

Universitätsklinikum Ulm, Zentrum Innere Medizin,

Klinik für Innere Medizin I

Kommissarischer ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Götz von Wichert

Leiter Sektion Nephrologie: Prof. Dr. med. Frieder Keller

**Die Bedeutung des Positronen-Emissions-Tomographie-CT in
der Diagnostik der Nebenschilddrüsenhyperplasie beim
renalen Hyperparathyreoidismus**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Dorothea Hollerbach

Heidelberg

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Frieder Keller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Luster

Tag der Promotion: 20.04.2012

Widmung

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern Lothar und Marion sowie meinen Schwestern Constanze, Deborah und Berit. Vielen Dank für eure stete Liebe und Unterstützung.

Sowie Prof. Dr. Eike Wolgast, dessen geduldige Latein- und Geschichtsnachhilfe und auch weitere Unterstützung im Leben mir den Weg geebnet haben, überhaupt einmal eine Dissertation zu verfassen.

Und für meine Freundin Teresa.

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Hyperparathyreoidismus	1
1.2 Die Nebenschilddrüsen	3
1.3 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen	6
1.4 Pathophysiologie des renalen Hyperparathyreoidismus	7
1.5 Das Krankheitsbild des renalen Hyperparathyreoidismus	9
1.6 Therapieoptionen des renalen Hyperparathyreoidismus	12
1.6.1 Die Parathyreoidektomie	15
1.7 Lokalisationsdiagnostik.....	18
1.7.1 Die selektive Venenblutentnahme und die selektive Arteriographie.....	18
1.7.2 Sonographie	19
1.7.3 Das CT und das MRT	20
1.7.4 Szintigraphie	21
1.7.5 PET und PET-CT	21
1.8 Zielsetzung der Studie	22
2 Patienten und Methodik	23
2.1 Patienten	23
2.2 Methodik	25
2.2.1 Funktion und Aufbau des PET-CT Scanners.....	25
2.2.2 Der CT- Anteil	27
2.2.3 Erhobene Daten.....	28
2.2.4 Medikamentenbedarf	29
2.3 Goldstandard	30
2.4 Statistik.....	30
3 Ergebnisse.....	33
3.1 Anzahl, Lage und Masse der Nebenschilddrüsen	33
3.2 Beurteilung der PET-CT Befunde.....	33
3.3 Beurteilung der Sonographie-Befunde.....	35
3.4 Beurteilung der operativen und pathologischen Befunde	36

3.5	Verlauf des Parathormons	36
3.6	Verlauf des Serumcalciums.....	39
3.7	Verlauf des Phosphats	40
3.8	Todesfälle	41
3.9	Aktueller Medikamentenbedarf bezüglich des renalen Hyperparathyreoidismus 41	
4	Diskussion	42
4.1	Methodenvergleich.....	42
4.2	Anzahl, Lage und Masse der Nebenschilddrüsen	48
4.3	Verlauf des Parathormons	49
4.4	Verlauf des Serumcalciums.....	50
4.5	Verlauf des Phosphats	50
4.6	Schlussfolgerung	51
5	Zusammenfassung.....	52
6	Literaturverzeichnis	54
7	Danksagung	58
8	Lebenslauf.....	59

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH)2D3	1,25-Dihydroxycholecalciferol
A.	Arteria
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
d	Tage
DNA	Deoxyribonucleic acid
et al	et alia, et alii, et aliae
FDG-PET	^{18F} Fluordesoxyglucose- Positronen-Emissions-Tomographie
FGF 23	fibroblast growth factor 23
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunden
HPT	Hyperparathyreoidismus
intra OP	intraoperativ
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
li	links
l.v.W.	letzte verfügbare Werte
M	männlich
m	Monate
MEN1-Gen	multiple endocrine neoplasia gene 1
mg	Milligramm
min	Minuten
mm	Millimeter
mmol/l	Millimol pro Liter
mRNA	messenger Ribonucleic acid
N.	Nervus
n	Anzahl der Patienten
NS	Nebenschilddrüsen

NTX	Nierentransplantation
OP	Operation
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie- Computertomographie
prae OP	präoperativ
pg/ml	Picogramm pro Milliliter
post OP	postoperativ
QuaSi Niere	Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie
PTH	Parathormon
PTX	Parathyreoidektomie
re	rechts
SD-Resektion	Schilddrüsenresektion
SPECT-CT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie - Computertomographie
subPTX	subtotale Parathyreoidektomie
totPTX	totale Parathyreoidektomie
VDR	Vitamin D-Rezeptor
W	weiblich
w	Wochen
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
µg	Mikrogramm
^{99m} Tc-Mibi	Technetium-99m Methoxyisobutylisonitrile

1 Einleitung

1.1 Hyperparathyreoidismus

Man unterscheidet beim Hyperparathyreoidismus derzeit die Hyperplasie vom Adenom. Die Hyperplasie ist eine häufige Folgeerkrankung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Gekennzeichnet ist die chronische Niereninsuffizienz durch einen voranschreitenden Verlust der Nierenfunktion bis hin zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.

Laut den Guidelines der National Kidney Foundation von 2002 liegt eine chronische Nierenkrankheit dann vor, wenn im Urin Eiweiß (Proteinurie) oder Albumin (Mikroalbuminurie) messbar sind, die Nierenfunktion unter 60% der Norm abgefallen ist oder durch bildgebende Verfahren (Sonographie, Computertomographie) krankhafte morphologische Veränderungen des Nierenparenchyms nachzuweisen sind und dieser Zustand länger als 3 Monate andauert.

Eingeteilt wird die chronische Niereninsuffizienz in 5 Stadien, abhängig von der jeweiligen GFR und dem Vorhandensein einer Proteinurie. Exakte Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung sind in Deutschland nicht vorhanden, jedoch kann man Rückschlüsse über die Anzahl der Patienten ziehen, die in Deutschland nierenersatzpflichtig sind [20]. Laut dem Bericht von 2006/2007 der Gesellschaft „Quasi Niere“ (Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie) betrug die Anzahl der Dialysepatienten im Jahre 2006 in Deutschland 91'718, die Prävalenz lag bei 1'114 und die jährliche Inzidenz bei 213 pro Gesamteinwohneranzahl in Deutschland von 82,3 Millionen [48].

Der renale Hyperparathyreoidismus ist eine klassische Begleiterscheinung der chronischen Niereninsuffizienz. Hypocalcämie, Hyperphosphatämie sowie Vitamin D-Mangel sind an der Entstehung beteiligt.

Normalerweise zeichnen sich die Zellen der Nebenschilddrüsen durch einen niedrigen Zellumsatz und eine niedrige Mitosefrequenz aus. Kommt es aber aufgrund der Niereninsuffizienz zu einer Phosphatretention und einer Hypocalcämie mit einem

Vitamin D Defizit sowie zu einer Hochregulation des Fibroblast growth factors 23, aktiviert dies die Nebenschilddrüsen, vermehrt Parathormon zu bilden. Es kommt zunächst zu einer erhöhten Parathormonsekretion, später dann auch zu einer Hyperplasie des Nebenschilddrüsenengewebes, und das Krankheitsbild des Hyperparathyreoidismus entsteht [4]. Aufgrund dieses Mechanismus leiden niereninsuffiziente Patienten an renalem Hyperparathyreoidismus. Bei 12% der Patienten mit einer GFR >80 ml/min/1,73m² sowie bei 17% der Patienten mit einer GFR 70-79 ml/min/1,73 m² und bei 21% der Patienten mit einer GFR von 60-69 ml/min/1,73m² sowie auch bei 56% der Patienten mit einer GFR <60 ml/min/1,73 m² lässt sich eine Erhöhung des Parathormons feststellen [28].

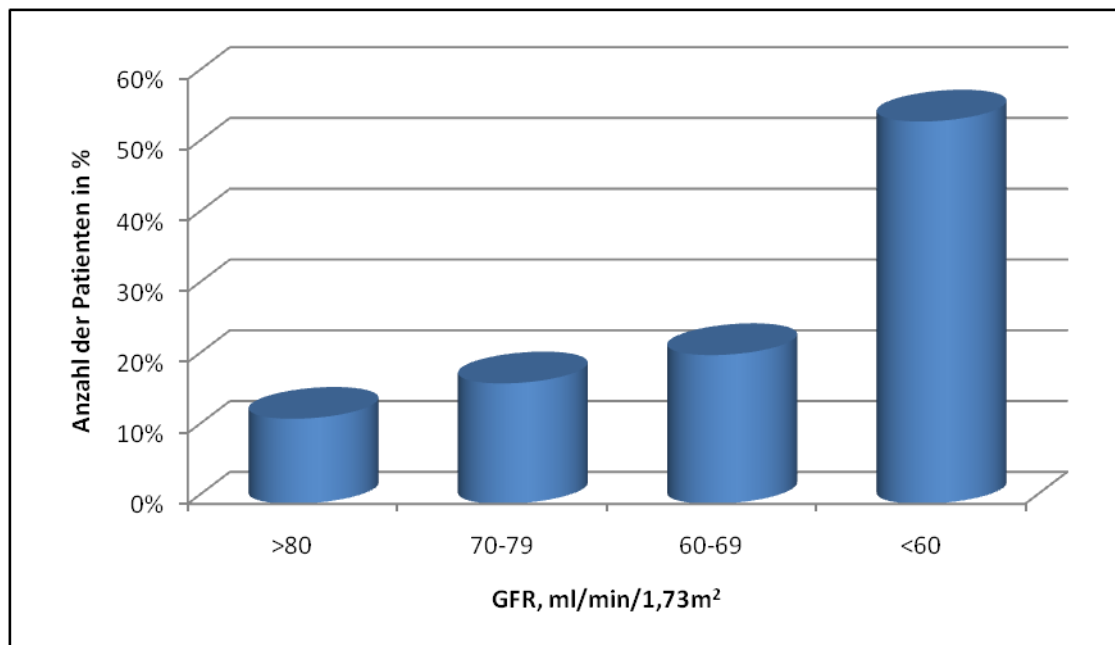


Abbildung 1: Die Prävalenz des renalen Hyperparathyreoidismus bei niereninsuffizienten Patienten in Prozent [28]. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), milliliter (ml), Minute (min), Quadratmeter (m²)

Die Behandlungsmöglichkeiten des renalen Hyperparathyreoidismus bestehen zum einen aus der medikamentösen Therapie, zum anderen aus der operativen. Medikamentös werden aktives Vitamin D, Phosphatbinder, und erst im späteren Verlauf der Krankheit, Calcimimetika und Vitamin D Analoga eingesetzt [43].

Die Indikation zur Parathyreoidektomie ergibt sich laut National Kidney Foundation aus einer Kombination aus erhöhtem Parathormonwerten (> 800 pg/ml), verbunden mit einer Hypercalciämie und /oder Hyperphosphatämie. Operativ wird heute unterschieden zwischen einer subtotalen Parathyreoidektomie, einer totalen Parathyreoidektomie und einer totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation.

Ein Problem vor der Parathyreoidektomie stellt die genaue Lokalisation des zu entfernenden Nebenschilddrüsengewebes dar. Hierzu gibt es verschiedene Methoden, wie z.B die Sonographie, die Szintigraphie oder das Positronen-Emissions-Tomographie-CT. Diese Dissertation soll eine kritische Analyse zu dem Nutzen des PET-CT, einer aufwendige und teuren Untersuchung, als eine dieser Untersuchungsmethoden leisten.

1.2 Die Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen werden synonym auch als Epithelkörperchen, lateinisch als Parathreoideae bezeichnet. Sie entwickeln sich aus dem Endoderm der 3. und 4. Schlundtasche und sind normalerweise paarig angelegt. In der Regel haben sie eine ungefähre Größe von 5 mm x 3 mm x 1 mm, wiegen 35 mg, und man findet 2 obere aus der 4. Schlundtasche kommende und 2 untere, aus der 3. Schlundtasche kommende Drüsen.

Die Nebenschilddrüsen weisen mit die größte Lagavariabilität aller Organe des menschlichen Körpers auf. Ihre relative Position kehrt sich während der fetalen Entwicklung um. Die Drüsen, welche kranialer lagen, folgen dem Thymus in seinem Abstieg, die kaudalere Drüsen bleiben eng mit der Schilddrüse assoziiert.

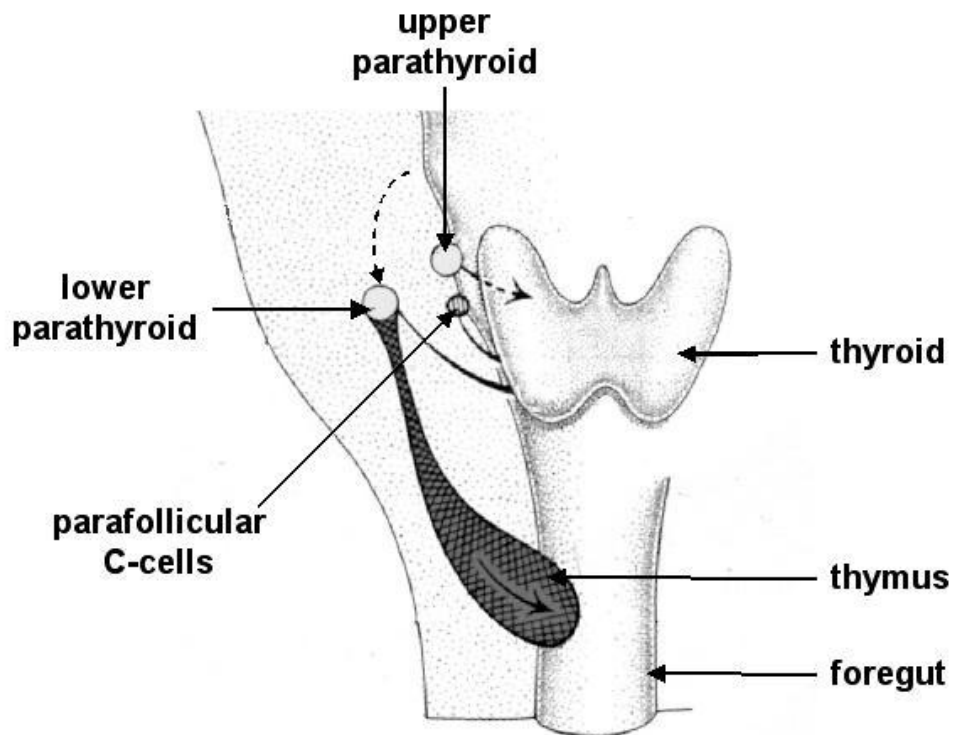


Abbildung 2: Der Abstieg der Nebenschilddrüsen während der fetalen Entwicklungszeit [32]

Die beiden oberen Nebenschilddrüsen befinden sich häufig auf der Höhe des Ringknorpels des Kehlkopfs bzw. posterior des oberen und mittleren Schilddrüsendrittels. Meist liegen sie kranial der Arteria thyroidea inferior und posterior des Nervus laryngeus recurrens. Aufgrund des komplexeren Abwanderungsprozesses während der Fetalentwicklung findet man 50 % der unteren Nebenschilddrüsen innerhalb eines 20 cm Radius um den unteren Schilddrüsenpols kaudoventral der oben erwähnten Strukturen.

Befinden sich die Nebenschilddrüsen nicht in den oben genannten Lagen, wird ihre Position als ektop bezeichnet. Ungefähr 80-85 % der Nebenschilddrüsenadenome liegen dorsal der Schilddrüse zwischen Capsula interna und Capsula fibrosa und sind somit orthotop. Etwa 15-20 % liegen ektop. Ektop gelegene Drüsenadenome finden sich meist im anterioren superioren Mediastinum, entweder innerhalb oder außerhalb des Thymusgewebes auch entlang des Ösophagus im posterioren superioren Mediastinum. Sehr selten findet man abnormes Nebenschilddrüsenengewebe auch im mittleren unteren

Mediastinum oder auch lateral der Karotisscheide. Etwa 2-3 % der Adenome sind intrathyreoidal lokalisiert [32].

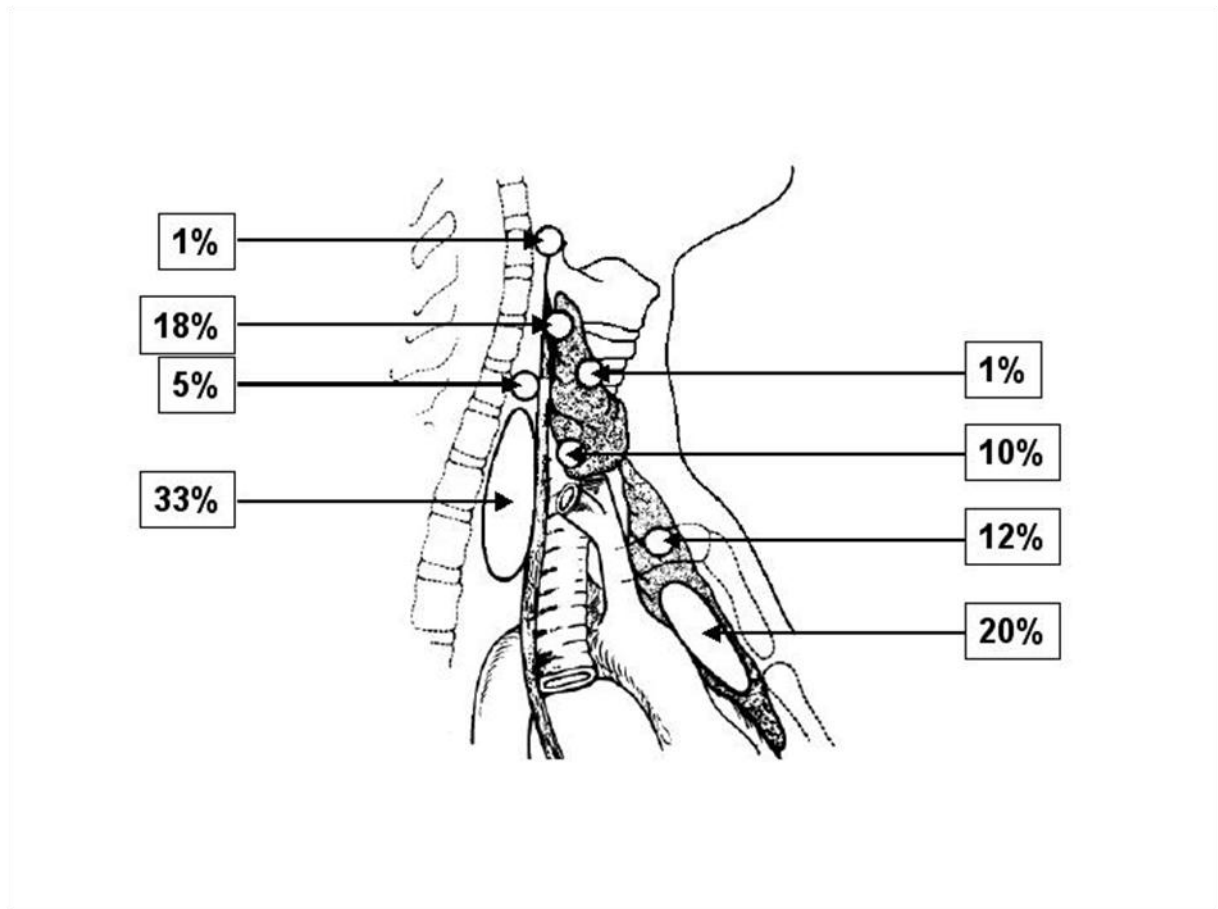


Abbildung 3: Die anatomische Lagevariabilität von krankhaft verändertem Nebenschilddrüsengewebe. Angezeigt in Prozent [32].

Auch die Anzahl der Nebenschilddrüsen variiert sehr individuell. Normalerweise gibt es 4 Nebenschilddrüsen, es können allerdings auch nur 2 oder bis zu 6 Nebenschilddrüsen vorhanden sein. Etwa 15% der Patienten haben mehr als 4 Nebenschilddrüsen, 5 % weniger als 4 [59]. Das Parenchym der Nebenschilddrüsen besteht aus Hauptzellen, die Bildner des von den Nebenschilddrüsen sezernierten Parathormons (PTH), und aus oxyphilen Zellen, deren Funktion heute noch weitgehend unbekannt ist. Die Wirkungen des Parathormons besteht darin, die extrazelluläre Konzentration der Ca^{2+} Ionen in engen Grenzen zu regulieren (Gesamt-Calcium des Blutplasmas 2,5 mmol/l, davon etwa die Hälfte in ionisierter freier Form). Dafür besitzen die Zellen der Nebenschilddrüse an ihrer Plasmamembran einen Ca^{2+} -Sensor, der bei Stimulation durch Ca^{2+} die PTH-Ausschüttung hemmt. Sinkt die Ca^{2+} Konzentration, wird diese Hemmung aufgehoben

und PTH wird sezerniert. Des Weiteren befindet sich intrazellulär ein nukleärer Vitamin D3 Rezeptor (VDR), der, wenn er stimuliert wird, direkt die PTH Genexpression und somit die Synthese wie auch die Zellproliferation hemmt.

Die Hauptzielorgane des PTH sind die Knochen und die Niere. Über eine Osteoblasten-Aktivierung, durch die wiederum Osteoklasten angeregt werden, kommt es zu einer Freisetzung von Ca^{2+} aus der Extrazellulärmatrix des Knochens. In der Niere wird durch PTH die Rückresorption von Ca^{2+} gefördert, die von Phosphat gehemmt. Außerdem wird in der Niere die Bildung von Vitamin D stimuliert, welches seinerseits die Resorption von Ca^{2+} aus dem Darm fördert [30].

1.3 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen

Besteht eine Über- bzw. Unterfunktion der Nebenschilddrüsen, spricht man von einem Hyper- bzw. Hypoparathyreoidismus. Den Hyperparathyreoidismus kann man in 3 Formen einteilen: den primären Hyperparathyreoidismus (pHPT), den sekundären (renalen) (sHPT) und den tertiären (tHPT) Hyperparathyreoidismus. Alle 3 Formen führen zu einer vermehrten Produktion von Parathormon.

Beim primären Hyperparathyreoidismus handelt es sich um eine eigene Erkrankung der Nebenschilddrüsen, die autonom über den Bedarf hinaus Parathormon bilden. Dies kann in Form einer Hyperplasie oder eines Adenoms auftreten. In 87%-97% ist der primäre Hyperparathyreoidismus Teil des MEN 1 Syndroms, ein autosomal-dominant vererbtes Syndrom, bei dem es durch eine Mutation auf dem MEN 1 Gen zu einem Meninmangel kommt, ein Protein, das im Zellkern an DNA-Reparatur- und Entwicklungsprozessen teilnimmt.

Der häufigste Grund für den renalen (sekundären) Hyperparathyreoidismus ist die chronische Niereninsuffizienz. Aufgrund der eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion und der verringerten Parenchymmasse kommt es zu einer Hyperphosphatämie, einer Hypocalcämie und einem Vitamin D Defizit. Reaktiv wird vermehrt Parathormon gebildet und ausgeschüttet, und es kommt im Verlauf zu einer Hyperplasie des Nebenschilddrüsenorgans. Es handelt sich somit nicht um eine primäre

Erkrankung der Drüsen, sondern um ein als Kompensationsmechanismus sekundär provoziertes Krankheitsbild.

Beim tertiären Hyperparathyreoidismus erlischt die negative Rückkopplung durch das Calcium an dem Ca^{2+} Sensor der Nebenschilddrüse und es kommt, genauso wie im Verlauf des renalen HPT, zu einer monoklonalen Hyperplasie des Gewebes. Der Übergang vom renalen (sekundären) in den tertiären HPT ist als fließend anzusehen.

1.4 Pathophysiologie des renalen Hyperparathyreoidismus

Die Störung der Calcium- und Phosphathomöostase infolge einer Niereninsuffizienz sowie der Mangel an $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Vitamin D) sind die wesentlichen pathologischen Faktoren bei der Entwicklung eines renalen (sekundären) Hyperparathyreoidismus. Als klassische Triade findet man eine Hyperphosphatämie, eine Hypocalcämie und ein $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Mangel. Eine jüngst entdeckte Rolle in der Pathophysiologie spielt der FGF 23, ein Peptid, das von Knochenzellen sezerniert wird. Dieses Peptid reduziert physiologischerweise den Phosphatspiegel im Blut: Zum einen, indem es in der Niere den Natrium-Phosphat Rücktransporter hemmt und somit die Phosphatreabsorption, zum anderen, indem es den $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (aktives Vitamin D) Spiegel im Blut senkt und somit die Phosphatresorption aus dem Darm [4].

Aufgrund der eingeschränkten exkretorischen Funktion der niereninsuffizienten Patienten kommt es im Krankheitsverlauf zu einer Phosphatretention in der Niere. Die Hyperphosphatämie sowie die verminderte renale Elimination von FGF 23 führt konsekutiv zu einem Anstieg des FGF 23 und zu einer vermehrten Calciumausscheidung in der Niere, um das Calcium-Phosphat Löslichkeitsprodukt niedrig zu erhalten. Phosphat ist auch direkt an der Regulierung des PTH beteiligt, indem es postranskriptional für eine Stabilisierung der PTH mRNA sorgt und somit die PTH Produktion fördert. Kommt es zu einer Hyperphosphatämie, verstärkt sich dieser Mechanismus [4].

Der Faktor FGF 23 supprimiert die 1 alpha Hydroxylase Aktivität in der Niere, was gemeinsam mit dem Funktionsverlust der proximalen Tubuluszellen, die die

mitochondriale 1 alpha Hydroxylase enthalten, zu einer eingeschränkten Produktion von aktivem Vitamin D führt. Ist das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Serumlevel erniedrigt, bindet weniger Vitamin D an den intrazellulären Vitamin D Rezeptor. Auf dem Niveau der Nebenschilddrüsen bedeutet dies eine verminderte Hemmung der PTH-Sekretion.

Folgende Tabelle soll einen Überblick über die Lokalisationen des Vitamin D Rezeptors (VDR) und die Wirkungen an diesen geben [4]:

Tabelle 1: Anatomische Lokalisationen des Vitamin D Rezeptors (VDR) und die Wirkungen durch Vitamin D an diesen Rezeptoren. Calcium (Ca), Parathormon (PTH) [4]

Zielgewebe	Wirkung
Nebenschilddrüsen	Hemmung der PTH Produktion und Sekretion
Niere	Ca und Phosphat Reabsorption sowie Regulation der Vitamin D Aktivierung
Knochen	Regulation der Knochenmineralisation
Gastrointestinaltrakt	Ca und Phosphat Resorption
Pankreas	Insulin Sekretion
Immunsystem	Immunmodulatorische Effekte, Zelldifferenzierung
Cardiovaskulär	Hemmung der Reninwirkung, antiproliferative Effekte

Aufgrund der verminderten Resorption des Calciums aus dem Magen- Darm- Trakt kommt es zu einer chronischen Hypocalcämie.

Dies ist zurückzuführen auf den Vitamin D Mangel, eine mangelnde Reabsorptionsleistung der Niere und den Versuch bei einer bestehenden Hyperphosphatämie das Produkt aus Calcium und Phosphat im Körper konstant zu erhalten,

Hyperphosphatämie und Hypocalcämie führen zu einer gesteigerten Ausschüttung des Parathormons aus den Nebenschilddrüsen. Der PTH Anstieg wiederum stimuliert sowohl die vermehrte Bildung von Calcitriol in der Niere als auch eine Calciummobilisation aus dem Knochen. Dies entspricht den normalen Regulationsmechanismen des Körpers.

Mit dem fortschreitenden Untergang des Nierengewebes und der weiteren Sollwertverstellung der Regelmechanismen reagieren die Nebenschilddrüsen, wie oben erwähnt, zunächst mit einer gesteigerten Sekretion, später mit Hyperplasie. Es entwickelt sich das Krankheitsbild des renalen Hyperparathyreoidismus [4].

1.5 Das Krankheitsbild des renalen Hyperparathyreoidismus

Die Manifestation des renalen Hyperparathyreoidismus betrifft mehrere Organsysteme. Dazu gehören unter anderem das Skelettsystem, das Gefäßsystem, das ZNS, das Urogenitalsystem sowie das Neuromuskuläre System. Das Hauptproblem bei den niereninsuffizienten Patienten ist in den kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu sehen, welche die Prognose der Patienten deutlich verschlechtern [43]. Allein 40 %-55 % der Patienten versterben an kardiovaskulären Komplikationen, das Mortalitätsrisiko ist circa 10-30 fach höher als in der Normalbevölkerung [7].

Bereits bei jungen Patienten können exzessive Verkalkungen der Koronargefäße nachgewiesen werden, welche vor Beginn der Dialysepflichtigkeit einen wichtigen prognostischen Faktor bezüglich der Mortalität darstellen. Es besteht ein inverser Zusammenhang zwischen dem Abbau der Knochendichte und dem Grad der vaskulären Verkalkungen. Das Ausmaß koronarer, aortaler und valvulärer Verkalkungen steht mit einem erhöhten kardiovaskulären und Gesamtmortalitätsrisiko im Zusammenhang [7].

Im Extrem entwickeln die Patienten einen Zustand, der als Kalziphylaxie oder auch als „calcific-uremic arteriopathy“ (CUA) bezeichnet wird [14]. Der Blutfluss in den arteriellen Gefäßen wird neben einer Fibrose der Intima der Gefäße, durch eine Wandverkalkung der Gefäße hauptsächlich in der Dermis und Hypodermis, sowie durch Thrombenbildung verschlechtert [14].

Klinisch äußert sich diese Kalziphylaxie ausser einer gesteigerten kardiovaskulären und Gesamtmortalität durch Gefäßverschlüsse, schmerzhafte Nekrosen sowie ischämische Ulzera, hauptsächlich in der Haut und im subkutanen Fettgewebe in den Bereichen des

Abdomens, der medialen Oberschenkel und des Gesäßes. Die Ablagerungen manifestieren sich zunächst als Livedo reticularis, plaque-ähnlichen subkutanen Knoten, bis hin zu den oben erwähnten schmerzhaften Ulcerationen und Nekrosen, die sich häufig superinfizieren [14].

Ein weiteres Symptom des sHPT sind die skelettalen Veränderungen. Das erhöhte PTH-Level führt direkt über eine Aktivierung der Osteoblasten und –klasten zu einer Calcium-Freisetzung aus dem Knochen und verringert kontinuierlich die Knochendichte. Veränderungen werden von der KDOQI in diesem Krankheitszusammenhang deskriptiv im Bezug auf die Knochenhistologie als renale Osteodytrophie bezeichnet, die anhand von Knochenbiopsien klassifiziert werden kann.

Um die Befundinterpretationen zu vereinfachen und vergleichbar zu machen hat die Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2006 ein Klassifikationssystem entwickelt, welches 3 histologische Schlüsselkriterien beinhaltet: Knochenumsatz, Mineralisation und Volumen (TMV-Klassifikation), und jede Kombination der verschiedenen Messgrößen möglich macht. Damit wurde die ältere Einteilung nach Delling aber nicht obsolet. Dieser unterscheidet im Typ 1 die Osteitis fibrosa als Zeichen des Hyperparathyreoidismus, im Typ 2 Osteomalacie als Zeichen des Vitamin D Mangels und im Typ 3 eine Mischform aus den ersten beiden.

Tabelle 2: Das TMV Klassifikationssystem der renalen Osteodytrophie, erstellt durch die Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2006 . Turnover Mineralisation Volumen (TMV) [36]

Knochenumsatz	Mineralisation	Volumen
Niedrig	normal	Niedrig
Normal		Normal
Hoch	abnormal	Hoch

Der Systemcharakter wird durch den Begriff „chronic kidney disease-mineral and bone disorder“ CKD-MBD hervorgehoben. Darunter gibt es aktuell folgende Aufteilung des Knochenphänotypes:

- Etwa 40% der Patienten leiden unter einer Osteitis fibrosa cystica, der Typ 1 nach Delling, die dominante Form des mit einem gesteigerten Knochenstoffwechsel einhergehenden sHPT.
- Immerhin 10-20% weisen eine gemischte urämische Osteodystrophie auf, der Typ 3 nach Delling.
- Die Osteomalazie mit Osteoidose, also verminderter Mineralisation, der Typ 2 nach Delling hat, zahlenmäßig angeblich kaum Bedeutung.
- Bei mehr als 40% der Patienten soll es sich um die adyname Knochenkrankung handeln, die der Low-turnover Osteodystrophie zuzuordnen ist [7].

Die meisten Diagnosen werden dennoch anhand des Serumniveaus von PTH sowie auch Calcium, Phosphat und alkalischer Phosphatase gestellt, da die Biopsie ein invasives und teureres Verfahren darstellt [36]. Auch bildgebende Verfahren werden zu diagnostischen Zwecken genutzt. Die radiologischen Zeichen des Hyperparathyreoidismus sind „braune Tumoren“, Gefäßverkalkungen und cortikale Ussuren. Klinisch manifestiert sich die renale Osteopathie durch Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwellungen und Deformationen. Kalkablagerungen im Bereich der Gelenke verursachen starke Schmerzen und Bewegungseinschränkungen. Auch kann dies zu Muskelschwäche und Muskelatrophien führen [62]. Die Patienten leiden häufig auch unter Spontanfrakturen, vor allem im Bereich der Wirbelkörper, der Rippen, des Beckens und der Hüfte [12].

Eine pathomorphologische Veränderung als Folge des renalen HPT können sogenannte braune Tumoren sein, welche am häufigsten im Bereich der Kortikalis an Femur und Hüfte auftreten. Dabei handelt es sich um zystische Knochenveränderungen, gefärbt durch Einblutungen. Diese Tumoren sind als solche gutartig, führen allerdings zu lokalen Destruktionen des Knochens [57]. Sie können sich nach PTX wieder zurückbilden.

Der erhöhte PTH-Spiegel hat allerdings nicht nur eine Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel. Hiroaki Ogata et al berichten in einer Studie von 2003 über störende Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel, Glucose-Intoleranz und das Auftreten eines Bluthochdrucks. Des Weiteren konnten sie eine linksventrikuläre Hypertrophie sowie Wandverdickungen der Arterien des Herzens feststellen [42].

Auch der Mangel an Vitamin D hat weitere Konsequenzen. Das 1,25 (OH)₂D₃ stellt zusammen mit Erythropoetin einen wichtigen Co-Faktor bezüglich der Stimulation der hämatopoetischen Stammzellproliferation dar [1]. Da die Patienten aufgrund ihrer Niereninsuffizienz unter einem chronischen Mangel an aktivem Vitamin D und auch aus ebendemselben Grund meist unter Epo –Mangel leiden, entwickeln die Patienten häufig Anämien.

Eine weitere Begleiterscheinung bei Patienten mit langer Hämodialyse und renalem HPT ist in einer Beeinträchtigung des Immunsystems anzutreffen. Durch die Störungen im Calciumhaushalt werden die neutrophilen Granulozyten in ihrer Phagozytoseaktivität gehemmt, und es kommt zu einer höheren Infektanfälligkeit [3].

1.6 Therapieoptionen des renalen Hyperparathyreoidismus

Die 3 wichtigsten Ansatzpunkte der medikamentösen Therapie des renalen HPT sind die Hyperphosphatämie, der Vitamin D Mangel und der Ausgleich einer Hypocalcämie. Laut einer Studie an 40.000 amerikanischen Dialysepatienten stellt allein die Hyperphosphatämie einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität dar [7]. Hohe Bedeutung in Prävention und Therapie hat somit die Kontrolle des Phosphat-Serumspiegels.

Eine phosphatarme Diät erniedrigt bereits die Serumkonzentration, ist aber, um die gewünschte Kalorienzufuhr einzuhalten, schwer durchzuführen, da es zu einer Mangelernährung kommen kann [43]. Eine weitere denkbare, jedoch aufwändige Methode ist die Phosphatelemination durch die Dialyse.

Aktuell jedoch besteht die Therapie aus Phosphatbindern. Unter diesen Phosphatbindern stehen verschiedene Gruppen zur Verfügung. Man unterscheidet calciumhaltige, wie Kalziumacetat oder Kalziumkarbonat, und aluminiumhaltige, wie Aluminiumhydroxid, mit ihren jeweiligen Nebenwirkungen. In Japan z.B sind aluminiumhaltige Phosphatbinder verboten, da man eine Aluminiumintoxikation fürchtet. Unter calciumhaltigen Phosphatbindern wird zwar der Phosphatspiegel effektiv gesenkt, es

kann aber durch das zugeführte Calcium im Verlauf zu Hypercalcämien kommen [43]. Alternativ kann auch mit Sevelamer Hydrochlorid oder Sevelamer Carbonat, phosphatbindende vernetzende Polymere, oder auch Lanthanumcarbonat behandelt werden.

Neben der Behandlung mit Phosphatbindern ist vor allem auch die Substitution von aktivem Vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) wichtig. Das Vitamin D Hormon ist ein Secosteroid und wirkt hauptsächlich an Niere, Gastrointestinaltrakt, den Nebenschilddrüsen und an den Knochen. An den Zielorganen wirkt es wie ein Steroidhormon über eine intrazelluläre Rezeptorbindung an den Vitamin D-Rezeptor (VDR). Der VDR bildet ein Heterodimer zusammen mit dem Retinoid X-Rezeptor. Dieser ermöglicht es dem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR Komplex mit hoher Affinität an das Vitamin D-responsive-Element (VDRE) der Transkriptionspromotor der Vitamin D sensiblen Gene zu binden und beeinflusst dort durch direkte Interaktion mit der DNA die Transkription gewisser Gene [27]. In den Nebenschilddrüsen führt eine Bindung von Vitamin D an den dortigen VDR zu einer Hemmung der Parathormonsekretion, andersherum führt ein geringes Serumlevel an Vitamin D zu einer gesteigerten Transkriptionsrate und somit einer erhöhten Parathormonsekretion.

Da Vitamin D die Zellen der Nebenschilddrüse gegenüber Calcium sensibilisiert, kann ein Defizit bereits das Krankheitsbild des renalen HPT fördern, ohne dass überhaupt eine Hypocalcämie nachweisbar ist [3]. Darüberhinaus vermindert Vitamin D die Zellproliferation des Nebenschilddrüsengewebes, indem es die Expression von TGF alpha (transforming growth factor alpha) und die EGFR (epidermal growth factor receptor) Expression hemmt. Das sind 2 Faktoren, die generell am Zellwachstum beteiligt sind [43].

Gleichzeitig wird auch die Calcium- und Phosphat- Resorption [27] aus dem Darm erhöht, was in Verbindung mit z.B calciumhaltigen Phosphatbindern zu Hypercalcämien führen kann. Nach Beginn einer Vitamin D Therapie sollten daher die Ca- und Phosphat Spiegel kontrolliert und im Normbereich liegen.

Am Knochengewebe aktiviert Vitamin D die Osteoklasten und regt das Remodeling an. Es führt zu einem Calciumeinbau in den Knochen. Über die Erhöhung der Calcium- und Phosphataufnahme aus dem Darm sorgt Vitamin D für neues Substrat und somit für die

Mineralisation des Knochengewebes. Wie bereits oben in Tabelle 1 dargestellt, hat Vitamin D auch noch einen Einfluss auf andere wichtige Systeme und Organe, wie z.B auf das Immunsystem, wo Vitamin D für die Zelldifferenzierung und Proliferation sorgt, oder auch auf das cardiovaskuläre System sowie das Pankreas.

Die Hauptziele des therapeutischen Einsatzes von Vitamin D bei Patienten mit renalem HPT liegen darin, die Bildung von Parathormon zu supprimieren und die intestinale Calcium- und Phosphat-Aufnahme zu verbessern, um den Knochenstoffwechsel und die Mineralisation zu unterstützen [3].

Zusätzlich zur Therapie mit Phosphatbindern und Vitamin D können in späteren Stadien der Krankheit auch Cinacalcet ein Calcimimetikum, oder auch Paricalcitol, ein Vitamin D Rezeptor Aktivator (VDRA), eingesetzt werden. Cinacalcet erhöht die Sensitivität des Calcium-sensing Rezeptors (CaSR) gegenüber der vorherrschenden extrazellulären Calciumkonzentration und führt somit zu einer verminderten Parathormonsekretion. Außerdem führt es neben der Erniedrigung des Parathormonlevels bei dialysepflichtigen Patienten mit renalem HPT zu einem reduzierten Phosphat- und Calciumplasmaspiegel [31].

Diese Senkung des Calcium- und Phosphatspiegels kommt unter anderem dadurch zustande, dass Parathormon supprimiert und die Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen unterdrückt wird. Außerdem werden Calcium und Phosphat vermehrt in das Knochengewebe eingebaut. Aufgrund dieses Mechanismus wurden unter der Cinacalcet-Therapie transiente Hypocalcämien beobachtet. Die Patienten mussten mit Calcium oder auch Calcitriol nachbehandelt werden [31].

Ein weiteres Problem stellt die schlechte Abschätzbarkeit der wirklichen Effizienz bezüglich der Parathormonsenkung dar. Nach Gabe variiert der Spiegel minütlich, sodass es noch keinen Konsens über den Bestimmungszeitpunkt des Parathormonlevels gibt [43]. Trotz der guten Behandlungsergebnisse führt Cinacalcet nicht zu einer Heilung des renalen Hyperparathyreoidismus, und der Therapieeffekt ist auf das Therapieintervall beschränkt [7].

Paricalcitol ist ein selektiver VDRA, welcher das Parathormon schneller als Calcitriol senkt und welcher, wenn man es in einer angemessenen Dosierung verabreicht, weniger Schwankungen des Calcium- und Phosphat- Spiegels hervorruft. Ein weiterer Vorzug

dieses Medikamentes ist, dass es auch bei Patienten mit einem wesentlich erhöhtem Phosphatspiegel, einer Kontraindikation für Calcitriol, das PTH Level senkt [11].

Ist die medikamentöse Therapie nicht in der Lage, die Stoffwechsellage zu kontrollieren, müssen Therapiealternativen in Betracht gezogen werden, um die potentiell letalen Folgen des renalen HPT zu verhindern.

1.6.1 Die Parathyreoidektomie

Laut den Leitlinien der National Kidney Foundation ist die Parathyreoidektomie dann indiziert, wenn zu hohe Parathormonwerte (>800 pg/ml) gemeinsam mit einer Hypercalcämie und oder Hyperphosphatämie vorliegen. Die KDIGO empfiehlt eine Parathyreoidektomie bei Patienten in den Stadien CKD 3 bis CKD 5D mit schwerem Hyperparathyreoidismus, die auf eine medikamentöse Therapie nicht ansprechen.

Dotzenrath publizierte 2010 folgende individuelle Einzelfallentscheidungen als Operationsindikationen:

Tabelle 3: Operationsindikationen zur Parathyreoidektomie beim renalem Hyperparathyreoidismus im Rahmen individueller Einzelfallentscheidungen [7] HPT (Hyperparathyreoidismus), PTH (Parathormon)

Indikationen zur Parathyreoidektomie beim renalen HPT	
✓	Hyperkalzämie: + Spontan + Medikamenteninduziert + mehrmonatige Persistenz (bis zu einem Jahr nach Nierentransplantation)
✓	schwere renale Osteopathie
✓	Gefäßverkalkungen oder sonstige Weichteilverkalkungen*
✓	Kalziphylaxie*

- ✓ medikamentös nicht zu beeinflussende, schwere Hyperphosphatämie*
- ✓ therapieresistenter Pruritus*

**Voraussetzungen:* PTH >800pg/ml und erfolglose medikamentöse Therapie, PTH >100pg/ml und <800pg/ml:
Ausschluss einer adynamen Knochenerkrankung.

Kontraindikation: PTH <100pg/ml=
adyname Knochenerkrankung

Zusätzlich wichtige Faktoren, die bei der Indikationsstellung zur Operation zu berücksichtigen sind, sind das individuelle Operationsrisiko sowie überhaupt die Möglichkeit einer Verbesserung der Lebensqualität. Neben dem individuellen allgemeinen Operationsrisiko birgt die Parathyreoidektomie auch ihre eigenen Risiken. Aufgrund der anatomischen Lage kann es im Rahmen dieser Operation zu einer Schädigung des N. laryngeus recurrens kommen, einem Ast des N. vagus. Besteht diese Schädigung nur auf einer Seite, tritt Heiserkeit auf, besteht sie beidseitig, kann dieses zu einem Laryngospasmus mit schwerer Atemnot führen, die eine Intubation bzw. längerfristig eine Tracheotomie nach sich ziehen kann.

Wie in Abschnitt 1.2 bereits erwähnt, gehören die Nebenschilddrüsen zu den Organen mit der größten Lagevariabilität im menschlichen Körper. Dies kann, aufgrund von verbleibendem Restgewebe, zu einem postoperativ persistierendem Hyperparathyreoidismus führen, der einer weiteren bildgebenden Diagnostik und eventuell einer Reoperation bedarf. Auch unabhängig von den Lagevarianten kann es zum Rezidiv kommen, besonders nach Autotransplantation von Epithelkörperchen.

Andererseits kann es postoperativ zu einem Hypoparathyreoidismus mit schweren Hypocalcämien kommen, die sich in leichter Form in einer erhöhten muskulären Erregbarkeit bis hin zur Tetanie äußern können, in schwerer Form in einer lebensbedrohlichen Asystolie.

Mercieri et al berichten 2009 in einem case report von 2 Fällen einer postoperativen Tetraplegie, nachdem diese Patienten während der Operation für lange Zeit mit überstreckter Halswirbelsäule gelagert worden waren. Ursächlich wird vermutet, dass die Patienten bereits unter eine Spinalkanalstenose litten, und die Autoren weisen darauf hin, auch solche Befunde nicht zu übersehen [34].

Ein bekannter historischer Patient mit Hyperparathyreoidismus war Captain Charles Martell. Sein Fall wurde 1926 von Fuller Albright, dem damaligen Präsidenten der amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie beschrieben. Im Jahre 1926 war Martell im Massachusetts General Hospital in Boston 2 mal, leider erfolglos, an den Nebenschilddrüsen operiert worden. Erst 1932 gelang es Churchill and Cope bei der 5. Operation, einer Sternotomie, einen 3 cm im Durchmesser messenden Tumor zu entfernen. Leider verstarb der Patient an Nierenversagen, doch seitdem wurden viele tausende Parathyreoidektomien (PTX) durchgeführt, wobei verschiedenste Techniken angewandt wurden [25].

Heutzutage gibt es 3 verschiedene Vorgehensweisen zur PTX: Die subtotale Parathyreoidektomie, die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation und die totale Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation. Bei der subtotalen Parathyreoidektomie bleibt soviel Gewebe erhalten, wie es ungefähr dem Umfang einer Nebenschilddrüse entspricht. Dies ist in der Regel ein Geweberest von 60-80 mg. Ausgewählt wird der Bereich, dessen Vaskularisation am besten erhalten werden kann und man markiert das zurückgelassene Gewebe mit einem Metallclip, um es bei einer Reoperation leichter wiederauffindbar zu machen.

Die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation sieht die Entfernung aller Nebenschilddrüsen vor. Für die Autotransplantation wird dann die kleinste diffus hyperplastische Drüse ausgewählt und in 1x1x3 mm große Stücke geschnitten. Ungefähr 30 (80-100 mg) dieser Stücke werden dann in den Musculus brachioradialis eingepflanzt, ohne dass man eine eigene Blutversorgung mit einbringt. Dabei wird jedes einzelne Stück in ein separates Muskelbett verpflanzt und der darüberliegenden Muskel sowie auch die Muskelfaszie vernäht. Die Idee besteht unter anderem darin, bei einem Rezidiv einen leichteren operative Zugang zu dem in den Arm verpflanzten Nebenschilddrüsengewebe zu haben [38]. Bei den oben genannten Verfahren steht die Absicht im Vordergrund, über das verbleibende Nebenschilddrüsengewebe eine Restnebenschilddrüsenfunktion und Restparathormonsekretion zu erhalten und so der Hypocalcämie entgegenzuwirken.

Im Gegensatz dazu wird bei der totalen Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation alles Nebenschilddrüsengewebe entfernt, um das Risiko für einen weiter bestehenden oder rezidivierenden renalen HPT zu minimieren. Da die Urämie weiter besteht, wird

angenommen, dass das pathophysiologische Milieu sonst weiterhin einen Wachstumsstimulus darstellt.

1.7 Lokalisationsdiagnostik

Zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei renalem Hyperparathyreoidismus gibt es eine große Anzahl verschiedener Verfahren, die in der Literatur kontrovers diskutiert werden. Insbesondere über die Notwendigkeit von präoperativ durchgeführter Lokalisationsdiagnostik beim renalen Hyperparathyreoidismus herrscht Uneinigkeit. Die weitest verbreiteten Verfahren stellen die Sonographie und die Szintigraphie dar.

Dem PET-CT, das Thema dieser Arbeit ist wird attestiert, ein geeignetes Verfahren bei Versagen der konventionellen Lokalisationsdiagnostik und beim Darstellen atypischer Lokalisationen von Nebenschilddrüsenewebe zu sein [45]. Im Folgenden werden die einzelnen Verfahren näher erläutert:

1.7.1 Die selektive Venenblutentnahme und die selektive Arteriographie

Diese selektiven Methoden gehören zu den nicht bildgebenden, invasiven Lokalisationsverfahren und wurden 1969 das erste Mal von Reitz et al beschrieben. Sie stellen heutzutage ein Reservediagnostikum dar. Die selektive Venenblutentnahme wird nur noch bei negativen oder inkonklusiven Standardlokalisationsverfahren, wie z.B Szintigraphie, Sonographie, CT, MRT oder PET-CT, bei rekurrentem oder bestehendem HPT empfohlen.

Die selektive parathyreoidale Venenblutentnahme zeigt in ihren Ergebnissen, in welcher anatomischen Region ein Nebenschilddrüsenadenom lokalisiert ist. Wird sie von einem erfahrenen Radiologen durchgeführt, kann sie zu den low-risk Prozeduren gezählt werden, und die Komplikationsraten sind sehr gering [56].

Bei der Lokalisierungsmethode wird über eine in die rechte Vena femoralis eingebrachte 5-French Schleuse ein Katheter eingebracht und in den großen Hals- und Mediastinalvenen platziert. Dabei wird aus den bilateralen Vv. Jugulares interna, Vv. Brachiocephalicae und der Vena cava superior Blut entnommen und die dort vorliegende PTH- Konzentration bestimmt. Ist die Konzentration doppelt so hoch wie ein Vergleichswert aus dem peripheren Blut, lässt dies Rückschlüsse auf die Lokalisation des Adenoms zu. Jedoch ist eine exakte Lokalisation nicht möglich, lediglich eine Regionalisierung [49]. Der Nachteil dieser Methode liegt hauptsächlich in ihrem invasiven Charakter und den relativ hohen Kosten. Sie wird mehr und mehr von den nichtinvasiven Lokalisationsmethoden verdrängt [56]. In der Frage des Rezidivs nach Autotransplantation hat die seitengetrennte Armvenendiagnostik aber durchaus noch einen Stellenwert.

Die selektive Arteriographie der Arteria thyroidea superior et inferior, der Arteria thoracica interna und der Arteria subclavia wurde früher häufig in Kombination mit der selektiven Venenblutentnahme durchgeführt. Aufgrund der Invasivität und der niedrigen Sensitivität sowie der hohen Risiken, wie z.B. einer Embolie, Nerven- und Gefäßwandschäden oder Kontrastmittelreaktionen, wird heute von dieser Methode Abstand genommen [15].

1.7.2 Sonographie

Die Sonographie gehört zu den einfachsten, den Patienten am wenigsten belastenden Lokalisationsverfahren. Dabei wird der Patient flachliegend bei überstrecktem Hals mit einem Linearschallkopf mit einer Frequenz von 7,5-10 Mhz untersucht. Die Nebenschilddrüsenadenome werden im Ultraschall als echoarme, glatt konturierte Strukturen dargestellt. Ihre Form ist unregelmäßig und es können Binnenreflexe vorliegen.

Mit der Doppler-Sonographie lässt sich dazu noch die Blutversorgung darstellen, die in der Regel aus einem Polgefäß und peripheren Gefäßen besteht. Darüber hinaus kann man bei dieser Untersuchung auch gleichzeitig die Schilddrüse darstellen und mit untersuchen. So kann ein erfahrener Untersucher z.B. bei unklaren Szintigraphiebefunden zwischen einem Schilddrüsen- und einem Nebenschilddrüsenadenom unterscheiden. Der wohl größte Nachteil ergibt sich daraus, dass die Untersuchungsergebnisse abhängig sind

vom Untersucher, sodass die Sensitivität dieser Untersuchung zwischen 32%-92% variiert. Störfaktoren können dabei die schlechten anatomischen Kenntnisse des Untersuchers im Bereich der Halsregion sein [23].

1.7.3 Das CT und das MRT

Das CT und das MRT werden häufig in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik eingesetzt. Insbesondere bei Patienten mit rezidivierendem oder persistierendem HPT, bei denen die Wahrscheinlichkeit für ektop gelegenes Nebenschilddrüsenewebe höher ist, kommen diese Verfahren zum Einsatz. Nach i.v Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels stellen sich die Nebenschilddrüsenadenome im CT als kontrastmittelaufnehmende Raumforderungen dar [16].

Obwohl das CT weitaus besser als die Sonographie die Nebenschilddrüsenadenome darstellt, die retrotracheal, retrooesophageal und im Mediastinalraum liegen, ist seine Bildgebung in anderen Regionen, wie z. B dem Bereich des Thymus oder dem Bereich nahe der Schilddrüsen, unzureichend. Die Sensitivität dieser präoperativen Lokalisationsdiagnostik mit CT variiert zwischen 46%-80%. Voroperationen im Bereich des Halses haben einen negativen Einfluss, sodass z.B bei früheren OPs zurückgelassene Metallclips die Sensitivität auf 46%-58% herabsetzen [32].

Nebenschilddrüsenewebe, das eine physiologische Größe aufweist, ist im MRT kaum zu sehen. Hyperplastisches Gewebe hingegen ist mit den verschiedenen Intensitäten in den T1 und T2 gewichteten Darstellungen gut aufzufinden. Auch die Möglichkeit der 3-dimensionalen Rekonstruktion macht diese Methode attraktiv. In der T1 Darstellung zeigen sich die Adenome in einer mittleren Intensität, genauso wie das umliegende Gewebe auch. In der T2 Darstellung hingegen nimmt die Intensität der Epithelkörperchen zu. Dennoch kann man auch anhand dieser Bildunterschiede nicht klar diagnostizieren, ob es sich um simple Hyperplasie oder z.B ein Karzinom des Gewebes handelt. Die Sensitivität des MRT ist equivalent zu der der Szintigraphie, auf die im nächsten Unterpunkt eingegangen wird. Die meisten Autoren schlagen einen Einsatz des MRT dann vor, wenn die Szintigraphie negativ war oder wenn man ektopes Gewebe vermutet [32].

1.7.4 Szintigraphie

Die Szintigraphie kann in verschiedenen Verfahren durchgeführt werden, wie z.B. der Zwei-Phasen-Single-Tracer Szintigraphie, oder auch der Dual-Tracer-Subtraktionsszintigraphie. Beispielfähig soll hier auf ersteres eingegangen werden. Bei der Zwei-Phasen-Single-Tracer Szintigraphie verwendet man ein Radiopharmakon, (wie z.B. ^{99m}Tc -Sestamibi), welches sich zwar in allen Strukturen des Halses, wie z.B. auch der Schilddrüse, anreichert, über verschiedene Auswaschzeiten (wash-out Zeiten) aber Nebenschilddrüsenadenome darstellbar macht. Das Agens reichert sich sowohl in Schilddrüse als auch in erkranktem Nebenschilddrüsenengewebe gleichermassen an, wird aber aus der Schilddrüse schneller wieder ausgewaschen als aus dem Nebenschilddrüsenengewebe.

So macht man zu verschiedenen Zeitpunkten (15 min, dann 2-3 Stunden später) Bilder, um die Nebenschilddrüsenadenome zu detektieren [32]. Die Aufnahmen werden mit einer Gammakamera gemacht und geben den uptake des Tracers im Gewebe wieder. Die Aufnahmen können in planarer Technik oder auch in der sogenannten Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) gemacht werden, bei welcher die Lage der Nebenschilddrüsenadenome im Raum rekonstruiert wird.

1.7.5 PET und PET-CT

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bekommt der Patient einen Tracer (z.B. ^{11}C -Methionin) verabreicht, der radioaktiv markiert ist. Es werden Schnittbilder erzeugt, indem die Verstoffwechslung des Tracers sichtbar gemacht wird. Somit bildet es biochemische Funktionen ab, im Falle von ^{11}C -Methionin ist es z.B. die Proteinbiosynthese.

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) wird der Patient durch den Detektorring von PET und dem CT gefahren. Diese beiden Bilder werden am Computer fusioniert, sodass automatisch die anatomische Zuordnung (durch das CT) des PET-Bildes erfolgt.

1.8 Zielsetzung der Studie

Wie oben bereits dargestellt, handelt es sich bei den Nebenschilddrüsen um ein funktionelles Organ, welches mit seinen einzelnen Teilen eine große Lagevariabilität im menschlichen Körper aufweist. Dies erschwert intraoperativ den Situs und führt häufig zu Reoperationen und Rezidiven, bei denen die Lokalisationsdiagnostik grosse Probleme bereitet. Ziel der retrospektiven Untersuchung über „Die Bedeutung des Positronen-Emissions-Tomographie-CT in der Diagnostik der Nebenschilddrüsenhyperplasie beim renalen Hyperparathyreoidismus“ war es, den Stellenwert des PET-CTs als eine unter vielen weiteren Möglichkeiten der Lokalisationsdiagnostik darzustellen und zu untersuchen, ob sich anhand der in dieser Studie erhobenen Daten eine begründete Indikation für den Einsatz dieser teuren und aufwendigen Untersuchung finden lässt.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten

In die Studie wurden 12 Patienten retrospektiv eingeschlossen, die im Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden. Erfasst wurden alle Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus, bei denen ein PET-CT durchgeführt wurde. Es wurden dabei 9 Männer und 3 Frauen erfasst. Das Alter des Kollektivs lag zum Untersuchungszeitpunkt im Median bei 56 Jahren, dabei war der jüngste Patient 36, der älteste Patient 77 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 8 Patienten dialysepflichtig, 4 Patienten waren nierentransplantiert, davon zwei einfach, ein weiterer zweifach und der Dritte sogar dreifach. Die Dialysedauer der Patienten lag im Median bei 6,5 Jahren. Alle Patienten litten an einem renalen Hyperparathyreoidismus. 7 Patienten waren bereits an den Nebenschilddrüsen voroperiert und bei diesen 7 Patienten wurde das PET-CT als rezidivdiagnostische Maßnahme durchgeführt. Bei den restlichen 5 Patienten wurde das PET-CT zur Erstdiagnostik eingesetzt. In der Gruppe wurden 11 Patienten an dem Universitätsklinikum Ulm und 1 Patient am Klinikum der Universität München in dem Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011 in der jeweiligen Nuklearmedizin untersucht. Als Einschlusskriterium galt jeder Hyperparathyreoidismus, der im oben genannten Zeitraum einer PET-CT Untersuchung unterzogen wurde, sowohl als präoperative Maßnahme als auch zum Ausschluss eines Rezidivs. Als Indikationen für die PET-CT Untersuchung galt bei allen Patienten ein schwerer Krankheitsverlauf sowie bereits eingetretene Folgeerkrankungen des renalen Hyperparathyreoidismus. In diesem Rahmen lag bei 2 Patienten eine Kalziphylaxie mit Weichteildefekten vor. Bei 4 Patienten waren koronare Verkalkungen festgestellt worden und bei einem Patienten diagnostizierte man extraossäre Verkalkungen. 2 Patienten litten an einer renalen Osteopathie IIIb. Bei den in einem kurzem Zeitraum zuvor operierten Patienten waren weitere Indikationen der fehlende intraoperative PTH-Abfall, und bei den Patienten, bei denen die PTX in einem größeren Zeitabstand zuvor schon durchgeführt worden war, setzte man das PET-CT als Rezidivdiagnostik ein.

Ausgeschlossen waren diejenigen Patienten, die aufgrund eines primären Hyperparathyreoidismus präoperativ oder auch als Rezidivausschlussuntersuchung in oben genanntem Zeitraum durch das PET- CT untersucht worden waren.

Tabelle 4: Patientenbezogene Daten des Studienkollektivs, BMI (Body-Mass-Index), NTX (Nierentransplantation), M (männlich), W (weiblich), IgA (Immunglobulin A). Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm.

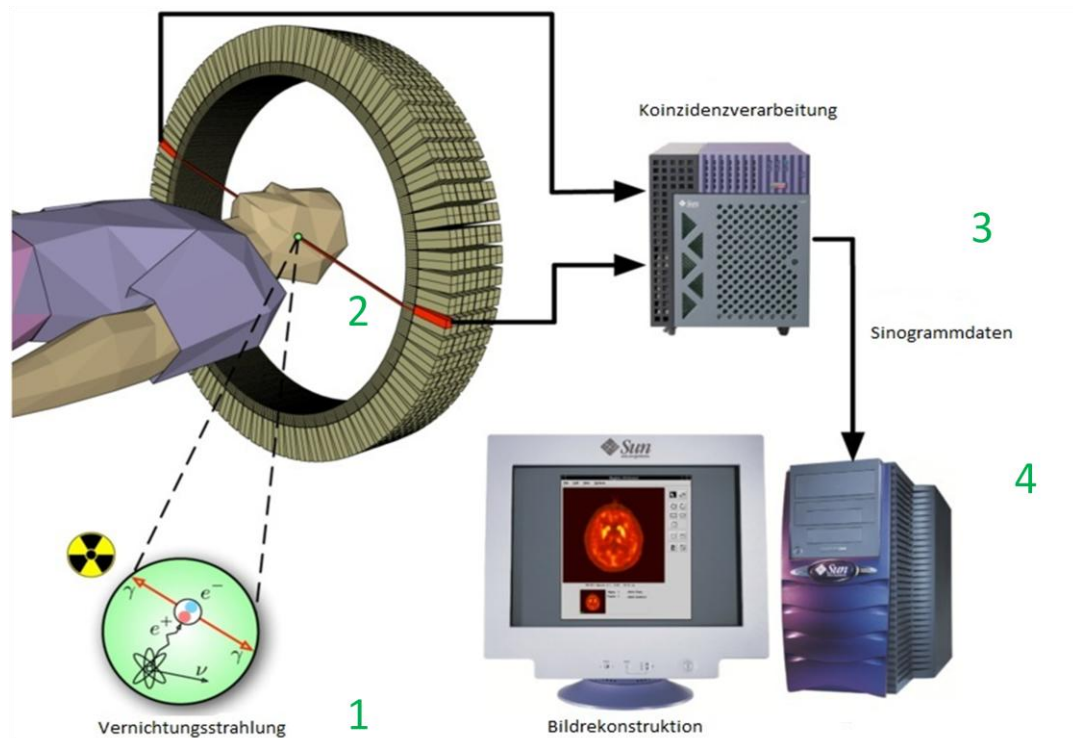
Patientennummer	Alter in Jahren	Geschlecht	BMI Kg/m ²	NTX zum Untersuchungszeitpunkt	Dialysedauer zum Untersuchungszeitpunkt, Jahre	Grund-erkrankung
1	45	M	unbekannt	Nein	11	Analgetika-nephropathie
2	54	M	35	Nein	7	Einzelniere
3	36	M	25	Nein	1	Unbekannt
4	63	W	20	Ja	Nieren-transplantiert	Schrumpf-niere bds.
5	66	M	unbekannt	Nein	Unbekannt	Glomerulo-nephritis
6	52	M	23	Nein	2	IgA-Nephropathie
7	64	M	unbekannt	Nein	12	Unbekannt
8	59	M	22	Ja	Nieren-transplantiert	Unbekannt
9	44	W	40	Ja	Nieren-transplantiert	Reflux-nephropathie
10	42	M	unbekannt	Nein	6	Zysten-nieren
11	59	M	unbekannt	Nein	Unbekannt	IgA-Nephropathie
12	77	W	unbekannt	Ja	Nieren-transplantiert	Zysten-nieren

Anzahl	12	9M 3 W	6	4 Ja 8Nein	4 transplantiert, 8 dialyse- pflichtig	
Median	56,5		24		6,5	
Minimalwert	36		20		1	
Maximalwert	77		40		12	

2.2 Methodik

2.2.1 Funktion und Aufbau des PET-CT Scanners

Alle Untersuchungen der Patienten wurden mit dem PET-CT „Discovery LS“ der Firma General Electric durchgeführt, ein Kombinationsgerät der funktionalen PET- Bildgebung und der anatomischen CT-Bildgebung. Sowohl die PET- als auch die CT- Komponente sind in einem Gantry mit einer universellen Untersuchungs-liege zusammengefasst und werden von einer Workstation aus gesteuert und verarbeitet. Als Ergebnis sieht man die PET-Schnittbilder, die CT-Schnittbilder sowie deren Fusion.



- 1 Positronenemission und Annihilation
- 2 Detektion
- 3 Koinzidenzschaltung
- 4 Computerbildverarbeitung

Abbildung 4: PET Anteil: Der schematischen Ablauf einer PET Untersuchung mit den wichtigen physikalischen Schritten [17]

Bei dem Gerät des Universitätsklinikum Ulm handelt es sich um einen „Advance NXI fullring“ PET-Scanner. Zu den physikalischen Grundlagen lässt sich folgendes erläutern: Die radioaktiven Nuklide, die sich für die PET eignen, sind Positronen-Emitter. Man erzeugt sie künstlich in einem Zyklotron- Beschleuniger aus nicht-radioaktiven Elementen. Dort finden Kernreaktionen mit den Atomkernen eines Zielstoffes statt. Diese nutzbaren Nuklide zerfallen unter Aussendung von Positronen. Die Positronen besitzen eine kinetische Energie, die von dem Nuklid abhängig ist, und sie werden in der Umgebung durch Ionisations- und Anregungsprozesse abgebremst. Hat das Positron seine kinetische Energie abgegeben, wandelt sich das Elektronen-Positronen-Paar in gamma –Strahlung um. Die Masse des Positrons und des Elektrons wird dabei in zwei Gamma Quanten entgegengesetzter Richtung überführt, mit Energien von je 511 keV.

Diese beiden Gammaquanten entstehen somit gleichzeitig und bewegen sich geradlinig in entgegengesetzte Richtungen. Diese Eigenschaften werden in einem PET Scanner genutzt, um den Entstehungsort eines Ereignisses zu bestimmen.

Der in dieser Studie bei den 11 Patienten, die an dem Universitätsklinikum Ulm untersucht wurden eingesetzte Positronenstrahler ist ^{11}C markiertes Methionin. Die physikalische Halbwertszeit ($T_{1/2}$) dieses Tracers beträgt ca. 20,3 min. Bei dem Patienten, der am Universitätsklinikum München untersucht worden war, wurde Tc-99m-Mibi eingesetzt.

Man spricht bei einer PET-Untersuchung von einer Strahlenbelastung mit einer effektiven Dosis von 4-7 mSv. Zusammen mit der Belastung durch das CT die bei einer effektiven Dosis von 20-23 mSv liegt, ergibt dies eine effektive Dosis von ca. 24-30 mSv. Dies entspricht dem 125 - fachen der jährlichen radioaktiven Belastung im Alltag.

2.2.2 Der CT- Anteil

Die CT-Komponente ist ein PerformixTM ADV mit einem Lightspeed Plus Detektor. Bei dieser Komponente handelt es sich um ein 4 Zeilen-Spiral-CT zu 4 x 2,5 mm bei einer Scangeschwindigkeit von 0,5 s/Umdrehung und einem Tischvorschub von 15 mm/s.

Vor der Untersuchung mussten die Patienten 6 h Nahrungskarenz einhalten. Dann wurde ca. 20 min vor Beginn der Untersuchung dem Patienten das Radiopharmakon verabreicht. Nach 20 Minuten begann man mit den Aufnahmen, wobei die Bilder in 3-4 Bettpositionen mit jeweils einer Länge von ca. 2,5 Min erstellt wurden. Begleitend zu der PET Untersuchung wurde das CT von der Schädelbasis bis zum Zwerchfell durchgeführt. Während der gesamten Untersuchung wurden die Patienten durch technisches Personal überwacht, und es bestand jederzeit die Möglichkeit eines Sprechkontaktes. Zum Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe war ein ärztlicher Mitarbeiter der Abteilung anwesend. Befundet wurden die erstellten Bilder durch ärztliche Mitarbeiter der jeweiligen nuklearmedizinischen Abteilung.

2.2.3 Erhobene Daten

Demographische Daten

Die Daten der Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren, erfassten wir aus dem klinikinternen SAP Krankenhaus Informationssystem und den Dokumentationen der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Ulm. Dabei erhoben wir folgende demographischen Daten: Alter sowie Geschlecht des Patienten, die der Niereninsuffizienz zugrunde liegende Erkrankung, krankheitsrelevante Nebendiagnosen, sowie den BMI. Weitere patientenbezogene Daten, wie den Zeitpunkt des Beginns der Dialysetherapie sowie auch das evtl. Vorhandensein einer Nierentransplantation oder auch den Zeitpunkt der PET-CT Untersuchung und einer möglichen folgenden Operation, erfassten wir aus dem klinikinternen SAP Krankenhaus Informationssystem.

Daten zum PET-CT, zu der Sonographie und der Pathologie

Die Befunde der PET-CT Untersuchungen der Patienten erhoben wir aus dem klinikinternen SAP Krankenhaus Informationssystem und aus Befunden des Klinikums der Universität München. Die Ergebnisse der sonographischen Untersuchung erhoben wir aus dem klinikinternen SAP Krankenhaus Informationssystem.

Die Daten zum operativen Eingriff wurden aus den Operationberichten, dokumentiert im klinikinternen SAP Krankenhaus Informationssystem, entnommen. Diese beinhalteten das operative Vorgehen, die Lokalisation, Anzahl und die Masse des entnommenen Nebenschilddrüsengewebes sowie auch die intraoperative Bestimmung des Parathormons. Das Level des intraoperativ bestimmten Parathormons gilt als guter Prädiktionsindikator für eine postoperative Heilung [46]. Aus den Berichten der Pathologie konnten wir die Masse und Anzahl der entfernten Gewebeportionen sowie deren tatsächliche histologische Beschaffenheit entnehmen.

2.2.3.1 Klinische Chemie

Bei den 12 Patienten wurden folgende Parameter der klinischen Chemie sowohl prae- als auch peri- und postoperativ bestimmt:

- Serumcalcium in mmol/l
- Phosphat in mmol/l
- Parathormon in pg/ml

Die Blutentnahmen erfolgten durch ärztliche Mitarbeiter auf der jeweiligen internistischen Station sowie auch durch Mitarbeiter der chirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Ulm. Alle entnommenen Proben wurden in der Abteilung für klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm nach DIN EN ISO 15189 ausgewertet. Zusätzliche Daten, wie z.B Labordaten aus fremden Kliniken oder von Hausärzten wurden den Patientenakten und den digitalen Labordatenbanken entnommen oder auch telefonisch eingefordert.

Die Serumverläufe dieser Parameter lassen sich in einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Erfolg der Operation stellen. Für unsere Studie interessant erwiesen sich diese Daten im Hinblick auf die Frage nach dem Erfolg der Operation vor dem Hintergrund der präoperativen Lokalisationsdiagnostik.

Diese Parameter wurden zu folgenden Zeitpunkten kontrolliert:

- ✓ Präoperativ/Zeitpunkt des PET-CTs: Calcium, Phosphat und Parathormon
- ✓ Intraoperativ: Parathormon
- ✓ Postoperativ: Calcium, Phosphat und Parathormon nach 12h, 24h und 48h sowie 8d, 4w, 3m, 12m und die aktuellsten zugänglichen Werte.

2.2.4 Medikamentenbedarf

Die Daten zur medikamentösen Einstellung wurden telefonisch von den weiterbehandelnden Ärzten erfragt oder von uns direkt in den Praxen aus den Patientenakten und den digitalen Labordatenbanken erhoben. Uns interessierte vornehmlich der aktuelle Bedarf an Parathormon modulierenden Medikamenten, wie Paricalcitol oder Cinacalcet. Ausserdem wurde nach Calcium intravenös und oral, nach Calcitriol und Cholecalciferol sowie auch gegebenenfalls Phosphatbindern gefragt.

2.3 Goldstandard

Die Überprüfung der durch das PET-CT gestellten Diagnose gestaltete sich in der vorliegenden Arbeit schwierig, da bei den durchgeführten retrospektiven Untersuchungen die sicheren diagnoseweisenden Kriterien, Histologie und operativer Befund, nicht bei allen Patienten verfügbar waren. Daher bestimmten wir den Goldstandard für die Richtigkeit der PET-CT Diagnose aus dem jeweiligen klinischen Verlauf des Patienten, anhand der jeweiligen Serumverläufe von Calcium, Phosphat und vor allem Parathormon. Den Wert der PET-CT Untersuchung zeigte uns jeweils das aktuellste PTH Serumniveau des Patienten (letzter verfügbarer Wert). Dieses gab einen Hinweis darauf, ob der Patient nun als gesund oder krank einzustufen ist und ob das PET-CT somit zur Genesung des Patienten beigetragen hat.

2.4 Statistik

Um die tatsächliche Aussagekraft des PET-CTs beurteilen zu können, werden die statistischen Kennwerte Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert hinzugezogen. Der Stellenwert einer medizinischen Methode als diagnostisches Kriterium wird durch ihre Sensitivität und Spezifität bestimmt. Dabei soll hier die Gültigkeit und Wertigkeit der PET-CT Untersuchung bestimmt werden, indem die PET-CT Befunde mit dem oben festgelegten Goldstandard verglichen werden.

Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität eines diagnostischen Testverfahrens trifft eine Aussage darüber, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit bzw der jeweilige Befund durch die Anwendung des Tests tatsächlich erkannt wird, d.h. ein positives Testresultat auftritt. Mit einer 4- Felder Tafel werden die Testergebnisse berechnet.

		<u>Krankheit</u>		
		liegt vor	liegt nicht vor	
positives Testergebnis (krank)	richtig positiv a	falsch positiv b	a+b= alle Test-Positiven	
negatives Testergebnis (gesund)	falsch negativ c	richtig negativ d	c+d= alle Test-Negativen	
		a+c = alle Erkrankten b+d= alle Gesunden		
		a+b+c+d= alle Untersuchten		

Abbildung 5: Die Vierfeldertafel zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität

Die Spezifität eines diagnostischen Testverfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, tatsächlich Gesunde, die nicht an der betreffenden Erkrankung leiden, im Test auch als gesund zu erkennen. Sensitivität und Spezifität lassen sich wie folgt berechnen:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positive Ergebnisse}}{(\text{richtig positive} + \text{falsch negative Ergebnisse})} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negative Ergebnisse}}{(\text{richtig negative} + \text{falsch positive Ergebnisse})} = \frac{d}{d + b}$$

Prädiktiver Wert

In der Klinik werden bei einem Krankheitsverdacht sowohl Gesunde als auch Kranke auf eine bestimmte Krankheit oder einen bestimmten Befund hin untersucht. Es handelt sich somit um ein heterogenes Kollektiv. Der positiv prädiktive Wert gibt in Prozenten an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein positives Untersuchungsergebnis die Diagnose der Krankheit tatsächlich zulässt, d.h. wie viele Ergebnisse richtig positiv sind. Der negativ prädiktive Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein negatives Untersuchungsergebnis eine vorhandene Krankheit tatsächlich ausschliessen kann, d.h. wie viele Ergebnisse richtig negativ sind.

Sie errechnen sich folgendermaßen:

$$\text{positiv prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig positive Ergebnisse}}{(\text{richtig positive} + \text{falsch positive Ergebnisse})} = \frac{a}{c + b}$$

$$\text{negativ prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig negative Ergebnisse}}{(\text{richtig negative} + \text{falsch negative Ergebnisse})} = \frac{d}{d + c}$$

In unserer Untersuchung wurden die PET-CT Befunde anhand dieser statistischen Untersuchungen folgendermassen beurteilt:

- richtig positiv: Parathormon erhöht + positiver PET-CT Befund
- falsch negativ: Parathormon erhöht + negativer PET-CT Befund
- falsch positiv: Parathormon nicht erhöht + positiver PET-CT Befund
- richtig negativ: Parathormon nicht erhöht + negativer PET-CT Befund

Treffsicherheit

Mit Hilfe der Treffsicherheit kann man die Genauigkeit einer diagnostischen Einschätzung untersuchen. Sie errechnet sich aus der Summe der richtig positiv und der richtig negativ diagnostizierten Patienten in Bezug auf das Gesamtkollektiv.

$$\text{Treffsicherheit} = \frac{a + d}{n}$$

Mittelwert und Standardabweichung

Um den Verlauf der laborchemischen Parameter Parathormon, Calcium und Phosphat zu dokumentieren, bestimmten wir die jeweiligen Mittelwerte der erhobenen Daten aus der klinischen Chemie und stellten diese mit deren Standardabweichung graphisch dar. Diese statistischen Analysen wurden mit Excel 2007 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl, Lage und Masse der Nebenschilddrüsen

Insgesamt wurden von den 9 operativ behandelten Patienten bei 7 Patienten 4 Nebenschilddrüsen operativ entfernt, wobei davon bei einem Patienten eine $3\frac{3}{4}$ Resektion durchgeführt wurde und ein 60 mg Rest eines Epithelkörperchens belassen wurde. Bei einem Patienten erfolgte eine Autotransplantatektomie von hyperplastischem Nebenschilddrüsenengewebe aus dem linken Unterarm. Bei einem Patienten war sowohl die Anzahl als auch die Masse des entfernten hyperplastischen Nebenschilddrüsenengewebes nicht bekannt, da dieser nicht im Universitätsklinikum Ulm operiert wurde und der Operationsbericht nicht auffindbar war.

Die Masse des entfernten hyperplastischen Nebenschilddrüsenengewebes betrug im Mittel $1,94\pm 1,01$ g.

Bei 7 Patienten wiesen die Nebenschilddrüsen orthotope Lagen auf. Bei einem Patienten lagen 2 Nebenschilddrüsen ektop, davon eine retrosternal vor der Aorta, die andere ebenfalls retrosternal links paramedian vor dem Aortenbogen. Wie oben erwähnt, wurde bei einem Patienten mit Autotransplantat das hyperplastische Nebenschilddrüsenengewebe im linken Unterarm-Bereich nachgewiesen.

3.2 Beurteilung der PET-CT Befunde

Insgesamt war das PET-CT bei 9 Patienten positiv und bei 3 Patienten negativ. Bei 7 Patienten wurde das PET-CT als rezidivdiagnostische Maßnahme eingesetzt. Davon zeigte das PET-CT bei 3 Patienten ein negatives Ergebnis und die Patienten wurden nicht operiert (als richtig negativ zu werten). Bei 4 Patienten wurde eine Nebenschilddrüsenhyperplasie festgestellt und die Patienten wurden operiert. Bei einem der Patienten mit Rezidiv, der 4 Jahre zuvor mit Autotransplantat parathyroidektomiert worden war, detektierte das PET-CT die Hyperplasie im linken Ellbogenbereich. Bei den

restlichen PET-CT positiven Patienten lag der Fokus ausschließlic h im Bereich des Halses und des oberen Thorax. Bei den 5 Patienten, bei denen das PET-CT als Primärdiagnostik eingesetzt wurde, waren alle Befunde positiv.

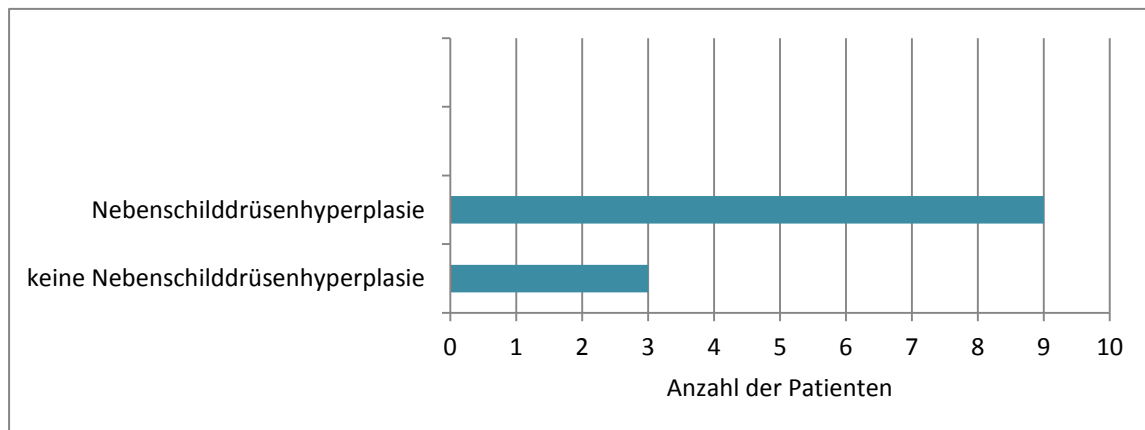


Abbildung 5: Unter insgesamt 12 Patienten die Anzahl der Patienten mit renalem Hyperparathyreoidimus, bei denen im PET-CT eine Nebenschilddrüsenhyperplasie nachgewiesen wurde, und die Anzahl der Patienten, bei denen im PET-CT keine Nebenschilddrüsenhyperplasie nachgewiesen wurde. Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011.

Insgesamt wurden 9 Befunde durch das PET-CT richtig diagnostiziert. Sieben Befunde waren richtig positiv, zwei waren richtig negativ, zwei waren falsch positiv und einer war falsch negativ.

Tabelle 5: Unter 12 Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus, die auf eine Nebenschilddrüsenhyperplasie untersucht wurden, die Anzahl der richtig und falsch positiven sowie richtig und falsch negativen PET-CT Befundungen. Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011.

	Befundung
richtig positiv	7
falsch positiv	2
falsch negativ	1
richtig negativ	2
<u>Gesamt</u>	<u>12</u>

Daraus ergibt sich eine Treffsicherheit von 75 %, eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 50 %. Der positive prädiktive Wert liegt bei 77 % und der negativ prädiktive Wert bei 66 %.

3.3 Beurteilung der Sonographie-Befunde

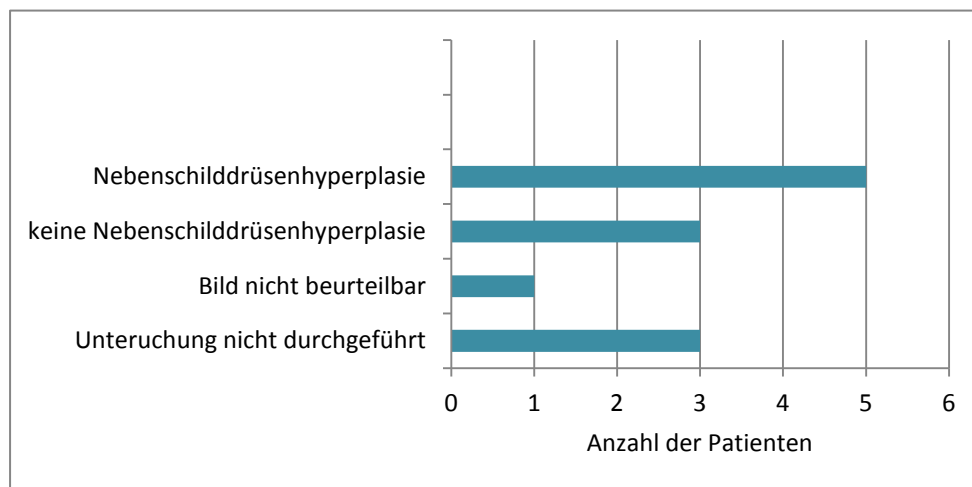


Abbildung 6: Unter insgesamt 12 Patienten die Anzahl der Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus, bei denen in der Sonographie eine Nebenschilddrüsenhyperplasie nachgewiesen werden konnte, sowie die Anzahl der Patienten, bei denen keine Nebenschilddrüsenhyperplasie nachgewiesen werden konnte, das Bild nicht verwertbar war oder die Untersuchung nicht durchgeführt wurde. Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011.

Insgesamt wurden 8 Patienten sonographisch untersucht. Davon konnte bei 5 Patienten eine Nebenschilddrüsenhyperplasie festgestellt und bei 3 Patienten keine Nebenschilddrüsenhyperplasie festgestellt werden. Bei einem Patienten war der Situs so, dass die Nebenschilddrüsen nicht darstellbar waren, und bei 3 Patienten wurde keine sonographische Untersuchung durchgeführt.

Tabelle 6: Die Anzahl der richtig und falsch positiven sowie der richtig und falsch negativen Sonographie-Befunde bei insgesamt 8 Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus, die auf eine Nebenschilddrüsenhyperplasie untersucht wurden. Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011.

	Befundung
richtig positiv	4
falsch positiv	1
richtig negativ	1
falsch negativ	2
<u>Gesamt</u>	<u>8</u>

In der Sonographie wurden vier Patienten als richtig positiv diagnostiziert und ein Patient als richtig negativ. Bei einem Patienten war das Ergebnis falsch positiv und bei zweien falsch negativ. Daraus errechnet sich in dieser Studie für die Sonographie eine Treffsicherheit von 62 %. Die Sensitivität liegt bei 66 % und die Spezivität bei 50 %. Es ergeben sich ein positiv prädiktiver Wert von 80 % und ein negativ prädiktiver Wert von 33 %.

3.4 Beurteilung der operativen und pathologischen Befunde

Insgesamt wurden 9 Patienten operativ behandelt. Bei allen 9 Patienten konnte sowohl intraoperativ als auch histologisch eine Nebenschilddrüsenhyperplasie nachgewiesen werden.

3.5 Verlauf des Parathormons

Der Verlauf des Mittelwertes des Parathormons ist in Abbildung 7 graphisch dargestellt. In Abbildung 8 sieht man die jeweiligen Verläufe der Parathormonwerte für die Patienten einzeln dargestellt.

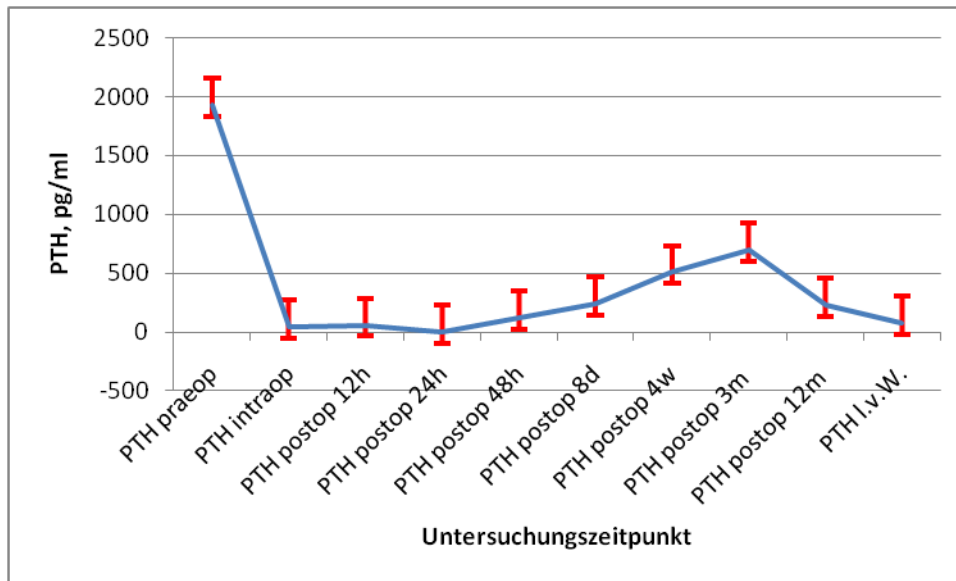


Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichung des Parathormons im Verlauf bei insgesamt 12 Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus. Parathormon (PTH), praeoperativ (praeop), Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT), Stunde (h), Tage (d), Monate (m), letzte verfügbare Werte (l.v.W.). Die Patienten, die nicht operiert wurden, finden sich mit ihren Werten zu den Zeitpunkten PTH praeop/PET-CT und PTH l.v.W. Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011.

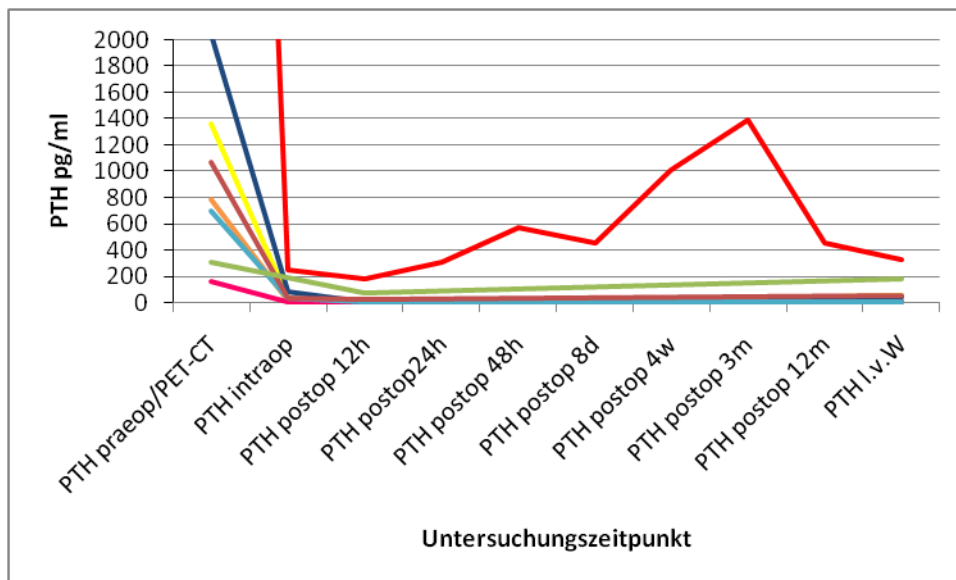


Abbildung 8: Verlauf des Parathormons bei insgesamt 12 Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus. Parathormon (PTH), praeoperativ (praeop), Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT), Stunde (h), Tage (d), Monate (m), letzte verfügbare Werte (l.v.W.). Die Patienten, die nicht operiert wurden, finden sich mit ihren Werten zu den Zeitpunkten PTH praeop/PET-CT und PTH l.v.W. Eine Farbe pro Patient. Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011.

Der präoperative bzw. der PTH-Wert zum Zeitpunkt der PET-CT Untersuchung lag im Mittel bei $2586 \pm 4454,4$ pg/ml, und bei allen Patienten lag ein deutlich erhöhter Parathormonwert vor. Als Kontrolle für das chirurgische Vorgehen wurde intraoperativ das Parathormon bestimmt, welches auf $42,38 \pm 24,44$ pg/ml sank. Im weiteren Verlauf stieg der Mittelwert wieder an bis auf 700 ± 690 pg/ml. Bei den zuletzt bestimmten Werten fand sich ein im Mittel normaler Wert von $76,92 \pm 94,93$ pg/ml. Bei 3 Patienten bestanden erniedrigte Parathormonwerte, 6 lagen im Normbereich und bei 3 Patienten lagen erhöhte Parathormonwerte vor.

Bei den 3 Patienten, die aufgrund des negativen PET-CT Befundes nicht operativ behandelt wurden, ergaben sich folgende Werte: Zum Zeitpunkt der PET-CT Untersuchung lag das PTH im Mittel bei $154,3 \pm 56,45$ pg/ml und zum letzten verfügbaren Zeitpunkt bei $75,93 \pm 56,5$ pg/ml.

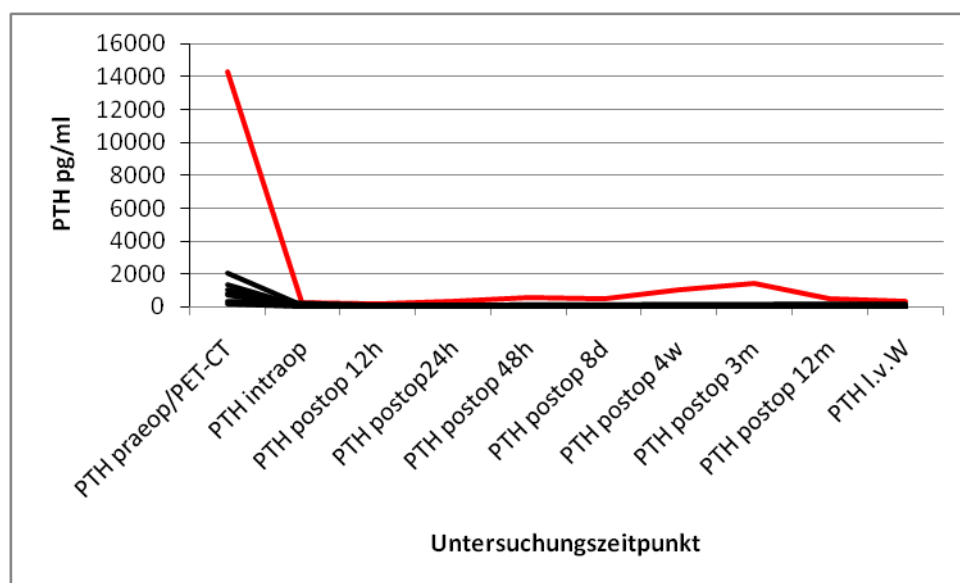


Abbildung 9: Parathormonverlauf aller 9 Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus, die durch eine totale oder subtotale PTX (Parathyreidektomie) behandelt wurden. Die rote Linie wurde hervorgehoben, um den abweichenden Verlauf der Parathormonkurve eines Patienten darzustellen. Parathormon (PTH), praeoperativ (praeop), Positronen-Emissions-Tomographie-Computer-Tomographie (PET-CT), intraoperativ (intraop), postoperativ (postop), Stunde (h), Tag (d), Woche (w), Monat (m), letzte verfügbare Werte (l.v.W). Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011.

In Abbildung 9 ist eine Parathormonverlaufskurve rot hervorgehoben, bei der stark erhöhte Parathormonwerte auffallen. Dieser „Ausreißer“ soll daher erläutert werden. Es

handelt sich um einen Patienten, der mit stark erhöhten Parathormonwerten (14'279 pg/ml) auffällig wurde. Der Patient war 1993 bereits bei renalem Hyperparathyreoidismus durch eine Hemiparathyreoidektomie mit Autotransplantation in den rechten Unterarm behandelt worden. Wegen eines Rezidivs wurde dem Patienten 2003 das Autotransplantat entfernt. Bei der PET-CT Untersuchung 2007 an dem Universitätsklinikum Ulm wurde der Verdacht auf Nebenschilddrüsenadenome gestellt. Daraufhin wurde der Patient reoperiert und vollständig parathyreoidektomiert. Histologisch wurde die Hyperplasie bestätigt. Postoperativ fielen die Parathormonwerte nicht wie erwartet ab, sodass man eine differentielle Bestimmung des Parathormons aus der rechten und linken Cubitalvene durchführte. Dort konnte der rechte Unterarm als Focus identifiziert werden, und der Patient wurde erneut dort operiert. Postoperativ sank der Parathormonspiegel dennoch nicht, und der Patient lehnte weitere Untersuchungsmethoden, wie z.B Stufenkatheter, ab.

3.6 Verlauf des Serumcalciums

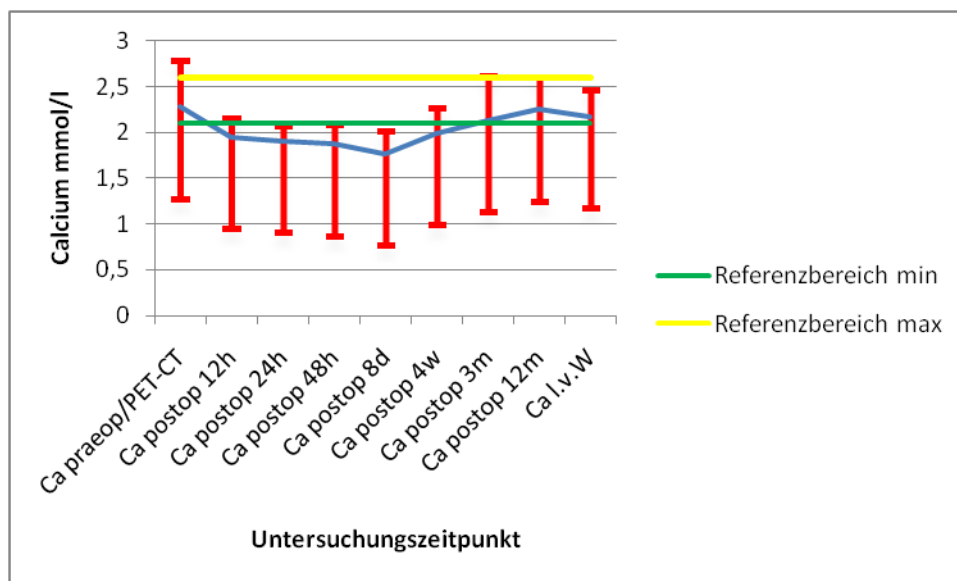


Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichung für das Serumcalcium im Verlauf bei insgesamt 12 Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus, von denen insgesamt 9 durch eine totale oder subtotale PTX (Parathyreoidektomie) behandelt wurden. Calcium (Ca), praeoperativ (praeop), Positronen-Emissions-Tomographie-Computer-Tomographie (PET-CT), postoperativ (postop), Stunde (h), Tag (d), Woche (w), Monat (m), letzte verfügbare Werte (l.v.W.). Die Patienten, die nicht operiert wurden, finden sich mit ihren Werten zu den Zeitpunkten PTH praeop/PET-CT und PTH l.v.W. Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011.

Der Mittelwert für das Serumcalcium betrug zum Zeitpunkt der PET-CT Untersuchung bzw präoperativ $2,28 \pm 0,16$ mmol/l. Bei 2 Patienten bestand eine Hypocalcämie, 10 Patienten lagen im Normbereich. Bei den operierten Patienten lag der Mittelwert bereits 12 h nach Operation unterhalb des Referenzbereiches bei $1,95 \pm 0,21$ mmol/l und erholte sich weiter bis zu dem Zeitpunkt 3 Monate nach der Operation auf einen Mittelwert von $2,13 \pm 0,49$ mmol/l. Die letzten verfügbaren Werte betragen im Mittelwert $2,17 \pm 0,30$ mmol/l. Bei 5 Patienten lag zu diesem Zeitpunkt eine Hypocalcämie vor, 6 Patienten lagen im Normbereich, und bei einem Patienten war der Calciumwert erhöht.

3.7 Verlauf des Phosphats

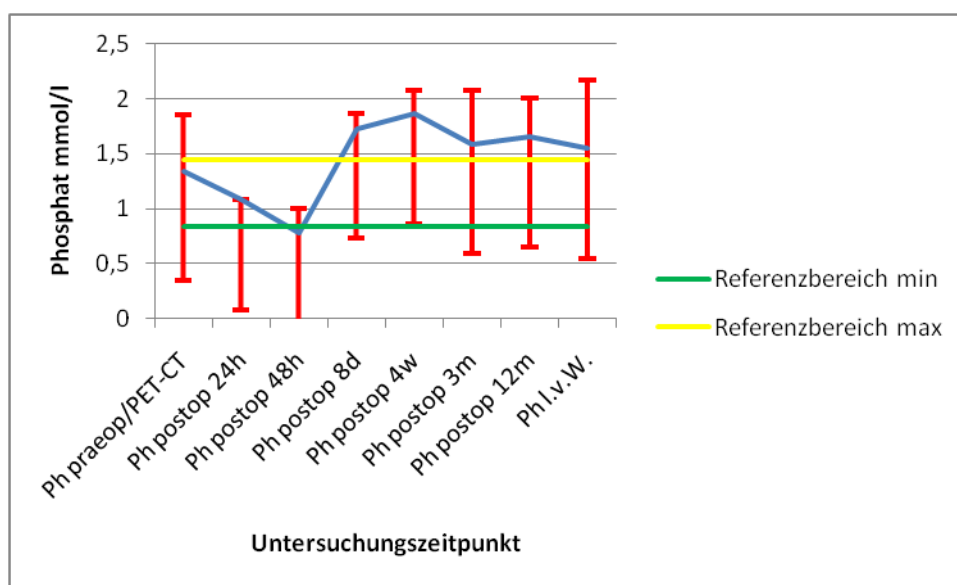


Abbildung 11: Mittelwerte und Standardabweichung für Phosphat im Verlauf bei insgesamt 12 Patienten mit renalem Hyperparathyroidismus, von denen insgesamt 9 durch eine totale oder subtotale PTX (Parathyreoidektomie) behandelt wurden. Calcium (Ca), praeoperativ (praeop), Positronen-Emissions-Tomographie-Computer-Tomographie (PET-CT), postoperativ (postop), Stunde (h), Tag (d), Woche (w), Monat (m), letzte verfügbare Werte (l.v.W.). Die Patienten, die nicht operiert wurden, finden sich mit ihren Werten zu den Zeitpunkten PTH praeop/PET-CT und PTH l.v.W. Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011.

Der Mittelwert der Phosphatwerte lag präoperativ bzw. zum Zeitpunkt der PET-CT Untersuchung bei $1,35 \pm 0,51$ mmol/l und somit innerhalb der Referenzwerte. Als Folge der Entfernung des hyperplastischen Nebenschilddrüsengewebes fiel der Mittelwert bei

48 h auf $0,78 \pm 0,22$ mmol/l und somit unter den unteren Referenzwert von 0,84 mmol/l. Diese Senkung hielt aber nicht lange an, und bereits 48 h postoperativ stieg das Mittel wieder an, bis zuletzt auf einen Wert von $1,55 \pm 0,62$ mmol/l, oberhalb des oberen Referenzwertes von 1,45 mmol/l. Es lagen dabei 7 Patienten im Normbereich, bei 5 Patienten bestand eine Hyperphosphatämie.

3.8 Todesfälle

Von den 12 Patienten verstarben 2 Patienten. Einer dieser Patienten war durch das PET-CT als richtig negativ diagnostiziert worden und verstarb ca. 1 Jahr nach der PET-CT Untersuchung. Die Todesumstände waren nicht rekonstruierbar.

Der andere Patient war falsch negativ durch das PET-CT diagnostiziert worden. Dieser verstarb ca. 5 Jahre nach der Untersuchung. Auch hier waren die Todesumstände nicht rekonstruierbar.

3.9 Aktueller Medikamentenbedarf bezüglich des renalen Hyperparathyreoidismus

Aktuell wurden 3 Patienten mit Cholecalciferol behandelt, davon 1 Patient parallel mit Calcitriol. Weitere 3 Patienten wurden mit Calcitriol behandelt, davon einer in Kombination mit dem Phosphatbinder Calciumacetat. Bei einem Patienten bestand ein Bedarf an Phosphatbindern in Form von Calciumacetat und Lanthancarboxylat. Insgesamt 2 Patienten waren verstorben und bei 3 Patienten bestand kein Bedarf an Medikamenten bezüglich ihres renalen Hyperparathyreoidismus.

4 Diskussion

Obwohl heutzutage eine Vielzahl von diagnostischen Verfahren zur Verfügung steht, stellt die Lokalisationsdiagnostik der Nebenschilddrüsenhyperplasie beim renalen Hyperparathyreoidismus noch immer eine Herausforderung dar. Bereits in den 1980-er Jahren gab es die ersten Studien zu diesem Thema [9, 10]. Und obwohl auch ohne vorherige Lokalisationsdiagnostik die Erstoperation bei der Nebenschilddrüsenhyperplasie häufig erfolgreich ist, liegt deren Rezidivrate doch bei 20 – 30 % [19, 24], was hauptsächlich darauf zurückzuführen ist, dass die Hyperplasien präoperativ unvollständig lokalisiert wurden [65]. Auch im Rahmen der minimal invasiven Chirurgie gewinnt die präoperative Lokalisationsdiagnostik immer mehr an Bedeutung [41]. So bereiten vor allem bei Patienten, die wegen eines Rezidivs behandelt werden und voroperiert sind, die Diagnostik und Lokalisation der Nebenschilddrüsenhyperplasie dem Kliniker Schwierigkeiten. Diese Patienten befinden sich meist in einem schlechten klinischen Zustand und haben bei Reoperation eine erhöhte Rate an Komplikationen zu erwarten [19]. Insbesondere auch die Lagevariabilität der Epithelkörperchen erschwert die Diagnostik. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das PET-CT eine den Standardverfahren teilweise überlegene oder zumindest gleichwertige Methode in der Lokalisationsdiagnostik, sowohl bei der Erstoperation als auch beim Rezidiv, darstellt.

4.1 Methodenvergleich

Nach wie vor stellen laborchemische Parameter, wie unter anderem ein normal bis erniedrigtes Serumcalcium, eine erhöhtes Serumphosphat und vor allem eine Erhöhung des Parathormons tragende Säulen in der primären Diagnostik des renalen HPT mit einer Nebenschilddrüsenhyperplasie dar [6]. Die Lokalisationsdiagnostik wurde früher vielfach als überflüssig kritisiert, da man erstens der Meinung war, dass gerade die Hyperplasie mehrerer Epithelkörperchen nicht diagnostiziert werden könnte, und zweitens der Chirurg intraoperativ in der Regel alle Epithelkörperchen aufsucht und inspiziert [37, 52]. Heute

hat die präoperative Lokalisationsdiagnostik, gerade bei Rezidiveingriffen, einen festen Stellenwert [6, 18]. Eine in der Literatur häufig beschriebene und klinisch erprobte Standardmethode ist dabei die Sonographie.

Ishibashi et al [22] untersuchten 28 Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus in einer Studie von 1998 sowohl mittels des Ultraschalls, der Tc-99_m- Szintigraphie als auch des MRTs auf eine Nebenschilddrüsenhyperplasie und verglichen die jeweiligen Ergebnisse. Am besten schnitt bei dieser Untersuchung die Szintigraphie ab mit einer Sensitivität von 70,5 %, einer Spezifität von 75 % und einer Treffsicherheit von 75,4 %. Die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung lag hingegen nur bei 62,9 %, die Spezifität bei 60 % und die Treffsicherheit bei 67,7 %. Auch Pons et al [47] veröffentlichten 1997 eine Studie mit 20 Patienten und renalem HPT, in der die Methode des Ultraschalls mit der Tc-99_m -Szintigraphie verglichen wurde. Bei den Ergebnissen bezüglich der Ultraschalluntersuchung dieser Arbeitsgruppe betrug die Sensitivität 41 %, die Spezifität 89 % und die Treffsicherheit 53 %. Bezüglich der Spezifität war in dieser Studie die Ultraschalluntersuchung als gleichwertig zur Szintigraphie anzusehen, bezüglich Sensitivität und Treffsicherheit schnitt die Szintigraphie jedoch deutlich schlechter ab. Meola et al [33] stellten 2011 eine Studie vor, in der 40 urämische Patienten mit schwerem renalem HPT untersucht wurden, mit u.a. dem Ziel, die Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit der sonographischen Methode mit Hilfe eines hochauflösenden Ultraschallgerätes als Lokalisationsdiagnostik zu bestimmen. Bei dieser Untersuchung lag die Sensitivität bei 74 %, die Spezifität bei 75 % und die Treffsicherheit bei 74 %. Untersucht man noch weitere Literatur bezüglich der Ultraschalluntersuchung, wird eine Sensitivität zwischen 41% - 78 % [2, 21, 22, 47, 51], eine Spezifität zwischen 43 % - 89 % [21, 22, 47] und einer Treffsicherheit zwischen 53 % - 67,7 % [22, 47], beschrieben.

In unserer Studie, die mit 12 Patienten durchgeführt wurde, ergaben sich aus den Untersuchungsergebnissen für die Sonographie, die an insgesamt 8 Patienten durchgeführt worden war, eine Sensitivität von 66 %, eine Spezifität von 50 % und eine Treffsicherheit von 62 %. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen in der aktuellen Literatur weitgehend überein. Gründe für die bei der Sonographie im Vergleich zu anderen Methoden eher niedrige Sensitivität und Spezifität und vor allem für deren variable Ergebnisse sind in hohem Maße die Abhängigkeit von der Fertigkeit und Erfahrung des Untersuchers und der Qualität des Gerätes. Erschwert wird die Diagnostik auch bei Patienten mit einem Schilddrüsenstruma oder nach Eingriffen an der

Schilddrüse [6, 22] oder auch aufgrund einer zu kleinen Größe (< 1 cm) des hyperplastischen Gewebes. Falsch positive Befunde können sich durch dorsal gelegene Strumaknoten oder auch paratracheale Lymphknoten ergeben, die im Rahmen einer Erkältungskrankheit vergrößert sein können [6]. Des Weiteren ist diese Methode kaum in der Lage, ektope oder überzählige Epithelkörperchen, welche sich außerhalb des Halsbereiches im oberen Mediastinum befinden, zu detektieren [6].

So konnte auch in unserer Studie die Sonographie bei dem Patienten, bei dem zwei ektope Nebenschilddrüsen retrosternal aufgefunden wurden, diese nicht diagnostizieren. Zu den von uns in der Studie berechneten positiven und negativen prädiktiven Werten für die Sonographie, die jeweils bei 80 % bzw 33 % lagen, gibt es wenig Vergleichsliteratur. Pons et al [47] berichten von ähnlichen Ergebnissen mit einem positiv prädiktiven Wert von 93 % und einem negativ prädiktiven Wert von 32 %. Meola et al [33] berechneten einen positiv prädiktiven Wert von immerhin 98 %, sodass auch diese von uns erarbeiteten Ergebnisse weitgehend mit denen in der Literatur vorgestellten übereinstimmen.

Die Szintigraphie als weitere Maßnahme der Lokalisationsdiagnostik wird in ihrer Wertigkeit und Nützlichkeit in der Literatur sehr unterschiedlich und vieldeutig beschrieben. Delorme et al [6] sehen die szintigraphische Untersuchung in zweifelhaften Fällen, wenn die Sonographie versagt hat, beim postoperativen Rezidiv und zur Suche nach ektopen Adenomen, indiziert. Der große Vorteil der Szintigraphie besteht laut dieser Studie in der Detektierung von ektopem hyperplastischem Gewebe. Fehlerquellen bei der Interpretation der szintigraphischen Bilder beschreiben die Autoren durch Verwechslungen mit Schilddrüsenadenomen oder auch entzündlich oder metastatisch veränderten Halslymphknoten. Weitere Ursachen könnten außerdem granulomatöse oder bösartige Tumoren der Schild- und Nebenschilddrüse sein sowie auch die Hashimoto Thyreoditis. Bewegt sich der Patient bei der Untersuchung, verschlechtert dies die Bildqualität auch deutlich [6]. Gotthardt et al [15] empfehlen einen standardmäßigen präoperativen Einsatz der Szintigraphie. In ihrer Metaanalyse von insgesamt 51 Studien, in der die klinische Bedeutung der ^{99m}Tc -Mibi (Methoxyisobutylisonitrile) Szintigraphie der Nebenschilddrüse untersucht wurde, errechnete sich bei insgesamt 30 Patienten mit renalem HPT eine Sensitivität von 39 % und eine Spezifität von 40 %. In der Metaanalyse ergab sich für die Sensitivität eine relativ hohe Spannweite von 39 % -

90 %. Laut Verfassern sei diese große Spannbreite nicht, wie man vermuten könnte, durch die verschieden durchgeführten Verfahren bei der Szintigraphie zu erklären, und auch sonst fand diese Arbeitsgruppe keine Erklärung. Falsche Ergebnisse in der Szintigraphie fanden sie bei Nebenschilddrüsen, die zwar hyperplasiert waren, aber dennoch unter 500 mg wogen.

Spanu et al [60] zeigten in einer Studie von 2004 an u.a. 19 Patienten mit renalem HPT, dass die Ergebnisse der dreidimensionalen Pinhole- Single-Photon-Emissionscomputertomographie (P-SPECT) die Sensitivität gegenüber den Ergebnissen der planaren Methode deutlich anheben. So errechnete die Arbeitsgruppe gerade in dem Kollektiv der Patienten mit renalem HPT eine signifikante Zunahme der Sensitivität von 92,1 % bei der Verwendung der P-SPECT Methode, gegenüber 78,4 % bei der normalen Szintigraphie. Die Ergebnisse ihrer Studie zeigten auch, dass diese Methode in der Lage ist, auch kleine und in ihrem Gewicht leichte Nebenschilddrüsenhyperplasien zu detektieren, und die Autoren empfehlen, unbedingt diese Methode als präoperative Maßnahme, gerade bei Patienten mit sekundärem HPT, zu verwenden [60].

In einer 1997 veröffentlichten Studie von Neumann et al [39] untersuchten diese an 20 bereits voroperierten Patienten mit rezidivem oder persistierendem Hyperparathyreoidismus den Stellenwert der ^{18F}-Fluordesoxyglucose PET (FDG-PET) Methode vor Reoperation. Dafür wurden an diesen 20 Patienten eine PET Untersuchung vom Hals und vom oberen Mediastinum durchgeführt. Das Ergebnis zeigte eine Sensitivität von 29 %, eine Spezifität von 79 %, einen positiv prädiktiven Wert von 64 % und einen negativ prädiktiven Wert von 79 %. Die Autoren bewerteten diese Maßnahme als vielversprechend, aber noch erforschungsbedürftig [39]. Otto et al stellten 2004 eine Studie vor, in denen die PET Untersuchung bei insgesamt 12 Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus immerhin 69 % aller hyperplastischen Nebenschilddrüsen erfasste [45]. Die Autoren empfehlen diese Methode, genauso wie auch Torregrosa et al [65] in einem Review bei Patienten mit renalem HPT, wenn die Sonographie und Szintigraphie negativ waren.

Zu der in unserer Studie durchgeführten Untersuchung durch das PET-CT an Patienten mit renalem HPT gibt es für diese Patientengruppe wenig Vergleichsliteratur. Tang et al [63] untersuchten 2008 durch das ¹¹C-Methionin-PET-CT und die MIBI-Szintigraphie 30

Patienten, davon 8 mit sekundärem und 22 mit primärem HPT, um die Sensitivität dieser Methoden zu bestimmen und zu vergleichen. Bei den Patienten mit sekundärem HPT lag die Sensitivität für das PET-CT bei 63 %, die der Szintigraphie bei 59 %. In der Gruppe der Patienten mit primärem HPT lag die Sensitivität des PET-CT immerhin bei 92 % und die der Szintigraphie bei 95 %. Bei 50 % der Patienten konnte ein chirurgischer Benefit durch die Untersuchung verzeichnet werden, der darin lag, dass auch Nebenschilddrüsen detektiert worden waren, die in den tieferen Halsregionen, nahe dem Ösophagus oder der Halswirbelsäule und der Trachea lagen [63]. Gründe für das bessere Abschneiden des PET-CT bei dem primärem HPT bezüglich der Sensitivität sahen die Autoren hauptsächlich in den unterschiedlichen physiopathologischen Vorgängen der beiden Krankheiten begründet, welche bei der Hyperplasie eine geringere Aminosäureaufnahme zur Folge haben. Auch andere Studien postulieren bessere Ergebnisse für den primären HPT [67]. In ihrer Schlussfolgerung empfehlen Tang et al die PET-CT Untersuchung als eine präzise und verlässliche präoperative Methode, bevorzugt jedoch beim primären HPT [63].

In unserer Studie lag die Sensitivität der PET-CT Untersuchung bei 87 % und somit höher als in der eben vorgestellten Studie. Von der Methodik und Auswertung sind beide Studien vergleichbar, so wurden bei unserer Studie die Bilder durch erfahrene Kollegen aus der Nuklearmedizin, bei Tang et al etwas präziser durch einen Radiologen und 2 Medizinphysiker beurteilt. Auch die Fallzahl ist in beiden Studien ähnlich. Mögliche Fehler sind in der Mißinterpretation der Bilder zu suchen, oder auch in der Wahl der Zeitpunkte post injectionem, an denen die Bilder aufgenommen wurden [63].

Eine weitere Studie wurde 2006 von Rubello et al [53] veröffentlicht, in der 18 Patienten mit Nierenversagen durch das PET-CT untersucht wurden. Unterteilt wurden dort die Patienten in 2 Gruppen, zum einen Patienten mit einer Normo- oder Hypocalcämie und zum anderen Patienten mit einer Hypercalcämie. In der Gruppe der Patienten mit Hypercalcämie fielen die Ergebnisse deutlich besser aus. Die Autoren empfehlen als Resultat ihrer Studie die PET-CT Untersuchung bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus, der nicht primär ist, und besonders bei hypercalcämischen Patienten, bei denen die Szintigraphie negativ ausgefallen ist. Sensitivität, Spezifität oder Treffsicherheit wurden in dieser Studie nicht untersucht, was sie mit der von uns durchgeführten Studie schwer vergleichbar macht. Stattdessen wurden die Ergebnisse anhand ihrer standardized uptake value (SUV)-Werte interpretiert. Dieser Wert kann zur

Quantifizierung der PET- Untersuchung verwendet werden, ist dabei aber umstritten und sehr störanfällig, da er von vielen Faktoren abhängig ist, die von den Autoren oft ignoriert werden. Somit sind die Ergebnisse als sehr unzuverlässig einzustufen [26].

Des Weiteren war die Patientengruppe in der oben genannten Studie nicht klar genug definiert, sodass nicht auszuschließen ist, dass sich in der Patientengruppe auch solche mit Nebenschilddrüsenadenomen befinden [53], was die Studie wiederum nicht vergleichbar mit der unsrigen macht.

Serra et al [58] führten 2006 eine weitere interessante Studie durch. Sie untersuchten 16 Patienten mit schwerem HPT, darunter 6 mit renalem HPT, durch das Single-Photon-Emissionscomputertomographie-Computertomographie (SPECT-CT), welches 100 % aller Läsionen identifizieren konnte. Darunter profitierten 3 Patienten durch das Auffinden von retrotracheal, ektop gelegenen NSD noch zusätzlich durch die nun modifizierte chirurgische Intervention. Die Autoren bewerten diese Methode als sehr zuverlässig und empfehlen sie bei Patienten mit primärem, oder sekundärem HPT, bei denen Standardmethoden wie Ultraschall oder auch Szintigraphie nicht zielführend waren. Und auch in unserer Studie lag das SPECT-CT bei dem einen untersuchten Patienten richtig.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass bezüglich der Sensitivität und Treffsicherheit das PET-CT der Sonographie deutlich überlegen ist. Im Vergleich zur Szintigraphie und zu dem PET ist das PET-CT als gleichwertig anzusehen. Die Ergebnisse unserer Studie zeigten auch, dass das PET-CT richtig lag bei 5 von 5 Patienten, die das PET-CT als Erstdiagnostik bekamen, wohingegen es nur bei 4 von 7 Patienten, die aufgrund eines Rezidivverdacht untersucht wurden, richtig lag. Als Schlussfolgerung daraus stellt das PET-CT bei uns durchaus eine zu empfehlende Methode auch vor Erstoperation dar.

Dennoch wird das PET-CT in der Literatur fast einheitlich erst bei Versagen der Diagnostik durch die Standardmethoden empfohlen oder als Rezidivdiagnostik vor Reoperationen. Die Gründe hierfür sind sicher mannigfaltig. Zum einen ist die Verfügbarkeit der Standardmethoden viel größer als die eines in der Anschaffung sehr teuren PET-CT Gerätes. Die Räumlichkeiten, die finanziellen Mittel und auch das geschulte Personal findet sich zumeist nur an großen Universitätskliniken. Zum anderen sind der große Aufwand und die hohen Kosten der Untersuchung, die aktuell für diese

Indikation in der Regel nicht von den gesetzlichen Kassen getragen werden, ein Hindernisgrund.

Und doch sollten gerade bei den Patienten, die sehr schwer erkrankt sind oder die vor einer Reoperation stehen, auch teurere Maßnahmen unbedingt frühzeitig in Betracht gezogen werden. Dass dies durchaus sinnvoll ist, zeigt eine Studie von Nilsson et al aus dem Jahre 2001 [40]. In dieser Studie wurde untersucht, inwiefern die präoperative Lokalisationsdiagnostik, hier untersucht anhand der ^{99m}Tc -Mibi-Scintigraphie und der selektiven Venenblutentnahme, bei Patienten mit persistierendem HPT kosteneffektiv ist. Sie untersuchten 29 Patienten, die entweder mit oder ohne Lokalisationsdiagnostik reoperiert wurden, und 15 Patienten, die ohne Lokalisationsdiagnostik erstmalig operiert wurden. Es ergab sich eine Kostenreduktion (Kosten zusammengesetzt aus: Untersuchungen, Operationsdauer und Schnellschnitt) um 28 % bei den Patienten, die präoperativ durch eine lokalisationsdiagnostische Maßnahme untersucht worden waren. Inwiefern dieses Ergebnis auf andere Untersuchungsmethoden, wie auch das PET-CT, übertragbar ist, bleibt offen, dennoch gibt die Studie wichtige Hinweise.

Unklar bleibt in unserer Studie bei den 9 Patienten, die als Konsequenz der PET-CT Untersuchung operiert worden waren, inwiefern allein die PET-CT Untersuchung tatsächlich einen Benefit brachte. Operativ wurden alle erkennbaren Läsionen entfernt und nicht nur die durch das PET-CT detektierten. Desweiteren wurden 11 Patienten durch das ^{11}C -Methionin PET-CT und ein Patient durch das ^{99m}Tc -Mibi -SPECT-CT untersucht. Dabei müsste zukünftig geklärt werden, inwiefern diese beiden Methoden vergleichbar sind.

4.2 Anzahl, Lage und Masse der Nebenschilddrüsen

Es steht fest, dass der renale HPT zu einer Größenzunahme der Nebenschilddrüsen führt. Diese Größenzunahme wiederum variiert stark. So stellen Debruyere et al bei der pathologischen Untersuchung der entfernten Nebenschilddrüsen von 20 Patienten mit renalem HPT eine große Variabilität in deren Masse fest [5]. In unserer Studie konnten wir sowohl die Größenzunahme als auch die große Varianz bestätigen. Wichtig ist, dass gerade in der präoperativen Diagnostik die Größe des zu detektierenden Gewebes eine

große Rolle spielt, da manche Verfahren erst ab einer gewissen Größe Läsionen detektieren können [6, 44, 65].

4.3 Verlauf des Parathormons

Bei der Entfernung aller 4 Nebenschilddrüsen müsste das Parathormon in der Regel auf Null absinken. Dennoch zeigte sich in vielen Studien, dass selbst nach Entfernung aller Nebenschilddrüsen noch Parathormon nachgewiesen werden kann [50, 55]. Die Ursachen hierfür sind unklar. Diskutiert wird, ob weitere zusätzliche Epithelkörperchen vorliegen oder ob noch mikroskopische Gewebsreste nach der Operation vorhanden sind [29, 55]. Auch bei uns hatten 4 der insgesamt 9 operierten Patienten postoperativ erniedrigte, aber messbare Parathormonwerte. Bei 2 Patienten wurden selbst nach kompletter Entfernung aller Nebenschilddrüsen Normwerte für das Parathormon gemessen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen in der Literatur zu weiterhin messbaren Parathormonwerten nach totaler PTX. Dabei ist der postoperative Hypoparathyreoidismus nicht ganz unproblematisch. Akut kann er zu unkontrollierten Hypocalcämien in der postoperativen Phase führen [66]. Im Langzeitverlauf kann ein erniedrigter Parathormonspiegel möglicherweise zur adynamischen Knochenerkrankung führen [54].

Nicht ausreichend geklärt ist, ob es bei der subtotalen PTX oder der totalen PTX vermehrt zu Rezidiven oder zum persistierenden HPT kommt. Wie oben bereits erwähnt, liegt die Rezidivrate bei allen Verfahren bei 20 % - 30 % [19, 24], weswegen sehr einheitlich empfohlen wird, eine präoperative Lokalisationsdiagnostik vor Operation durchzuführen [13, 19, 65].

Erhöhte postoperative Parathormonwerte konnten wir bei 2 unserer Patienten trotz totaler PTX feststellen. Bei beiden Patienten lag ein persistierender HPT vor, und bei beiden Patienten war das PET-CT als rezidivdiagnostische Maßnahme durchgeführt worden. Bei diesen Patienten stellt sich nun die Frage nach weiteren diagnostischen Maßnahmen.

4.4 Verlauf des Serumcalciums

In unserer Studie entwickelten 5 der 9 operierten Patienten unmittelbar postoperativ eine Hypocalcämie, und bei einem Patienten war im Langzeitverlauf eine Hypocalcämie zu verzeichnen. Studien zeigen, dass das Auftreten von postoperativen Hypocalcämien sowohl nach dem Entfernen aller Nebenschilddrüse als auch nach einer Autotransplantation auftreten können [35, 64]. Solche Hypocalcämien werden in mehreren Studien beschrieben [55, 61]. Schwerwiegende Folgen der Hypocalcämie werden in der Literatur selten beschrieben. Stracke et al berichten in einer Studie von 1999 von einem Patienten mit rezidivierenden hypocalcämiebedingten Krampfanfällen [61]. Vermeiden könnte man diese Hypocalcämien laut einer Studie von Low et al durch das Einhalten spezifischer Protokolle, die die postoperative Gabe von Calcitriol und Cholecalciferol beinhalten [29].

In unserer Studie konnten wir diese Aussagen nicht überprüfen, da es nicht rekonstruierbar war, welche Medikamente den Patienten postoperative verabreicht wurden. Eine lebensbedrohliche Hypocalcämie trat zu keinem Zeitpunkt bei einem der untersuchten Patienten auf.

4.5 Verlauf des Phosphats

Der beim sekundären HPT erhöhte Phosphatspiegel wird als eine der Hauptgründe für die Entwicklung der Krankheit angesehen. Dabei ist die Hyperphosphatämie Ursache, aber womöglich auch Folge der Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und spielt möglicherweise eine Rolle in der Entwicklung eines rekurrenten HPT [8]. In der Literatur wird eine deutliche Verbesserung der Hyperphosphatämie durch die PTX beschrieben. In einer Studie von 2003, zeigten Jofre et al, dass die PTX den Phosphatspiegel deutlich senkt und dieser in einem Zeitraum von 5 Jahren auch konstant niedrig blieb [24]. Dies konnten wir so nicht bestätigen, in unserer Studie zeigte sich im Langzeitverlauf bei 4 von 9 Patienten nach totaler PTX noch eine leichte Hyperphosphatämie.

4.6 Schlussfolgerung

In Übereinstimmung mit dem Großteil der verfügbaren Literatur bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit das PET-CT als eine sensitive und spezifische Methode in der Diagnostik der Nebenschilddrüsenhyperplasie. Wir konnten zeigen, dass die Methode des PET-CT der Methode der Sonographie deutlich überlegen ist. Und im Vergleich zu der Szintigraphie und zum PET konnten wir zeigen, dass das PET-CT als eine zumindest gleichwertige Methode anzusehen ist. Zum heutigen Zeitpunkt sind nur sehr wenige Studien zur Detektion der Nebenschilddrüsenhyperplasie mit Hilfe des PET-CT verfügbar, und es werden weitere prospektive Studien nötig sein, die Kosten-Nutzen-Abwägungen beinhalten und den direkten Vergleich zu anderen Verfahren analysieren.

5 Zusammenfassung

Bei Patienten, die an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, ist der Hyperparathyreoidismus (HPT) eine häufige Komplikation. Bezüglich der chirurgischen Therapie stehen verschiedene operative Verfahren zur Verfügung, wie die subtotale PTX (Parathyreoidektomie), die totale PTX oder auch die totale PTX mit Autotransplantation. Vor Durchführung der chirurgischen Therapie stellt sich dabei die Frage nach einem geeigneten Verfahren zur bildlichen und topischen Diagnostik der Nebenschilddrüsenhyperplasie. Ziel unserer Studie war es dabei, die Bedeutung des PET-CTs (Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie) als eine von mehreren möglichen Lokalisationsmaßnahmen zu untersuchen.

In diesem Rahmen führten wir eine retrospektive Studie an 12 Patienten durch. Diese 12 Patienten wurden alle in dem Zeitraum vom 22.1.2001 bis zum 22.3.2011 durch das PET-CT untersucht. Bei 11 Patienten wurde diese Untersuchung im Universitätsklinikum Ulm durchgeführt, bei einem Patient erfolgte die Untersuchung am Klinikum der Universität München mit Hilfe des SPECT-CTs (Single-Photon-Emissionscomputertomographie-Computertomographie). Bei 9 Patienten erfolgte nach Diagnostik durch das PET-CT eine operative Therapie, bei 4 Patienten entschied man sich, aufgrund des negativen PET-CT Befundes, dagegen.

Wir untersuchten die Sensitivität, Spezifität, den positiv prädiktiven sowie negativ prädiktiven Wert und die Treffsicherheit der PET-CT Methode. Und wir untersuchten diese Parameter auch im Bezug auf die Ultraschalluntersuchung, die bei 8 Patienten aus dem Kollektiv durchgeführt worden war. Des Weiteren analysierten wir den Serumverlauf des Parathormons, des Calciums und des Phosphats. Auch die Anzahl, Masse und Lage der Nebenschilddrüsen der Patienten wurde von uns untersucht. Den Erfolg des PET-CTs maßen wir an der Klinik des jeweiligen Patienten mit Hilfe vor allem der postoperativen und aktuellen Parathormonwerte und der Serumcalcium- und Phosphatwerte. Auch die Rate der Todesfälle und die aktuelle Medikamenteneinnahme der Patienten wurden von uns dokumentiert.

Bei den Ergebnissen konnten wir als wichtigsten Punkt zeigen, dass das PET-CT der Methode der Sonographie deutlich überlegen war. Dies zeigte sich vor allem anhand der Sensitivität, die bei dem PET-CT mit 87 % weitaus höher gegenüber dem Ultraschall mit 78 % lag. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die Untersuchung durch das PET-CT in ihrer Wertigkeit der Szintigraphie und dem PET zumindest gleichzusetzen ist. Darüber hinaus konnten wir bestätigen, dass es beim renalen Hyperparathyreoidismus zu einer Größenzunahme der Nebenschilddrüsen kommt, diese aber in ihrer Größe variieren.

Wir konnten auch zeigen, dass es selbst nach Entfernung aller Nebenschilddrüsen nicht zu einem Abfall des Parathormonwertes auf null kommt, sondern teilweise normwertige oder sogar erhöhte Parathormonwerte vorliegen. Bei 5 von 9 operierten Patienten zeigte sich ein postoperativer Abfall des Serumcalciums auf hypocalcämische Werte, wie er in der Literatur beschrieben ist. Weiter ist beschrieben, dass schwerwiegende Komplikationen als Folge der Hypocalcämie eine seltene Erscheinung sind, auch dies fand sich in unseren Ergebnissen. Keiner der 12 Patienten litt unter solchen Komplikationen. Die in der Literatur beschriebene auch langfristige Absenkung des Phosphatspiegels nach der Tot-PTX konnten wir nicht durchweg bestätigen. Wir fanden aktuell noch bei 4 der 9 operierten Patienten ein erhöhtes Serumphosphat vor.

Die Aussagekraft unserer Arbeit wird durch die geringe Fallzahl und die schwierige Überprüfung der Richtigkeit der PET-CT Untersuchung anhand eines definierten Goldstandards geschmälert. Weitere prospektive Studien müssen im direkten Vergleich zu den Standardmethoden zeigen, ob sich die bisher verfügbaren Daten, die das PET-CT als hochsensitive Methode darstellen, bestätigen.

6 Literaturverzeichnis

1. Alon DB, Chaimovitz C, Dvilansky A, Lugassy G, Douvdevani A, Shany S, Nathan I (2002) Novel role of 1,25(OH)(2)D(3) in induction of erythroid progenitor cell proliferation. *Exp Hematol* 30: 403-9
2. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH (2001) Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 129: 720-9
3. Cozzolino M, Galassi A, Gallieni M, Brancaccio D (2008) Pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: the role of paricalcitol. *Curr Vasc Pharmacol* 6: 148-53
4. Cozzolino M, Ciceri P, Volpi EM, Olivi L, Messa PG (2009) Pathophysiology of calcium and phosphate metabolism impairment in chronic kidney disease. *Blood Purif* 27: 338-44
5. Debruyne F, Ostyn F, Delaere P (2000) Weight characteristics of the parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *Head Neck* 22: 509-12
6. Delorme S, Hoffner S (2003) Diagnosis of hyperparathyroidism. *Radiologe* 43: 275-83
7. Dotzenrath C (2010) Indications for parathyroidectomy in renal hyperparathyroidism: comments on the significance of new therapeutics. *Chirurg* 81: 902-8
8. Edwards RM (2002) Disorders of phosphate metabolism in chronic renal disease. *Curr Opin Pharmacol* 2: 171-6
9. Ferlin G, Conte N, Borsato N, Perelli R, Fioretti P, Gasparoni P, Camerani M (1981) Parathyroid scintigraphy with ¹³¹Cs and ²⁰¹Tl. *J Nucl Med Allied Sci* 25: 119-23
10. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D (1983) New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med* 24: 438-41
11. Fernstrom A, Gjaever J, Granroth B, Hylander B, Jensen G, Christensson A, Wikstrom B, Weiss L, Wrege U, Jacobson SH (2011) Achievement of recommended treatment targets for bone and mineral metabolism in haemodialysis patients using paricalcitol: An observational study. *Scand J Urol Nephrol* 45: 196-205
12. Frazao JM, Martins P (2009) Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18: 303-7
13. Fuster D, Torregrosa JV, Setoain X, Domenech B, Campistol JM, Rubello D, Pons F (2008) Localising imaging in secondary hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 33: 203-12
14. Goel SK, Bellovich K, McCullough PA (2011) Treatment of severe metastatic calcification and calciphylaxis in dialysis patients. *Int J Nephrol* 24: 5 pages
15. Gotthardt M, Lohmann B, Behr TM, Bauhofer A, Franzius C, Schipper ML, Wagner M, Hoffken H, Sitter H, Rothmund M, Joseph K, Nies C (2004) Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature. *World J Surg* 28: 100-7

16. Gotway MB, Leung JW, Gooding GA, Litt HI, Reddy GP, Morita ET, Webb WR, Clark OH, Higgins CB (2002) Hyperfunctioning parathyroid tissue: spectrum of appearances on noninvasive imaging. *AJR Am J Roentgenol* 179: 495-02
17. Hellerbach A, Positronen Emissions Tomographie (10.4.2011)
http://www1.kph.uni-mainz.de/Vorlesungen/WS06/FP-Seminar/hellerbach_pet.pdf
18. Hessman O, Stalberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson LG, Hellman P, Akerstrom G (2008) High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis. *World J Surg* 32: 774-81; discussion 782-3
19. Hindie E, Zanotti-Fregonara P, Just PA, Sarfati E, Melliere D, Toubert ME, Moretti JL, Jeanguillaume C, Keller I, Urena-Torres P (2010) Parathyroid scintigraphy findings in chronic kidney disease patients with recurrent hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 623-34
20. Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (10.3.2011)
http://www.nierehochdruck.at/fileadmin/NephroScript/2006/NS_3_06.pdf
21. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N (1998) Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med* 39: 320-4
22. Ishibashi M, Nishida H, Okuda S, Suekane S, Hayabuchi N (1998) Localization of parathyroid glands in hemodialysis patients using Tc-99m sestamibi imaging. *Nephron* 78: 48-53
23. Jabiev AA, Lew JJ, Solorzano CC (2009) Surgeon-performed ultrasound: a single institution experience in parathyroid localization. *Surgery* 146: 569-75; discussion 575-7
24. Jofre R, Lopez Gomez JM, Menarguez J, Polo JR, Guinsburg M, Villaverde T, Perez Flores I, Carretero D, Rodriguez Benitez P, Perez Garcia R (2003) Parathyroidectomy: whom and when? *Kidney Int Suppl*: S97-100
25. Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, Leoutsakos B (2011) The history of the parathyroid glands. *Hormones (Athens)* 10: 80-4
26. Keyes JW, Jr. (1995) SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 36: 1836-9
27. Landry CS, Ruppe MD, Grubbs EG (2011) Vitamin D Receptors and Parathyroid Glands. *Endocr Pract* 17: 1-17
28. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL (2007) Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71: 31-8
29. Low TH, Clark J, Gao K, Eris J, Shannon K, O'Brien C (2009) Outcome of parathyroidectomy for patients with renal disease and hyperparathyroidism: predictors for recurrent hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 79: 378-82
30. Lüllman-Rauch R (2003) Nebenschilddrüse, In: Renate Lüllman-Rauch (Hrsg) *Histologie 1. Auflg.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 370-71
31. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernandez-Cruz L, Orgiazzi J, Henzen C, Cheng S, Sterling LR, Lu J, Peacock M (2009) Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2766-72
32. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR, Manca G, Casara D, Sotti G, Erba P, Volterrani D, Giuliano AE (2003) Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 44: 1443-58

33. Meola M, Petrucci I, Calliada F, Barsotti M, Puccini M, Grosso M, Barsotti G (2011) Presurgical setting of secondary hyperparathyroidism using high-resolution sonography and color Doppler. *Ultraschall Med* 32 Suppl 1: S74-82
34. Mercieri M, Paolini S, Mercieri A, De Blasi RA, Palmisani S, Pinto G, Arcioni R (2009) Tetraplegia following parathyroidectomy in two long-term haemodialysis patients. *Anaesthesia* 64: 1010-3
35. Mittendorf EA, Merlino JI, McHenry CR (2004) Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg* 70: 114-9; discussion 119-20
36. Moe SM, Drueke T (2008) Improving global outcomes in mineral and bone disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 Suppl 3: S127-30
37. Moore FD, Jr., Mannting F, Tanasijevic M (1999) Intrinsic limitations to unilateral parathyroid exploration. *Ann Surg* 230: 382-8; discussion 388-91
38. Nakagawa M, Emoto A, Nasu N, Hirata Y, Sato F, Li W, Imagawa M, Nomura Y (2000) Calcium supplement necessary to correct hypocalcemia after total parathyroidectomy for renal osteodystrophy. *Int J Urol* 7: 35-40
39. Neumann DR, Esselstyn CB, Jr., MacIntyre WJ, Chen EQ, Go RT, Licata AA (1997) Regional body FDG-PET in postoperative recurrent hyperparathyroidism. *J Comput Assist Tomogr* 21: 25-8
40. Nilsson B, Fjalling M, Klingenstierna H, Molne J, Jansson S, Tisell LE (2001) Effects of preoperative parathyroid localisation studies on the cost of operations for persistent hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 167: 587-91
41. O'Doherty MJ, Kettle AG (2003) Parathyroid imaging: preoperative localization. *Nucl Med Commun* 24: 125-31
42. Ogata H, Ritz E, Odoni G, Amann K, Orth SR (2003) Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol* 14: 959-67
43. Ogata H, Koiwa F, Ito H, Kinugasa E (2006) Therapeutic strategies for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 10: 355-63
44. Oksuz MO, Dittmann H, Wicke C, Mussig K, Bares R, Pfannenbergl C, Eschmann SM (2011) Accuracy of parathyroid imaging: a comparison of planar scintigraphy, SPECT, SPECT-CT and C-11 methionine PET for the detection of parathyroid adenomas and glandular hyperplasia. *Diagn Interv Radiol*
45. Otto D, Boerner AR, Hofmann M, Brunkhorst T, Meyer GJ, Petrich T, Scheumann GF, Knapp WH (2004) Pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with 11C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 1405-12
46. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS (2010) Secondary and tertiary hyperparathyroidism: the utility of ioPTH monitoring. *World J Surg* 34: 1343-9
47. Pons F, Torregrosa JV, Vidal-Sicart S, Sabater L, Fuster D, Fernandez-Cruz L, Herranz R (1997) Preoperative parathyroid gland localization with technetium-99m sestamibi in secondary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 24: 1494-8
48. *Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie* (10.3.2011)
http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf
49. Reidel MA, Schilling T, Graf S, Hinz U, Nawroth P, Buchler MW, Weber T (2006) Localization of hyperfunctioning parathyroid glands by selective venous sampling in reoperation for primary or secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 140: 907-13; discussion 913
50. Richards M, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K (2006) Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery* 139: 174-80

51. *Roosli C, Bortoluzzi L, Linder TE, Muller W (2009) Role of minimal invasive surgery for primary and secondary hyperparathyroidism. Laryngorhinootologie 88: 460-4*
52. *Rothmund M (1993) The localizing diagnosis of endocrine tumors--too much of a good thing? Rofo 159: 1-3*
53. *Rubello D, Fanti S, Nanni C, Farsad M, Castellucci P, Boschi S, Franchi R, Mariani G, Fig LM, Gross MD (2006) 11C-methionine PET/CT in 99mTc-sestamibi-negative hyperparathyroidism in patients with renal failure on chronic haemodialysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 453-9*
54. *Sakhaee K (2001) Is there an optimal parathyroid hormone level in end-stage renal failure: the lower the better? Curr Opin Nephrol Hypertens 10: 421-7*
55. *Saunders R, Karoo R, Metcalfe M, Nicholson M (2005) Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure. Postgrad Med J 81: 255-8*
56. *Seehofer D, Steinmuller T, Rayes N, Podrabsky P, Riethmuller J, Klupp J, Ulrich F, Schindler R, Frei U, Neuhaus P (2004) Parathyroid hormone venous sampling before reoperative surgery in renal hyperparathyroidism: comparison with noninvasive localization procedures and review of the literature. Arch Surg 139: 1331-8*
57. *Selvi F, Cakarar S, Tanakol R, Guler SD, Keskin C (2009) Brown tumour of the maxilla and mandible: a rare complication of tertiary hyperparathyroidism. Dentomaxillofac Radiol 38: 53-8*
58. *Serra A, Bolasco P, Satta L, Nicolosi A, Uccheddu A, Piga M (2006) Role of SPECT/CT in the preoperative assessment of hyperparathyroid patients. La Radiologia medica 111: 999-1008*
59. *Sohaib S, Cook G (2002) The parathyroid glands. Imaging 14: 115-21*
60. *Spanu A, Falchi A, Manca A, Marongiu P, Cossu A, Pisu N, Chessa F, Nuvoli S, Madeddu G (2004) The usefulness of neck pinhole SPECT as a complementary tool to planar scintigraphy in primary and secondary hyperparathyroidism. J Nucl Med 45: 40-8*
61. *Stracke S, Jehle PM, Sturm D, Schoenberg MH, Widmaier U, Beger HG, Keller F (1999) Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. Am J Kidney Dis 33: 304-11*
62. *Stuby U, Zazgornik J (2001) Klinik der renalen Osteodystrophie. Journal für Mineralstoffwechsel 8: 7-8*
63. *Tang BN, Moreno-Reyes R, Blocklet D, Corvilain B, Cappello M, Delpierre I, Devuyt F, Van Simaey G, Goldman S (2008) Accurate pre-operative localization of pathological parathyroid glands using 11C-methionine PET/CT. Contrast Media Mol Imaging 3: 157-63*
64. *Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H (1997) Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Semin Surg Oncol 13: 87-96*
65. *Torregrosa JV, Felez I, Fuster D (2010) Usefulness of imaging techniques in secondary hyperparathyroidism. Nefrologia 30: 158-67*
66. *Vasher M, Goodman A, Politz D, Norman J (2010) Postoperative calcium requirements in 6,000 patients undergoing outpatient parathyroidectomy: easily avoiding symptomatic hypocalcemia. J Am Coll Surg 211: 49-54*
67. *Weber T, Cammerer G, Schick C, Solbach C, Hillenbrand A, Barth TF, Henne-Bruns D, Blagieva R, Bohm BO, Reske SN, Luster M (2010) C-11 methionine positron emission tomography/computed tomography localizes parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. Horm Metab Res 42: 209-14*

7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Frieder Keller für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und vor allem seine Zeit und Hilfe. Die Betreuung war sehr gut und hat deutlich zu dem schnellen Vorankommen der Arbeit beigetragen. Vielen Dank dafür.

Frau Müller und Frau Gaule aus dem Sekretariat der Sektion Nephrologie für ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. Kull aus der nuklearmedizinischen Abteilung für seine freundliche und sehr hilfreiche Beratung, sowie Frau Kneer und Frau Ruckgaber für ihre freundliche Hilfe.

Herrn Prof. Dr. Reske, Ärztlicher Direktor der Klinik für Nuklearmedizin Ulm für seine freundliche Unterstützung und den Zugang zu den Daten der Nuklearmedizin.

Herrn Prof. Dr. Luster aus der nuklearmedizinischen Abteilung für seine freundliche Hilfe.

Frau Mihr aus dem Promotionssekretariat für die vielen kleinen Tipps.

Michael Sonntagbauer, Michael Schober und Lucie Erhard für ihre Unterstützung und Inspiration.

Und allen meinen tollen Studienfreunden, mit denen ich eine wunderschöne Zeit hier in Ulm verbracht habe. Vielen Dank.

8 Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.