichlich vaskularisierte Tumore, oft zystisch degeneriert und zeigen nur spärlich Stroma und fast keine Fettzellen. Typischerweise findet sich ein Randsaum von normalem oder supprimiertem NSD-Gewebe. Fehlt dieser, ist eine Abgrenzung zur Hyperplasie kaum möglich. Adenomassoziierte NSD enthalten mehr Fettzellen als üblich, sind aber im übrigen nicht von Drüsen normocalcämischer Patienten zu unterscheiden.

#### **2.4.2. Nebenschilddrüsenkarzinom**

**Definition:** Maligner, von den Parenchymzellen der Nebenschilddrüse ausgehender Tumor.

Das mittlere Patientenalter beträgt 45 Jahre, wobei Frauen und Männer gleich häufig betroffen sind. Das selten vorkommende NSD-Carcinom macht 0,5 – 2 % der Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus aus (19). Charakteristisch sind ein langsames Tumorwachstum und eine späte Metastasierung in die regionären Lymphknoten, wobei 35 % aller Carcinome metastasieren. Der Tumor ist häufig mit der Umgebung verwachsen, so dass es Aufgabe des Chirurgen ist, die primäre Verdachtsdiagnose zu stellen und eine en-bloc-Resektion vorzunehmen. Die mikroskopische Diagnosestellung ist schwer. Das histologische Bild variiert von adenomähnlichen bis ana-

plastischen und invasiv wachsenden Varianten (1). Carcinomkriterien sind verstärkte Mitoseaktivität, invasives Wachstum in die Organkapsel und die Blutgefäße sowie eine Kapselverdickung mit Ausbildung ins Parenchym ziehender fibrotischer Stränge.

### **2.4.3. Nebenschilddrüsenhyperplasie**

#### **2.4.3.1. Primäre Hauptzellhyperplasie**

**Definition:** Absoluter Anstieg der Nebenschilddrüsenparenchymzellmasse resultierend aus der Proliferation von Hauptzellen, Onkozyten und Übergangsonkozyten einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen in Abwesenheit eines bekannten Stimulus für die PTH-Hypersekretion.

Der dominierende Zelltyp ist dabei die Hauptzelle. Da die proliferierten Parenchymzellen häufig knotig angeordnet sind, spricht man auch von nodulärer Hyperplasie. Es gibt Hinweise darauf, dass die Hauptzellhyperplasie einem Adenom vorausgeht (2,30). Die primäre Hauptzellhyperplasie liegt 15 % der Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus zugrunde; der Stimulus ist dabei unbekannt. Signifikante Unterschiede zum klinischen Erscheinungsbild der Nebenschilddrüsenadenome bestehen nicht.

Die primäre Hauptzellhyperplasie kann als genetische Störung familiär gehäuft mit und ohne sonstige Endokrinopathien auftreten. 20 % der betroffenen Patienten leiden an einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN).

MEN I (Wermer-Syndrom) umfaßt Tumoren oder Hyperplasien der Nebenschilddrüse, der Pankreasinselzellen und des Hypophysenvorderlappens.

MEN IIA (Sippel-Syndrom) ist charakterisiert durch das parallele Auftreten einer Nebenschilddrüsenhyperplasie, eines medullären Schilddrüsenkarzinoms und eines Phaeochromozytoms.

MEN IIB umfaßt ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, ein Phaeochromozytom sowie orale, oculäre und gastrointestinale Mukosafibrome oder –neurofibrome; typisch ist das Fehlen eines Nebenschilddrüsenbefalls. Selten treten Mischtypen auf.

Die Nebenschilddrüsen sind am häufigsten beim Typ I betroffen. Histologisch handelt es sich dabei in den meisten Fällen um eine Hyperplasie und nur gelegentlich kommen Adenome oder Carcinome vor.

Akerström et al. (2) berichten, daß in mehr als 2/3 der Fälle der Patienten mit primärer Hauptzellhyperplasie sich zwei vergrößerte Nebenschilddrüsen zeigen; ähnliche Zahlen stammen aus dem Massachusetts General Hospital (13).

In den gleichen Studien betrug das Gesamtgewicht aller Drüsen bei 54 % weniger als 1 g, bei 28 % 1 – 5 g, nur 18 % zeigten ein Gesamtgewicht von 5 – 10 g. Höhere Gesamtgewichte als 10 g kamen nicht vor. Straus et al. (93) beschreiben mittlere Gewichte zwischen 100 und 200 mg pro hyperplastischer Drüse.

Histologisch unterscheidet man zwischen diffuser und nodulärer Hyperplasie entsprechend der Verteilung der Zellmasse. Es ist oft unmöglich, milde Formen einer diffusen Hyperplasie, die einen hyperplastischen Gewebeknoten umgeben, von einem normalen Randsaum in Nachbarschaft eines Adenoms zu unterscheiden. Die mitotische Zellaktivität ist leicht gesteigert, jedoch deutlich weniger ausgeprägt als in Carcinomgewebe. Zysten stellen sich selten dar.

Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Adenomen ist wie bereits erwähnt oft sehr schwer und umfaßt die Makroanatomie, die der Chirurg vermitteln muss. Dabei betreffen Adenome zum größten Teil eine Drüse, Hyperplasien in den meisten Fällen mindestens zwei Drüsen. Histologisch spricht das Vorhandensein eines normalen Parenchymzellrandsaumes für das Vorliegen eines Adenoms. Beim nodulären Hyperplasietyt können sogenannte Pseudorims (Pseudorandsäume) auftreten, die aus komprimiertem, milde hyperplastischen Parenchym bestehen. Dann erlaubt oft nur der weniger stark reduzierte Fettanteil eine Abgrenzung gegenüber einer adenomatös veränderten Drüse.

Erhöhter Fettzellgehalt einer begleitend biopsierten, normal großen Nebenschilddrüse weist auf eine Suppression dieser Drüse hin und legt das Vorliegen eines Adenoms in dem vergrößerten Organ nahe.

#### **2.4.3.2. Sekundäre Nebenschilddrüsenhyperplasie**

**Definition:** Adaptives Wachstum von Nebenschilddrüsenparenchymmasse, resultierend aus einer Proliferation von Hauptzellen, Onkozyten und Übergangsonkozyten in mehreren Drüsen in Anwesenheit eines bekannten Stimulus für die PTH-Hypersekretion.

Auslösende Stimuli wurden bereits oben unter dem Kapitel „Pathophysiologie“ beschrieben. Die klinische Symptomatik der Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus betrifft vor allem das Skelettsystem. Niereninsuffiziente Patienten bieten zudem häufig periartikuläre Ossifikationen, Weichteilverkalkungen und Kalkablagerungen in der Media des arteriellen Gefäßsystems. Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus zeigen eine einheitlichere Drüsengröße als Patienten mit primärer Hauptzellhyperplasie (19).

Frühe Stadien des sekundären Hyperparathyreoidismus zeigen eine diffuse Vermehrung von Hauptzellen und eine Abnahme der Fettzellen. Fortgeschrittene Stadien bieten knotige Zellformationen, wobei die typische Zelle die vakuolisierte Hauptzelle darstellt. Daneben sind Onkozyten und Übergangsonkozyten in ihrer Zahl leicht vermehrt.

Die überwiegende Anzahl der Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus bieten eine multiglanduläre Nebenschilddrüsenhyperplasie. Uneinheitlichkeit besteht über den Prozentsatz der Patienten mit zugrundeliegenden multiplen Adenomen.

#### **2.4.3.3. Nebenschilddrüsenmorphologie bei tertiärem Hyperparathyreoidismus**

Die Definition und der vermutete Mechanismus der Entwicklung eines tertiären Hyperparathyreoidismus wurden bereits oben unter Punkt 2.3.3. erwähnt.

Es besteht noch große Uneinheitlichkeit über die zugrundeliegenden Nebenschilddrüsenveränderungen. Einige Pathologen machen hyperplastische Drüsen, andere NSD-Adenome verantwortlich. Hasleton und Ali (39) berichten, dass über 50 % der von ihnen untersuchten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und tertiärem Hyperparathyreoidismus (6/10) multiple Adenome zeigten. Krause und Hedinger (50) untersuchten die Drüsenmorphologie von 128 resezierten Drüsen bei Patienten mit tertiärem Hyperparathyreoidismus. Dabei zeigten nur 5 % der Patienten Adenome; in 85 % der Fälle lagen Hyperplasien (44 % diffus und 56 % nodulär) vor. Die Einzelgewichte der Drüsen mit diffuser Hyperplasie lagen um  $0,7 \pm 0,4$  g, die der Drüsen mit nodulärer Hyperplasie um  $1,4 \pm 0,7$  g. Drüsen mit diffuser Hyperplasie bieten generell eine symmetrische, Drüsen mit nodulärer Hyperplasie eine asymmetrische Vergrößerung. In beiden Fällen ist die Hauptzelle der dominierende Zelltyp. Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus bieten in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine diffuse Hauptzellproliferation. Onkozyten kommen in diesen Fällen weniger gehäuft vor.

Anhand dieser ausführlichen Darstellung der differentialdiagnostischen Überlegungen wird deutlich, dass auch heute noch eine beträchtliche Uneinheitlichkeit über die ätiologische und histologische Klassifizierung der Nebenschilddrüsenveränderungen besteht. Diese Ungewißheit hat zu Unstimmigkeiten bezüglich der operativen Behandlung geführt, insbesondere darüber, wieviel Nebenschilddrüsengewebe im Einzelfall entfernt werden muss, um den Hyperparathyreoidismus zu heilen und eine euparathyreoide Stoffwechsellage herbeizuführen.

## **2.5. Diagnostik**

Erhöhte Serum-Calcium-Bestimmungen im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen sind heute häufig ein erster Hinweis auf einen Hyperparathyreoidismus (2). 90 % aller Fälle von Hypercalcämie werden durch einen primären Hyperparathyreoidismus oder maligne Tumoren hervorgerufen (72). Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus sind folgende, die Diagnostik betreffende Fragen zu klären:

1. Leidet der Patient tatsächlich an einem Hyperparathyreoidismus?
2. Welche Ursache liegt dem Hyperparathyreoidismus zugrunde?  
Handelt es sich um einen primären, sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus?
3. Welches Stadium der Erkrankung, d. h. welche Organmanifestationen liegen vor?
4. Welche Lokalisationsmöglichkeiten bei klinisch und laborchemisch gesichertem Hyperparathyreoidismus stehen zur Verfügung?

### **Zu Frage 1:**

Die Diagnose eines Hyperparathyreoidismus wird aufgrund von anamnestischen Angaben, spezifischer klinischer Symptomatik und insbesondere typischen Laborveränderungen gestellt.

#### **2.5.1. Klinische Symptomatik**

Die Krankheitsmanifestationen an Nieren, Skelettsystem und Gastrointestinaltrakt wurden bereits oben unter Punkt 2.3.1. beschrieben.

Von der klassischen Symptomentrias „Stein-, Bein-, Magenpein“ spielen heute beim pHPT die Nephrolithiasis und beim sHPT die Osteopathie die dominierende Rolle. Neuromuskuläre und psychiatrische Symptome kommen selten vor.

#### **2.5.2. Laborbefunde**

Typische Laborveränderungen sind:

- Hypercalcämie
- Hypercalciurie

- Hypophosphatämie
- Hyperphosphaturie
- Chlorid/Phosphat-Quotient  $> 40$
- Erhöhung der alkalischen Phosphatase i. S.
- Erhöhung des cAMP i. U.
- Erhöhung des Hydroxyprolin i. U.
- Erhöhung des PTH intakt i. S.

Hypercalcämien im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen sind heute häufig ein erster Hinweis auf einen Hyperparathyreoidismus (60). Wiederholte Bestimmungen des Serumcalciums und des PTH intakt sind für die Diagnose am wichtigsten. Vitamin D-Mangel und Niereninsuffizienz können eine Hypercalcämie maskieren. Das Serum-Phosphat zeigt sich in 70 % erniedrigt, sofern keine Begleiterkrankungen wie z. B. Niereninsuffizienz vorliegen (3). Alle übrigen Laborparameter besitzen eine untergeordnete Trefferquote. Auch die Bestimmung des ionisierten Calciums – direkt oder mittels Nomogramm bei Kenntnis des Serum-Eiweiß-Verhältnisses – erhöht die diagnostische Trefferquote nicht. Die Calcium/Phosphat-Bilanzierung im Urin ist wegen der Notwendigkeit einer standardisierten Diät problematisch und entbehrlich. Immunoassays für das intakte PTH benutzen zwei Antikörper, die das Peptid vom N- und C-terminalen Ende her erkennen. Diese Methodik stellt einen erheblichen Fortschritt in der Diagnostik dar.

**Zu Frage 2:**

Ist laborchemisch eine Überfunktion der NSD mit vermehrter Parathormonproduktion gesichert, muss geklärt werden, ob ein primärer, ein sekundärer oder ein tertiärer Hyperparathyreoidismus vorliegt. Lässt sich eine nicht parathyreogene Erkrankung, die über ein Absinken des Serumcalciums sekundär die NSD zu einer Mehrproduktion von PTH anregen, ausschließen, so ist von einem primären Hyperparathyreoidismus auszugehen. Der tertiäre Hyperparathyreoidismus wird

von den meisten Autoren (3,15) als autonome PTH-Mehrproduktion mit konsekutiver Hypercalcämie bei Patienten mit vorausgegangenem sekundären Hyperparathyreoidismus definiert.

**Zu Frage 3:**

Das klinische Bild des Hyperparathyreoidismus wird geprägt von Ausmaß und Dauer der Hypercalcämie. Die fortgeschrittene Erkrankung manifestiert sich vor allem an den Nieren und am Skelettsystem. Der Nachweis einer Nephrolithiasis oder Nephrocalcinose erfolgt mittels bildgebender Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie oder Urographie. Folgende Röntgenuntersuchungen können Spätmanifestationen im Bereich des Skelettsystems aufdecken.

**2.5.3. Röntgenbefunde**

Die diffuse Osteopenie läßt sich in 40 % der Fälle auf Röntgenaufnahmen der Hände in Mammographietechnik, in 20 % auf Wirbelsäulenaufnahmen erkennen. Röntgenaufnahmen der Akren zeigen in ausgeprägten Fällen subperiostale Resorptionslakunen und Akroosteolysen. Kleine ausgestanzte Läsionen können ein sogenanntes Pfeffer- und Salz-Bild des Schädels hervorrufen. Ausgeprägte Osteolysen im Sinne von braunen Tumoren sieht man heute nur selten. Häufigstes Zeichen ist eine diffuse Osteopenie, wobei Knochendichteanalysen mit Densitometrie unspezifische Befunde liefern. Die Skelettszintigraphie kann osteolytische Herde aufdecken und das Bild eines erhöhten Knochenstoffwechsels zeigen. Es gibt keine pathognomonischen Kriterien, um eindeutig die Nebenschilddrüsenabhängige Osteopenie von einer Osteoporose anderer Ätiologie zu unterscheiden.

**Zu Frage 4:**

Ist ein Hyperparathyreoidismus gesichert und eine kausale Therapie im Sinne eines operativen Eingriffs geplant, ist zu klären, inwieweit praeoperative lokalisationsdiagnostische Maßnahmen durchzuführen sind. Da die Lokalisationsdiagnostik proliferierter EPK erst bei einer vorgesehenen Parathyreoidektomie eine Rolle spielt, werden die verschiedenen Untersuchungsmethoden unter Punkt 2.6. „Therapie“ beschrieben.

## **2.6. Therapie**

Grundsätzlich unterscheidet man die symptomatische medikamentös konservative Therapie von der kausalen operativen Therapie. Als ebenfalls kausale Behandlungsmaßnahme gilt die interventionell radiologische Behandlung im Sinne der Transkatheterrausschaltung vergrößerter Epithelkörperchen. Auf diese komplikationsreiche Therapie wird unten unter Punkt 2.6.3.2. „Selektive Arteriographie“ eingegangen.

### **2.6.1. Medikamentöse Therapie**

Um den richtigen Zeitpunkt einer operativen Therapie des Hyperparathyreoidismus zu erfassen, müssen umfangreiche Kenntnisse über die möglichen medikamentösen Maßnahmen und insbesondere beim sekundären renalen Hyperparathyreoidismus über die pathophysiologischen Hintergründe des gestörten Calcium-Phosphat-Haushaltes vorliegen. Daher werden hier ausführlich die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten dargestellt.

Bei der Behandlung des primären HPT muss zwischen der asymptomatischen und der symptomatischen Krankheitsform unterschieden werden.

Das National Institute of Health hielt 1991 eine Konsensuskonferenz zur Therapie des asymptomatischen primären Hyperparathyreoidismus ab (17). Dieses Krankheitsbild wurde definiert als ein dokumentierter pHPT, der ohne klinische Zeichen oder Symptome, die üblicherweise mit dieser Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden können, abläuft. Noch fehlen ausreichende Studien, die anhand spezifischer Symptome oder konkreter laborchemischer Absolutwerte diejenigen Patienten identifizieren, die im Verlauf der Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit Komplikationen entwickeln. Es muss insbesondere anhand des klinischen Gesamtbildes im Einzelfall entschieden werden, welcher Patient unter engmaschigem Monitoring von Klinik und Laborparametern konservativ behandelt werden kann. Das Vorliegen folgender Kriterien erlaubt eine medikamentöse Therapie beim asymptomatischen pHPT (17):

- „mild“ erhöhtes Serum-Calcium
- normale Nierenfunktion
- normale Knochenmasse
- Fehlen einer vorangegangenen lebensbedrohlichen hypercalcämischen Krise

Hat man sich zum konservativen Vorgehen entschlossen, ist ein gewissenhaftes Langzeitmonitoring notwendig, um eine Verschlechterung der Hypercalcämie, der Knochenmasse, der Nierenfunktion oder das Auftreten von Nierenkonkrementen zu erfassen. Halbjährlich sind folgende Parameter zu bestimmen:

- Blutdruck
- Serum-Calcium
- Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance

Weitere Empfehlungen umfassen:

- Abdomenübersichtsaufnahme einmal jährlich
- Calciumausscheidung im 24 h-Urin
- Wiederholung der Knochendichte-Messung nach ein bis zwei Jahren

Die milde Hypercalcämie kann in den meisten Fällen durch Hydratation ausreichend behandelt werden. Dehydratation und Immobilisation müssen vermieden werden, zur Dehydratation führende Erkrankungen müssen sofort behandelt werden. Vorsichtiger Einsatz von Diuretika und eine optimale Blutdruckeinstellung sind zu beachten. Nicht indiziert sind Medikamente wie Bisphosphonate, Calcitonin, Phosphate oder Mitomycin.

Der symptomatische pHPT wird in der Regel operativ behandelt (39). Sollten schwerwiegende Begleiterkrankungen eine Operation nicht erlauben, sind die orale Gabe von Phosphaten und der Einsatz von Bisphosphonaten möglich. Die schwere symptomatische Hypercalcämie im Sinne

einer hypercalcämischen Krise erfordert rasche calciumsenkende Maßnahmen. Diese umfassen die forcierte Diurese mit physiologischer Kochsalzlösung und Furosemidgabe, zur Hemmung der Osteoklastenaktivität werden Bisphosphonate appliziert. Alternativ kann Calcitonin eingesetzt werden.

Der enteral bedingte sHPT erfordert die Behandlung der Grunderkrankung. Ernährungsbedingter Calcium- und Vitaminmangel kann durch eine gezielte Umstellung der Ernährung und durch orale Calcium- und Vitamin D-Substitution ausgeglichen werden.

Die medikamentöse Therapie des renalen sHPT muss frühzeitig bereits im Prädialysestadium beginnen. Dabei gilt es, nicht nur die renale Osteopathie, sondern auch die kardiovaskulären negativen Effekte des veränderten Calcium-Phosphat-Haushaltes bei Urämikern günstig zu beeinflussen. Rostand und Drüeke konnten in aktuellen Studien aus dem Jahre 1999 (77) den negativen Einfluss eines erhöhten Calcium-Phosphat-Produktes über  $72 \text{ (mg/dl)}^2$  und erhöhter Serum-Phosphat-Spiegel ( $> 6,5 \text{ mg/dl}$ ) auf die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen (Atherosklerose, Myokard- und Klappencalcifikationen) belegen.

Zur konservativen Therapie des renal bedingten sHPT gehört die Reduktion des erhöhten Phosphatspiegels. Dazu muss dauerhaft eine phosphatarme Diät eingehalten werden. Da auch bei guter Compliance des Patienten die Einhaltung der erforderlichen Diät nur eingeschränkt möglich ist, ist die Gabe oraler Phosphatbinder zu den Mahlzeiten notwendig. Wegen drohender Aluminiumablagerungen sollten heute möglichst nur noch Ca- bzw. Mg-haltige Salze verordnet werden. Fournier et al. (29) warnen in ihrer Studie über die adyname Knochenkrankung bei urämischen Patienten auch vor einer niedrig dosierten Gabe aluminiumhaltiger Phosphatbinder. Calciumsalze haben den Vorteil, gleichzeitig die Hypocalcämie des niereninsuffizienten Patienten auszugleichen. Steht bei fortgeschrittenem sHPT zusätzlich eine Hypercalcämie im Vordergrund, werden neuerdings kationenfreie Polymere (calcium- und aluminiumfreie, nicht resorbierbare Phosphatbinder) eingesetzt (21,85). Die Anwendung aktiver Vit D<sub>3</sub>-Metabolite zur Substitution des 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Mangels und zur Suppression des renalen sHPT lässt sich aus den pathophysiologischen Zusammenhängen unschwer ableiten. Von vielen Nephrologen wird bei Versagen der oralen Vitamin D-Gabe eine intravenöse Stoßtherapie propagiert (31,54,75). Hammer Schmidt et al. (37) konnten nachweisen, dass orale Gaben von Alphacalcidol den PTH-Spiegel

vergleichbar senken wie Calcitriol, jedoch weniger häufig zur Hypercalcämie und Hyperphosphatämie führen. Die therapeutische Sicherheit wird durch i. v. Gabe von Alphacalcidol nochmals gesteigert. Sollte sich dennoch eine Hypercalcämie entwickeln oder sich unter calciumhaltigen Phosphatbindern keine ausreichende Phosphatsenkung erreichen lassen, kann trotz aller therapeutischer Nachteile der Einsatz aluminiumhaltiger Phosphatbinder notwendig werden. Die häufig parallel durchgeführte Senkung des Dialysat-Calciums kann einen Stimulus für die NSD darstellen. Trotz dieser pharmakologischen und dialysetechnischen Maßnahmen schreitet der sHPT häufig fort. Jetzt ist es die Aufgabe des verantwortlichen Nephrologen, die Indikation zur operativen Behandlung zu stellen.

## **2.6.2. Operative Therapie**

### **2.6.2.1. Operationsindikationen**

Entsprechend der Richtlinien des National Institutes of Health Consensus Development Conference Statements (17) besteht beim asymptomatischen pHPT eine Operationsindikation beim Vorliegen folgender Kriterien:

- Erhöhung des Serum-Calciums auf Werte, die mehr als 0,25 – 0,40 mmol/l (1 – 1,6 mg/dl) über dem oberen Normalwert des untersuchenden Labors für diesen Parameter liegen
- anamnestisch durchgemachte lebensbedrohliche hypercalcämische Krise
- Reduktion der Kreatinin-Clearance um mehr als 30 %, verglichen mit Kontrollen gleichen Alters
- Vorhandensein von Nierensteinen in der Röntgen-Abdomenübersichtsaufnahme
- Erhöhung der Calciumausscheidung im 24 h-Urin auf mehr als 400 mg
- Reduzierung der Knochenmasse um mehr als zwei Standardabweichungen unter den alters-, geschlechts- und rassenspezifischen Normalwert, festgestellt durch eine der verschiedenen nicht invasiven Messmethoden für Knochenmasse.

Darüber hinaus wird eine Parathyreoidektomie in folgenden Fällen empfohlen (17,72):

- Patient wünscht OP
- Patient ist jünger als 50 Jahre
- Möglichkeit der lückenlosen Überwachung des Patienten ist unwahrscheinlich
- zu erwartende Komplikationen durch gleichzeitig bestehende Nebenerkrankungen.

Der symptomatische pHPT wird durch eine adäquate Operation definitiv geheilt und stellt immer eine OP-Indikation dar. Dieses Vorgehen wurde nochmals in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie von 1999 festgelegt (97).

Die operative Therapie kommt beim sHPT nur im Fall des renal bedingten HPT in Betracht. Der enteral verursachte sHPT bedarf einer Behandlung der Grundkrankheit. Ernährungsbedingter Calcium- oder Vitaminmangel kann durch eine gezielte Umstellung der Ernährung und orale Calcium- und Vitamin D-Substitution ausgeglichen werden.

Die Indikationsstellung zur Parathyreoidektomie beim renalen sHPT ist Gegenstand umfangreicher Diskussionen unter Chirurgen, Endokrinologen und insbesondere Nephrologen. Trotz aller oben beschriebener pharmakologischer und dialysetechnischer Maßnahmen kann der sHPT fortschreiten. Pathophysiologisch kann die Resistenz der NSD gegenüber aktiven Vitamin D-Metaboliten durch eine größere Masse an funktionsfähigem NSD-Gewebe, einen fokalen Mangel an Vitamin D-Rezeptoren oder eine begrenzte Toleranz bzgl. der Vitamin D-Dosis bedingt sein. Ferner ist ein monoklonales Wachstum autonomer PTH-sezernierender Zellen mit einer gestörten Calcium-Sensitivität infolge einer Down-Regulation der Ca-Rezeptoren anzunehmen (22,23,26). Bei diesen Patienten findet sich gehäuft ein nodales Wachstum innerhalb diffus hyperplastischen NSD-Gewebes.

Anhand der bereits oben zitierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (97) gelten beim renalen sHPT aus Sicht der Operateure folgende OP-Indikationen:

- Hypercalcämie nach Ausschöpfung der konservativen Behandlung mit Ausnahme der mäßig persistierenden Hypercalcämie im ersten Jahr nach Nierentransplantation

Auch bei Normocalcämie können folgende Kriterien ein Fortschreiten der Erkrankung signalisieren und werden als OP-Indikation angesehen:

- extraossäre Verkalkungen
- therapieresistente Hyperphosphatämie
- hohe alkalische Phosphatase, stark erhöhtes PTH intakt (über das Zehnfache der Norm)
- radiologischer und/oder histologischer Nachweis einer fortgeschrittenen renalen Osteopathie (Fibroosteoklasie mit erhöhtem Spongiosaumbau, Typ IIIb oder IIIc nach Delling) und/oder Spontanfrakturen
- starke Knochenschmerzen, therapieresistenter Pruritus
- deutlich vergrößerte Nebenschilddrüsen (Sonogramm)
- Calciphylaxie (ischämische Ulcera und Nekrosen)

Bei der oben erwähnten renalen Osteopathie Typ III nach Delling handelt es sich histologisch um eine Fibroosteoklasie und Osteoidose. Das Zusatzkriterium „b“ entspricht einem normal oder gering erhöhten, das Zusatzkriterium „c“ einem stark erhöhten endostalen Spongiosaumbau (20).

Viele Autoren bezeichnen den Übergang eines sekundären in einen tertiären HPT als OP-Indikation. Es wird davon ausgegangen, dass die potentiell reversible Hyperplasie der NSD in eine irreversible monoklonale Proliferation übergeht, und auch aggressive medikamentöse Maßnahmen erfolglos bleiben (72). Jehle (45) formuliert die Indikation zur OP folgendermaßen: Patienten mit einem PTH-Spiegel > 500 pg/ml sprechen häufig auf eine Therapie mit aktiven Vitamin D-Metaboliten nicht mehr an. Ein Ansprechen ist definiert als ein Abfall der PTH-Spiegel um mehr als 40 % nach sechs- bis achtwöchiger medikamentöser oraler oder intravenöser Therapie. Fehlt ein solches Ansprechen oder muss die Vitamin D-Therapie wegen schwerer Hypercalcämie

und/oder Hyperphosphatämie abgebrochen werden, besteht die Indikation zur Parathyreoidektomie. Drüeke und Zingraff (22) geben folgende Kriterien für eine OP-Indikation an:

- ansteigende AP
- iPTH 10- bis 15-fach erhöht (> 600 pg/ml)
- oder histologisch nachgewiesene schwere aktive Osteitis fibrosa

Unkontrollierbare Hypercalcämie und Hyperphosphatämie sowie extraossäre Verkalkungen unterstützen die Entscheidung zum operativen Vorgehen. Gallieni und Brancaccio (31) betonen, dass die Parathyreoidektomie erst nach mehreren konservativen Behandlungsversuchen über jeweils mehrere Monate (aktive Vitamin D-Metabolite und Phosphatbinder sowie erniedrigtes Dialysat-Calcium) indiziert ist. Es sollte ein schwerer sHPT nachgewiesen sein anhand folgender Befunde:

- radiologisch nachgewiesene Knochenerosionen
- stark erhöhte iPTH-Werte
- knochenbioptisch nachgewiesene Osteitis fibrosa
- fortgeschrittene Gefäßverkalkungen mit ischämischen Hautläsionen

Im Rahmen ihrer Studie über den Langzeitbenefit nach totaler Parathyreoidektomie geben Hampf et al. (38) folgende OP-Indikationen an:

- Kalkablagerungen mit schweren kardiovaskulären und valvulären Calcifikationen
- progressive schwere Atherosklerose
- Überschreiten des kritischen Calcium-Phosphat-Produktes > 5,5 (mmol/l)<sup>2</sup>
- Hyperphosphatämie trotz oraler Phosphatbinder
- hoher iPTH-Spiegel trotz maximaler medikamentöser Therapie mit i. v. Vitamin D-Pulstherapie

- hohes Alter
- fehlende Indikation zur Nierentransplantation

Neben dem Nachweis einer renalen Osteopathie und unkontrollierbarer Hypercalcämie geben Nicholson et al. (61) eine dauerhafte Erhöhung des iPTH-Spiegels auf mehr als das Zehnfache der Norm als OP-Indikation an.

Über die Notwendigkeit der Durchführung einer Knochenbiopsie im Rahmen der Entscheidungsfindung bzgl. eines operativen Vorgehens existieren unterschiedliche Meinungen. Stracke et al. (92) fordern generell vor OP einen histologischen Knochenbefund zum Nachweis einer aktiven Osteitis fibrosa und zum Ausschluss einer Aluminiumosteopathie. Bei Normocalcämie reicht nach Rothmund et al. (78) der Nachweis einer renalen Osteopathie anhand starker Knochenschmerzen und positiver radiologischer Befunde. Im von Neonakis (59) untersuchten Krankengut reichten bei einem Drittel der parathyreoidektomierten Patienten die deutlich erhöhten AP- und iPTH-Werte neben Knochen- und Gelenkschmerzen zur Bestätigung einer renalen Osteopathie. Eine systematische radiologische Diagnostik wurde nicht durchgeführt, nur einzelne Patienten wurden knochenbiopsiert. Neonakis (59) und Koonsmann (48) erachten die Knochenbiopsie für notwendig, wenn das Vorliegen einer renalen Osteopathie zweifelhaft ist oder der Verdacht auf eine aluminiuminduzierte Osteomalazie besteht. An dieser Stelle ist erwähnenswert, dass grundsätzlich bei der renalen Osteopathie zwei verschiedene Typen unterschieden werden, die „high turnover“- und die „low turnover“-Osteopathie. Die „low turnover“- bzw. adynamische Osteopathie zeichnet sich durch folgende laborchemische Parameter aus (28,29,81):

- PTH intakt i. S. normal bis 3-fach erhöht
- AP bzw. knochenspezifisches Isoenzym i. S. normal (bis leicht erhöht)
- Phosphat i. S. normal
- Calcium i. S. hochnormal bis erhöht

Nach Fournier (29) kann die Diagnose einer adynamen Osteopathie ohne Histologie gestellt werden. Couttenye (18) beschreibt die hohe Sensitivität und Spezifität der Bestimmung der knochen-spezifischen AP bei der Diagnosestellung einer „low turnover“-Osteopathie bei Dialysepatienten.

Abschließend soll erwähnt werden, dass einige Untersucher eine NSD-Masse  $> 1 \text{ cm}^3$  in Verbindung mit Nicht-Ansprechen der medikamentösen Therapie als OP-Indikation ansehen (45,92).

Zusammenfassend wird in der aktuellen Literatur eine Vielzahl von Kriterien angegeben, die von den einzelnen Untersuchern in wechselnder Ausprägung als OP-Indikation gefordert werden. Im Einzelfall wird der verantwortliche Nephrologe den Zeitpunkt der operativen Therapie festlegen, wobei das Versagen medikamentöser Maßnahmen mit Nachweis eines Fortschreitens der typischen Folgeerkrankungen wie Knochenschädigung und Atherosklerose sowie kardiale Calcifikationen maßgeblich ist. Trotz aller Fortschritte und umfangreicher Studien bleiben weiterhin Fragen offen bzgl. OP-Indikation und OP-Ausmaß. Insbesondere sind die optimalen anzustrebenden PTH-Werte nicht klar definiert (48). Man geht heute von einem postoperativ 2- bis 3-fach erhöhten PTH intakt als Zielwert aus (29,45).

#### **2.6.2.2. Operationsverfahren**

Die Behandlung isolierter NSD-Adenome wird unterschiedlich gehandhabt. Manche Chirurgen bevorzugen die subtotale Parathyreoidektomie. Andere bevorzugen die eher konservative Methode der isolierten Adenomektomie und Biopsie mindestens einer normal großen NSD.

Die optimale Behandlung eines Epithelkörperchencarcinoms besteht in der en-bloc-Resektion mit Entfernung des ipsilateralen Schilddrüsenlappens, des paratrachealen Bindegewebes, der angrenzenden Lymphknoten und des ipsilateralen Thymus. Eine neck dissection wird bei praeoperativ gesicherten Lymphknotenmetastasen durchgeführt (46).

Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus, insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz, wurden hierzulande lange Zeit durch totale Parathyreoidektomie mit autologer Transplantation von NSD-Gewebe in die Unterarmmuskulatur behandelt. Rezidive konnten dann komplikationslos in Lokalanästhesie durch Entfernung des transplantierten Gewebes angegangen werden.

Die amerikanischen Länder bevorzugen die subtotale Parathyreoidektomie mit Entfernung von 3 ½ Epithelkörperchen unter Belassung eines gut vaskularisierten, etwa 50 – 80 mg schweren Drüsenanteils. Zudem wird routinemäßig die Thymuszunge mitentfernt, da hier häufig ektope Drüsen lokalisiert sind. Die Methode setzt sich hierzulande mehr und mehr durch.

Wie eingangs bereits erwähnt, werden krankhaft veränderte NSD durch einen erfahrenen Chirurgen mit 90 – 95 %iger Sicherheit intraoperativ aufgefunden und sicher entfernt. Eine Verkürzung der Operationszeit ist nicht nur von ökonomischem Interesse, sondern bietet insbesondere bei multimorbiden Patienten – wie sie gehäuft im Rahmen eines sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus vorkommen – und bei voroperierten Patienten deutliche Vorteile. Wünschenswert wäre zudem bei singulärem Drüsenbefall die Beschränkung des Operationsfeldes auf eine Halsseite. Die Prüfung der Zuverlässigkeit verschiedener praeoperativer Lokalisationsmethoden ist daher von anhaltendem Interesse.

### **2.6.3. Lokalisationsdiagnostik**

Im folgenden werden die bisher gängigen invasiven und nicht invasiven diagnostischen Lokalisationsverfahren chronologisch aufgeführt.

#### **2.6.3.1. Selektive Venenblutentnahme**

Die seit etwa 20 Jahren etablierte Methode gehört zu den nicht bildgebenden invasiven Lokalisationsverfahren.

Über eine in die rechte V. femoralis eingebrachte 5-French-Schleuse wird ein Katheter in die großen Hals- und Mediastinalvenen plaziert. Es erfolgen Blutabnahmen bilateral in den Vv. jugulares internae, Vv. brachiocephalicae und der Vena cava superior in Abständen von je einem Zentimeter. Anschließend wird mittels Radioimmunoassay die PTH-intakt-Konzentration im Serum bestimmt. Der lokale PTH-Level gilt als signifikant erhöht, wenn er mindestens doppelt so hoch liegt wie der peripher gemessene PTH-Wert (67). Vor Re-Operation ergeben sich erschwerte Untersuchungsverhältnisse, da die Venenanatomie häufig verändert ist.

Fayet et al. (25) beschreiben die Sensitivität dieser Methode bei insgesamt von ihnen untersuchten 12 Patienten mit 83 %.

Komplikationsrate und Morbidität liegen deutlich unter der der selektiven Arteriographie; die diagnostische Venenblutentnahme wird jedoch wegen ihres invasiven Charakters mehr und mehr durch die nicht invasiven Verfahren verdrängt.

### **2.6.3.2. Selektive Arteriographie**

Als erstes bildgebendes Lokalisationsverfahren setzte sich die selektive Nebenschilddrüsenarteriographie durch. Sie bietet die Möglichkeit der gleichzeitigen Durchführung einer Lokalisationsdiagnostik und therapeutischer Maßnahmen während desselben Eingriffs in Form der Transkatheterausschaltung von Epithelkörperchentumoren.

Die selektive NSD-Angiographie setzt die exakte Kenntnis der arteriellen Gefäßversorgung der Epithelkörperchen voraus. Das wichtigste Gefäß ist die Arteria thyreoidea inferior, wie bereits oben erwähnt, die in 80 % aus dem Truncus thyrocervicalis, in 10 % aus der Arteria subclavia und in 3 % aus der Arteria vertebralis, Arteria carotis oder dem Truncus brachiocephalicus hervorgeht (36). Mediastinale Epithelkörperchen beziehen ihre Blutversorgung entweder aus der Arteria thyreoidea inferior oder der Arteria thoracica interna. Läßt sich ein Nebenschilddrüsentumor angiographisch lokalisieren, kann bei günstigen anatomischen Voraussetzungen und superselektiver Sondierbarkeit des zuführenden Gefäßes die direkte Ausschaltung durch Kontrastmittelüberflutung mit ionischem Kontrastmittel erfolgen. Eine Alkoholinjektion im Halsbereich ist wegen des möglichen Refluxes in die arteriellen Gefäße des Halsmarkes nicht ratsam und wird nur bei mediastinalen Tumoren durchgeführt (36,55).

Die Transkatheterausschaltung von Epithelkörperchentumoren eignet sich für Problemfälle, insbesondere nach vorausgegangenen erfolglosen Mehrfacheingriffen oder für Risikopatienten, die primär inoperabel sind. Die Indikation betrifft vor allem schwer zugängliche mediastinale Tumoren. Insgesamt hat sich diese Behandlungsmethode jedoch in Anbetracht möglicher schwerwiegender Komplikationen nicht breit durchgesetzt.

Zudem birgt die Methode bei voroperierten Patienten die Gefahr des irreversiblen Hypoparathyreoidismus, da kein Nebenschilddrüsengewebe autotransplantiert werden kann und sämtliches funktionierendes Restgewebe zerstört wird. Miller berichtet vom Auftreten einer permanenten Hypocalcämie bei Hypoparathyreoidismus nach radiologischer Intervention in 8 % der Fälle (55).

### **2.6.3.3. Nebenschilddrüsenultraschall**

Die einfachste, für den Patienten am wenigsten belastende und nebenwirkungsfreie Lokalisationsmethode ist die Nebenschilddrüsenultraschall.

Es müssen hochauflösende Transducer mit einer Sendefrequenz von 5 – 10 MHz verwendet werden. Da die sonographische Abgrenzbarkeit erst bei Durchmessern von 5 mm beginnt, gelingt die Darstellung der normalen, nicht vergrößerten NSD (4 – 6 mm lang, 2 – 4 mm breit und 1 – 2 mm dick) nur selten (80). Zudem ist die Echogenität von Nebenschilddrüsen- und Schilddrüsenparenchym gleich. Adenome und Carcinome der Glandulae parathyroideae stellen sich typischerweise im Vergleich zum benachbarten Schilddrüsenparenchym echoarm dar. Adenome sind meist länglich, glatt begrenzt, zeigen weder Zysten noch Calcifikationen. Insgesamt hängt die Treffsicherheit der Sonographie hauptsächlich von der Größe der Raumforderung ab. Ektop gelegene Adenome retrotracheal, retrooesophageal und mediastinal entgehen dem sonographischen Nachweis.

### **2.6.3.4. Szintigraphische Methoden**

#### **2.6.3.4.1. Doppeltracer-Subtraktions-Szintigraphie mit Thallium-201-Chlorid und Technetium-99m-Perthentat**

Die Diskussion um die Rolle der einzelnen bildgebenden Verfahren zur Darstellung vergrößerter Nebenschilddrüsen führte zur Entwicklung mehrerer nuklearmedizinischer Untersuchungstechniken. Erste Versuche wurden unter Verwendung von Se-75-Methionin von Garrow und Smith 1968 durchgeführt (73). Wegen hoher Strahlenbelastung wurden dieses Radiopharmakon sowie auch Cs-137 bald verlassen. In den späten 70er Jahren wurde Thallium-201-Chlorid erstmals zur Darstellung der Nebenschilddrüsen benutzt. Thallium-201-Chlorid ist ein Radiopharmakon, wel-

ches sowohl von der Schilddrüse als auch den Nebenschilddrüsen aufgenommen wird. Der maximale Thallium-201-Chlorid-uptake in den Glandulae parathyreoideae tritt 5 – 10 Minuten post injectionem auf. Technetium-99m-Perchnetat wurde bereits in den 60-er Jahren zur Darstellung der Schilddrüse eingeführt und zeigt einen selektiven uptake in Schilddrüsen- und Speicheldrüsengewebe. Auf der Grundlage der unterschiedlichen Anreicherungsmechanismen veröffentlichte 1983 die italienische Arbeitsgruppe um Ferlin (27,100) erstmals eine spezielle szintigraphische Doppeltracer-Subtraktionstechnik unter Verwendung von Thallium-201-Chlorid und Technetium-99m-Perchnetat zur Darstellung von Nebenschilddrüsenadenomen. Die computergestützte Subtraktion der Technetiumbilder von den korrespondierenden Thalliumbildern läßt isoliert die vergrößerten NSD erkennen. Die Glandulae parathyreoideae müssen mindestens 300 mg wiegen, was annähernd einem Drüsendurchmesser von 1 cm entspricht, um positive Befunde in der Subtraktions-Szintigraphie zu liefern. Adenome werden in einem höheren Prozentsatz aufgedeckt als Hyperplasien. Die Möglichkeit der Aufdeckung vier hyperplastischer Drüsen oder Drüsen mit einem Gewicht kleiner als 300 mg ist sehr begrenzt. Falsch positive Befunde sind häufig durch Bewegungsartefakte oder begleitende nodöse Schilddrüsenerkrankungen bedingt. Weitere Nachteile sind Ungenauigkeit der computergestützten Subtraktion, eine hohe Untersucherabhängigkeit sowie eine relativ hohe Strahlenexposition (60 mGy am höchstexponierten Organ Niere und 25 mSv als effektive Dosis für 110 MBq Thallium-201-Chlorid) (5,72).

#### **2.6.3.4.2. Zwei-Phasen-Szintigraphie mit Technetium-99m-MIBI**

Wegen oben genannter Nachteile wurde nach einer Methode gesucht, die ein einzelnes Radiopharmakon zur Nebenschilddrüsendarstellung verwendet. Mit Technetium-99m-Tetrakis (2-methoxy-2-methylpropanisocyanid) (Tc-99m-MIBI) steht eine solche Substanz zur Verfügung. Es handelt sich um einen radioaktiv markierten lipophilen Kationenkomplex, der zunächst zur Darstellung der Myocardperfusion sowie verschiedener benignen und malignen Tumoren verwandt wurde. Sandrock et al. fanden 1993 (79) einen Zusammenhang zwischen dem Gehalt an mitochondrienreichen oxyphilen Zellen und dem Ausmaß der Radionuklidanreicherung in Nebenschilddrüsen-gewebe. Da auch die Aufnahme von Technetium-99m-MIBI in mitochondrienreichen Zellen hoch ist, eignet sich dieser markierte Tracer zur szintigraphischen Darstellung von Nebenschilddrüsenvergrößerungen (O'Doherty et al. (65)). Es existieren unterschiedliche Proto-

kolle, die Tc-99m-MIBI als Radiopharmakon benutzen, wobei sich zwei Hauptuntersuchungstechniken herauskristallisiert haben. Die erste benutzt MIBI im Austausch mit Thallium in Doppeltracertechnik (entweder mit J-123-NaJ oder Technetium-99m-Per technetat). Die zweite Technik nutzt den unterschiedlich schnellen wash-out von Tc-99m-MIBI aus Schilddrüse und Nebenschilddrüse. Vergrößerte Glandulae parathyreoideae zeigen zudem einen gesteigerten Traceruptake im Vergleich zu Schilddrüsengewebe sowohl in den Früh- als auch den Spätaufnahmen (94). Entsprechend des schnelleren Tc-99m-MIBI-wash-outs aus der Schilddrüse weisen Orte deutlich verlängerter Aktivitätsspeicherung auf die Anwesenheit mitochondrienreicher oxyphiler Zellen und damit auf pathologisch veränderte Nebenschilddrüsen hin. Auch hier können MIBI-speichernde Schilddrüsenknoten (Adenome oder Carcinome) falsch positive Befunde erzeugen (5).

Vorteile der Einzeltracertechnik sind die einfache technische Durchführung, die kurze Immobilisationszeit für den Patienten, die bessere Bildqualität und geringere Untersucherabhängigkeit (7,52).

Entsprechen Foci vermehrter Nuklidbelegung zuvor palperten Schilddrüsenknoten, können Spätaufnahmen nach 5 – 6 Stunden durchgeführt werden zur differentialdiagnostischen Abgrenzung eines Nebenschilddrüsen- von einem Schilddrüsenadenom. Die oft sehr hoch angegebene Sensitivität der Untersuchung kann gemindert werden durch eine unübliche Pathophysiologie einiger Nebenschilddrüsenadenome. Diese können einen sehr schnellen wash-out des Nuklids in Abwesenheit von oxyphilen Zellen zeigen. Es sind weitere Studien notwendig, um die Inzidenz derartiger Fälle zu prüfen.

#### **2.6.3.5. Computertomographie**

Die Computertomographie erfasst normalerweise die Region zwischen Epiglottis und Carina. Die Schichtdicke variiert zwischen 3 und 10 mm. Die Aufnahmen erfolgen nativ sowie nach KM-Gabe, wobei 150 bis 200 ml jodhaltiges Kontrastmittel appliziert werden (86).

NSD-Adenome stellen sich normalerweise hyper- oder isodens i. Vgl. mit der angrenzenden Halsmuskulatur dar. Ein signifikantes KM-Enhancement findet sich nur in etwa 25 % der Fälle. Gelegentlich stellen sich zentrale Nekrosen, selten Kalzifikationen dar. Die Invasion in die umgebenden Strukturen ist das einzige Unterscheidungsmerkmal zwischen Carcinomen und Adenomen. Wie auch beim Ultraschall ist die Abgrenzung eines Adenoms von vergrößerten paratrachealen Lymphknoten schwer. Intrathyreoidal gelegene NSD-Adenome sind nicht von primären Schilddrüsenadenomen zu unterscheiden.

NSD-Adenome zeigten bei den densitometrischen Messungen von Sommer et al. (87) Werte zwischen 35 und 45 Hounsfield-Einheiten, während normalem Schilddrüsenewebe 65 – 80 Hounsfield-Einheiten zuzuordnen sind. Nach Kontrastmittelgabe stieg der Abschwächungskoeffizient der Adenome auf 65 – 80 und der normalen Schilddrüsenewebes auf 90 – 110 Hounsfield-Einheiten. Strukturen angrenzend an die dorsale Schilddrüse, die mit NSD-Adenomen verwechselt werden können, wie z. B. randständige Schilddrüsenknoten oder Lymphknoten, zeigten kein oder nur ein geringes Kontrastmittel-Enhancement. Nachteile dieser Untersuchungstechnik sind Artefakte durch Schluck- und Atembewegungen des Patienten sowie durch metallhaltiges Nahtmaterial.

#### **2.6.3.6. Magnetresonanztomographie**

Die MRT umfaßt in den meisten Fällen den Bereich zwischen Cricoid und Trachealbifurkation. Die Aufnahmen werden axial und coronar gefertigt in T1- und T2-Wichtung sowie nochmals T1-gewichtet vor und nach intravenöser Gabe von Gadolinium (88). NSD-Adenome zeigen eine Signalintensität ähnlich der von Muskel- oder Schilddrüsenewebe in T1-Wichtung. T2-gewichtet ist die Signalintensität stärker und kann der von Fett gleichkommen. Daraus ergibt sich eine fast identische Signalintensität im Vergleich mit cervikalen Lymphknoten. Während Lymphknoten eher lateral der Halsgefäße liegen, finden sich NSD-Adenome normalerweise medial davon. Nach Gadolinium-Gabe zeigen veränderte NSD ein deutliches Kontrastmittel-Enhancement.

Aufnahmen vor und nach Fett-Suppression erlauben eine bessere Abgrenzung gegenüber Fettgewebe.

Kang et al. (46) propagieren die Methode zur Darstellung mediastinaler NSD-Proliferationen.

### **3. Methodik und Patientengut**

#### **3.1. Fragestellung**

Die Aufarbeitung der Untersuchungsmethoden und des Patientengutes in oben genanntem Zeitraum von November 1992 bis Februar 1998 in der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums Lüdenscheid erfolgte unter folgenden Fragestellungen:

1. Welche präoperativen Lokalisationsmethoden wurden zur Aufdeckung proliferierter NSD angewandt und wie sahen deren Qualitätskriterien im Einzelnen aus?
2. Welchen Stellenwert nimmt dabei die NDS-Szintigraphie ein unter besonderer Berücksichtigung deren Treffsicherheit in Bezug auf Größe, histologischen Proliferationstyp und Stoffwechselverhalten der veränderten Nebenschilddrüsen?
3. Kann die bilaterale konservative Operationsmethode aufgrund der präoperativen Lokalisationsdiagnostik modifiziert werden?
4. Liefert insbesondere die präoperative NSD-Szintigraphie ausreichende Sicherheit, die OP im Einzelfall auf eine unilaterale Exploration einzugrenzen?

#### **3.2. Methode der Nebenschilddrüsenzintigraphie**

##### **3.2.1. Radiopharmaka**

Die Nebenschilddrüsenzintigraphie wurde von 11/92 – 5/94 als duale Subtraktionsszintigraphie durchgeführt. Dabei kamen Thallium-201-Chlorid der Firma Amersham und Technetium-99m-Pertechnetat aus einem Molybdän-Technetium-Generator der Firma CIS zur Anwendung.

Von 6/94 bis Abschluss der Auswerteperiode 2/98 erfolgte die Untersuchung als Zwei-Phasen-Szintigraphie mit Technetium-99m-MIBI. Der handelsübliche MIBI-Fertig-Kit (Tetrakis [2-methoxy-2-methylpropanisocyanid]) Cardiolite der Firma Dupont wurde mit Technetium-

<sup>99m</sup>Pertechnetat aus dem Molybdän-Technetium-Generator der Firma CIS nach Vorschrift markiert und vor der Applikation auf radiochemische Reinheit überprüft.

### **3.2.2. Messgeräte**

Die Nebenschilddrüsenzintigraphie wurde bis 3/96 an einer Philips-Kleinfeld-Gammacamera mit dem Auswertesystem Gamma-Diagnost der Firma Philips durchgeführt, danach mit einer Kleinfeld-Gammacamera der Firma Picker, angeschlossen an das Auswertesystem Odyssey. Durchgehend kamen hochauflösende Niederenergie-Parallelloch-Kollimatoren zum Einsatz. Die Aufnahmematrix betrug 128 x 128 Pixel, die Aufnahmezeit konstant 15 Minuten.

### **3.2.3. Aufnahmetechnik**

#### **Duale Subtraktionsszintigraphie**

Eine spezielle Vorbereitung des Patienten war nicht erforderlich. Er wurde in Rückenlage mit leicht überstrecktem Kopf unter einer Gammacamera mit Parallelloch-Kollimator positioniert. Die Fixation des Kopfes erfolgte mittels einer schalenartigen Vorrichtung, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Nach i.v. Injektion von im Mittel 164 (83 – 198) MBq Thallium-201-Chlorid wurde die Aufnahme von ventral als planare statische Aufnahme innerhalb von 10 Minuten gestartet. Es wurde zunächst mit dem üblichen Parallelloch-Kollimator eine Übersichtsaufnahme der gesamten oberen Thoraxregion angefertigt, anschließend mit einem speziellen Schilddrüsen-Kollimator in Zoom-Technik eine vergrößerte Aufnahme der Halsregion.

Anschließend erfolgte die i.v. Injektion von im Mittel 141 (89–255) MBq Technetium-<sup>99m</sup>Pertechnetat unter weiterhin strenger Fixation des Kopfes in leicht überstreckter Position. Nach weiteren 20 Minuten wurden die beiden Aufnahmen in umgekehrter Reihenfolge wiederholt.

Zur Auswertung wurden die entsprechenden Szintigramme jeweils auf normales Schilddrüsengewebe normiert und die Technetium-Szintigramme anschliessend von den Thallium-Szintigrammen subtrahiert. Die Bewertung erfolgte visuell, verbleibende Aktivitätsanreicherungen

entsprachen hochstoffwechselaktivem Gewebe und wurden bei entsprechender Fragestellung als Nebenschilddrüsenadenome oder als hyperplastische Nebenschilddrüsen gedeutet. Beachtung fand bei jeder Bewertung die Tatsache, dass auch maligne Schilddrüsentumoren und autonome Schilddrüsenadenome ein ähnliches Speicherverhalten aufweisen können.

### **Zwei-Phasen-Szintigraphie mit Technetium-99m-MIBI**

Wiederum war eine Vorbereitung des Patienten nicht erforderlich. Nach i.v. Injektion von im Mittel 627 (375–987) MBq Technetium-99m-MIBI wurde die Aufnahme unter denselben technischen Bedingungen wie für die duale Technik beschrieben gestartet. Es erfolgte ebenfalls die Großaufnahme der oberen Thoraxregion sowie die Halsaufnahme in Zoom-Technik. Nach Ablauf von zwei Stunden wurden beide Aufnahmen erneut angefertigt. Zu diesem Zeitpunkt hat sich die normale Schilddrüse weitgehend von Aktivität entleert, hochstoffwechselaktives Gewebe hält die Aktivität fest. Der positive Untersuchungsbefund einer proliferierten Nebenschilddrüse wurde definiert als Focus erhöhten Tracer-uptakes in Projektion auf die Schilddrüse, die nähere Schilddrüsenumgebung und das Mediastinum, welche auf den Spätaufnahmen eindeutig persistiert. Auch hier wurde berücksichtigt, dass autonome Schilddrüsenadenome und maligne Schilddrüsentumoren als aktive Speicherherde imponieren können.

Die Auswertung erfolgte ausschliesslich visuell durch vergleichende Analyse der Früh- und Spätszintigramme, da die Geräteausstattung eine exakte Überlagerung und Subtraktion der zu verschiedenen Zeiten angefertigten Bilder mit erneuter Patientenlagerung nicht erlaubt.

### **3.3. Begleitende Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenultraschallsonographie**

Die Sonographie der Halsregion wurde grundsätzlich bei jedem Patienten begleitend zur NSD-Szintigraphie durch einen Untersucher der nuklearmedizinischen Abteilung durchgeführt. Die Technik entsprach dem bereits unter Punkt 2.6.3.3. beschriebenen Untersuchungsablauf. Benutzt wurde ein Sonographiegerät der Firma Siemens mit einem 5 MHz-Schallkopf.

### **3.4. Radiologische Zusatzdiagnostik: CT/MRT**

Im Falle einer pathologisch ausgefallenen NSD-Szintigraphie und geplanter operativer Revision wurde in einigen Fällen eine radiologische Zusatzdiagnostik initiiert, zu Beginn des Untersuchungszeitraums in Form einer Computertomographie des Halses und der oberen Thoraxapertur, später in Form einer Magnetresonanztomographie der gleichen Region. Diese Untersuchungen erfolgten in der Radiologischen Klinik des Klinikums Lüdenscheid entsprechend der unter den Punkten 2.4.4.3. und 2.4.4.4. beschriebenen Untersuchungstechnik. Benutzt wurde ein Computertomographie-Gerät der Firma Siemens vom Typ Somatom Plus und ein Magnetresonanztomographiegerät der Firma General Electric vom Typ Signa.

### **3.5. Therapeutisches Vorgehen – Operation – Histologie**

Die Einordnung des Hyperparathyreoidismus erfolgte durch die betreuende Abteilung unter Berücksichtigung von Anamnese, Begleit- bzw. Vorerkrankungen, Klinik, Labor und Ergebnis der bildgebenden Verfahren nach den unter Punkt 2.5. aufgeführten Gesichtspunkten (Fragen 1 – 4). Nach Festlegung der klinischen Enddiagnose wurde die Indikation zum operativen Eingriff gestellt. Eine klare OP-Indikation lag beim symptomatischen primären Hyperparathyreoidismus und beim medikamentös nicht kupierbaren symptomatischen sekundären/tertiären Hyperparathyreoidismus vor. Therapieziele waren das Aufsuchen und Entfernen aller vergrößerter NSD zur Wiederherstellung einer Normocalcämie sowie Beseitigung der reversiblen krankheitsspezifischen Symptome und ihre Prävention.

Auch wenn dem primären Hyperparathyreoidismus in 80 % der Fälle ein solitäres Adenom zugrunde liegt, bestand das Standardoperationsverfahren in der bilateralen Halsexploration. Die OP-Methode richtete sich nach den Ergebnissen der praeoperativen Lokalisationsverfahren und dem makroskopischen intraoperativen Befund.

- Fanden sich eine vergrößerte und drei normale NSD, so wurde die vergrößerte als solitäres Adenom ohne zusätzliche Entfernung makroskopisch normaler Nebenschilddrüsen exstirpiert.

- Bei zwei normalen und zwei vergrößerten NSD wurden letztere entfernt und die nicht proliferierten belassen.
- Bei Vergrößerung aller NSD standen zwei gleichwertige Verfahren zur Verfügung: zum einen die subtotale Parathyreoidektomie, zum anderen die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in die Unterarmmuskulatur.

Im Falle eines sekundären bzw. tertiären Hyperparathyreoidismus standen zwei OP-Verfahren zur Verfügung:

- Die subtotale Parathyreoidektomie im Fall einer geplanten Nierentransplantation.
- Die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Musculus brachioradialis bei nicht transplantationsfähigen Patienten.

Bestand der Verdacht auf einen Hyperparathyreoidismus oder ein malignomassoziiertes Hypercalcämie-Syndrom und gleichzeitig eine operationspflichtige Struma nodosa, so wurde eine primäre Strumektomie mit begleitender NSD-Exploration und falls nötig partieller Parathyreoidektomie vorgenommen.

Zusammenfassend lassen sich folgende vier OP-Verfahren unterscheiden:

1. Primäre bilaterale Exploration der Halsweichteile mit Resektion einer vergrößerten NSD (mit oder ohne Strumektomie).
2. Bilaterale Exploration der Halsweichteile mit subtotaler Parathyreoidektomie (mit oder ohne Strumektomie).
3. Bilaterale Exploration der Halsweichteile mit totaler Parathyreoidektomie und Autotransplantation von NSD-Gewebe in den Musculus brachioradialis (mit oder ohne Strumektomie).
4. Primäre Strumektomie mit begleitender Exploration der Halsweichteile und ggf. partieller Parathyreoidektomie.

Bei gleichzeitig vorhandener Struma nodosa wurde diese uni- oder bilateral mitentfernt. Es erfolgte dabei zunächst die NSD-Darstellung und -resektion, um eine blutige Durchtränkung des Operationssitus vor Exploration zu verhindern.

Ektope Drüsen wurden vom Chirurgen nur gesucht, wenn sie praeoperativ mittels bildgebender Verfahren dargestellt worden waren.

Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung proliferiert erscheinenden NSD-Gewebes wurde routinemäßig durchgeführt. Auf die Biopsie normal großer NSD bei Anwesenheit eines Solitäradenoms oder Doppeladenoms wurde verzichtet. Die Thymuszunge wurde bei Patienten mit sekundärem/tertiärem Hyperparathyreoidismus nicht mitentfernt.

Im Institut für Pathologie des Klinikums Lüdenscheid wurden die Schnellschnitt-Untersuchungen sowie die endgültige histologische Aufarbeitung und Begutachtung der gewonnenen Operationspräparate durchgeführt. Dabei gab der Pathologe in 72% der Fälle die exakte Größe und in einigen Fällen das Gewicht der resezierten NSD an. Bei 28% erfolgte keine exakte Größenangabe. Histologisch wurde zwischen normalem NSD-Gewebe, einer nodulären oder diffusen Hyperplasie sowie adenomatös verändertem NSD-Gewebe unterschieden.

Ein Maß für den Erfolg der Operation stellte der postoperative Abfall von Calcium und Parathormon im Serum im Vergleich zu den praeoperativ erhobenen Befunden dar. Alle operierten Patienten unterliefen engmaschigen postoperativen Elektrolytkontrollen, bei jedem wurde vor Entlassung das Parahormon im Serum bestimmt. Der Calcium-Abfall erforderte gehäuft eine intravenöse Substitution.

### **3.6. Vorgehen bei der retrospektiven Auswertung**

Zunächst wurden sämtliche Nebenschilddrüsen-Szintigraphien des o.g. Untersuchungszeitraumes selbständig nachbearbeitet und ausgewertet mit genauer Beschreibung der Anzahl und Lokalisation vergrößerter NSD. Die Befunde der grundsätzlich begleitend durchgeführten Sonographie wurden parallel ausgewertet. Anschließend erfolgte die Aufarbeitung der zur Verfügung stehen-

den Krankenblätter nach folgenden Gesichtspunkten. Es wurden Anamnese, sämtliche Vor- bzw. Begleiterkrankungen, Laborparameter sowie die Indikation für die durchgeführte Nebenschilddrüsenszintigraphie dokumentiert. Von besonderem Interesse waren die Ergebnisse weiterer bildgebender Verfahren wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie, insbesondere die Beschreibung der Anzahl und Lokalisation vergrößerter NSD. Nach Erarbeitung der praeoperativen klinischen Diagnosen und Operationsindikationen erfolgte die Aufarbeitung des Operationsablaufs wiederum unter genauer Beschreibung der Anzahl und Lage makroskopisch veränderter Glandulae parathyroideae. Den Dokumenten des pathologischen Institutes wurden Größe, Gewicht und insbesondere die histologische Begutachtung der entsprechenden Präparate entnommen. Abschließend erfolgte der Vergleich der Ergebnisse der einzelnen praeoperativen Lokalisationsverfahren mit den operativ und histologisch gesicherten Befunden. Der Grad der Übereinstimmung praeoperativ und operativ gewonnener Ergebnisse wurde im Rahmen der mathematischen Auswertung errechnet. Die Betrachtung der im Krankenblatt dokumentierten postoperativen Laborparameter sowie der Dialyseakten bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz liess auf den Erfolg der Operation schliessen.

### **3.7. Mathematische Auswertung**

Als positiver Befund eines der oben beschriebenen Lokalisationsverfahren galt jeder Herd, der praeoperativ mittels Sonographie, Szintigraphie, MRT oder CT als proliferierte Glandula parathyroidea identifiziert wurde. Typische Lokalisationen dieser Herde stellten beide Ober- und Unterpole der Schilddrüse dar. Darüber hinaus wurden Foci in sogenannter ektooper Position, d. h. an einer Stelle der Halsregion in Umgebung der Schilddrüse ausserhalb der typischen vier Pole oder im Bereich des Mediastinums, als positive Befunde klassifiziert, wenn sie das für die Methode typische zweidimensionale Bild, Kontrastmittelverhalten bzw. Aktivitätsverhalten boten. Die Auswertung bezog sich dabei durchweg auf die Einzellokalisationen der NSD und nicht auf den Patienten als ganzes.

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität sowie der Treffsicherheit der einzelnen praeoperativen Lokalisationsverfahren wurde das unter 3.8.4. beschriebene, einer Parathyroidektomie zugeführte Krankengut zugrundegelegt. Nur der direkte Vergleich zwischen praeoperativ und

operativ/histologisch erhobenen Befunden erlaubte die Einordnung der nicht invasiv gewonnenen Ergebnisse als richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv oder falsch negativ. Ein richtig positiver Befund (RP-Befund) der praeoperativen Diagnostik lag dann vor, wenn die als pathologisch vergrößert identifizierte NSD sich histologisch hyperplastisch oder adenomatös verändert zeigte und die angegebene Position (linker Oberpol, rechter Oberpol, linker Unterpol, rechter Unterpol oder ektope Lage) operativ bestätigt wurde.

Falsch-Positiv (FP): Nuklearmedizinisch, sonographisch oder radiologisch positives Ergebnis operativ widerlegt.

Richtig-Negativ (RN): Nuklearmedizinisch, sonographisch oder radiologisch negatives Ergebnis operativ bestätigt.

Falsch-Negativ (FN) : Nuklearmedizinisch, sonographisch oder radiologisch negatives Ergebnis operativ widerlegt.

<b>Operativ und histologisch gesicherte Diagnose</b>		
<b>Praeoperativ erhobene Befunde</b>		
	–	+
–	<b>RN</b>	<b>FN</b>
+	<b>FP</b>	<b>RP</b>

**Tab. 1: Vierfeldertafel**

Die Sensitivität einer Methode ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, Kranke als krank zu erkennen, d. h. als Verhältnis richtig positiver Befunde (RP) zu allen Kranken (RP + FN).

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{RP}}{\text{RP} + \text{FN}} \quad \times 100 = \dots \%$$

Die Spezifität eines Tests ist definiert als Wahrscheinlichkeit, Gesunde als gesund zu erkennen, d. h. als Verhältnis richtig negativer Befunde (RN) zu allen Gesunden (RN + FP)

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{RN}}{\text{RN} + \text{FP}} \quad \times 100 = \dots \%$$

Unter Treffsicherheit versteht man das Verhältnis aller richtig gestellten, sowohl positiven als auch negativen Diagnosen im Verhältnis zur Gesamtzahl der gestellten Diagnosen als Prozentangabe.

$$\text{Treffsicherheit} = \frac{\text{RP} + \text{RN}}{\text{RP} + \text{RN} + \text{FP} + \text{FN}} \quad \times 100 = \dots \%$$

In der Regel unterscheidet sich die Wahrscheinlichkeit, mit der ein positives Untersuchungsergebnis zutrifft, von der Wahrscheinlichkeit, mit der ein negatives Ergebnis zutrifft. Deshalb trennt man den Vorhersagewert eines positiven Untersuchungsergebnisses von dem eines negativen Untersuchungsergebnisses.

$$\text{Vorhersagewert für positive Resultate} = \frac{\text{RP}}{\text{RP} + \text{FP}} \quad \times 100 = \dots \%$$

$$\text{Vorhersagewert für negative Resultate} = \frac{\text{RN}}{\text{RN} + \text{FN}} \quad \times 100 = \dots \%$$

### 3.8. Patientengut

Im Zeitraum vom 11.11.1992 bis 16.02.1998 wurden in der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums Lüdenscheid 78 NSD-Szintigraphien bei 62 Patienten durchgeführt. Davon erfolgten 18 Untersuchungen in Doppel-Tracer-Subtraktionstechnik und 60 Untersuchungen als Zwei-

Phasen-Szintigraphien. Insgesamt wurden 49 Patienten einmal, 10 Patienten zweimal und 3 Patienten dreimal untersucht.

43 Untersuchte (55 %) entstammten dem ambulanten Dialysepatientengut, 14 (18 %) dem stationären nephrologischen Krankengut des Klinikums Lüdenscheid und 14 (18 %) anderen Kliniken dieses Hauses (Gynäkologie, Onkologie, Medizinische Klinik). Zwei Patienten (2,6 %) wurden aus benachbarten Krankenhäusern und fünf Patienten (6,4 %) ambulant hausärztlicherseits zur Durchführung einer NSD-Szintigraphie zugewiesen.

### **3.8.1. Alters- und Geschlechtsverteilung**

Für den gesamten Untersuchungszeitraum ergab sich folgende Alters- und Geschlechtsverteilung:

Männer: 33 (42,3 %)

Frauen: 45 (57,7 %)

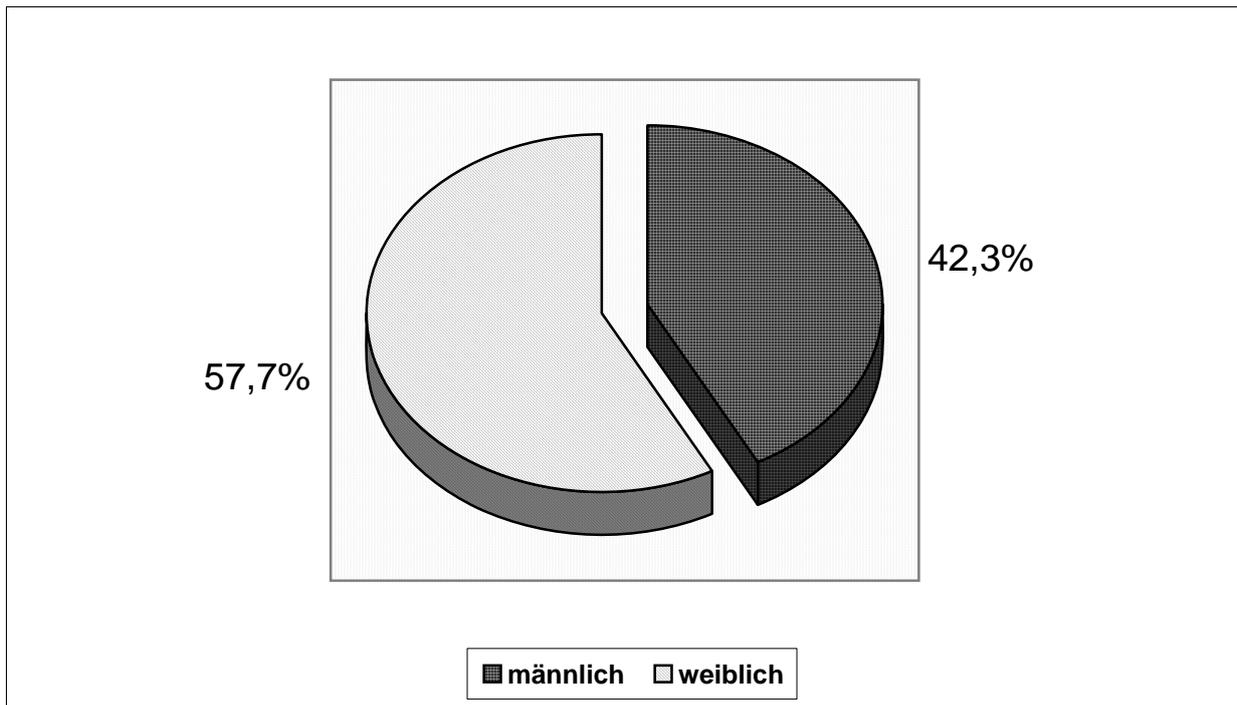


Abb. 1: Geschlechtsverteilung aller Untersuchten

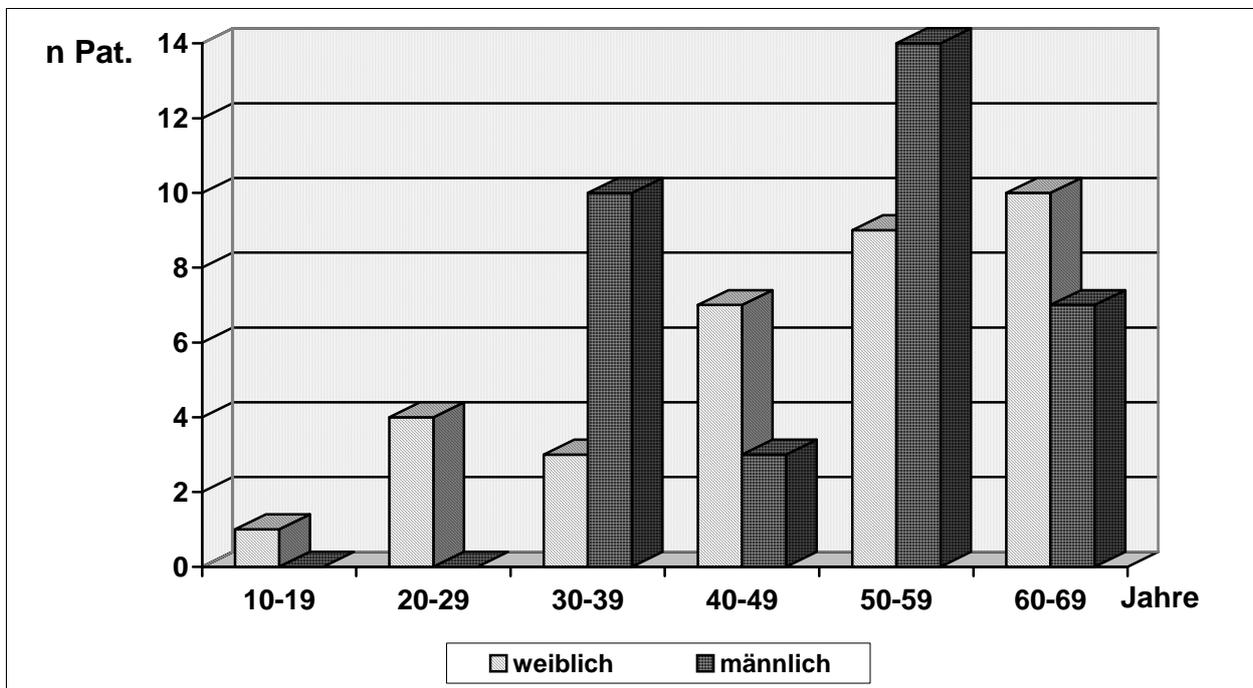
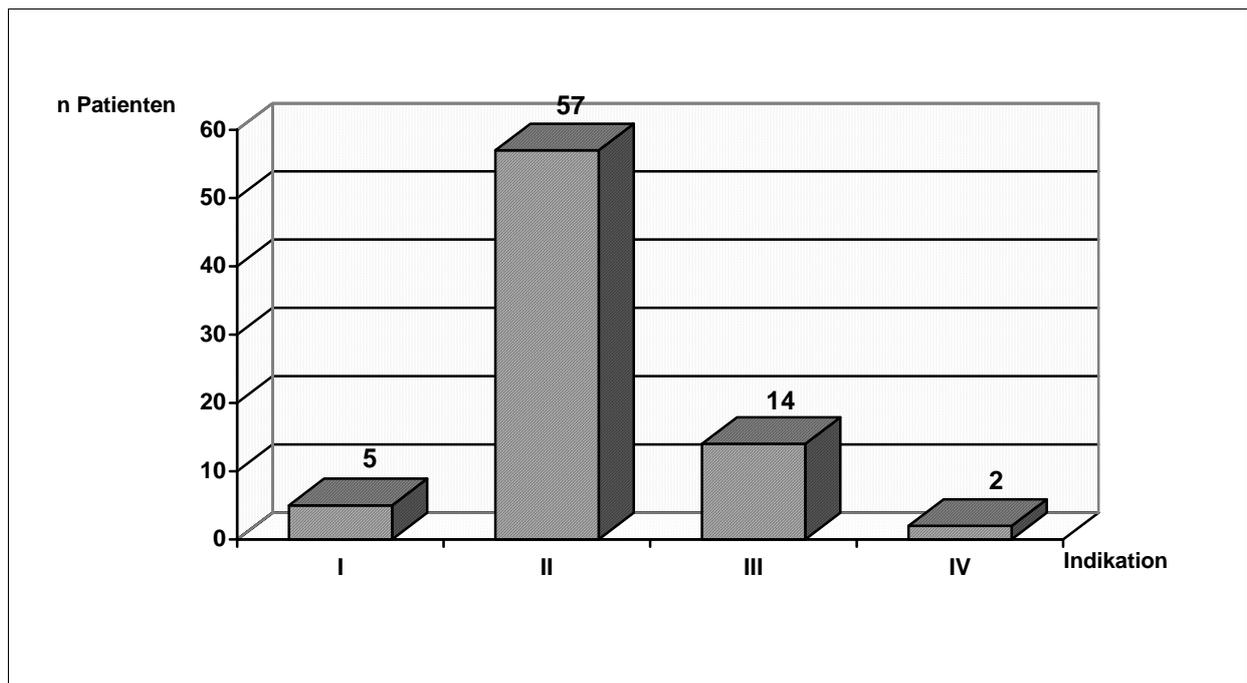


Abb. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung aller Untersuchten

### 3.8.2. Indikationsverteilung und klinische Diagnose

Es liessen sich folgende vier Hauptindikationen für die Durchführung der Nebenschilddrüsenszintigraphie unterscheiden:

- I. Lokalisationsdiagnostik bei gesichertem primären Hyperparathyreoidismus (pHPT)
- II. Lokalisationsdiagnostik bei gesichertem sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus (s/t HPT)
- III. Hypercalcämie bei Verdacht auf primären Hyperparathyreoidismus (V. a. pHPT)
- IV. Malignomassoziiertes Hypercalcämiesyndrom bzw. paraneoplastischer Hyperparathyreoidismus (malignomassoziierte Hypercalcämie)



**Abb. 3: Indikationsverteilung**

Abbildung 3 gibt die Anzahl der Untersuchungen an, die jeweils den vier Hauptindikationen zugeordnet wurden. Wie zu erkennen ist, entstammte die überwiegende Anzahl der Untersuchten

dem chronischen Dialysepatientengut, so dass der sekundäre bzw. tertiäre Hyperparathyreoidismus die Hauptindikation darstellte.

Zweithäufigste Indikation war die unklare Hypercalcämie mit Verdacht auf primären Hyperparathyreoidismus. Jeweils zwei Patienten wurden unter der Fragestellung „Klärung einer paraneoplastischen Hypercalcämie“ bzw. „sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Malabsorptionssyndrom“ untersucht. Um das Krankheitsbild näher einzugrenzen, wurde die Diagnostik hier um die Durchführung einer Nebenschilddrüsenzintigraphie ergänzt.

Entsprechend des vergleichsweise seltenen Vorkommens eines primären Hyperparathyreoidismus (25 Erkrankungen auf 100.00 Einwohner [28]) und des gehäufteten Auftretens eines sekundären bzw. tertiären Hyperparathyreoidismus bei chronisch niereninsuffizienten Patienten und großer Dialyseabteilung im Klinikum Lüdenscheid ist diese Indikationsverteilung zu verstehen.

Bei den Patienten mit sekundärem/tertiärem Hyperparathyreoidismus (s/t HPT) lag 54 mal eine terminal dialysepflichtige Niereninsuffizienz, einmal eine praeterminale Niereninsuffizienz und zweimal ein Malabsorptionssyndrom als auslösende Erkrankung zugrunde. Die Parathormonwerte lagen in dieser Gruppe zwischen 216 und 2.050 pg/ml (Norm 11-54 pg/ml). 35,1 % der Untersuchten (20/57) boten Werte >1.000 pg/ml. Für die alkalische Phosphatase im Serum (AP) wurden Werte zwischen 195 und 852 U/l angegeben (Norm 80-190 U/l), die Ostase lag bei einem Patienten (Maximum) bei 320 µg/l (Norm 6-22 µg/l).

Der Großteil der Patienten litt unter diffusen Knochenschmerzen und bot radiologisch eine generalisierte Osteopenie. Ein Patient zeigte radiologisch braune Tumoren im Sinne einer Osteodystrophia cystica generalisata von Recklinghausen.

Bei 11 Patienten dieser Indikationsgruppe (sekundärer/tertiärer HPT) wurde begleitend ein Knochenszintigramm durchgeführt, wobei siebenmal ein eindeutig positiver Befund im Sinne einer diffusen Vermehrung des Knochenstoffwechsels passend zu einem HPT und einmal fraglich ein positiver Befund vorlag. Drei Patienten boten ein eindeutig unauffälliges Knochenszintigramm; bei den restlichen wurde auf diese nuklearmedizinische Untersuchung verzichtet.

Die Indikationsgruppe „primärer HPT“ umfasste 5 Patienten, sämtlich weiblichen Geschlechts, im Alter von 36 bis 81 Jahren. Einmal wurde der HPT zufällig im Rahmen einer Entbindung diagnostiziert. Die restlichen Patientinnen boten typische Laborkonstellationen, rezidivierende Nephrolithiasis und Ulcera ventriculi sowie einmalig pathologische Frakturen beider Unterschenkel.

Die PTH-Werte lagen zwischen 1.200 und 1.714 pg/ml. Ein Knochenszintigramm wurde bei keiner der 5 Patientinnen durchgeführt.

14 der im gesamten Beobachtungszeitraum Untersuchten wurden wegen des „Verdachts auf einen primären HPT bei Hypercalcämie“ vorgestellt. Die Parathormonbestimmungen zeigten sich leicht erhöht mit Werten zwischen 61 und 109 pg/ml. Sämtliche Patienten litten unter Knochenschmerzen wechselnder Intensität; rezidivierende Nephrolithiasis lag bei zwei Probanden und eine gesicherte Osteoporose ebenfalls bei zwei Probanden vor. Die begleitend durchgeführten Knochenszintigramme liessen bei 5 Patienten einen unauffälligen und bei einem Patienten einen typisch pathologischen Befund erkennen.

8mal wurde auf die Skelettszintigraphie verzichtet.

Die Indikationsgruppe 4 „malignomassoziiertes Hypercalcämiesyndrom“ umfasste nur zwei Patienten. Ein 56-jähriger Mann wurde wegen paraneoplastischer Hypercalcämie bei Bronchialcarcinom und eine 60-jährige Patientin wegen Hypercalcämie bei Mammacarcinom untersucht. Bei beiden Patienten ergab sich knochenszintigraphisch das Bild eines erhöhten Knochenstoffwechsels wie bei HPT und das Fehlen von Knochenmetastasen.

Erwähnenswert erscheint, dass in keinem Fall eine NSD-Adenom- oder NSD-Hyperplasiesuche im Rahmen eines MEN-Syndroms vorlag.

### **3.8.3. Bildgebende Verfahren – Anzahl der Untersuchungen**

Im Fall einer pathologisch ausgefallenen NSD-Szintigraphie und geplanter Parathyreoidektomie wurde in einigen Fällen – wie oben beschrieben – eine radiologische Zusatzdiagnostik mittels CT oder MRT durchgeführt.

Folgende Tabelle gibt die Anzahl der einzelnen Lokalisationsmethoden in den unterschiedlichen Indikationsgruppen wieder. Anfang 1995 wurde die CT-Diagnostik durch die Magnetresonanztomographie ersetzt.

<b>Indikation</b>	<b>Szinti- graphie 1x</b>	<b>Szinti- graphie 2x</b>	<b>Szinti- graphie 3x</b>	<b>Sono- graphie</b>	<b>CT</b>	<b>MRT</b>
<b>pHPT</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>s/t HPT</b>	<b>28</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>57</b>	<b>4</b>	<b>21</b>
<b>V.a. pHPT</b>	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Paraneopl. Hypercalcämie</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Gesamt</b>	<b>49 Pat.</b>	<b>10 Pat.</b>	<b>3 Pat.</b>	<b>78 Unters.</b>	<b>4 Pat.</b>	<b>24 Pat.</b>

**Tab. 2: Anzahl der durchgeführten bildgebenden Verfahren innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen**

Erklärend zu Tabelle 2 muss erwähnt werden, dass begleitend zu jeder NSD-Szintigraphie eine Sonographie der Halsregion durchgeführt wurde. Demnach wurden innerhalb der Indikationsgruppe II 28 Patienten einmal sonographiert, 10 Patienten 2 x und drei Patienten 3 x, woraus 57 Sonographien resultieren.

#### **3.8.4. Operative Therapie**

Nach szintigraphischer Darstellung einer oder mehrerer vergrößerter NSD zusammen mit der klinischen und laborchemischen Diagnose eines primären, sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus sowie gegebenenfalls nach Durchführung einer CT- oder MRT-Untersuchung wurde die Indikation zum operativen Eingriff gestellt. Anhand der den Krankenblättern entnommenen Datenlage wurden insgesamt 25 Patienten einmal und zwei weitere Patienten zweimal aufgrund des Hyperparathyreoidismus operiert, so dass 29 Operationen an 27 Patienten resultier-

ten. Das Krankengut umfasste 16 Frauen und 11 Männer im Alter zwischen 26 bis 70 Jahren bei einem Altersdurchschnitt von 50,1 Jahren. Ein 51-jähriger Dialysepatient unterzog sich ein Jahr nach Erstoperation in Lüdenscheid in der Universitätsklinik Düsseldorf einer Nachresektion. Eine 64-jährige, ebenfalls haemodialysepflichtige Patientin musste 20 Monate nach einer NSD-Adenom-Entfernung am linken Oberpol total parathyreoidektomiert werden mit Autotransplantation von Gewebeanteilen auf den linken Unterarm. Dieser sowie alle weiteren operativen Eingriffe erfolgten in der Chirurgischen Klinik I des Klinikums Lüdenscheid.

<b>Indikation</b>	<b>n Patienten</b>	<b>Anzahl der Operationen</b>	<b>Anteil der Operationen in %</b>
<b>I</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>40</b>
<b>II</b>	<b>41</b>	<b>23</b>	<b>56,1</b>
<b>III</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>21,4</b>
<b>IV</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>50</b>
<b>Gesamt</b>	<b>62</b>	<b>29</b>	<b>46,8</b>

**Tab. 3: Anteil der Operationen innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen**

#### **3.8.4.1. Operationsindikationen**

An dieser Stelle soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Indikationsgruppen I bis IV, von denen bisher die Rede war, sich auf die Indikation zur Durchführung der initialen Nebenschilddrüsenzintigraphie beziehen. Die Indikation zur OP innerhalb der szintigraphisch untersuchten Patienten wurde vom betreuenden Internisten/Nephrologen gestellt.

Die Patientengruppe, die unter der Indikation „pHPT“ einer NSD-Szintigraphie zugeführt wurde, umfasste 5 Patienten. 2 der Untersuchten wurden im Klinikum Lüdenscheid parathyreoid-ektomiert, da jeweils das Vollbild eines symptomatischen laborchemisch und klinisch nachgewiesenen pHPT vorlag. Im ersten Fall umfasste das Krankheitsbild insbesondere eine symptomatische Nephrolithiasis, Ulcera ventriculi und eine Osteopathie mit subperiostalen Resorptionslaken. Bei 1 Patienten lag nach Durchsicht des Krankenblattes ein asymptomatischer pHPT mit milder Hypercalcämie und nur leicht erhöhtem iPTH vor, so dass die Indikation zur konservativen engmaschigen Überwachung gestellt wurde. In zwei Fällen war das Krankenblatt unvollständig.

Von den 14 unter dem Verdacht eines pHPT szintigraphierten Patienten wurden 3 im Klinikum Lüdenscheid operiert. Die Entscheidung zur Parathyreoidektomie wurde gestellt, da begleitend bei allen drei Patienten eine operationswürdige Struma vorlag. Eine der 3 Patientinnen bot zudem von seiten des deutlich erhöhten Calciums (0,44 mmol/l oberhalb des Normbereichs) eine OP-Indikation, wenn man in diesem Fall von einem asymptomatischen pHPT ausgeht. Bei den übrigen 11 Patienten der Indikationsgruppe III lag in keinem Fall ein manifestes Krankheitsbild und damit in keinem Fall eine OP-Indikation vor. Bei 5 Patienten war ein beginnender asymptomatischer pHPT möglich, bei 6 Patienten wurde letztlich eine andere Diagnose als ein Hyperparathyreoidismus gestellt.

2 Patienten wurden zur Abklärung einer Hypercalcämie, die möglicherweise paraneoplastisch zu erklären war, szintigraphiert. Bei einem dieser Patienten bestätigte sich die Diagnose einer malignomassoziierten Hypercalcämie bei vorliegendem Bronchialcarcinom. Dieser Patient wurde naturgemäß nicht parathyreoidektomiert. Die zweite Patientin, bei der eine Mastektomie auf Grund eines Mammacarcinoms im Jahr der NSD-Szintigraphie durchgeführt wurde, bot retrospektiv die Laborconstellation eines pHPT und wurde aus diesem Grund sowie wegen gleichzeitiger operationspflichtiger Struma nodosa einer Halsexploration zugeführt. In diesem Fall lag keine tumorassoziierte Hypercalcämie vor.

Die Indikationsgruppe II (s/t HPT) bedarf einer ausführlichen Betrachtung. Die Gruppe umfasste 41 Patienten, an denen 57 Szintigramme durchgeführt wurden. Von den 41 Untersuchten wurden

21 Patienten operiert. Zwei Patienten wurden wegen eines Rezidivs reoperiert, so dass insgesamt 23 Operationen resultieren.

Die Indikation zur Parathyreoidektomie bei renalem sHPT wurde vom betreuenden Nephrologen gestellt. Man entschloss sich zur operativen Therapie bei Vorliegen folgender Kriterien:

- deutlich ansteigendes iPTH (> 10-faches der Norm) trotz Ausschöpfen aller medikamentöser Maßnahmen einschließlich der intravenösen Gabe aktiver Vit D-Metabolite
- Calcium-Phosphat-Produkt > 60 (mg/dl)<sup>2</sup>
- deutliche Hyperphosphatämie > 7 mg/dl
- starke, meist diffuse Knochenschmerzen (Punctum maximum in den Sprunggelenken und Fersen)
- radiologischer Nachweis einer fortgeschrittenen renalen Osteopathie
- Nachweis extraossärer Verkalkungen
- NSD-Volumen > 1 cm<sup>3</sup> in der bildgebenden Diagnostik

Weniger spezifische, jedoch die Entscheidung zur Operation unterstützende Symptome waren starker Juckreiz, Muskelschwäche und progrediente Minderung des Allgemeinzustandes. Ergaben sich Hinweise auf eine adyname Knochenerkrankung oder aluminiuminduzierte Osteopathie, forderte der Nephrologe eine Knochenbiopsie. Im eigenen Krankengut wurde in keinem Fall eine histologische Knochenbegutachtung veranlasst.

Tabelle 4 liefert eine Übersicht über die vorhandenen Symptome innerhalb der operierten Patienten mit sekundärem renalen Hyperparathyreoidismus.

<b>Symptom</b>	<b>n Patienten</b>	<b>prozentualer Anteil</b>
<b>Hypercalcämie</b>	10	48 %
<b>„milde“ Hyperphosphatämie</b>	3	14 %
<b>Phosphat i. S. &gt; 7 mg/dl</b>	12	57 %
<b>Ca x Ph &gt; 60 (mg/dl)<sup>2</sup></b>	14	67 %
<b>iPTH &gt; 10-fach erhöht</b>	21	100 %
<b>Knochenschmerzen</b>	15	71 %
<b>Muskelschwäche</b>	4	19 %
<b>Röntgen-Zeichen einer renalen Osteopathie</b>	14	67 %
<b>pathologische Frakturen</b>	2	10 %

**Tab. 4: Praeoperative Symptomverteilung der aus der Indikationsgruppe II parathyreoidektomierten Patienten**

Die Laborwerte prae- und postoperativ sind Tabelle 8 (Seite 66) zu entnehmen. Wegen der kleinen Fallzahlen in den Indikationsgruppen I, III und IV wurden nur die Patienten der Indikationsgruppe II in Tabelle 8 aufgenommen.

Die restlichen 20 Patienten der Untersuchungsgruppe II wurden im Klinikum Lüdenscheid nicht operiert. Die Durchsicht der Krankenblätter lieferte dazu folgende Informationen:

- In 2 Fällen bestand ein sekundärer enteral verursachter Hyperparathyreoidismus. Es erfolgte die Behandlung der Grundkrankheit.
- In 4 Fällen wurde der renale sekundäre Hyperparathyreoidismus weiter konservativ behandelt.

- Einmal bestand ein Zustand nach Nierentransplantation, so dass die bestehende Hypercalcämie zunächst ebenfalls konservativ behandelt wurde.
- In einem Fall war anhand der Laborparameter eine adynome Knochenerkrankung möglich.
- 2 Patienten verstarben aus kardiovaskulärer Ursache vor möglicher Parathyreoidektomie.
- 2 Patienten wurden wegen schwerer koronarer Herzkrankheit nicht operiert.
- In einem Fall wurde laut abschließendem Arztbrief die Operation zunächst verschoben wegen fehlender Bestätigung des positiven Szintigraphieergebnisses in der MRT-Diagnostik.
- In 7 Fällen waren die Krankenblätter unvollständig, so dass eine komplette Bewertung der Einzelfälle nicht möglich war.

#### **3.8.4.2. Operationsverfahren**

Die Operationen verliefen wie unter Punkt 3.5. beschrieben nach folgenden vier OP-Verfahren:

- OP-Verfahren 1: Bilaterale Exploration der Halsweichteile mit partieller Parathyreoidektomie.
- OP-Verfahren 2: Bilaterale Exploration der Halsweichteile mit subtotaler Parathyreoidektomie.
- OP-Verfahren 3: Bilaterale Exploration der Halsweichteile mit totaler Parathyreoidektomie und Autotransplantation von NSD-Gewebe in den Musculus brachioradialis.
- OP-Verfahren 4: Primäre Strumektomie mit begleitender Exploration der Halsweichteile und ggf. partieller Parathyreoidektomie.

Tabelle 5 sind die prozentualen Anteile der einzelnen OP-Verfahren innerhalb der Indikationsgruppen I – IV zu entnehmen.

Indikations- gruppe	OP- Verfahren 1	OP- Verfahren 2	OP- Verfahren 3	OP- Verfahren 4
	%	%	%	%
<b>I</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>II</b>	<b>21,7</b>	<b>21,7</b>	<b>56,6</b>	<b>0</b>
<b>III</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>100</b>
<b>IV</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>100</b>
<b>Gesamt</b>	<b>24,1</b>	<b>17,2</b>	<b>44,8</b>	<b>13,8</b>

**Tab. 5: Anteil der einzelnen OP-Verfahren innerhalb des operierten Krankengutes**

Bei beiden Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (Indikationsgruppe I) wurde nur die vergrößerte NSD reseziert, da von einem singulären Drüsenbefall bei dieser Grunderkrankung ausgegangen wurde. Erwähnenswert erscheint, dass die Patienten der Indikationsgruppen III und IV mit Verdacht auf Hyperparathyreoidismus oder paraneoplastische Hypercalcämie im Rahmen einer primär geplanten Strumektomie cervical bezüglich einer NSD-Proliferation exploriert wurden.

Innerhalb der Patientengruppe mit sekundärem/tertiärem Hyperparathyreoidismus wurde in über der Hälfte der Fälle die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von NSD-Gewebe in den Musculus brachioradialis durchgeführt. Es handelte sich dabei um die Patienten, die nicht auf der Transplantationsliste stehen. Bei geplanter Nierentransplantation erfolgte die subtotale Parathyreoidektomie unter Belassung von Organanteilen wegen der besseren Vaskularisation (OP-Verfahren 2).

Fünf Patienten der Indikationsgruppe II unterliefen dem OP-Verfahren 1. Bei ihnen wurde eine partielle Parathyreoidektomie vorgenommen mit Entfernung der vergrößerten NSD und Belassen der Drüsen, die nicht identifiziert werden konnten.

## **4. Ergebnisse**

Die Betrachtung der Untersuchungsergebnisse erfolgte unter der Zielsetzung, folgende Fragen zu beantworten:

1. Hat das Ergebnis der Lokalisationsdiagnostik die Operationsindikation beeinflusst?
2. Kann die Operationsmethode aufgrund der Lokalisationsdiagnostik modifiziert werden?
3. Wie sehen die Qualitätskriterien der Lokalisationsdiagnostik im einzelnen aus?

Abhängig von der Fragestellung wurde dabei Bezug genommen auf alle untersuchten Patienten bzw. ausschliesslich auf die operierten Patienten.

### **4.1. Darstellung der Operationsergebnisse**

Die postoperative histologische Aufarbeitung der resezierten Glandulae parathyreoideae erlaubte die Einordnung der zugrundeliegenden Erkrankung in eine singuläre Drüsenproliferation und in eine sogenannte Mehrdrüsenerkrankung. Histologisch wurde zwischen adenomatösem und hyperplastischem NSD-Gewebe unterschieden.

Tabelle 6 liefert eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit Ein- und Mehrdrüsenbefall bzw. ohne pathologisch veränderte NSD. Zudem wird die Gesamtzahl proliferierter Epithelkörperchen innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen angegeben. Die Indikationseinteilung bezieht sich wie unter Punkt 3.8.2. beschrieben auf die primär durchgeführte Szintigraphie.

<b>Indikations- gruppe</b>	<b>n Operatio- nen</b>	<b>1 NSD- Adenom</b>	<b>&gt; 1 NSD- Adenom</b>	<b>1 hyper- plast. NSD</b>	<b>&gt; 1 hyper- plast. NSD</b>	<b>Kein path. Befund</b>	<b>Gesamt- zahl pro- liferierter NSD</b>
<b>pHPT</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>s/t HPT</b>	<b>23</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>57</b>
<b>V.a. pHPT</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>Paraneoplast. Hypercalcämie</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Gesamt</b>	<b>29</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>61</b>

**Tab. 6: Operationsergebnisse**

Insgesamt wurden innerhalb des operierten Krankengutes 80 Drüsen histologisch untersucht; davon waren 61 proliferiert. Der restliche Anteil war makroskopisch unauffällig oder konnte intraoperativ nicht aufgefunden werden. Diese EPK wurden als nicht verändert eingeordnet.

Tabelle 6 zeigt, dass bei primärem Hyperparathyreoidismus erwartungsgemäss zweimal ein singulärer Drüsenbefall diagnostiziert wurde, wobei einmal eine hyperplastische NSD und einmal ein Adenom gefunden wurden.

Erwähnenswert ist, dass bei einem Patienten mit Verdacht auf primären Hyperparathyreoidismus eine hyperplastische NSD nachgewiesen wurde, so dass die Erkrankung wahrscheinlich im Frühstadium geheilt werden konnte. Der Patient mit paraneoplastischer Hypercalcämie wurde berechtigterweise operiert, da er ein NSD-Adenom bot.

Bei dem überwiegenden Anteil der Untersuchten mit sekundärem/tertiärem HPT lag eine Mehrdrüsenerkrankung i.S. multipler hyperplastischer NSD zugrunde. Entgegen der gängigen Litera-

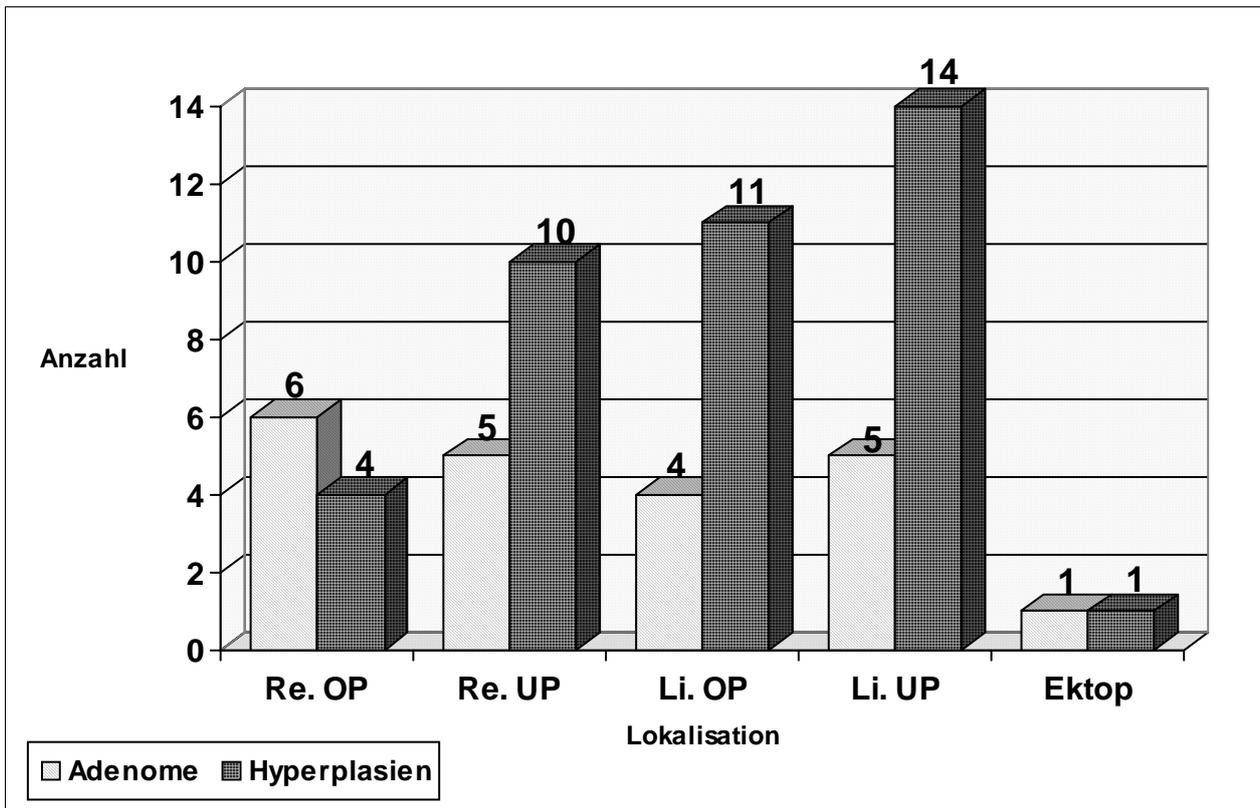
turangaben (19) fanden sich jedoch bei sieben Patienten ein oder mehrere NSD-Adenome, so dass in diesen Fällen von einem tertiären HPT auszugehen ist.

Eine Übersicht über die Anzahl der gefundenen Adenome und hyperplastischen NSD sowie deren Lokalisation liefern Tabelle 7 und Abbildung 4.

An dieser Stelle soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass dabei die Drüsen-einzellokalisierungen und nicht die Patienten als ganzes betrachtet wurden.

<b>Indikations- gruppe</b>	<b>Gesamtzahl proliferierter NSD</b>	<b>Adenome</b>	<b>Hyperplasien</b>
<b>I</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>57</b>	<b>19</b>	<b>38</b>
<b>III</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>IV</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Gesamt</b>	<b>61</b>	<b>21</b>	<b>40</b>

**Tab. 7: Histologischer Proliferationstyp der veränderten NSD**



**Abb. 4: Anzahl und Lokalisation der veränderten NSD**

Die Adenome zeigten eine relativ gleichmässige Verteilung über alle vier Pole, die hyperplastischen Drüsen boten eine Häufung am linken Unterpol. Nur vier hyperplastische EPK waren am rechten Oberpol lokalisiert. Jeweils ein Adenom und eine hyperplastische Drüse fanden sich in ektooper Position.

Nach Auswertung der operativ und histologisch erhobenen Befunde fand sich bei vier Patienten ein solitäres Adenom, wobei eines ektop retrosternal lokalisiert war. In zwei Fällen lag ein sekundärer HPT zugrunde, einmal ein primärer HPT und einmal bestand initial der Verdacht auf eine paraneoplastische Hypercalcämie. Jeweils ein Patient bot ein Doppeladenom bzw. Trippel-Adenom, drei Patienten zeigten vier Adenome. Alle genannten Probanden mit Mehrdrüsenerkrankung gehörten dem Dialysekrankengut an.

Die Größe der Solitär-Adenome wurde mit 1,7 x 1,3 x 1,0 cm (1 g), 2,8 x 2,0 x 1,6 cm und

3 x 3 x 3 cm angegeben. Das größte, retrosternal ektop gelegene Einzeladenom maß 5 cm im Durchmesser. Lag eine adenomatöse Mehrdrüsenerkrankung vor, rangierten die Adenomgrößen zwischen 1,0 x 0,5 x 0,5 und 2,3 x 1,4 x 0,9 cm (2 g). Die Solitäradenome waren damit tendenziell größer als die multiplen Adenome.

Wendet man sich nun den hyperplastisch veränderten EPK zu, ist erwähnenswert, dass einer der beiden Patienten mit primärem HPT eine solitäre hyperplastische Drüse bot, ebenso wie der Patient, der unter dem Verdacht auf pHPT untersucht und behandelt wurde. Alle anderen hyperplastischen Drüsen fanden sich bei Haemodialysepatienten. Die Drüsengröße lag dabei zwischen 0,7 cm und 3,5 cm im Durchmesser.

Einige Patienten boten bei Vorliegen einer Mehrdrüsenerkrankung eine relativ einheitliche Drüsengröße, andere zeigten deutliche Größenunterschiede.

Die Analyse der Operationsergebnisse und die histologische Aufarbeitung durch den Pathologen zeigten, dass in keinem Fall histologisch unterschiedliche Gewebsvarianten innerhalb eines Patienten vorlagen; waren mehrere NSD proliferiert, so handelte es sich immer um histologisch gleichgeartete Veränderungen.

Tabelle 8 gibt die prae- und postoperativen Laborwerte der operierten Patienten mit renalem sHPT wieder. Wie bereits erwähnt, wurden die Laborparameter der übrigen Patienten (Indikationsgruppen I, III und IV) wegen der kleinen Fallzahlen nicht aufgeführt.

Indikation Laborwerte	Praeoperativ		Postoperativ		Norm
	Variationsbreite	Mittelwert	Variationsbreite	Mittelwert	
<b>s/t HPT</b>					
Ca i. S.	2,1 – 3,1	2,63	1,0 – 2,25	1,82	2,2 – 2,6 mmol/l
Ph i. S.	6,0 – 9,5	7,7	3,0 – 4,7	3,78	2,5 – 4,8 mg/dl
Ca x Ph	51 – 107	81	12 – 35,7	27,1	24 – 60 (mg/dl) <sup>2</sup>
	4,1 – 8,6	6,5	1,0 – 2,9	2,2	< 5,5 (mmol/l) <sup>2</sup>
iPTH i. S.	620 – 2050	1225	1,0 – 66,8	21	11 – 54 pg/ml
AP i. S.	195 – 852	332	76 – 85	81	80 – 190 U/l
Ostase i. S.	30 – 320	112			6 – 22 µg/l

**Tab. 8: Laborwerte prae- und postoperativ der operierten Patienten mit renalem sHPT**

Der Erfolg der Operation wurde gemessen an dem postoperativen Abfall von Calcium und PTH i. S. Die in Tabelle 8 aufgeführten Laborparameter der Patienten mit renalem sekundären Hyperparathyreoidismus belegen den Operationserfolg. Die zwei bereits oben genannten Patienten, die sich einer Nachresektion unterziehen mussten, boten beim Ersteingriff postoperativ einen PTH-Abfall von 1.616 auf 651 bzw. von 650 auf 618 pg/ml, was auf einen unzureichenden OP-Erfolg hinwies. Diese zwei Patienten wurden in die Auswertungen nicht aufgenommen.

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, inwieweit eine Korrelation zwischen praeoperativem PTH-Wert und Anzahl sowie histologischem Typ der proliferierten NSD besteht.

In der Gruppe der Patienten mit PTH-Werten von > 1.500 pg/ml waren insgesamt mehr Adenome vertreten als in der Gruppe mit PTH-Werten zwischen 1.000 und 1.500 pg/ml. Bis auf einen Probanden boten alle Patienten mit Adenomen PTH-Werte über 1.000 pg/ml, so dass adenomatöses Gewebe in vielen Fällen eine höhere PTH-Produktion zu liefern scheint als hyperplastisches Ge-

webe. Eine eindeutige Abhängigkeit des PTH-Spiegels vom Gewebetyp ist jedoch nicht zu erkennen. Die höchsten Werte von über 2.000 pg/ml boten Haemodialysepatienten mit jeweils drei hyperplastischen Drüsen. Eine Patientin mit pHPT zeigte sogar einen PTH-Spiegel von 1.714 pg/ml bei Nachweis nur einer gering hyperplastisch veränderten Glandula parathyreoidea mit einem Organdurchmesser von 0,7 cm. Auch eine sichere Korrelation von Anzahl der vergrößerten NSD und Höhe des PTH-Spiegels zeichnete sich nicht in allen Fällen ab.

#### **4.2. Ergebnisse der NSD-Szintigraphie**

Wie bereits oben erwähnt wurden während des Untersuchungszeitraumes insgesamt 78 NSD-Szintigraphien bei 62 Patienten durchgeführt. Dabei wurde in der nuklearmedizinischen Klinik in jedem Fall eine begleitende Sonographie der Halsregion durchgeführt und beide Untersuchungen wurden in der Zusammenschau befundet.

Im folgenden wird die Nebenschilddrüsenzintigraphie getrennt betrachtet.

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Anzahl der unauffällig ausgefallenen Szintigramme (Spalte 1), die Anzahl der Szintigramme, die einen solitären Drüsenbefall zeigten und die, die eine Mehrdrüsenerkrankung signalisierten. Neben dem Anteil der innerhalb der drei Spalten einer OP zugeführten Patienten sind die Zahlen der szintigraphisch vergrößerten und tatsächlich (operativ bestätigt) proliferierten Glandulae parathyreoideae aufgelistet.

Die Angaben der ersten drei Spalten beziehen sich auf die Gesamtgruppe der szintigraphisch Untersuchten, die Zahlen der letzten zwei Spalten ausschließlich auf die operierten Patienten.

Indikation	Unauffälliges NSD-Szintigramm		Solitärer Drüsenbefall		Mehr-Drüsenbefall		Zahl szinti. vergrößerter NSD in der OP-Gruppe	Zahl tatsächlich vergrößerter NSD
	n	OP	n	OP	n	OP		
<b>pHPT</b>	2	0	2	2	1	0	2	2
<b>s/t HPT</b>	19	1	13	5	25	17	39	57
<b>V.a. pHPT</b>	12	2	2	1	0	0	1	1
<b>Paraneoplastische Hypercalcämie</b>	1	0	1	1	0	0	1	1

**Tab. 9: Anzahl der operierten Patienten in Abhängigkeit vom Szintigraphiebefund**

Zusammenfassend wurden insgesamt nuklearmedizinisch in der OP-Gruppe präoperativ 43 vergrößerte NSD dargestellt, zwei davon erwiesen sich als FP-Befunde, der Rest als RP-Befunde. Von den 61 tatsächlich vergrößerten EPK konnte die Szintigraphie 41 nachweisen, das entspricht einem Anteil von 67,2 %.

Es zeichnet sich ab, dass die OP-Indikation durch den Befund der NSD-Szintigraphie beeinflusst wurde. Nur ein Dialysepatient, der ein unauffälliges Szintigramm bot, wurde einer OP zugeführt. Bei nuklearmedizinisch nachgewiesenem Ein- oder Mehrdrüsenbefall wurde in allen Fällen eine operative Therapie durchgeführt, es sei denn Begleiterkrankungen, fehlende Einwilligung oder in einem Fall fehlende Bestätigung im MRT verhinderten die OP.

#### 4.2.1. Ergebnisvergleich Dual- und Zwei-Phasen-Szintigraphie bei operierten Patienten

An dieser Stelle wird noch einmal darauf hingewiesen, dass innerhalb des Untersuchungszeitraumes zwei unterschiedliche nuklearmedizinische Techniken zur Anwendung kamen. Die initial gängige duale Subtraktionsszintigraphie mit Doppel-Tracer-Applikation wurde ab 6/94 durch die Zweiphasen-Szintigraphie mit Tc-99m-MIBI ersetzt. Im folgenden Abschnitt werden beide Verfahren getrennt betrachtet.

Eine Gegenüberstellung der Operationsergebnisse und der nuklearmedizinischen Befunde liefert Tabelle 10.

		RN	RP	FN	FP
<b>Adenome</b> <b>n = 21</b>	<b>Dual-Szintigraphie</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	<b>Zwei-Phasen-Szintigraphie</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>Hyperpl. NSD</b> <b>n = 40</b>	<b>Dual-Szintigraphie</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
	<b>Zwei-Phasen-Szintigraphie</b>	<b>37</b>	<b>21</b>	<b>14</b>	<b>0</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Dual-Szintigraphie</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
	<b>Zwei-Phasen-Szintigraphie</b>	<b>44</b>	<b>36</b>	<b>17</b>	<b>0</b>

**Tab. 10: Anzahl der szintigraphisch richtig und falsch erhobenen Befunde**

Während der Phase der dualen Subtraktionsszintigraphie waren von insgesamt 21 operativ untersuchten Drüsen (bei 5 Patienten) 8 proliferiert. Davon wurden fünf praeoperativ szintigraphisch dargestellt, drei entgingen dem nuklearmedizinischen Nachweis.

11 EPK wurden als RN-Befunde eingestuft, es traten zwei FP-Befunde auf.

Während des zweiten Untersuchungszeitraumes wurden 70 NSD (bei 24 Patienten) histologisch untersucht. Mittels Zweiphasen-Szintigraphie konnten praeoperativ von 53 proliferierten Drüsen 36 richtig lokalisiert werden. 17 entgingen dem szintigraphischen Nachweis. Es ergaben sich 44 RN-Befunde und bemerkenswerterweise kein FP-Befund.

Um diese Ergebnisse zu relativieren, unterzieht man sie der unter Punkt 3.6. beschriebenen mathematischen Aufarbeitung, wobei Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit, Vorraussageindex für positive Resultate (predictive value positive, abgekürzt pVpos.) und Vorraussageindex für negative Resultate (predictive value negative, abgekürzt pVneg.) der untersuchten Methode berechnet werden.

Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die Qualitätskriterien in Abhängigkeit vom histologischen Proliferationstyp und der angewandten Untersuchungstechnik. Auch hier wird wiederum zwischen dualer und Zweiphasen-Szintigraphie unterschieden.

		Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit	pV pos.	pV neg.
		%	%	%	%	%
<b>Adenome</b>	<b>Duale Szintigraphie</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
	<b>Zwei-Phasen-Szintigraphie</b>	<b>83,3</b>	<b>100</b>	<b>88</b>	<b>100</b>	<b>70</b>
<b>Hyperplastische NSD</b>	<b>Duale Szintigraphie</b>	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>44,4</b>	<b>50</b>	<b>40</b>
	<b>Zwei-Phasen-Szintigraphie</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>80,6</b>	<b>100</b>	<b>76,2</b>
<b>Adenome + Hyperplastische NSD</b>	<b>Duale Szintigraphie</b>	<b>62,5</b>	<b>84,6</b>	<b>76,2</b>	<b>71,4</b>	<b>78,6</b>
	<b>Zwei-Phasen-Szintigraphie</b>	<b>68</b>	<b>100</b>	<b>82,5</b>	<b>100</b>	<b>72,1</b>

**Tab. 11: Qualitätskriterien für die einzelnen Untersuchungstechniken**

Werden beide Szintigraphietechniken gemeinsam betrachtet, ergeben sich folgende Parameter:

	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit	pV pos.	pV neg.
<b>Adenome</b>	<b>87,5</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>84,2</b>
<b>Hyperpl. NSD</b>	<b>57,5</b>	<b>95,1</b>	<b>76,5</b>	<b>92</b>	<b>69,6</b>
<b>Adenome + Hyperpl. NSD</b>	<b>67,2</b>	<b>96,5</b>	<b>81,4</b>	<b>95,4</b>	<b>73,3</b>

**Tab. 12: Qualitätskriterien für beide Szintigraphietechniken gemeinsam**

Den Tabellen 11 und 12 ist zu entnehmen, dass abhängig vom Proliferationstyp der NSD die Erfolgsraten der szintigraphischen Methoden unterschiedlich waren. Sowohl die duale als auch die Zweiphasen-Szintigraphie zeigten bei der Aufdeckung von Adenomen eine höhere Erfolgsquote als bei den hyperplastisch veränderten Drüsen. So betrug die Sensitivität der dualen Subtraktionsszintigraphie für Adenome 100 % und für Hyperplasien nur 40 %. Die Spezifität errechnete sich mit 100 % bzw. 50 %. Einschränkend muss gesagt werden, dass eine statistische Relevanz aus den Daten, die die Betrachtung der dualen Subtraktionsszintigraphie liefert, aufgrund der kleinen Fallzahl nicht abzuleiten ist. Das erste Untersuchungsintervall (duale Technik) umfaßte nur 5 operierte Patienten mit insgesamt 21 NSD (1 akzessorische Drüse). Die Daten wurden dennoch in die Berechnungen aufgenommen, um zumindest tendenzielle Angaben zum Erfolg dieser Untersuchungsmethode aufzeigen zu können.

Ein deutlich größeres Patientengut bietet das Untersuchungsintervall II (Zweiphasen-Szintigraphie). Hier wurden insgesamt 70 Drüsen an 24 Patienten untersucht. Auch diese Szintigraphiemethode zeigte bei Nachweis von Adenomen eine deutlich höhere Sensitivität als bei den

hyperplastischen Drüsen (83,3 % gegenüber 60 %). Die Spezifität lag in beiden Fällen durch das Fehlen von FP-Befunden, ebenso wie der Vorrassageindex für positive Resultate, bei 100 %.

Die Auswertung bezogen auf alle veränderten NSD – ohne Adenome von hyperplastischen Drüsen zu unterscheiden – ergab für die duale Szintigraphie eine Sensitivität von 62,5 % und eine Spezifität von 84,6 %. Die Sensitivität betrug bei der Zweiphasen-Szintigraphie 68 % und die Spezifität 100 %.

Damit zeichnet sich ein Vorteil der Zweiphasen-Szintigraphie gegenüber der dualen Szintigraphie bezüglich sämtlicher Qualitätskriterien bei den hyperplastischen Drüsen und bei der Gesamtbetrachtung ab. Einschränkend muss –wie oben bereits erwähnt – darauf hingewiesen werden, dass die statistische Relevanz aufgrund der geringen Fallzahl unter Verwendung der dualen Subtraktionstechnik zu vernachlässigen ist. Zudem ist die modernere Methode einfacher durchführbar, wirtschaftlicher und weniger strahlenbelastend für den Patienten.

Um den später folgenden Vergleich der NSD-Szintigraphie mit anderen Lokalisationsverfahren zu erleichtern und wegen der geringen Fallzahl der mittels dualer Szintigraphie Untersuchten, werden im Diskussionsteil beide Szintigraphietechniken zusammengefasst.

#### **4.2.2. Qualitätskriterien der NSD-Szintigraphie bei operierten Patienten und klinischer Kontext**

Betrachtet man die Beziehung zwischen zugrunde liegender Erkrankung und histologisch gesichertem OP-Ergebnis, so zeigt sich, dass drei Patienten mit pHPT jeweils ein solitäres Adenom boten. Der Patient mit unklarer Hypercalcämie, der unter der Verdachtsdiagnose einer malignomassoziierten Hypercalcämie szintigraphiert wurde, bot ebenfalls ein solitäres Adenom, wobei retrospektiv die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus gestellt wurde. Bei diesen vier Patienten erwies sich die praeoperative Szintigraphie diagnostisch exakt.

Die überwiegende Anzahl der untersuchten Patienten gehörte der Gruppe mit s/t HPT an.

65 % (37/57) aller in dieser Indikationsgruppe befallenen NSD wurden szintigraphisch richtig erkannt. 30,4 % (7/23) dieser Patienten boten Adenome, 69,6 % (16/23) hyperplastisch veränderte EPK. 84,2 % (16/19) der Adenome und 55,3 % (21/38) der hyperplasierten Drüsen waren szintigraphisch darstellbar.

Wie unter Punkt 4.2.2. bereits dargestellt, zeichnet sich ein Unterschied der Untersuchungssensitivität und -spezifität in Abhängigkeit vom histologischen Proliferationstyp ab mit Überlegenheit der Szintigraphie bei den Adenomen. Dies gilt sowohl für die Doppel-Tracer-Subtraktions-Technik als auch für die Zweiphasen-Szintigraphie.

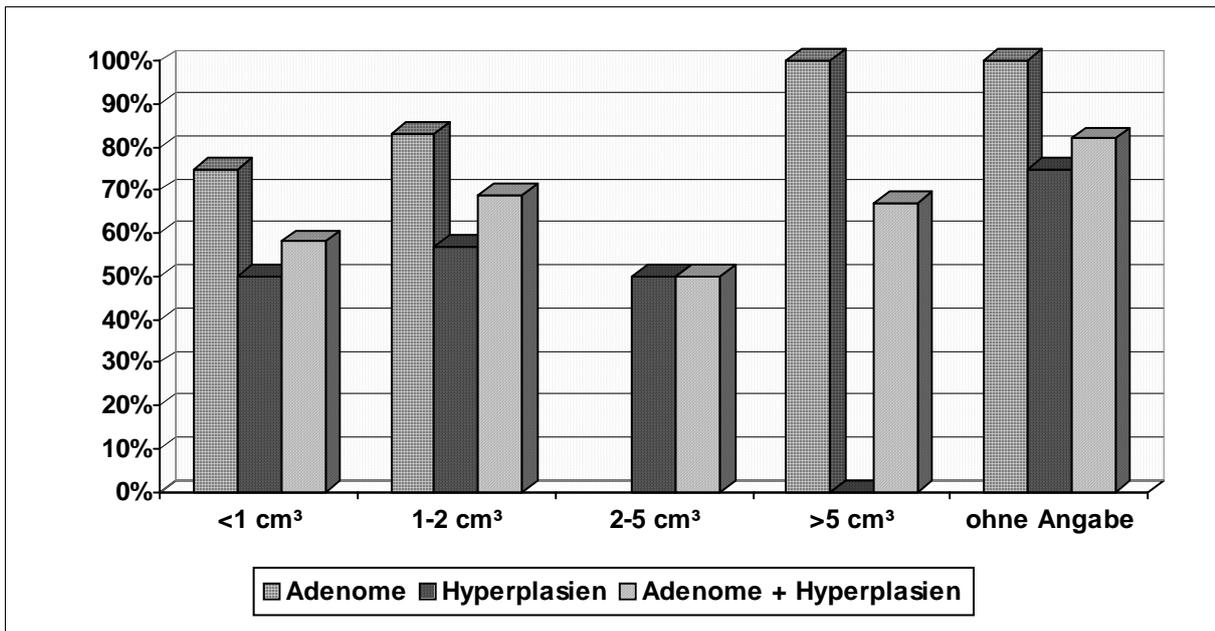
Die Ausführungen unter Punkt 4.1. zeigen, dass die Solitär-Adenome insgesamt größer waren als die multiplen Adenome. Alle solitären Adenome wurden szintigraphisch eindeutig richtig erkannt, die Größe rangierte zwischen 1,0 x 1,3 x 1,7 cm (1 g/ 1,16 cm<sup>3</sup>) und 5 x 5 x 5 cm (65,5 cm<sup>3</sup>). Die solitären hyperplastischen Drüsen waren deutlich kleiner als die Solitäradenome, wurden aber ebenfalls in 100 % der Fälle richtig aufgedeckt.

Bei den Mehrdrüsenenerkrankungen zeigten die Hyperplasien ein größeres durchschnittliches Volumen als die Adenome (2,1 cm<sup>3</sup> versus 0,86 cm<sup>3</sup>), dennoch war die nuklearmedizinische Trefferquote bei letzteren höher. Sämtliche multiplen Adenome fanden sich bei Hämodialysepatienten. Die FN-Befunde, das heißt die szintigraphisch übersehenen proliferierten NSD waren sowohl in der Gruppe der Adenome als auch in der der Hyperplasien im Einzelfall größer als die richtig diagnostizierten Drüsen. Das größte hyperplasierte Epithelkörperchen von 3,5 cm Durchmesser wurde sogar szintigraphisch übersehen.

Folgende Tabelle und Histogramm geben die Trefferquote der Szintigraphie in Abhängigkeit von Größe und histologischem Proliferationstyp der veränderten NDS an. Dabei ist erwähnenswert, dass bei einem nicht unbeträchtlichen Anteil von 28 % keine exakte Größenangabe vorlag. Bei den restlichen 72 % erfolgte die Volumenbestimmung anhand der vom Pathologen angegebenen drei Hauptachsen wie bei einem ellipsoiden Körper. Lappungen und sonstige Formvarianten wurden nicht berücksichtigt.

	<b>Volumen</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Trefferquote</b>
<b>ADENOME</b>	< 1 cm <sup>3</sup>	<b>8</b>	<b>75%</b>
	1-2 cm <sup>3</sup>	<b>6</b>	<b>83%</b>
	2-5 cm <sup>3</sup>	<b>/</b>	<b>/</b>
	> 5 cm <sup>3</sup>	<b>2</b>	<b>100%</b>
	keine Größenangabe	<b>5</b>	<b>100%</b>
<b>HYPERPLASIEN</b>	< 1 cm <sup>3</sup>	<b>16</b>	<b>50%</b>
	1-2 cm <sup>3</sup>	<b>7</b>	<b>57%</b>
	2-5 cm <sup>3</sup>	<b>4</b>	<b>50%</b>
	> 5 cm <sup>3</sup>	<b>1</b>	<b>0%</b>
	keine Größenangabe	<b>12</b>	<b>75%</b>
<b>ADENOME + HYPERPLASIEN</b>	< 1 cm <sup>3</sup>	<b>24</b>	<b>58%</b>
	1-2 cm <sup>3</sup>	<b>13</b>	<b>69%</b>
	2-5 cm <sup>3</sup>	<b>4</b>	<b>50%</b>
	> 5 cm <sup>3</sup>	<b>3</b>	<b>67%</b>
	keine Größenangabe	<b>17</b>	<b>82%</b>

**Tab. 13: Szintigraphische Trefferquote in Abhängigkeit von der Drüsengröße**



**Abb. 5: Größen – Diagnosen - Histogramm**

Betrachtet man alle vergrößerten NSD unabhängig vom histologischen Proliferationstyp und unabhängig von einem singulären oder multiplen Drüsenbefall, so zeigt sich keine eindeutige Korrelation zwischen Drüsengröße und Detektierbarkeit. Bei isolierter Untersuchung der Adenome bieten diese eine tendenzielle Abhängigkeit des Szintigraphieerfolges von der NSD-Größe, was sich in der Gruppe der hyperplastischen Drüsen nicht bestätigt.

Wie bereits erwähnt lagen bei Adenom-Patienten tendenziell höhere PTH-Spiegel vor als bei Patienten mit Hyperplasien. 71 % der Probanden mit adenomatös proliferierten NSD boten PTH-Spiegel über 1.000 pg/ml (90 % der NSD wurden szintigraphisch richtig lokalisiert) und 29 % zeigten PTH-Spiegel unter 1.000 pg/ml (alle Adenome richtig szintigraphisch eingeordnet).

Wendet man sich nun den hyperplastisierten EPK zu, so wurden von 40 operativ bestätigten positiven Befunden 23 szintigraphisch richtig eingestuft. Interessant ist die Tatsache, dass bei zwei Patienten jeweils eine hyperplastische Drüse als Ursache eines pHPT aufgedeckt wurde. Nach Literaturangaben wird der pHPT in 80 % der Fälle durch singuläre Adenome verursacht. Drei Dialysepatienten boten bemerkenswerterweise nur eine hyperplastisierte NSD, alle anderen eine

Mehrdrüsenerkrankung, wobei fünf Patienten zwei, sechs Patienten drei und vier Patienten vier hyperplastische EPK zeigten.

Unter den Patienten mit Hyperplasien boten 50 % PTH-Werte < 1.000 pg/ml und 50 % > 1.000 pg/ml. Dabei konnten szintigraphisch aus der ersten Gruppe (< 1.000 pg/ml) 73 % der Drüsen richtig lokalisiert werden und aus der zweiten Gruppe (> 1.000 pg/ml) nur 45 %. Damit besteht keine positive Korrelation zwischen hohem PTH-Spiegel und Darstellbarkeit der hyperplasierten Drüsen. Auch ein Ansteigen des PTH-Spiegels mit der Anzahl proliferierter EPK wurde nicht beobachtet.

Auf die praeoperativ bestimmten Calciumwerte wird hier nicht weiter eingegangen, da diese bei terminal dialysepflichtigen Patienten allein durch die Grunderkrankung und zudem durch eine in der Regel durchgeführte Begleittherapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern verfälscht werden.

Bezogen auf alle proliferierten Drüsen gibt Tabelle 14 die Erfolgsrate der Szintigraphie in Abhängigkeit von der Drüsenlokalisierung und dem histologischen Proliferationstyp wieder.

	<b>Re. OP</b>	<b>Re. UP</b>	<b>Li. OP</b>	<b>Li. UP</b>	<b>ektop</b>
<b>Adenome</b>	<b>6 (5/1)</b>	<b>5 (4/1)</b>	<b>4 (4/0)</b>	<b>5 (4/1)</b>	<b>1 (1/0)</b>
<b>Hyperplasien</b>	<b>4 (0/4)</b>	<b>10 (4/6)</b>	<b>11 (9/2)</b>	<b>14 (9/5)</b>	<b>1 (1/0)</b>

**Tab. 14: Lokalisation der veränderten NSD**

Erläuterung zu Tabelle 14:

Beispiel: 6 (5/1)

6: Gesamtzahl der Adenome am rechten Oberpol

5: Szintigraphisch richtig positive Befunde

1: Szintigraphisch falsch negativer Befund

Unter den Adenomen lag die „Ausbeute“ insgesamt hoch ohne signifikanten Unterschied bezogen auf die NSD-Lokalisation; am höchsten war sie am linken Oberpol.

Bei den hyperplastischen Drüsen zeigte sich die Szintigraphie mit einer Sensitivität von 40 % am rechten Unterpol am schwächsten und mit 81,8 % am linken Oberpol am empfindlichsten. Zusammenfassend war die Ausbeute der Szintigraphie am linken Oberpol bei beiden Histologietypen am größten. Die Größe der Herde am linken Oberpol variierte dabei zwischen

0,7 x 0,7 x 0,7 cm (0,18 cm<sup>3</sup>) und 3,5 x 3,5 x 3,5 cm (22,5 cm<sup>3</sup>) und lag durchschnittlich um 1,5 x 1,5 x 1,5 cm (1,77 cm<sup>3</sup>). Trotz der größten Ausbeute lagen hier nur vier Adenome im Gegensatz zu 11 hyperplastischen Drüsen vor.

Insgesamt fanden sich nur zwei EPK in ektoper Lokalisation, wobei ein 5 cm großes Adenom retrosternal und eine hyperplasierte Drüse links zentral dorsal paratracheal lokalisiert waren. Beide wurden szintigraphisch als RP-Befunde eingestuft.

Wie in der Literatur beschrieben können begleitende nodöse Schilddrüsenerkrankungen im Sinne von Schilddrüsen-Adenomen falsch positive Szintigraphieergebnisse liefern und damit die Spezifität der Methode mindern. Im gesamten szintigraphisch untersuchten Krankengut lag in 36 % der Fälle eine Struma diffusa und in 45 % eine Struma nodosa vor. Nur 19 % boten keine morphologischen Schilddrüsen-Veränderungen. 38 % der operierten Patienten zeigten eine Struma diffusa, 41 % eine Struma nodosa und 21 % eine unauffällige Schilddrüse.

Bemerkenswerterweise lieferte die Zweiphasen-Szintigraphie keinen FP-Befund. Im Rahmen der Doppel-Tracer-Subtraktions-Szintigraphie lagen zwei FP-Befunde vor. Im ersten Fall entsprach der Focus einer normalen NSD, im zweiten Fall einem Lymphknoten. Die Verwechslung einer proliferierten Drüse mit einem Schilddrüsen-Adenom kam in keinem Fall vor.

Die Untersuchungsbedingungen für die nuklearmedizinische Diagnostik wurden zudem erschwert durch den Anteil der voroperierten Patienten. Acht von 78 einer Szintigraphie zugeführten Probanden waren zu diesem Zeitpunkt im Sinne einer Strumektomie, einer Parathyreoidektomie oder einer kombinierten OP vorbehandelt. Im operierten Krankengut deckte die Szintigraphie fünf von sieben veränderten Drüsen (bei vier voroperierten Patienten) richtig auf (71 %), zeigte hier also keine schlechtere Qualität als im gesamten Krankengut.

Vergleichend betrachtet liessen sich praeoperativ sonographisch bei den vier voroperierten Patienten von sieben veränderten Drüsen drei (43 %) korrekt identifizieren. Für die Sonographie vor Erst-Operation lag die Sensitivität dagegen bei 58,5 % (31 von 53 Lokalisationen richtig positiv). Auf die Gesamtergebnisse der Sonographie wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

### **4.3. Ergebnisse und Qualitätskriterien der Sonographie bei operierten Patienten**

Grundsätzlich unterzog sich jeder Patient parallel zur Durchführung der NSD-Szintigraphie einer Sonographie der Halsregion durch einen erfahrenen Untersucher der Nuklearmedizinischen Klinik. Das Ergebnis der Ultraschalluntersuchung wurde in die Bewertung der Szintigraphie mit einbezogen und erleichterte die Differenzierung von Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen-Knoten. Entsprechend der oben beschriebenen Auswertung szintigraphischer Befunde wurden Herde, die sonographisch richtig lokalisiert wurden und sich operativ als adenomatös oder hyperplastisch verändert bestätigten, als Richtig-Positiv-Befunde eingestuft. Eine Übersicht über sämtliche Sonographieergebnisse aufgesplittet nach histologischem Proliferationstyp gibt Tabelle 15 wieder.

	<b>RN</b>	<b>RP</b>	<b>FN</b>	<b>FP</b>
<b>Sonographiebefunde für Adenome</b>	<b>17</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
<b>Sonographiebefunde für Hyperplasien</b>	<b>39</b>	<b>22</b>	<b>18</b>	<b>1</b>
<b>Sonographiebefunde gesamt</b>	<b>56</b>	<b>35</b>	<b>26</b>	<b>1</b>

**Tab. 15: Sonographieergebnisse bei 29 operierten Patienten**

Die Sonographie konnte von insgesamt 61 veränderten EPK 35 richtig lokalisieren, 56 Drüsen wurden als richtig negativ und nur eine als falsch positiv eingeordnet.

Nach mathematischer Aufarbeitung ergeben sich die in Tabelle 16 aufgelisteten Qualitätskriterien.

	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit	pV pos.	pV neg.
<b>Adenome</b>	<b>61,9%</b>	<b>100%</b>	<b>79%</b>	<b>100%</b>	<b>68%</b>
<b>Hyperplasien</b>	<b>55%</b>	<b>97,5%</b>	<b>76,3%</b>	<b>95,7%</b>	<b>68,4%</b>
<b>Gesamt</b>	<b>57,4%</b>	<b>98,3%</b>	<b>77,1%</b>	<b>97,2%</b>	<b>63,3%</b>

**Tab. 16: Qualitätskriterien für die Sonographie**

Auch die Sonographie zeigte eine leichtgradig höhere Sensitivität bei der Aufdeckung adenomatös veränderter NSD im Vergleich zu hyperplastisch veränderten Drüsen. Auffallend war bei beiden Histologietypen die hohe Spezifität von 100 % bzw. 97,5 % trotz des Vorliegens einer Struma nodosa in 44,4 % der Fälle. Das kleinste sonographisch darstellbare Adenom maß 1,0 x 0,8 x 0,6 cm, die kleinste hyperplastisch veränderte Drüse maß 0,7 cm im Durchmesser. Das einzelne ektop gelegene Adenom retrosternal wurde sonographisch erwartungsgemäss nicht erfasst. An dieser Stelle soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Sonographie durchweg von Nuklearmedizinern in Kenntnis des szintigraphischen Befundes durchgeführt wurde, und daher das Stoffwechselverhalten sichtbarer Knoten bereits bekannt war. Aus diesem Grund ist ein objektiver Methodenvergleich – Szintigraphie versus Sonographie – in diesem Krankengut nicht sinnvoll.

#### **4.4. Radiologische Zusatzdiagnostik mittels CT und MRT**

Innerhalb des operierten Krankengutes wurde bei drei Patienten praeoperativ eine Computertomographie, bei 17 Patienten eine Magnetresonanztomographie und bei 20 Patienten sowohl eine

Szintigraphie als auch ein MRT oder CT durchgeführt. Die Ergebnisse der radiologischen Diagnostik sind Tabelle 17 zu entnehmen.

Indikation	Unauffälliger CT-/MRT-Befund		Solitärer Drüsenbefall		Mehrdrüsen-erkrankung		Zahl radiolog. vergrößerter NSD	Zahl tatsächlich vergrößerter NSD
	n	OP	n	OP	n	OP		
pHPT	0	0	2	2	0	0	2	2
s/t HPT	5	0	12	11	8	7	24 (RP) 2 (FP)	40
V.a. HPT	0	0	1	1	0	0	1 (FP)	0
Paraneopl. Hypercalcämie	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tab. 17: Anzahl der operierten Patienten bezogen auf das CT-/MRT-Ergebnis**

Patienten, die eine unauffällige CT-/MRT-Diagnostik boten, wurden nicht operiert. Bis auf zwei Patienten wurden alle, bei denen eine Ein- oder Mehrdrüsen-erkrankung radiologisch festgestellt wurde, einer OP zugeführt. Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass bei dem größten Anteil der Operierten – nämlich 20 Patienten – die bereits klinisch und laborchemisch gestellte Indikation zur Parathyreoidektomie durch die Befunde der praeoperativen Szintigraphie und CT-/MRT-Diagnostik unterstützt wurde. In diesem Zusammenhang muss nochmals erwähnt werden, dass die praeoperative bildgebende Diagnostik (Szintigraphie und CT/MRT) dem Wunsch der Operateure entsprach.

### Qualitätskriterien von CT und MRT bei operierten Patienten

Da die CT-Gruppe nur drei Patienten innerhalb des operierten Krankengutes umfasste, und es sich in der Aussage praktisch um identische, rein morphologische Untersuchungen handelt, werden CT- und MRT-Gruppe bei den folgenden Betrachtungen zusammengefasst.

Eine Gegenüberstellung der Operationsergebnisse und der radiologischen Befunde liefert Tabelle 18.

	<b>RN</b>	<b>RP</b>	<b>FN</b>	<b>FP</b>
<b>Adenome</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>0</b>
<b>Hyperplasien</b>	<b>26</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>3</b>
<b>Adenome + Hyperplasien</b>	<b>36</b>	<b>24</b>	<b>19</b>	<b>3</b>

**Tab. 18: Anzahl der radiologisch richtig und falsch erhobenen Befunde**

Werden diese Ergebnisse nun mathematisch aufgearbeitet, ergeben sich folgende Werte für die Qualitätskriterien:

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Treffsicherheit</b>	<b>pVpos.</b>	<b>pVneg.</b>
<b>Adenome</b>	<b>52,6</b>	<b>100</b>	<b>69</b>	<b>100</b>	<b>52,6</b>
<b>Hyperplasien</b>	<b>58,3</b>	<b>89,7</b>	<b>75,5</b>	<b>82,4</b>	<b>72,2</b>
<b>Adenome + Hyperplasien</b>	<b>55,8</b>	<b>92,3</b>	<b>73,2</b>	<b>88,9</b>	<b>65,5</b>

**Tab. 19: Qualitätskriterien für die CT/MRT-Diagnostik**

Im Rahmen der praeoperativen Lokalisationsdiagnostik unterliefen 20 Patienten einem CT oder MRT. Innerhalb dieses Krankengutes wurden operativ und histologisch 19 Adenome und 24 Hyperplasien identifiziert. Davon konnten mittels CT/MRT 10 Adenome und 14 Hyperplasien richtig lokalisiert werden. 9 Adenome und 10 Hyperplasien wurden radiologisch nicht erfasst. Alle drei FP-Befunde fanden sich unter den hyperplastischen Drüsen. Die aus diesen Daten errechneten Qualitätskriterien zeigen eine Gesamtsensitivität der CT/MRT-Untersuchung von 55,8 %, wobei nur eine geringe Sensitivitätsdifferenz zwischen Adenomen und Hyperplasien auftrat. Die Spezifität für die Adenome betrug auch hier 100 %, da innerhalb dieser Gruppe kein FP-Befund auftrat.

#### 4.5. Vergleich NSD-Szintigraphie und Röntgen-Zusatzuntersuchungen

##### 4.5.1. Untersuchungsergebnisse bei allen Patienten (bei denen Szintigraphie und CT oder MRT vorlagen)

Im folgenden sollen die Untersuchungsergebnisse von Szintigraphie und CT/MRT gegenübergestellt werden. Zunächst werden dazu alle Patienten, bei denen parallel die nuklearmedizinische als auch die szintigraphische Diagnostik durchgeführt wurden, unabhängig von einer anschließend veranlassten Operation betrachtet. Die Befundbeschreibung bezieht sich dabei wiederum auf die Drüseneinzellokalisierungen, das heisst bei Fehlen von ektopen NSD auf die vier typischen Positionen an den Schilddrüsen-Oberpolen und -Unterpole.

Tabelle 20 liefert die Anzahl der Lokalisationen, die in beiden Untersuchungsverfahren positiv oder negativ ausfielen sowie die Anzahl der Lokalisationen, die in der Szintigraphie positiv und in der radiologischen Diagnostik negativ sowie umgekehrt ausfielen.

<b>Indikation</b>	<b>Befund identisch positiv</b>	<b>Befund identisch negativ</b>	<b>SZ &gt; CT/MRT</b>	<b>SZ &lt; CT/MRT</b>
<b>pHPT</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>s/t HPT</b>	<b>18</b>	<b>57</b>	<b>16</b>	<b>3</b>
<b>V.a. HPT</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Paraneopl. HPT</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tab. 20: Vergleich szintigraphischer und radiologischer Befunde**

Die letzte Tabelle liefert lediglich einen Vergleich der Ergebnisse der beiden Lokalisationsverfahren untereinander. Es kristallisierte sich dabei heraus, dass die Mehrzahl der Befunde übereinstimmten, nämlich 87 Lokalisationen. Bei 19 Lokalisationen gab es Differenzen.

**4.5.2. Untersuchungsergebnisse bei operierten Patienten (bei denen Szintigraphie und CT/MRT vorlagen)**

Bezogen auf das operierte Krankengut ist eine Aussage zur tatsächlichen Qualität der beiden Untersuchungstechniken im Vergleich möglich. Es werden dabei wiederum die Einzellokalisierungen betrachtet, gesplittet nach histologischem Proliferationstyp.

	Szintigraphie (n=20)				CT/MRT (n=20)			
	RN	RP	FN	FP	RN	RP	FN	FP
<b>Adenome re. OP</b>	2	4	1	0	2	4	1	0
<b>re. UP</b>	2	4	1	0	2	2	3	0
<b>li. OP</b>	3	4	0	0	3	2	2	0
<b>li. UP</b>	3	3	1	0	3	1	3	0
<b>ektop</b>	0	1	0	0	0	1	0	0
<b>Hyperpl. re. OP NSD</b>	10	0	3	0	10	1	2	0
<b>re. UP</b>	6	4	2	1	4	3	3	3
<b>li. OP</b>	7	6	0	0	7	4	2	0
<b>li. UP</b>	5	4	4	0	5	6	2	0
<b>ektop</b>	0	1	0	0	0	0	1	0

**Tab. 21: Untersuchungsergebnisse bei operierten Patienten, bei denen Szintigraphie und CT/MRT vorlagen**

Aus den in Tabelle 21 aufgeführten Einzelbefunden ergeben sich die in Tabelle 22 aufgelisteten Ergebnisse für den Vergleich zwischen Szintigraphie und CT/MRT.

	Sz+CT/MRT+	Sz-CT/MRT-	Sz+CT/MRT-	Sz-CT/MRT+
<b>Adenome</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>0</b>
<b>Hyperplasien</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
<b>Normalbefund</b>	<b>36</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>

Zeichenerklärung:

- SZ+ CT/MRT+ : proliferierte oder normale Drüse sowohl szintigraphisch als radiologisch richtig erkannt  
SZ- CT/MRT- : proliferierte oder normale Drüse weder szintigraphisch noch radiologisch richtig erkannt  
SZ+ CT/MRT-: proliferierte oder normale Drüse szintigraphisch richtig, aber radiologisch nicht erkannt  
SZ- CT/MRT+: proliferierte oder normale Drüse szintigraphisch nicht, aber radiologisch richtig erkannt

**Tab. 22: Vergleich Szintigraphie – CT/MRT**

Der überwiegende Anteil sämtlicher Drüsen, sowohl der Adenome als auch der Hyperplasien wie auch der Normalbefunde, wurde von beiden Methoden gleichzeitig richtig eingestuft. Bei den Hyperplasien war die gemeinsame Versagerquote beider Untersuchungstechniken am höchsten (6). Insbesondere bei den Adenomen, aber auch bei den Normalbefunden, war die Szintigraphie dem CT/MRT überlegen.

Die CT-/MRT-Diagnostik deckte von den 12 szintigraphisch übersehenen proliferierten NSD 3, d. h. 25 % der FN-Befunde, zusätzlich auf. Die Szintigraphie stellte 10 der insgesamt 19 bei der CT-/MRT-Untersuchung übersehenen proliferierten NSD richtig dar. Dieser Anteil entspricht 52,6 % der FN-Befunde der CT-/MRT-Diagnostik.

Betrachtet man abschliessend die Qualitätskriterien der CT/MRT-Diagnostik und der Szintigraphie gemeinsam, d. h. bei kombinierter Anwendung beider Untersuchungstechniken, so ergeben sich folgende Parameter:

Sensitivität:	79,1 %
Spezifität:	92,3 %
Treffsicherheit:	85,4 %
pVpos:	91,9 %
pVneg:	80,0 %

Durch die kombinierte Anwendung beider Untersuchungsverfahren ist somit eine Steigerung der Gesamtsensitivität gegenüber der Szintigraphie alleine von 67,2 % auf 79,1 % möglich. Die Spezifität der Methodenkombination lag mit 92,3 % unter der der alleinigen Szintigraphieanwendung (96,5 %).

## **4.6. Kasuistiken**

### **1. Fallbeispiel**

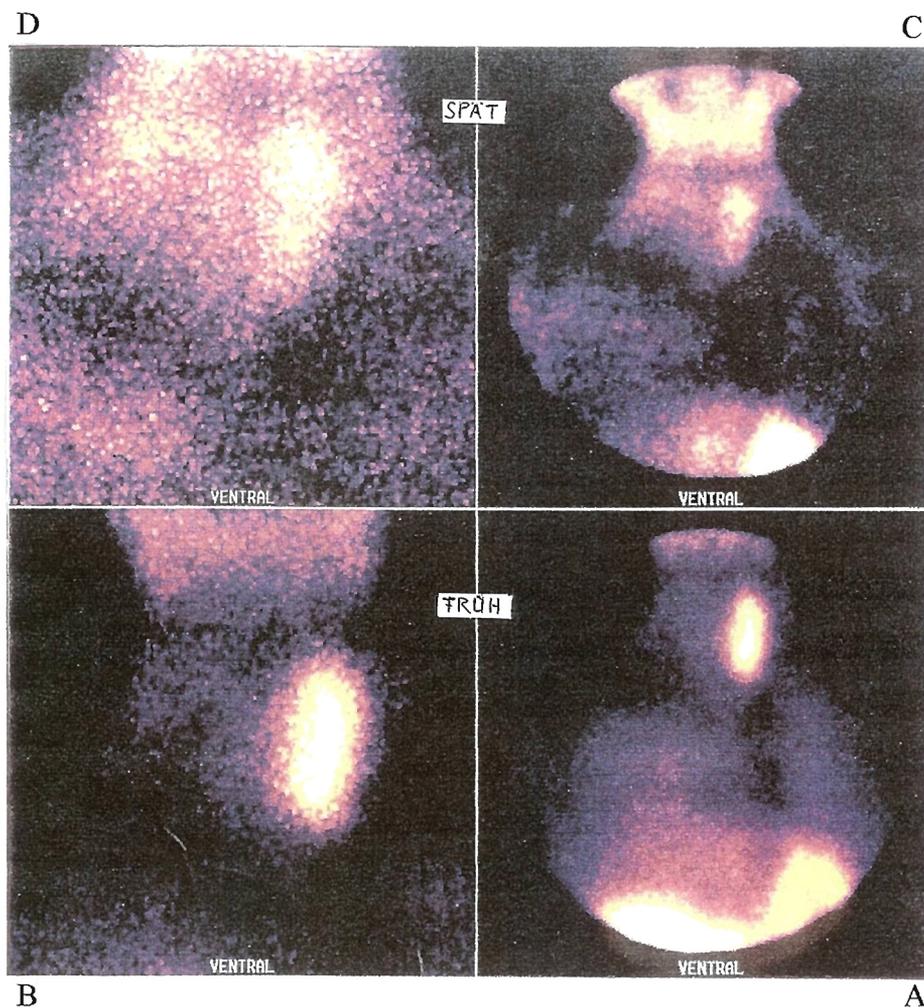
Die 64-jährige Frau M. wurde zur Abklärung einer Hypercalcämie zugewiesen. Subjektiv klagte die Patientin über Müdigkeit, Abgeschlagenheit und diffuse Muskelschwäche. Ambulant endoskopisch war eine Antrumgastritis diagnostiziert worden. Aus der Vorgeschichte sind ein Z. n. Strumektomie rechts 1959 und ein Z. n. Vena jugularis-Aneurysma-OP links 1982 erwähnenswert. Das Aufnahmelabor zeigte folgende pathologische Parameter:

Ca i. S.:	3,1 mmol/l (2,2 – 2,6 mmol/l),
Ph i. S.:	2,1 mg/dl (2,5 – 4,8 mg/dl).
AP i. S.:	246 U/l (< 190 U/l),
PTH intakt i. S.:	1.714 pg/ml (11 – 54 pg/ml).
Pyridinolin i. U.:	475 µg/ml ( 70 – 250 µg/ml).

Normwerte ergaben sich für die Retentionsparameter und die übrigen Elektrolyte sowie Vitamin D und Calcitonin.

Röntgenaufnahmen der Hände a. p. zeigten eine diffuse Osteopenie ebenso wie Aufnahmen der BWS und LWS in 2 Ebenen mit Zonographie passend zu einem primären Hyperparathyreoidismus. Nach Diagnosestellung und Entscheidung zur operativen Therapie wurden folgende praeoperative Lokalisationsmaßnahmen durchgeführt: NSD-Sonographie und -Szintigraphie sowie MRT der Halsregion.

Abbildung 6 gibt das Ergebnis der Zwei-Phasen-Szintigraphie mit Technetium-99m-MIBI wieder.



**Abb. 6: Zwei-Phasen-Szintigraphie mit Technetium-99m-MIBI**

A, B: Die Frühaufnahmen zeigen einen großen, homogen speichernden linken Schilddrüsenlappen. Rechts findet sich keine Nuklidbelegung bei Z. n. einseitiger Strumektomie.

C, D: Die Spätaufnahmen nach zwei Stunden lassen eine Entspeicherung des caudalen und zentralen Anteils des linken Schilddrüsenlappens erkennen. Links cranial persistiert eine starke Restbelegung als Hinweis auf ein hier lokalisiertes proliferiertes Epithelkörperchen.

Sonographisch bot sich das Bild einer Rezidivstruma links. Am linken Oberpol weit dorsal war eine echoarme Rundstruktur darstellbar. Das MRT ließ dorsal des linken Schilddrüsenlappens im Oberpol-Bereich eine 2 x 2 x 3 cm große, in T2-Wichtung signalreiche Raumforderung erkennen mit deutlicher KM-Anreicherung abgesetzt von der Schilddrüse im Sinne einer proliferierten NSD.

Im Rahmen der eine Woche später durchgeführten Halsexploration wurde eine Schilddrüsen- teilresektion links durchgeführt und gezielt die in der praeoperativen Lokalisationsdiagnostik aufgefallene proliferierte NSD am linken Oberpol aufgesucht und komplikationslos entfernt. Weitere vergrößerte EPK konnten nicht dargestellt werden. Histologisch erwies sich das untersuchte Gewebe als hyperplastisch veränderte Glandula parathyreoidea.

Postoperativ kam es rasch zum Calciumabfall in einen zunächst substitutionspflichtigen Bereich. Das normalisierte PTH intakt i. S. bestätigte den Erfolg der Parathyreoidektomie. Die Patientin konnte als geheilt aus der stationären Behandlung entlassen werden.

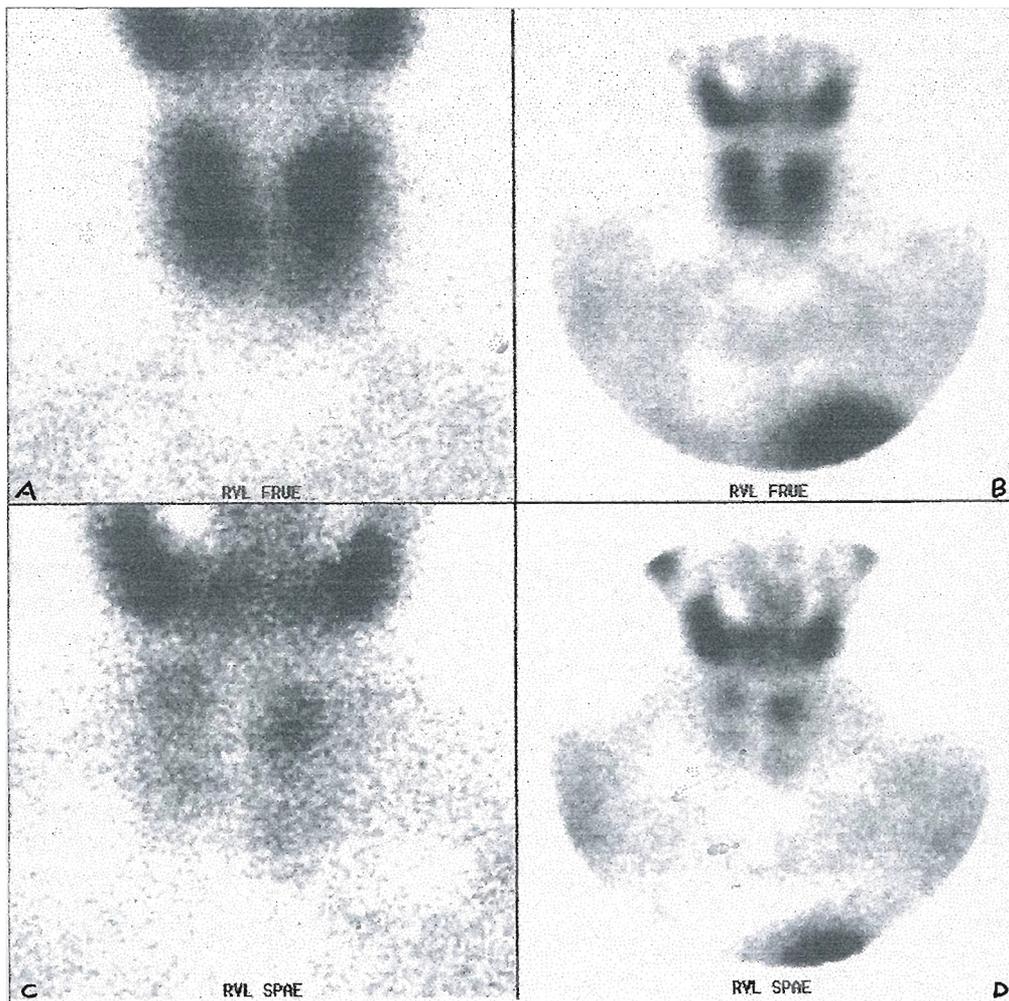
## **2. Fallbeispiel**

Bei der 54-jährigen Frau Z. ist seit 1993 eine terminal dialysepflichtige Niereninsuffizienz auf dem Boden von Zystennieren bekannt.

Während der chronisch intermittierenden Dialysebehandlungen fiel eine progrediente Erhöhung des PTH-Spiegels trotz Gabe von Vitamin D und calciumhaltigen Phosphatbindern auf. Die Patientin klagte subjektiv über diffuse Knochenschmerzen und eine Antriebsarmut. Frakturen waren bisher nicht aufgetreten. Das Aufnahmelabor bot eine Erhöhung des PTH i.S. von 962 pg/ml und

der AP von 309 U/l. Das Calcium i. S. lag mit 2,6 mmol/l im oberen Normbereich für Frauen. Anhand dieser Laborkonstellation und der bekannten terminal dialysepflichtigen Niereninsuffizienz sowie der subjektiven Beschwerden der Patientin wurde die klinische Diagnose eines tertiären Hyperparathyreoidismus gestellt. Da die medikamentösen Maßnahmen erschöpft waren, wurde die Indikation zum operativen Eingriff gestellt. Die praeoperative Lokalisationsdiagnostik umfasste die NSD-Sonographie und -Szintigraphie sowie eine MRT der Halsregion.

Die Zwei-Phasen-Szintigraphie mit Technetium-99m-MIBI erbrachte folgenden Befund:



**Abb. 7: Zwei-Phasen-Szintigraphie mit Technetium-99m-MIBI**

A, B: Im Frühszintigramm kommt die Schilddrüse entsprechend des Tastbefundes deutlich vergrößert zweilappig aufgebaut mit breiter Parenchymbrücke zur Darstellung. Eine verstärkte Nuklidbelegung findet sich an beiden Oberpolen, während der linke Unterpol etwas vermindert speichert.

C, D: Das Spätszintigramm nach zwei Stunden zeigt eine deutliche Entspeicherung der Schilddrüse. Es verbleibt eine verstärkte Nuklidbelegung an beiden Oberpolen, links mehr als rechts, sowie angedeutet auch an beiden Unterpolen.

Sonographisch zeigte sich eine Struma nodosa mit multiplen echoarmen Knoten. An der Dorsal-  
seite beider Schilddrüsenlappen fanden sich jeweils zwei echoarme Knoten außerhalb des Schilddrüsenparenchyms.

Zusammenfassend handelte es sich um eine Struma nodosa; die hier beschriebenen echoarmen Knoten dorsal der Schilddrüse an allen vier Polen zeigten die typische Nuklidbelegung proliferierter Glandulae parathyreoideae, womit eine NSD-Hyperplasie bei tertiärem Hyperparathyreoidismus anzunehmen war.

Das MRT zeigte im T2-gewichteten Bild eine hyperintense, max. 1,2 –1,3 cm große rundliche Struktur dorsal des oberen rechten Schilddrüsenpols mit randständiger KM-Aufnahme, vereinbar mit einem NSD-Adenom.

Die wenige Tage später durchgeführte Operation verlief als subtotale Strumektomie. Makroskopisch fielen vier proliferierte NSD auf, die sicher reseziert werden konnten. Die an den Oberpolen lokalisierten NSD waren größer als die caudal gelegenen. Histologisch handelte es sich sämtlich um Adenome. Ein Teil der am wenigsten poliferierten NSD wurde auf den rechten Unterarm der Patientin transplantiert und mittels Clipligaturen markiert. Wiederum zeigte der postoperative deutliche Calcium-Abfall und die Normalisierung des PTH-Spiegels den Erfolg der Operation an. Frau Z. konnte rasch nach komplikationsloser Wundheilung unter Substitution von Calcium und Vitamin D in die intermittierende Haemodialysebehandlung entlassen werden.

Die PTH-Werte lagen anschließend durchweg im Normbereich.

## 5. Diskussion

Im allgemeinen wird der Erfolg der operativen Therapie des Hyperparathyreoidismus der Erfahrung des Chirurgen zugeschrieben, nämlich seiner Fähigkeit, alles hyperaktive NSD-Gewebe intraoperativ zu identifizieren und komplett zu entfernen. Das Vorkommen ektoper sowie akzessorischer Drüsen und ein multiglandulärer Drüsenbefall erschweren jedoch die sichere Resektion. Obwohl viele Chirurgen die Notwendigkeit einer praeoperativen Lokalisationsdiagnostik proliferierter Epithelkörperchen bei der Therapie des Hyperparathyreoidismus in Frage stellen, erfordert der zunehmende Wandel in der OP-Technik mit dem Trend zur eingegrenzten unilateralen Halsexploration eine bildgebende Diagnostik vor OP.

Anhand der eigenen Untersuchungsergebnisse soll im Vergleich mit der aktuellen Literatur die Rolle der einzelnen bildgebenden Verfahren unter besonderer Berücksichtigung der Nebenschilddrüsen-Szintigraphie evaluiert werden. Das als Basis dienende retrospektiv betrachtete, szintigraphisch untersuchte Krankengut umfasste dabei 62 Patienten, von denen 27 operativ behandelt wurden. Alle 27 operierten Patienten wurden praeoperativ sonographiert und szintigraphiert, 20 mittels CT-/MRT untersucht. Besonderes Interesse galt dabei dem großen Anteil von Dialysepatienten (79 %), da bisher nur begrenzte Erfahrungen der einzelnen Lokalisationsmethoden mit Mehrdrüsenerkrankungen bei sekundärem bzw. tertiärem HPT vorliegen.

Die Sensitivität der im eigenen Krankengut bis Mai 1994 angewandten dualen Subtraktions-Szintigraphie betrug bei der Aufdeckung von Adenomen 100 % und für die hyperplastischen Drüsen 40 %; die Gesamt-Sensitivität unabhängig vom Proliferationstyp betrug 62,5 %. Die Spezifität lag für die Adenome bei 100 %, für die hyperplastischen Drüsen bei 50 % und insgesamt bei 84,6 %. Betrachtet man die in der Literatur dargestellten Studien, so muss ebenfalls zwischen der Diagnostik eines primären Hyperparathyreoidismus und eines sekundären/tertiären Hyperparathyreoidismus unterschieden werden. Hauty et al. (40) geben bei der Betrachtung von Sammelstatistiken eine Sensitivität der Subtraktionsszintigraphie von 82 % im Rahmen eines primären HPT an und eine mittlere Spezifität von 96 %. Mehrere Autoren beschreiben bei der Lokalisationsdiagnostik hyperplastischer Drüsen niedrigere Sensitivitäten (33,51,83,84,98). Diese variieren zwischen enttäuschenden 26 % bis zu 94 % (34), wobei die mittleren Werte um 50 % lie-

gen (65). Als möglicher Faktor, der diese Diskrepanz erklären kann, wird die meist geringere Größe hyperplastischer NSD gegenüber solitären Adenomen bei primärem HPT diskutiert. Zusammenfassend liegen die eigenen Ergebnisse der Subtraktionsszintigraphie im allgemeinen Trend, besitzen jedoch wegen der geringen Fallzahl von 5 Patienten keine statistische Relevanz.

Ab Juni 1994 wurde die duale Subtraktionsszintigraphie durch die Zwei-Phasen-Szintigraphie mit Tc-99m-MIBI abgelöst. In diesem deutlich größeren Krankengut ergaben die eigenen Untersuchungen in Abhängigkeit vom Proliferationstyp der veränderten NSD folgende Qualitätskriterien. Bei der Aufdeckung von Adenomen lag die Sensitivität der Methode bei 87,5 % und bei den hyperplastischen Drüsen bei 57,5 %. Für beide Proliferationstypen gemeinsam betrachtet ergab sich eine Sensitivität von 67,2 % und eine Spezifität von 96,5 %. Auch bezüglich der Zwei-Phasen-Szintigraphie variieren die Literaturangaben breit. O'Doherty (65) beschreibt im eigenen Krankengut die Sensitivität für adenomatös veränderte Drüsen mit 98 % und für hyperplastische Drüsen mit 55 %. Lee et al. (53) geben Werte von 98 % bzw. 68 % an. Pattou (68) liefert anhand von Sammelstatistiken von über 800 Patienten Werte von 87 % für Solitäradenome und 55 % für hyperplastische Drüsen.

Zusammenfassend liegen damit unsere Ergebnisse im unteren Trendbereich der gängigen Literaturangaben (11,12,33,57,64,66,89). Erklärend muss an dieser Stelle auf den großen Anteil der Haemodialysepatienten im eigenen Krankengut hingewiesen werden, die eine negative Auslese bezüglich der Methodensensitivität darstellen. Auf die Schwierigkeiten der suffizienten Darstellung hyperplastischer NSD bei niereninsuffizienten Patienten wird weiter unten eingegangen.

Die oben genannten Untersuchungsergebnisse bestätigen die Tatsache, dass die Zwei-Phasen-Szintigraphie unter Verwendung von Tc-99m-MIBI der dualen Subtraktionsszintigraphie überlegen ist, und dass adenomatös veränderte NSD in einem höheren Prozentsatz szintigraphisch nachweisbar sind als hyperplastisch veränderte Drüsen.

Mehrere Studien liefern eine positive Korrelation zwischen Drüsengröße und szintigraphischer Darstellbarkeit (6). Dieser Trend bestätigte sich in unserem Krankengut nur bei den Adenomen, insbesondere bei den Solitäradenomen, die durchweg praeoperativ richtig lokalisiert werden konnten. Die multiplen Adenome waren in einem höheren Prozentsatz szintigraphisch darstellbar

als die multiplen Hyperplasien, übertrafen letztere jedoch nicht bezüglich Größenausdehnung und Gewicht. Innerhalb der hyperplastischen Epithelkörperchen und bei der Gesamtbetrachtung fanden wir in Übereinstimmung mit Pons et al. (71) kein Abhängigkeitsverhältnis des Szintigraphieerfolges von der Drüsengröße. Eine hyperplastische Drüse von 0,7 cm Durchmesser wurde im eigenen Krankengut richtig lokalisiert, eine Drüse mit 3,5 cm wurde dagegen szintigraphisch übersehen.

Diese Ergebnisse bestätigen die persistierende Uneinheitlichkeit und Ungewissheit über die Anreicherungsmechanismen der Radiopharmaka insbesondere bei Patienten mit hyperplastischem Mehrdrüsenbefall.

Eine Abhängigkeit des Parathormon-Spiegels von der Drüsengröße konnten wir für singuläre Adenome nachweisen, die sich durchweg szintigraphisch problemlos darstellen liessen. Eine eindeutige Korrelation von PTH-Spiegel und Szintigraphieerfolg bei hyperplastischen Drüsen war im eigenen Krankengut nicht nachvollziehbar. Piga et al. (69) berichten über eine Abhängigkeit dieser Größen.

Erstaunlicherweise liefert die Literatur bisher nur begrenzte Informationen über die Effizienz der praeoperativen Lokalisationsverfahren bei Haemodialysepatienten mit multiglandulärer Erkrankung (16,33,70,71). Wegen des großen Anteils niereninsuffizienter Patienten im eigenen Krankengut (79 %) sollen diese hier gesondert betrachtet werden. Sieben der chronisch niereninsuffizienten Patienten boten Adenome, davon zwei ein singuläres Adenom. 16 Patienten boten hyperplastische Drüsen, davon drei eine singulär hyperplasierte Glandula parathyreoidea. Bei 18 Patienten lag eine Mehrdrüsenerkrankung vor. Die Szintigraphie (beide Techniken gemeinsam betrachtet) bot insgesamt innerhalb dieses Krankengutes eine Sensitivität von 65 % und eine Spezifität von 94,6 %. Wiederum waren die Adenome in einem deutlich höheren Prozentsatz richtig darstellbar im Gegensatz zu den hyperplastischen Drüsen (84,2 % versus 55,3 %). Pons et al. (71) fanden bei Haemodialysepatienten eine Sensitivität der Szintigraphie von nur 54 %. Einschränkend muss gesagt werden, dass 30 % der Haemodialysepatienten im eigenen Krankengut NSD-Adenome boten und damit bessere Voraussetzungen für die szintigraphische Detektierbarkeit lieferten.

Diese Zahlen werfen die Frage nach einer Begründung für die schlechtere Darstellbarkeit der Glandulae parathyreoideae bei niereninsuffizienten Patienten auf. Eine Erklärung liefern Borsato et al. (9) für die Subtraktionsszintigraphie. In ihrer Studie zeigten Haemodialysepatienten einen geringeren Tl-201-Chlorid-uptake, da diese Substanz als Kalium-Analagon mit dem endogen hochtitrigen Kalium konkurriert (70). Die These von Sandrock et al. (79), dass die Erfolgsrate der Subtraktionsszintigraphie vom Anteil oxyphiler Zellen und der Mitochondrien-Konzentration abhängt, konnte von Lee und Ishibashi (44) in deren Studien nicht bestätigt werden.

Wir stimmen mit Piga (69) und Pons (71) überein, dass Funktion und Größe beim sekundären Hyperparathyreoidismus nicht gezwungenermassen korrelieren und dass MIBI-positive und MIBI-negative Drüsen unterschiedlicher Größe innerhalb eines Patienten nebeneinander vorkommen können.

Wünschenswert für die NSD-Szintigraphie ist eine weitere Steigerung der Sensitivität, d. h. die Vermeidung von Falsch-Negativ-Befunden. Chen et al. (14) fanden im eigenen Patientengut beim Auftreten von FN-Befunden gelegentlich eine Überlagerung kleinerer pathologisch veränderter NSD durch massiv proliferierte NSD auf der gleichen Halsseite. Hindiè (43) sieht die größte Schwäche der MIBI-Szintigraphie in der Möglichkeit, dass Schilddrüsenknoten das Radiopharmakon lange retinieren und damit das Stoffwechselverhalten pathologisch veränderter EPK imitieren können. Andererseits wurden Fälle eines ungewöhnlich raschen wash-outs aus NSD-Gewebe beschrieben, die die Rate der FN-Befunde erhöhen. Daher empfehlen einige Autoren (87), eine zweite, thyreozytenaffine Substanz hinzuzugeben (43,60,67). Im eigenen Krankengut traten bemerkenswerterweise nur zwei FP-Befunde auf, obwohl 41 % aller Operierten im Strumaendemiegebiet Sauerland eine Struma nodosa boten. Ein FP-Befund entsprach dabei einem Lymphknoten, im zweiten Fall lag eine normale NSD zugrunde. Eine Erklärung für den geringen Anteil von FP-Befunden liefert unserer Meinung nach die immer durch einen erfahrenen Untersucher der nuklearmedizinischen Abteilung parallel durchgeführte Schilddrüsenultraschall-Sonographie. Diese vermag Schilddrüsen- von Nebenschilddrüsenknoten zu unterscheiden. Wir plädieren daher für eine strenge Kombination der Szintigraphie mit der Sonographie, da die Spezifität erhöht wird, ohne wesentliche Kosten oder Nebenwirkungen für den Patienten zu produzieren.

Eine isolierte Betrachtung der Ultraschallergebnisse im eigenen Krankengut ist wie bereits erwähnt nicht sinnvoll, da der Untersucher die Sonographie in Kenntnis des Szintigraphiebefundes durchführte. Das kleinste sonographisch richtig lokalisierte NSD-Adenom maß 0,6 x 0,8 x 1,0 cm, die kleinste hyperplastische Drüse 0,7 cm im Durchmesser. Scheible (80) beschreibt ein 8 mm großes Adenom als kleinste, von ihm sonographisch aufgedeckte NSD-Proliferation. Die von uns kalkulierte Sensitivität und Spezifität von 57 % und 90 % halten unter oben genannten Einschränkungen einem Vergleich mit der Literatur stand. Stein und Wexler (90) geben die Sensitivität mit 53 %, Krubsack mit 55 % (35), Scheible allerdings mit 71 % (80) an (Variationsbreite insgesamt 26 – 81 %).

Ektop gelegene Drüsen retrotracheal, retrooesophageal und mediastinal entgehen dem sonographischen Nachweis, wie auch beide ektople Drüsen im eigenen Krankengut. Trotz der relativ niedrigen Sensitivität vor allem bei voroperierten Patienten bleibt die Methode populär, da sie billig, einfach und ohne Risiken durchzuführen ist.

Bezüglich der praeoperativen Lokalisation ektoper Herde bieten 3D-Verfahren wie SPECT und MRT Vorteile. Postoperativ wird die Sensitivität der CT-/MRT-Diagnostik durch Nahtmaterial wie Metallclips und die veränderte Anatomie allerdings gestört, so dass hier wiederum der Szintigraphie der Vorzug zu geben ist.

Um die Qualitätskriterien der teils konkurrierenden Methoden CT/MRT und Szintigraphie zu evaluieren, wurden beide Verfahren im eigenen Patientengut, welches gleichzeitig beiden Techniken unterzogen wurde (wie unter den Punkten 4.5.1. und 4.5.2. für 20 Patienten beschrieben), gegenübergestellt. Die Sensitivität der radiologischen Verfahren betrug 55,8 %, die Spezifität 92,3 %. Numerow (64) gibt die Sensitivität der MRT-Diagnostik bei der Aufdeckung pathologisch proliferierter NSD mit 79 % an. Für Hämodialysepatienten mit s/t HPT liefern Ishibashi et al. (44) für die gleiche Untersuchungstechnik eine Sensitivität von 60,3 % und eine Spezifität von 62,5 %. Je nach Drüsenlokalisierung betrug in Studien von Krubsack (51) die Sensitivität der CT-Diagnostik 46 – 71 % und der MRT-Diagnostik 50 – 58 % bei einer Spezifität von 86 – 99 % (CT) bzw. 91 – 94 % (MRT). In Sammelstatistiken von Miller (55) erscheinen Sensitivitätsangaben der MRT-Untersuchung von 57 – 90 %. Der Chirurg schätzt die üblicherweise gute anatomische Detailauflösung der MRT mit der Möglichkeit der dreidimensionalen Darstellung.

Bei 20 von 27 operierten Patienten basierte die praeoperative Diagnostik auf der kombinierten Anwendung von Sonographie, Szintigraphie und MRT/CT. Innerhalb dieses Krankengutes war die Szintigraphie der MRT-Methodik überlegen.

Trotz Durchführung der umfangreichen praeoperativen Lokalisationsdiagnostik wurden alle Patienten chirurgischerseits bilateral exploriert, so dass eine Aussage zum Erfolg der in jüngster Vergangenheit insbesondere von Bonjer (8) und Norman (62) propagierten unilateralen OP bei primärem HPT und praeoperativ szintigraphisch dargestellter singulärer Drüsenproliferation nicht möglich ist. Unsere Ergebnisse bestätigen die Meinung der oben genannten Autoren, dass beim pHPT und szintigraphisch nachgewiesenem Eindrüsenbefall die unilaterale Exploration ausreicht, da die Szintigraphie bei dieser Grunderkrankung eine Sensitivität von 100 % bot. Einschränkend muss auf die geringe Fallzahl von 2 Patienten mit primärem HPT und Eindrüsenbefall im eigenen Krankengut hingewiesen werden, so dass sich daraus keine statistisch relevanten Parameter ergeben. Da jedoch bei sämtlichen Patienten mit solitärer NSD-Proliferation unabhängig von der Grunderkrankung die Sensitivität der Szintigraphie 100% betrug, unterstützen wir die oben von Bonjer und Norman geäußerte Meinung bezüglich einer möglichen OP-Eingrenzung. Kalkulationen von Duh et al. (56) gehen davon aus, dass das Risiko, eine proliferierte Drüse bei pHPT und unilateraler OP – vorausgesetzt es wurde eine praeoperative bildgebende Diagnostik mit einer Sensitivität von 80 % durchgeführt – auf der Gegenseite zu übersehen, 2 % beträgt. Dieses Risiko muss mit dem eines möglichen postoperativen Hypoparathyreoidismus oder einer Recurrensparese i. R. einer bilateralen Exploration verglichen werden, welches normalerweise unter 2 % liegt. Aufmerksamkeit bedürfen ältere und weibliche Patienten, da bei ihnen die Inzidenz von Doppeladenomen größer ist. Die Entscheidung und Abwägung über den Operationsverlauf trifft letztendlich der verantwortliche Chirurg.

Norman (62,63) beschreibt in diesem Zusammenhang den erfolgreichen Einsatz eines intraoperativen Gamma-Detektors nach der praeoperativen Darstellung einer vergrößerten NSD mittels Tc-MIBI-Szintigraphie. Das optimale Timing der Radionuklid-Injektion vor OP (2-2,5h), die Selektion der Patienten mit singulärer Drüsenproliferation und die geübte Handhabung der handgeführten Sonde spielen dabei eine entscheidende Rolle. Die Zeit bis zum Auffinden der vergrößerten NSD betrug bei diesem Autor im Mittel 17 Minuten, die gesamte OP-Zeit 45 Minuten, wobei die OP in Lokalanästhesie durchgeführt werden konnte. Wünschenswert erscheint uns,

dass diese OP-Methode einschliesslich der prae- und intraoperativen Lokalisationsverfahren sich breiter durchsetzt, zumal die Risiken und die Hospitalisationszeit für den Patienten minimiert werden können.

Stellt man sich abschliessend die Frage, inwieweit in Einzelfällen auch Patienten mit sekundärem HPT und Mehrdrüsenerkrankung einer limitierten Exploration einer Halsseite zugeführt werden können, so muss bedacht werden, dass im eigenen Krankengut von 23 Patienten mit s/t HPT fünf einen solitären Drüsenbefall und nur zwei einen unilateralen Mehrdrüsenbefall boten. Unter diesem Aspekt, sowie der Szintigraphiesensitivität von 58 % für die innerhalb dieses Krankengutes üblicherweise vorliegenden hyperplastischen Drüsen, ist eine Beschränkung der OP auf eine Seite unserer Meinung nach nicht gerechtfertigt. Wir fanden zudem keine positive Korrelation zwischen Grösse und metabolischer Aktivität beim sekundären Hyperparathyreoidismus, so dass die alleinige Entfernung nur der grössten aller Drüsen nicht in Frage kommt.

Zusammenfassend unterstützen wir die Meinung von Ishibashi (44), dass die Szintigraphie mit MIBI in der praeoperativen Lokalisationsdiagnostik dem MRT auch bei Haemodialysepatienten leicht überlegen ist. Beide Verfahren zusammen liefern eine höhere Sensitivität als die Einzeltechniken, sind in der Kombination jedoch nicht kosteneffektiv.

Inwieweit ein regelmässiges Screening bei allen Patienten mit Hyperparathyreoidismus praeoperativ sinnvoll ist, bleibt weiterhin umstritten. Der zunehmende Wandel in der OP-Technik mit Trend zur unilateralen Halsexploration beim primären Hyperparathyreoidismus erfordert unserer Meinung nach den breiten Einsatz der Szintigraphie. Ein anschliessendes intraoperatives nuklearmedizinisches Mapping bedarf noch weiterer klinischer Erprobung.

Auch die Rate von 5 – 10 % ektop gelegener Adenome sollte Anlass geben, über eine praeoperative Darstellung dieser Herde nachzudenken.

Wir stimmen mit Pons (71) überein, dass weder Szintigraphie, Ultraschall noch MRT eine ausreichende Sensitivität bei der exakten Aufdeckung einer multiglandulären Erkrankung bieten, um die konventionelle bilaterale OP in diesen Fällen zu vermeiden. Dennoch befürworten unsere

Nephrologen und Chirurgen den breiten Einsatz der praeoperativen Lokalisationsdiagnostik insbesondere bei den oft multimorbiden Haemodialysepatienten zur Reduktion des OP-Risikos.

## **6. Zusammenfassung**

In einer retrospektiven Studie wurden 78 NSD-Szintigramme im Zeitraum von November 1992 bis Februar 1998 in der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums Lüdenscheid an 62 Patienten mit gesichertem Hyperparathyreoidismus, Verdacht auf Hyperparathyreoidismus oder paraneoplastischer Hypercalcämie durchgeführt. Sie wurden auf Anzahl und Lokalisation vergrößerter EPK sowie auf die Konsequenzen, die aus dieser Diagnostik gezogen wurden, hin untersucht.

27 der 62 Patienten wurden einer operativen Therapie zugeführt, wobei 2 der 27 Patienten im Untersuchungszeitraum je einmal reoperiert wurden. 21 der operierten Patienten litten an einem sekundären/tertiären HPT bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und zwei an einem gesicherten primären Hyperparathyreoidismus; einmal bestand der Verdacht auf eine paraneoplastische Hypercalcämie und dreimal der Verdacht auf einen pHPT. Alle Patienten unterzogen sich präoperativ einer NSD-Szintigraphie und Sonographie der Halsregion. 20 Patienten wurden einer CT-/MRT-Diagnostik zugeführt. Von den 80 operativ entfernten und histologisch untersuchten NSD waren 61 proliferiert, wobei 21 adenomatös und 40 hyperplastisch verändert waren. 8 Patienten boten einen solitären Drüsenbefall, 17 eine Mehrdrüsenerkrankung, 2 Patienten zeigten intraoperativ keine NSD-Proliferation. Sämtliche Mehrdrüsenerkrankungen lagen bei Dialysepatienten vor. 2 Probanden boten ektope NSD-Proliferationen.

Die Sensitivität der NSD-Szintigraphie lag bei 67,2 %, die Spezifität bei 96,5 %; die CT-/MRT-Diagnostik bot eine Sensitivität von 55,8 % und eine Spezifität von 92,3 %. Eine gesonderte objektive Betrachtung der Ultraschall-Ergebnisse war nicht möglich, da die Sonographie in Kenntnis der Szintigraphiebefunde durchgeführt wurde. Die nuklearmedizinische Methode bot deutliche Vorteile bei der Aufdeckung von Adenomen gegenüber Hyperplasien, die MRT lieferte keine diesbezüglichen gravierenden Unterschiede. Szintigraphisch zeigte sich bei den Adenomen, insbesondere bei den Solitäradenomen, eine positive Korrelation von Darstellbarkeit und Drüsengröße. Bei den hyperplastischen Epithelkörperchen bestand keine Abhängigkeit dieser Parameter. Zudem liess sich keine positive Korrelation zwischen Parathormon-Spiegel und Erfolg der Szintigraphie nachweisen.

Alle Patienten wurden bilateral exploriert, eine Beeinflussung des OP-Verfahrens im Sinne der Eingrenzung auf eine unilaterale Halsexploration nach praeoperativer Diagnostik fand nicht statt.

Die beiden Patienten mit pHPT boten einen singulären Nebenschilddrüsenbefall mit einer Sensitivität von 100 % bei der szintigraphischen Voruntersuchung. Auch bei anders gearteter Grunderkrankung lag bei sämtlichen Eindrüsenerkrankungen die Sensitivität der Szintigraphie bei 100%. Wir unterstützen daher die Meinung, dass bei pHPT und szintigraphisch nachgewiesener Solitärproliferation die unilaterale Operation ausreicht.

Weder Ultraschall noch Szintigraphie noch MRT sind ausreichend sensible Verfahren bei der Aufdeckung einer multiglandulären Erkrankung, um die konventionelle bilaterale OP zu vermeiden.

Szintigraphie und MRT liefern nach Literaturangaben etwa gleich exakte Ergebnisse, wobei im eigenen Krankengut die nuklearmedizinische der radiologischen Diagnostik überlegen war. Der Nutzen der praeoperativen Lokalisationsdiagnostik bei persistierendem oder rezidivierendem Hyperparathyreoidismus (91) sowie bei multimorbiden Patienten und bereits voroperierten Probanden ist unumstritten. Wir halten den routinemässigen Einsatz der Szintigraphie auch vor Erst-OP in einem Krankengut wie dem hier betrachteten mit einem hohen Anteil von Risikopatienten für sinnvoll, da der Chirurg durch die bildgebenden Verfahren geleitet wird, und damit die OP-Zeit und das OP-Risiko für den Patienten reduziert werden können. Zudem stellt ein Anteil von 5 – 10 % ektoper Drüsen beim Hyperparathyreoidismus einen weiteren wichtigen Aspekt dar, der eine praeoperative Lokalisationsdiagnostik rechtfertigt.

Die Zukunft wird zeigen, inwieweit sich moderne nuklearmedizinische Methoden wie das intraoperative Mapping mittels Gamma-Detektors durchsetzen werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Aigner RM, Fueger GF, Lax S. A case of parathyroid carcinoma visualized on tc-99m-sestamibi scintigraphy. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 256-258
2. Akerström G, Bergström R, Grimelius L, Johansson H, Ljunghall S, Lundström B, Palmer M, Rastad J, Rudberg C. Relation between changes in clinical and histopathological features of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1986; 10: 696-702
3. Allolio B, Minne HW. Nebenschilddrüsenerkrankungen (Überfunktionszustände, Unterfunktionszustände). In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Hrsg. *Innere Medizin*. München-Wien-Baltimore: Urban&Schwarzenberg, 1994: 796-805
4. Auffermann W, Gooding GAW, Okerlund MD, Clark OH, Thurnher S, Levin KE, Higgins CB. Diagnosis of recurrent hyperparathyroidism: comparison of MR imaging and other imaging techniques. *AJR* 1988; 150: 1027-1033
5. Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, Atkins FB, Ziessmann HA. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: effect of p-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med* 1998; 39: 1617-1620
6. Billotey C, Safarti E, Aurengo A, Duet M, Mündler O, Toubert ME, Rain JD, Najean Y. Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 1996; 37: 1773-1778
7. Bonjer HJ, Bruining HA, Pols HAP, de Herder WW, van Eijck CHJ, Breeman WAP, Krenning EP. Intraoperative nuclear guidance in benign hyperparathyroidism and parathyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997a; 24: 246-251
8. Bonjer HJ, Bruining HA, Valkema R, Lameris JS, de Herder WW, van der Harst E, Pols HAP. Single radionuclide scintigraphy with technetium-99m-sestamibi and ultrasonography in hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 1997; 163: 27-32
9. Borsato N, Zanco P, Camerani M, Saitta B, Ferlin G. Scintigraphy of the parathyroid glands with <sup>201</sup>thallium: experience with 250 operated patients. *Nucl Med* 1989; 28: 26-28
10. Burke GJ, Wei JP, Binet EF. Parathyroid scintigraphy with jodine-123 and 99m tc-sestamibi: imaging findings. *AJR* 1993; 161: 1265-1268
11. Carvalho J, Balingit AG, Rivera-Rodriguez JE, Shriver CD, Koops MK. Localization of an ectopic parathyroid adenoma by double-face technetium 99m-sestamibi scintigraphy. *J Nucl Med* 1995; 36: 1840-1842
12. Carty SE, Worsey MJ, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99m tc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997; 122: 1107-1116

13. Castleman B, Roth SI. Tumors of the parathyroid glands. Atlas of Tumor Pathology, 2<sup>nd</sup> Series, Fascicle 14. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1978, 1-94
14. Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AN, Gann DS. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-face technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT. J Nucl Med 1997; 38: 834-839
15. Chesser AMS, Carroll MC, Lightowler C, Macdougall I, Britton K, Baker L. Technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) imaging of the parathyroid glands in patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 97-100
16. Coakley AJ. Parathyroid localization – how and when? Eur J Nucl Med 1991; 18: 151-152
17. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference statement. Ann Intern Med 1991; 114: 593-597
18. Couttenye MM, de Broe ME. Erniedrigte Aktivität der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase. Ein empfindlicher, spezifischer Marker der adynamen Knochenerkrankung bei Dialysepatienten. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1995; 8: 380-383
19. Delellis RA. Tumors of the parathyroid gland. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993: 1-98
20. Dellling G, Werner M, Amling M. Pathomorphologie der renalen Osteopathie und des Strukturverlustes der Spongiosa bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1995; 8: 363-367
21. Deuber HJ. Phosphatbinder. In: Jehle PM, Deuber HJ, Hrsg. Renale Osteopathie. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 2001: 55-57
22. Drüeke TB, Zingraff J. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1994; 3: 386-395
23. Drüeke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1141-1152
24. Durst, Rohen. Hyperparathyreoidismus. In: Durst, Rohen, Hrsg. Chirurgische Operationslehre in einem Band. Schattauer, 1991: 186-191
25. Fayet P, Hoeffel C, Fulla Y, Legmann P, Hazebroucq V, Luton JP, Chapuis Y, Richard B, Bonnin A. Technetium-99m sestamibi scintigraphy, magnetic resonance imaging and venous blood sampling in persistent and recurrent hyperparathyroidism. British Journal of Radiology 1997; 70: 459-464
26. Felsenfeld AJ. Considerations for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Renal Failure. Journal of the American Society of Nephrology 1997; 993-1004

27. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspectives in localizing enlarged parathyroid glands by technetium thallium subtraction scan. *Nucl Med* 1983; 24: 438-441
28. Fournier A, Yverneau PH, Hué P, Hué P, Said S, Hamdini N, Eldin HM, Mohageb S, Oprisiu R, Marie A, Solal ME. Adynamic bone disease in patients with uremia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1994; 3: 396-410
29. Fournier A, Morinière P, Oprisiu R. Laborparameter zur Diagnostik und Maßnahmen zur Prävention der adynamen Knochenerkrankung. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1995; 8: 373-379
30. Friedmann E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, Weinstein LS, McBridie WO, Nakamura Y, Brandi ML. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med* 1989; 321: 1057
31. Gallieni M, Brancaccio D. Which is the preferred treatment of advanced hyperparathyroidism in a renal patient? I. Medical intervention is the primary option in the treatment of advanced hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1816-1819
32. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Gomez I, Lind P. Technetium 99m tetrofosmin parathyroid imaging: results with double-phase study and SPECT in primary and secondary hyperparathyroidism. *Investigative Radiology* 1997; 32: 459-465
33. Geatti O, Shapiro B, Orsolon PG, Proto G, Guerra UP, Antonucci F, Gasparini D. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 17-22
34. Goris ML, Basso LV, Keeling C. Parathyroid imaging. *J Nucl Med* 1991; 32: 887-889
35. Grimelius L, Akerström G, Johansson H, Juhlin C, Rastad J. The parathyroid glands. In: Kovacs K, Vol. 1. Boston: Blackwell Scientific, 1990: 375-395
36. Günther RW. Perkutane Ausschaltung von Epithelkörperchentumoren. In: Günther RW, Thelen M, Hrsg. *Interventionelle Radiologie*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1988: 211-215
37. Hammerschmidt M, Deuber HJ, Bunnemann U, Osten B. Comparison of clinical efficacy of alfacalcidol and calcitriol in suppression of renal secondary hyperparathyroidism. 10<sup>th</sup> Workshop on Vitamin D, Straßburg (Frankreich), 24.-29.05. 1997; Poster 26, Abstracts S. 215
38. Hampl H, Steinmüller T, Fröhling P, Naoum C, Schnoy N, Jehle PM. Long-Term Results of Total Parathyroidectomy without Autotransplantation in Patients with and without Renal Failure. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 161-170

39. Hasleton PS, Ali HH. The parathyroid in chronic renal failure- a light and electron microscopical study. *J Pathol* 1980; 132: 307-323
40. Hauty M, Swartz K, Mc Clung M, Lowe DK. Technetium thallium scintiscanning for localization of parathyroid adenomas and hyperplasia, a reappraisal. *Am J Surg* 1987; 153: 479-486
41. Hedbäck G, Odén A, Tisell LE. The Influence of Surgery on the Risk of Death in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991; 15: 399-407
42. Herold G. Nebenschilddrüse, Vitamin D-Stoffwechsel und Calcium-Phosphathaushalt. In: Herold G, Hrsg. *Innere Medizin*. Köln: 2001: 616-622
43. Hindie E, Melliére D, Jeanguillaume C, Perlemuter L, Chéhadé F, Galle P. Parathyroid imaging using simultaneous double-window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine-123. *J Nucl Med* 1998; 39: 1100-1105
44. Ishibashi M, Nishida H, Okuda S, Suekane S, Hayabuchi N. Localization of parathyroid glands in hemodialysis patients using tc-99m sestamibi imaging. *Nephron* 1998; 78: 48-53
45. Jehle PM. Parathyreoidektomie. In: Jehle PM, Deuber HJ, Hrsg. *Renale Osteopathie*. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2001: 63-66
46. Kang YS, Rosen K, Clark OH, Higgins CB. Localization of abnormal parathyroid glands of the mediastinum with MR imaging. *Radiology* 1993; 189: 137-141
47. Klempa I. *Hyperparathyreoidismus*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1981
48. Koonsmann M, Hughes K, Dickerman R, Brinker K, Dunn E. Parathyroidectomy in Chronic Renal Failure. *The American Journal of Surgery* 1994; 168: 631-635
49. Kostenuik PJ, Harris J, Halloran BP, Turner RT, Morey-Holton ER, Bikle DD. Skeletal unloading causes resistance of osteoprogenitor cells to parathyroid hormone and to insulin-like growth factor-I. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 21-31
50. Krause MW, Hedinger CE. Pathologic study of parathyroid glands in tertiary hyperparathyroidism. *Hum Pathol* 1985; 16: 772-784
51. Krubsack AJ, Wilson SD, Lawson TL, Kneeland JB, Thorsen MK, Collier BD, Hellmann RS, Isitman AT. Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, sonographic and magnetic resonance localization of parathyroid tumors. *Surgery* 1989; 106: 639-646
52. Kurtaran A, Preitfellner J, Schaffarich P, Scheuba C, Niederle B, Virgolini I, Havlik E. Wie hoch ist die Strahlenexposition in der Umgebung der Patienten nach Applikation von Tc-99m-Sestamibi? *Nuklearmedizin* 1997; 36: 202-204

53. Lee VS, Spritzer CE, Coleman RE, Wilkinson RH, Coogan AC, Leight GS. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase tc 99m-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *AJR* 1996; 167: 1555-1562
54. Malberti F, Surian M, Cosci P. Improvement of secondary hyperparathyroidism and reduction of the set point of calcium after intravenous calcitriol. *Kidney International* 1993; 43: 125-130
55. Miller LD. Pre-operative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: when and how? *World J Surg* 1991; 15: 706-715
56. Mitchell BK, Merrell RC, Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery* 1995 a ; 75: 483-498
57. Mitchell BK, Kinder BK, Cornelius E, Stewart AF. Primary hyperparathyroidism: preoperative localization using technetium-sestamibi scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 b ; 80: 7-10
58. Moka D, Voth E, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Tc-99m-MIBI-SPECT-Nebenschilddrüsenzintigraphie zur präoperativen Lokalisation kleiner Nebenschilddrüsenadenome. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 240-244
59. Neonakis E, Wheeler MH, Krishnan H, Coles GH, Davies F, Woodhead S. Results of Surgical Treatment of Renal Hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1995; 130: 643-648
60. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, Go RT, Obuchowski NA, Chen EQ, Licata AA. Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37: 1809-1815
61. Nicholson ML, Veitch PS, Feehally J. Parathyroidectomy in chronic renal failure: comparison of three operative strategies. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41: 382-387
62. Norman J. The technique of intraoperative nuclear mapping to facilitate minimally invasive parathyroidectomy. *JMCC* 1997 a ; 4: 500-504
63. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997 b ; 122: 998-1004
64. Numerow LM, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Prospective comparison of tc-99m sestamibi scintigraphy, MR imaging and sonographic techniques for reoperation hyperparathyroidism. *Radiology* 1994; 193: 269
65. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins REC, Coakley AJ. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* 1992; 33: 313-318
66. Oppenheimer JH. Advances in imaging the thyroid and parathyroid glands: nuclear scintigraphy, computed tomography and magnetic resonance imaging. *Thyroid Today* 1996; 4: 1-11

67. Pattou F, Oudar C, Huglo D, Racadot A, Carnaille B, Proye C. Localization of abnormal parathyroid glands with jugular sampling for parathyroid hormone, and subtraction scanning with sestamibi or tetrofosmine. *Aust N Z J Surg* 1998 a ; 68: 108-111
68. Pattou F, Huglo D, Proye C. Radionuclide scanning in parathyroid diseases. *Br J Surg* 1998 b ; 85: 1605-1616
69. Piga M, Bolasco P, Satta L, Altieri P, Loi G, Nicolosi A, Tarquini A, Mariotti S. Double-phase parathyroid technetium-99m-MIBI scintigraphy to identify function autonomy in secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37: 565-569
70. Pijpers R, van Loon BJP, Roos JC, Hoekstra OS. Technetium-99m-sestamibi/thallium-201 mismatch of thyroid and parathyroid adenoma in chronic renal failure. *J Nucl Med* 1995; 36: 826-828
71. Pons F, Torregrosa JV, Vidal-Sicart S, Sabater L, Fuster D, Fernández-Cruz L, Herranz R. Preoperative parathyroid gland localization with technetium-99m sestamibi in secondary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1494-1498
72. Potts JT jr. Erkrankungen der Nebenschilddrüse sowie andere hyper- und hypocalcämische Störungen. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. eds. *Harrisons Innere Medizin. Übersetzung der 14. Auflg.* London: Mc Graw-Hill International, 1999: 2621-2646
73. Reiners C. Endokrine Organe. In: Büll U, Schicha H, Biersack HJ, et al. Hrsg. *Nuklearmedizin.* Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 1994: 157-202
74. Ritz E. Which is the preferred treatment of advanced hyperparathyroidism in a renal patient? II. Early parathyroidectomy should be considered as the first choice. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1819-1821
75. Ritz E, Küster S, Herrmann P. Neue Aspekte der Therapie mit Calcitriol. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1995; 8: 384-388
76. Röher HD, Dotzenrath C. Nebenschilddrüse. In: Röher HD, Enke, Hrsg. *Visceralchirurgie.* Urban & Schwarzenberg, 1997: 597-604
77. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney International* 1999; 56: 383-392
78. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal Parathyroidectomy versus Total Parathyroidectomy and Autotransplantation in Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Trial. *World J Surg* 1991; 15: 745-750
79. Sandrock D, Merino MJ, Norton JA, Neumann RD. Ultrastructural histology correlates with results of thallium-201/ technetium-99m parathyroid subtraction scintigraphy. *J Nucl Med* 1993; 34: 24-29
80. Scheible W, Deutsch AL, Leopold GR. Parathyroid adenoma: accuracy of preoperative localization by high-resolution real-time sonography. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 325-330

81. Schulz W, Deuber HJ, Schulten K, Werthmann G, Delling G. Low-turnover-Osteopathie (Osteopenie) bei Patienten mit chronischer Hämodialyse. Eine zunehmende Komplikation - Ursache, diagnostisches Profil und therapeutische Ansätze. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1995; 8: 368-372
82. Schweizer I, Bleisch JA, Genssenjäger E. Primärer Hyperparathyreoidismus. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 243-253
83. Shaha AR, La Rosa CA, Jaffe M. Parathyroid localization prior to primary exploration. *Am J Surg* 1993; 166: 289-293
84. Sinha CK, Hamaker R, Hamaker RC, Freeman SB, Borrowdale RW, Huntley TC. Utility of preoperative radionuclide scanning for primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 1997; 107: 753-758
85. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. Rena Gel<sup>®</sup>, a nonabsorbed calcium- and aluminum- free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney International* 1999; 55: 299-307
86. Söreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Yau LC, Schleck C, Ilstrup DM. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997; 122: 1117-1123
87. Sommer B, Welter HF, Spelsberg F, Scherer U, Lissner J. Computed tomography for localizing enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 521-526
88. Stark DD, Moss AA, Gamsu G, Clark OH, Gooding GAW, Webb WR. Magnetic resonance imaging of the neck. *Radiology* 1984; 150: 455-461
89. Staudenherz A, Abela C, Niederle B, Steiner E, Helbich T, Puig S, Kaserer K, Becherer A, Leitha T, Kletter K. Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant thyroid diseases. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 143-149
90. Stein BL, Wexler MJ. Preoperative parathyroid localization: a prospective evaluation of ultrasonography and thallium-technetium scintigraphy in hyperparathyroidism. *CJS* 1990; 33: 175-180
91. Stevens SK, Chang JM, Clark OH, Chang PJ, Higgins CB. Detection of abnormal parathyroid glands in postoperative patients with recurrent hyperparathyroidism: sensitivity of MR imaging. *AJR* 1993; 160: 607-612
92. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, Schoenberg MH, Widmaier U. Clinical Course After Total Parathyroidectomy Without Autotransplantation in Patients With End-Stage Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases* 1999; 33: 304-311
93. Straus FH, Kaplan EL, Nishiyama RH, Bigos ST. Five cases of parathyroid lipohyperplasia. *Surgery* 1983; 94: 901-905

94. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99-sestamibi (double-phase-study). *J Nucl Med* 1992; 33: 1801-1807
95. Taillefer R. 99m-tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. In: Freeman LM, ed. *Nuclear medicine annual 1995*. New York: Raven Press, Ltd., 1995: 51-79
96. Teigen EL, Kilgore EJ, Cowan RJ, Albertson DA. Technetium-99m-sestamibi SPECT localization of mediastinal parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 1535-1537
97. Therapie des Hyperparathyreoidismus. *Grundlagen der Chirurgie G 86*, Beilage zu: *Mitteilungen der Dt. Ges. f. Chirurgie*, 28. Jg., Nr. 4, Stuttgart, Oktober 1999
98. Tsukamoto E, Russell CFJ, Ferguson W, Laird J. The role of preoperative thallium-technetium subtraction scintigraphy in the surgical management of patients with solitary parathyroid adenoma. *Clin Radiol* 1995; 50: 677-680
99. Wang C, Gaz RD, Moncure AC. Mediastinal parathyroid exploration: a clinical and pathologic study of 47 cases. *World J Surg* 1986; 10: 687-695
100. Young AE, Gaunt JJ, Croft DN, Collins RE, Wells CP, Coakley AJ. Location of parathyroid adenomas by thallium 201 and technetium 99m subtraction scanning. *Br Med J* 1983; 286: 1384-1386