Aus der Klinik für Nuklearmedizin

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-W. Müller

Präoperative Lokalisationsdiagnostik bei primärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus

Vergleich der Szintigrafie-Techniken

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Georg Dominik Maier

2017

Referenten:

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. N. Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. BA (open) H.-W. Müller

Zeitgutachter: Prof. Dr. med. D. Ziegler

Zusammenfassung

In der Literatur gibt es zur Genauigkeit der Lokalisationsdiagnostik von hypersezernierendem Nebenschilddrüsengewebe breit gestreute Angaben über die Sensitivität der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie, ebenfalls herrscht keine Einigkeit darüber, welche Technik (Subtraktions- vs. 2-Phasen-Technik) die sensitivere ist.

Ziel: Es gilt die Wertigkeit der planaren ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie mit ihren unterschiedlichen Techniken zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei primärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus (pHPT/tHPT) zu überprüfen.

Methodik: Es wurden alle Nebenschilddrüsenszintigrafien, die innerhalb von 10 Jahren (2002 – 2012) in der nuklearmedizinischen Abteilung am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) durchgeführt wurden, getrennt nach Subtraktions- und 2-Phasen-Technik, erneut beurteilt und anschließend mit dem operativen und histologischen Ergebnis unter Berücksichtigung des postoperativen biochemischen Verlaufs verglichen. Zur Differenzierung erfolgten Gruppierungen nach der Grunderkrankung (pHPT/tHPT) und weiter nach operativem Ersteingriff oder Folgeoperation. Bei pHPT erfolgte eine weitere Unterteilung nach Anzahl der betroffenen Nebenschilddrüsen (solitäre vs. multiple Adenome/Hyperplasien).

Ergebnisse: Vor Erstoperation bei pHPT (191 Patienten) aufgrund eines solitären Adenoms lag die Sensitivität in der Subtraktions-/2-Phasen-Technik bei 90,2%/75,7% (Spezifität: 94%/98,2%), aufgrund multipler Adenome bzw. Hyperplasien (10 Patienten) nur bei 42,9%/33,3%. Vor Erstoperationen bei tHPT (14 Patienten) lag die Sensitivität in der Subtraktions-/2-Phasen-Technik bei 50,9%/43,4%. Vor Folgeoperationen bei pHPT und tHPT stieg die Sensitivität auf 80–90% (28 Patienten).

Schlussfolgerung: Die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie ist bei pHPT aufgrund eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms eine zuverlässige Methode zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik, sodass ein fokussiertes Operationsverfahren mit intraoperativem PTH-*Monitoring* gegenüber der bilateralen Exploration zu bevorzugen ist. Ein optimales Ergebnis wird durch die Kombination der sensitiveren Subtraktionstechnik mit der 2-Phasen-Technik erreicht, da letztere die höhere Spezifität zeigt. Bei Patienten mit tHPT ist die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szinitgrafie meist nicht in der Lage, alle 4 hyperplastischen Nebenschilddrüsen zu identifizieren. Bei Folgeoperationen hat sich die Szintigrafie sowohl bei pHPT als auch bei tHPT als unumgänglich erwiesen.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	–	Varianzanalyse
CT	–	Computertomografie
EPLA	–	endoskopische Parathyreoidektomie über lateralen Zugang
FHH	–	Familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie
FN	–	falsch negativer Befund
FP	–	falsch positiver Befund
HPT	–	Hyperparathyreoidismus
iPTH	–	intaktes Parathormon
max.	–	maximal
MBq	–	Mega-Bequerel
MEN	–	Multiple endokrine Neoplasie
MIVAP	–	minimal-invasive videoassistierte Parathyreoidektomie
MRT	–	Magnetresonanztomografie
MW	–	Mittelwert
NPV	–	negativer prädiktiver Wert
OMIP	–	offene minimal-invasive Parathyreoidektomie
PET	–	Positronen-Emissions-Tomografie
pHPT	–	primärer Hyperparathyreoidismus
PPV	–	positiver prädiktiver Wert
PTH	–	Parathormon
p. i.	–	post injectionem
RN	–	richtig negativer Befund
RP	–	richtig positiver Befund
sHPT	–	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SD	–	Standardabweichung
SPECT	–	Single-photon emission computed tomography
Tab.	–	Tabelle
Tc	–	Technetium
Tl	–	Thallium
tHPT	–	tertiärer Hyperparathyreoidismus
UKD	–	Universitätsklinikum Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

2 Ziele der Arbeit 5

3 Grundlagen 6

3.1 Physiologie des Kalzium- und Phosphathaushalts 6
3.1.1 Kalzium 6
3.1.2 Phosphat 8
3.1.3 Hormonelle Regulation der Serumkalzium- und Serumphosphatkonzentration 9
3.1.3.1 Parathormon (PTH) 9
3.1.3.2 Vitamin D_3 11
3.1.3.3 Calcitonin 12
3.2 Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus (HPT) 13
3.2.1 Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) 13
3.2.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) 13
3.2.3 Tertiärer Hyperparathyreoidismus (tHPT) 14
3.3 Labordiagnostik des Hyperparathyreoidismus (HPT) 15
3.3.1 Labordiagnostik des primäreren Hyperparathyreoidismus (pHPT) 15
3.3.2 Labordiagnostik des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) 16
3.3.3 Labordiagnostik des tertiären Hyperparathyreoidismus (tHPT) 16

4 Patienten, Material und Methoden 17

4.1 Patienten 17
4.1.1 Datenerhebung der Patienten 17
4.1.2 Gruppierung der Patienten und Patientengut 19
4.2 Durchführung der Nebenschilddrüsenszintigrafien 23
4.3 Prinzip der Auswertung der Nebenschilddrüsenszintigrafien 24
4.3.1 Allgemeines Vorgehen 24
4.3.2 Auswertung der Subtraktionstechnik 27
4.3.3 Auswertung der 2-Phasen-Technik 30
4.3.4 Auswertung der SPECT-Technik 32
4.4 Erhebung der Sonografiebefunde 33
4.5 Auswertung der chirurgischen Daten 33
4.5.1 Erhebung der Operationsergebnisse 33
4.5.2 Vorgehen und Problematik bei der Auswertung – Unterschiedliche Bestimmung der Epithelkörperchen als kranial oder kaudal 33
4.5.3 Erhebung der histologischen Ergebnisse 36
4.5.4 Überprüfung der Diagnose 36
4.5.5 Überprüfung des Operationserfolges 37
4.6 Mathematische Auswertung 38
4.6.1 Berechnung der diagnostischen Güte 38
4.6.2 Berechnung des Einflusses der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den planaren Szintigrafie-Techniken 40
4.6.3 Berechnung des Einflusses der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Höhe des PTH-Wertes 41

5 Ergebnisse 42

5.1 Auswertung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei Patienten mit pHPT 42
5.1.1 Auswertung der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD) 42
5.1.1.1 Patienten mit solitärem Nebenschilddrüsenadenom und einer Operation 42
5.1.1.2 Lokalisationsverteilung der solitären Nebenschilddrüsenadenome 53
5.1.1.3 Patienten mit multiplen Nebenschilddrüsenadenomen und einer Operation 54
5.1.1.4 Patienten mit mehreren Operationen 56
5.1.2 Auswertung der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und auswärtigen Voroperationen) 61
5.1.3 Auswertung der SPECT-Technik der Gruppe 1a 64

5.1.3.1 Patienten mit solitärem Nebenschilddrüsenadenom und einer Operation ... 65
5.1.3.2 Patienten mit multiplen Nebenschilddrüsenadenomen und einer Operation ... 66
5.1.3.3 Patienten mit mehreren Operationen ... 67
5.1.4 Auswertung der SPECT-Technik der Gruppe 1b ... 68
5.1.5 Auswertung der Sonografiebefunde der Gruppe 1a ... 69
5.1.5.1 Patienten mit solitärem Nebenschilddrüsenadenom und einer Operation ... 70
5.1.5.2 Patienten mit multiplen Nebenschilddrüsenadenomen und einer Operation ... 72
5.1.5.3 Patienten mit mehreren Operationen ... 72
5.1.6 Auswertung der Sonografiebefunde der Gruppe 1b ... 74
5.1.7 Einfluss der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den planaren Szintigrafie-Techniken ... 74
5.1.7.1 Solitäre Nebenschilddrüsenadenome ... 75
5.1.7.2 Multiple Nebenschilddrüsenadenome ... 77
5.1.8 Einfluss der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Höhe des PTH-Wertes ... 78
5.1.9 Einfluss des histologischen Aufbaus proliferierter Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den planaren Szintigrafie-Techniken ... 79
5.1.10 Überprüfung der Diagnose der Patienten mit pHPT ... 80
5.1.10.1 Gruppe 1a ... 80
5.1.10.2 Gruppe 1b ... 81
5.1.11 Überprüfung des Operationserfolges der Patienten mit pHPT ... 81
5.1.11.1 Gruppe 1a ... 81
5.1.11.2 Gruppe 1b ... 83
5.1.12 Häufigkeitsverteilung von solitärem Adenom, Doppeladenom und Hyperplasie ... 84
5.2 Auswertung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei Patienten mit tHPT ... 85
5.2.1 Auswertung der Subtraktionstechnik und 2-Phasen-Technik der Gruppe 2a (Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff) ... 85
5.2.2 Auswertung der Subtraktionstechnik und 2-Phasen-Technik der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen) ... 88
5.2.2.1 Patienten mit einer erneuten Operation ... 88
5.2.2.2 Patienten mit mehreren erneuten Operationen ... 91
5.2.3 Auswertung der SPECT-Technik der Gruppe 2a ... 94
5.2.4 Auswertung der SPECT-Technik der Gruppe 2b ... 94
5.2.5 Auswertung der Sonografiebefunde der Gruppe 2a ... 94
5.2.6 Auswertung der Sonografiebefunde der Gruppe 2b ... 95
5.2.7 Einfluss der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den planaren Szintigrafie-Techniken ... 96
5.2.8 Überprüfung der Diagnose der Patienten mit tHPT ... 97
5.2.8.1 Gruppe 2a ... 97
5.2.8.2 Gruppe 2b ... 97
5.2.9 Überprüfung des Operationserfolges der Patienten mit tHPT ... 98
5.2.9.1 Gruppe 2a ... 98
5.2.9.2 Gruppe 2b ... 99
5.3 Ergebnisse – Übersicht ... 101

6 Diskussion ... 108
6.1 Stellenwert der planaren ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie bei Patienten mit pHPT ... 108
6.2 Stellenwert der planaren ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie bei Patienten mit tHPT ... 116
6.3 Stellenwert der SPECT ... 118
6.4 Stellenwert der Sonografie ... 118
6.5 Ausblick ... 119

7 Schlussfolgerungen ... 120

8 Literatur- und Quellenverzeichnis ... 121

1 Einleitung

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine häufige Erkrankung und nimmt in der Häufigkeit endokriner Erkrankungen die dritte Stelle nach dem Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen ein. Seine Prävalenz beträgt 1 – 7 pro 1000 in der Allgemeinbevölkerung und bis zu 21 pro 1000 bei 55- bis 75-jährigen Frauen [1, 91, 92]. Mit einer Inzidenz im Mittel von 66 (34 – 120) pro 100000 Frauen und im Mittel von 25 (13 – 36) pro 100000 Männer zeigt sich die Relevanz dieser Erkrankung [92]. Die chirurgische Behandlung des pHPT ist die einzige kurative Therapieoption. In Deutschland wurden im Jahr 2010 ca. 7200 Nebenschilddrüsenoperationen an 1293 Kliniken durchgeführt (Vortrag T. J. Musholt bei der 43. Jahrestagung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Düsseldorf im Jahr 2013), dies erscheint aufgrund der hohen Inzidenz gering. Für eine optimale Operation auch bei erfahrenen Chirurgen ist eine präoperative Lokalisationsdiagnostik sinnvoll.

Durch die Einführung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szinitgrafie in die Nebenschilddrüsendiagnostik im Jahr 1989 von Cakley et al. [17] und die daran anknüpfende Arbeit von O`Doherty et al. im Jahr 1992 [66] wurde die ^{201}Tl-^{99m}Tc-Subtraktionsszintigrafie als szintigrafisches Standardverfahren [24, 29, 61] für die präoperative Lokalisationsdiagnostik von hypersezernierendem Nebenschilddrüsengewebe abgelöst. Im Vergleich zur rein morphologischen Bildgebung, wie sie die Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie (CT) und die Sonografie bietet, hat sich die funktionelle Bildgebung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szinitgrafie als überlegen erwiesen [6, 28, 31, 32, 74].

Im Rahmen der planaren Nebenschilddrüsenszintigrafie mit ^{99m}Tc-Sestamibi gibt es zwei verschiedene Techniken: die Subtraktionstechnik (Doppelnuklidtechnik) und die 2-Phasen-Technik (Doppelphasentechnik). Es herrscht im Allgemeinen noch kein Konsens darüber, welche Technik die sensitivere ist [14, 46, 63, 73, 77].

In der Literatur finden sich wesentliche Unterschiede in den Angaben über die Sensitivität der Nebenschilddrüsenszintigrafie mit ^{99m}Tc-Sestamibi. So zeigte Gotthardt et al. [30] in einer Metaanalyse von 51 Studien eine Spannweite der Sensitivität von 39 – 92,5% und schlussfolgerte anhand von Untersuchungen am eigenen Patientenkollektiv, dass der klinische Wert der ^{99m}Tc-Sestamibi-

Szinitgrafie überschätzt werde. Weiterhin gab er zu bedenken, dass eher Publikationen mit guten Ergebnissen Eingang in die Primärliteratur finden (Publikations-Bias). Hier gilt es die Wertigkeit der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie mit ihren verschiedenen Techniken zu überprüfen, die Ursachen für unterschiedliche Angaben der Sensitivitäten zu finden und zu klären.

Mit der retrospektiven Analyse aller Nebenschilddrüsenszintigrafien, die im Zeitraum von 10 Jahren (2002 – 2012) in der nuklearmedizinischen Abteilung am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) durchgeführt wurden (342 Patienten mit 373 Nebenschilddrüsenszintigrafien), soll die Wertigkeit der Nebenschilddrüsen-szintigrafie und ihrer einzelnen Techniken ermittelt werden. Um die Frage zu beantworten, welche Technik sich besser eignet hypersezernierendes Neben-schilddrüsengewebe (Adenom oder Hyperplasie) zu lokalisieren, wurden die planaren Nebenschilddrüsenszintigrafiebilder getrennt nach 2-Phasen-Technik und Subtraktionstechnik erneut beurteilt. Auch die Bilder in SPECT-Technik, soweit vorhanden, wurden erneut bewertet, außerdem wurden die Sonografiebefunde dokumentiert. Die Ergebnisse wurden dann mit dem Ergebnis des chirurgischen Eingriffes (249 Patienten mit einer oder mehreren Operation/en) und dem Ergebnis der Histologie verglichen unter Betrachtung des postoperativen biochemischen Verlaufs.

Zur genaueren Differenzierung der Ergebnisse sind die Patienten in Gruppen unterteilt: Entsprechend ihrer Grunderkrankung in primären Hyper-parathyreoidismus (pHPT) und sekundären / tertiären Hyperparathyreoidismus (sHPT / tHPT). Es wird weiterhin unterschieden, ob es sich um einen operativen Ersteingriff oder um eine Folgeoperation handelt. Bei Patienten mit pHPT erfolgt eine weitere Unterteilung nach der Anzahl der betroffenen Nebenschilddrüsen (solitäres Adenom versus multiple Adenome bzw. Hyperplasie aller Nebenschild-drüsen), um mögliche Unterschiede in der Erkennbarkeit festzustellen.

Ziel der operativen Therapie bei pHPT ist die gezielte Entfernung des Nebenschilddrüsenadenoms, das für die autonome exzessive Sekretion von Parathormon (PTH) ursächlich ist, möglichst ohne Entfernung des normalen Nebenschilddrüsengewebes (Gefahr der Nebenschilddrüsenunterfunktion), bzw. bei pHPT aufgrund einer 4-Drüsenhyperplasie oder bei tHPT die Entfernung aller

Nebenschilddrüsen bis auf einen kleinen Geweberest, sodass eine dauerhafte Normokalzämie erreicht wird.

Die bilaterale zervikale Exploration mit Darstellung aller 4 Nebenschilddrüsen galt seit der Erstbeschreibung 1933 durch Mandl [50] als Standardoperation bei pHPT. Bei erfahrenen Chirurgen konnte so eine Heilungsrate von über 95% bei geringer Morbidität und Mortalität erreicht werden [87]. Da beim pHPT aber in mindestens 70% und bis zu 95% [20, 40, 60, 79] der Fälle nur ein solitäres Adenom für die Erkrankung verantwortlich ist und aufgrund der Einführung der schnellen intraoperativen PTH-Verlaufsbestimmung (PTH-*Monitoring*) eine Beurteilung des Resektionserfolges möglich wurde, kam es in der zweiten Hälfte der 1990er-Jahre zur zunehmenden Entwicklung von fokussierten / selektiven („minimal-invasiven“) Operationsverfahren. Der limitierte Zugang liefert im Vergleich zur bilateralen zervikalen Exploration verschiedene Vorteile:

- nur einseitige Gefährdung des Nervus laryngeus recurrens
- keine Veränderung / Resektion der normalen Nebenschilddrüsen
- Reduktion des Traumas und der postoperativen Schmerzen
- besseres kosmetisches Ergebnis
- niedrigere Rate früh-postoperativer Hypokalzämien
- kürzere Operations- und Liegezeiten und damit
- Reduzierung der Kosten [7, 8, 23, 54, 65].

Für die limitierte Inzision / Exploration mit fokussierter Resektion des Nebenschilddrüsenadenoms gibt es zurzeit drei verschiedene Operationsverfahren: die offene minimal-invasive Parathyreoidektomie (OMIP) bevorzugt bei Regional- oder Lokalanästhesie [8, 85, 86], die minimal-invasive videoassistierte Parathyreoidektomie (MIVAP) [53, 55] und die endoskopische Parathyreoidektomie über einen lateralen Zugang (EPLA) [25, 35].

Allen fokussierten Operationsverfahren ist jedoch eine Grundvoraussetzung gemeinsam. Sie benötigen eine vorausgegangene möglichst genaue Lokalisationsdiagnostik. Es ist selbstverständlich, dass ohne Lokalisationsangabe keine fokussierte Resektion möglich ist. Dafür gilt es die Wertigkeit der Nebenschilddrüsenszintigrafie zu überprüfen.

Die bilaterale zervikale Operation ist von den fokussierten Operationsverfahren als Methode der Wahl verdrängt worden und stellt heutzutage eine Reserveoption bei

Patienten mit pHPT dar. Es muss aber auf sie zurückgegriffen werden bei präoperativ nicht lokalisierbarer Pathologie, bei bilateraler Mehrdrüsenerkrankung und als Ergänzungsintervention im Fall eines initial fokussierten Vorgehens mit inadäquatem PTH-Verlauf.

Bei Patienten mit s/tHPT ist entsprechend der Hyperplasie aller Epithelkörperchen die bilaterale zervikale Operation nach wie vor die Methode der Wahl. Hierfür gibt es im Wesentlichen zwei Operationsverfahren. Die totale Parathyreoidektomie mit anschließender Autotransplantation eines Teils der makroskopisch am wenigsten veränderten Nebenschilddrüse in den Musculus sternocleidomastoideus / Musculus brachioradialis [90] und die subtotale Parathyreoidektomie (Resektion von 3½ Epithelkörperchen), bei der alle hyperplastischen Epithelkörperchen entfernt werden und nur ein Teil der makroskopisch am wenigsten veränderten Nebenschilddrüse in situ belassen wird [80].

In diesem Kontext ist zu prüfen, ob die Nebenschilddrüsenszintigrafie tatsächlich die in der Literatur beschriebenen niedrigen Sensitivitäten von etwa 33% bis zu 66% aufweisen [19, 44, 69]. Außerdem gilt es, den Stellenwert der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szinitgrafie bei erforderlichen erneuten Operationen zu ermitteln.

2 Ziele der Arbeit

Hypothesen und offene Fragen:

- Zeigt sich ein Unterschied im Vergleich der Subtraktionstechnik und der 2-Phasen-Technik in der Genauigkeit der Vorhersage über die Lokalisation des Nebenschilddrüsenadenoms bzw. der Epithelkörperchenhyperplasie? Als Referenz gelten jeweils der chirurgische Eingriff, die Histologie und der postoperative Verlauf.

- Es gibt einen Einfluss der Größe der Nebenschilddrüsenadenome auf die Erkennbarkeit in den planaren Szintigrafie-Techniken.

- Welche histologischen Typen stellen sich besser bzw. schlechter dar?

- Zeigt sich bei solitären Nebenschilddrüsenadenomen anhand der operativ bestimmten Lokalisationen eine bevorzugte Position?

- Stellen sich multiple Adenome / 4-Drüsenhyperplasie genauso gut oder schlechter als solitäre Adenome dar?

- Stimmt die Häufigkeit der 4 Drüsenhyperplasie, die in der Literatur mit 10 – 15% angegeben wird?

- Wie aussagekräftig sind die verschiedenen Szintigrafie-Techniken bei dem Vorliegen eines tertiären Hyperparathyreoidismus (Dialysepatienten)?

- Wie aussagekräftig sind die Szintigrafie-Techniken bei Patienten mit Voroperationen im Vergleich zu Patienten mit operativem Ersteingriff?

- Gibt es eine Korrelation zwischen der Höhe des PTH-Wertes und der Größe (max. Durchmesser / Volumen) der Nebenschilddrüsenadenome?

3 Grundlagen

3.1 Physiologie des Kalzium- und Phosphathaushalts

3.1.1 Kalzium

Das Kalzium ist im menschlichen Körper an vielen wichtigen zellulären Vorgängen beteiligt. Es ist zusammen mit anorganischem Phosphat wesentlicher Bestandteil der Knochenmineralisierung. Im Knochen befinden sich mehr als 99% des Kalziums gespeichert. Das restliche Kalzium ist auf den Extra- und Intrazellulär-raum verteilt.

Das extrazelluläre Kalzium trägt durch die Verschiebung der Schwelle von Natriumkanälen zu negativeren Werten zur Stabilisierung des Membranpotentials bei und beeinflusst dadurch die neuromuskuläre Erregbarkeit. Die elektrische Erregbarkeit der Zelle ist bei erhöhten Kalziumkonzentrationen reduziert und bei erniedrigten Kalziumkonzentrationen gesteigert. Sinkt die Kalziumkonzentration unter den Normwert, so stellt sich eine neuromuskuläre Übererregbarkeit bis zu tetanischen Krämpfen ein.

Bei der Zellaktivierung, d.h. bei der Anregung einer Zelle zur Ausübung ihrer spezifischen Funktionen (z.B. Muskelkontraktion, Nervenleitung, sekretorischen Vorgängen, Ionentransport, Stoffwechselfunktionen) spielt Kalzium als *second messenger* eine wichtige Rolle.

Als freies Ion ist Kalzium durch Bildung von Komplexen mit Phospholipiden und Gerinnungsfaktoren an der Aktivierung des extra- und intravaskulären Systems der Blutgerinnung beteiligt.

Damit die Prozesse, an denen Kalzium beteiligt ist, reibungslos ablaufen können, wird die Konzentration des freien (ionisierten) Kalziums in der extrazellulären Flüssigkeit in engen Grenzen konstant gehalten. Das ionisierte Kalzium im Serum liegt normalerweise zwischen 1,1 und 1,3mmol/l, das Gesamtkalzium zwischen 2,2 und 2,6mmol/l.

Im Serum verteilt sich das Kalzium in drei Fraktionen:

- Ionisiertes / freies Kalzium (=biologisch aktive Fraktion) ca. 50%
- Eiweißgebundenes Kalzium (⅘ an Albumin und ⅕ an Globulin) ca. 45%

- Komplexgebundenes Kalzium an Anionen (Bikarbonat, Zitrat, Phosphat) ca. 5%.

Die einzelnen Fraktionen stehen miteinander im Gleichgewicht. In der routinemäßigen Bestimmung des Kalziums im Serum wird das Gesamtkalzium erfasst, das in der diagnostischen Aussage dem freien Kalzium (= biologisch aktive Fraktion) gleichwertig ist. Besteht aber eine Abweichung der Serumeiweiß-konzentration, muss allerdings eine Korrektur auf normale Serumeiweißwerte erfolgen.

Die ionisierte Kalziumfraktion ist durch die Bindung an Carboxylat- und Phosphatgruppen der Plasmaproteine pH-abhängig. Eine Verschiebung des pH-Wertes von 0,1 bewirkt eine gegensinnige Veränderung des ionisierten Kalziums von 0,05mmol/l. Bei einer Azidose führt die erhöhte Protonenkonzentration dazu, dass weniger Kalzium gebunden werden kann. Somit steigt der Wert des ionisierten Kalziums bei Azidose. Bei einer Alkalose wird vermehrt Kalzium gebunden. Der Wert des ionisierten Kalziums fällt also bei Alkalose.

Kalzium wird mit der Nahrung aufgenommen. Für die intestinale Resorption ist das Ileum quantitativ am bedeutendsten.
Ausgeschieden wird Kalzium hauptsächlich über die Nieren. Das nicht-proteingebundene Kalzium wird glomerulär filtriert. Etwa 90% der glomerulär filtrierten Kalziummenge wird im proximale Tubulus und der dicken auf-steigenden Henle-Schleife parazellulär ohne Regulation resorbiert. Die Regulation der Kalziumausscheidung erfolgt im distalen Tubulus (Pars convoluta). Normaler-weise wird nur 1% des filtrierten Kalziums ausgeschieden. Die maximale (max.) Ausscheidung liegt nur bei etwa 1g pro Tag, da das Kalzium sonst mit anderen Stoffen in Form von Nierensteinen ausfällt.
Geringere Mengen werden zusätzlich über den Darm oder den Schweiß aus-geschieden.

3.1.2 Phosphat

Anorganisches Phosphat ist zusammen mit Kalzium der Hauptbestandteil des anorganischen Anteils des Knochengewebes (Knochenmineral). Im Knochen sind etwa 85% des Phosphatbestands. Der Rest ist mit etwa 6% auf die Muskulatur und mit etwa 9% auf die übrigen Zellen verteilt.
Organische Phosphatverbindungen (Nucleinsäuren, Phosphoproteine, Phospholipide, Zwischenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels, sowie Adenosintriphosphat und Kreatininphosphat) sind praktisch in jeder Zelle vertreten.
Als Dihydrogenphosphat-Hydrogenphosphat-System wirkt Phosphat als Puffer im Intrazellulärraum, Blutplasma und Urin.

Beim Erwachsenen liegt die normale Serumphosphatkonzentration zwischen 0,8 – 1,6mmol/l. Etwa 20% des Serumphosphats sind proteingebunden. Die Phosphatkonzentration im Serum ist altersabhängig und fällt mit zunehmendem Alter ab.
Die Konzentration von anorganischem Phosphat unterliegt einem ausgeprägten – durch PTH nicht beeinflussbaren – Tag-Nacht-Rhythmus und hängt außerdem von der mit der Nahrung zugeführten Menge ab. Mit diesem Rhythmus gehen Schwankungen der Phosphatkonzentration im Urin parallel einher. Die Konzentration ist am Vormittag am niedrigsten und am Abend am höchsten.

Die Serumphosphatkonzentration unterliegt nicht einer so genauen Regulation wie die Kalziumkonzentration und weist stärkere Schwankungen als die Serumkalziumkonzentration auf. Phosphat steht im Gegensatz zu Kalzium nicht nur im Gleichgewicht mit dem Knochenphosphat, sondern wird auch im Stoffwechsel der Zelle ständig umgesetzt.
Die Regulation des Phosphatspiegels erfolgt hauptsächlich über die Niere, jedoch auch über eine Verteilung des Phosphats zwischen Intra- und Extrazellulärraum.

Phosphat wird im Jejunum resorbiert. Die Ausscheidung von Phosphat erfolgt hauptsächlich über die Niere, daneben auch über Schweiß und Stuhl. Die quantitative Erfassung der Phosphatausscheidung muss aufgrund ihres ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus über den 24-Stunden-Urin erfolgen. Anorganisches Phosphat wird glomerulär frei filtriert und ausschließlich im proximalen Tubulus

zu 85 – 90% wieder resorbiert. Phosphat ist eine so genannte Schwellensubstanz, d.h. überfordert die filtrierte Phosphatmenge das Transportmaximum des proximalen Tubulus, so erscheint vermehrt Phosphat im Urin.

3.1.3 Hormonelle Regulation der Serumkalzium- und Serumphosphat-konzentration

Die Serumkalzium- und Serumphosphatkonzentration steht unter hormoneller Regulation durch die Wechselwirkungen von Parathormon (PTH) und 1,25-OH-Vitamin D_3 (1,25-Dihydroxycholecalciferol).

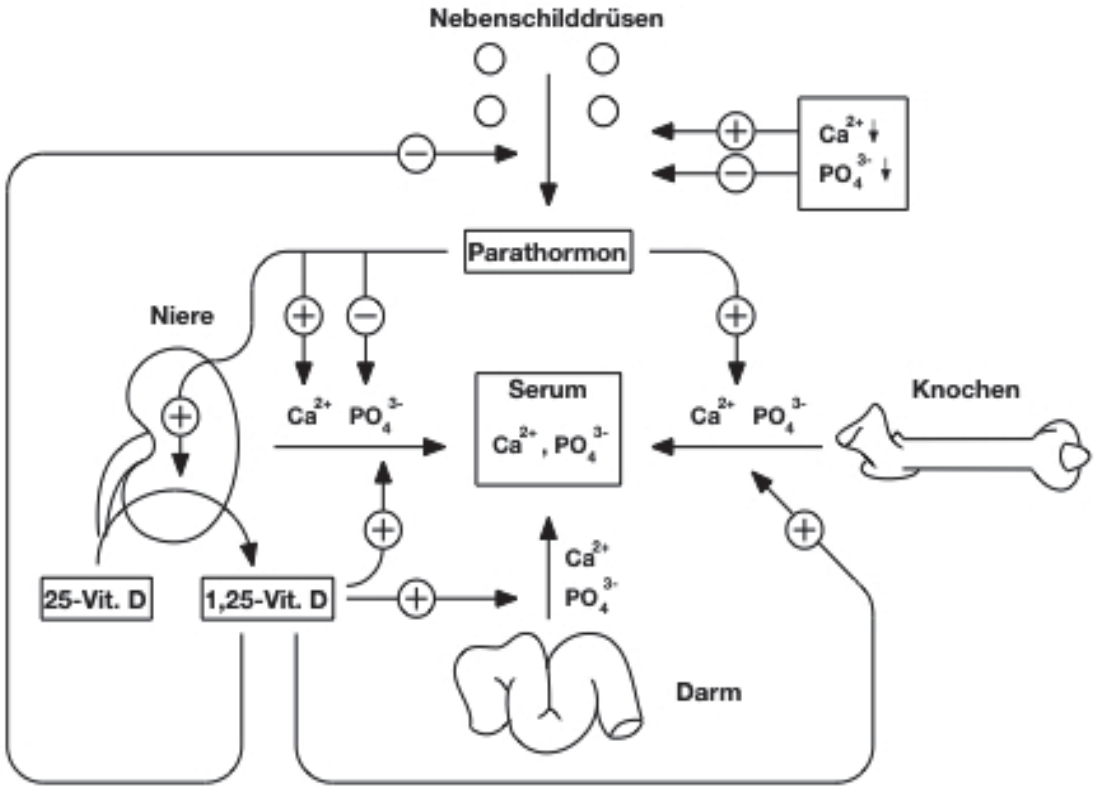
3.1.3.1 Parathormon (PTH)

Parathormon (PTH), das Sekretionsprodukt der Nebenschilddrüsen, konnte erstmals von Berson und Yalow 1963 mittels Radioimmunoassays nachgewiesen werden [9].

Die Nebenschilddrüsen reagieren durch eine vermehrte oder verminderte Sekretion von PTH auf Änderungen des ionisierten / freien Kalziums. Kommt es zu einem Abfall der Serumkalziumkonzentration, reagiert die Nebenschilddrüse mit einer gesteigerten PTH-Sekretion und umgekehrt.

Die Sekretion des PTHs erfolgt vermutlich kontinuierlich und wird durch die Konzentration an ionisiertem Kalzium im Serum reguliert. Ein Abfall der Serumkalziumkonzentration bewirkt über einen cAMP-Anstieg in den Zellen der Epithelkörperchen eine gesteigerte PTH-Sekretion. Ein Anstieg der Serumkalziumkonzentration führt über einen intrazellulären cAMP-Abfall zu einer verminderten PTH-Sekretion. Die Verbindung zwischen extrazellulärer Kalziumkonzentration und intrazellulärer cAMP-Konzentration besteht über einen membranständigen Kalzium-Sensing-Rezeptor.

Das PTH bewirkt eine Erhöhung der Serumkalziumkonzentration und einen Abfall der Serumphosphatkonzentration durch seine Wirkung an der Niere, den Knochen und indirekt am Dünndarm durch die Steigerung der Biosynthese des 1,25-OH-Vitamin D in der Niere (Abb.1) (modifiziert nach: [72]).



25-Vit. D: 25-Hydorxycholecalciferol, 1,25-Vit. D: 1,25-Dihydroxycholeciferol

Abb. 1: Wirkung von Parathormon auf Serumkonzentrationen von Kalzium und Phosphat (modifiziert nach: [72])

In den Nieren stimuliert PTH am distalen Tubulus (Pars convoluta) die Kalziumrückresorption. Am proximalen Tubulus hemmt PTH die Phosphatrückresorption. Bis zu 20% des filtrierten Phosphats können so ausgeschieden werden.

Ein weiterer sehr wichtiger renaler Effekt des PTHs besteht darin, dass es über die 1α-Hydroxylase die Hydroxylierung von 25-Vitamin D_3 zu biologisch aktivem 1,25-Vitamin D_3 stimuliert. Damit schafft es die Voraussetzung zur Steigerung der intestinalen Kalziumresorption.

Am Knochen werden durch das PTH die Osteoklasten aktiviert, sodass vermehrt Kalzium und Phosphat (nach einer Latenzzeit von ca. 60 min) freigesetzt werden. Außerdem wird vermehrt Hydroxyprolin über eine Aktivierung von Kollagenasen und lysosomalen Hydrolasen freigesetzt. Das Hydroxyprolin wird darauf vermehrt über den Urin ausgeschieden und kann als diagnostischer Parameter für PTH-Aktivität genutzt werden.

PTH ist ein Polypeptidhormon aus 84 Aminosäuren. Für die biologischen Effekte des Hormons sind die Sequenzen der ersten 27 N-terminalen Aminosäuren notwendig.

Der proteolytische Abbau findet in den Epithelkörperchen selbst, in der Leber und möglicherweise auch in der Niere statt. Dabei kommt es zur Spaltung im ersten Drittel. Das dabei entstehende Bruchstück aus den Aminosäuren 1-33 besitzt noch die volle biologische Aktivität, das Bruchstück 34-84 ist dagegen inaktiv. Das N-terminale Bruchstück 1-33 wird offensichtlich schneller weiter abgebaut als das C-terminale Fragment. Jedenfalls geben die Epithelkörperchen größere Mengen dieses Fragments ans Blut ab als intaktes PTH (iPTH) und Fragment 1-33. Im Blut findet sich ein Gemisch aus iPTH sowie unterschiedlich biologisch aktiven Bruchstücken.

Die Halbwertszeit von PTH ist sehr kurz und beträgt nur ca. 2 – 4 Minuten. Diese kurze Halbwertszeit erlaubt die funktionelle Beurteilung des Resektionserfolges durch intraoperative PTH-Verlaufsbestimmung mittels moderner PTH-Assays, die nur kurze Untersuchungszeiten benötigen. Bei bestehender Niereninsuffizienz fallen vermehrt PTH-Fragmente an, dadurch kann sich die gemessene Halbwertszeit verlängern [88].

3.1.3.2 Vitamin D_3

Vitamin D_3 (Cholecalciferol) entsteht aus seinen Provitaminen Ergosterol bzw. 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D_3). 7-Dehydrocholesterin kann in der Leber aus Squalen synthetisiert werden. Deshalb sind die D-Vitamine keine Vitamine im eigentlichen Sinne und könnten auch den Hormonen zugeordnet werden. Die Provitamine lagern sich in der Haut ab und werden durch UV-Strahlung des Sonnenlichts in das Vitamin D_3 umgewandelt. Damit Vitamin D_3 in seine biologisch aktive Form umgewandelt wird, muss es noch zweimal hydroxyliert werden. Zuerst wird es in der Leber zu 25-Vitamin D_3 (25-Hydroxycholecalciferol) umgewandelt. Danach wird es durch die 1α-Hydroxylase in der Niere zu 1,25-Vitamin D_3 (1,25 Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol) hydroxyliert. Die Regulation der 1,25-Vitamin D_3-Produktion findet PTH abhängig durch die 1α-Hydroxylase

statt. Kalzium und Phosphat hemmen ihre Transkription, PTH hingegen fördert sie und führt so zu einer verstärkten Bildung von 1,25-Vitamin D_3.

1,25-Vitamin D_3 bewirkt eine Erhöhung des Serumkalziums und des Serumphosphats. Dies wird erreicht durch seine Wirkung auf den Darm, die Nieren und das Skelettsystem (Abb.1).

Am Darm bewirkt es eine vermehrte intestinale Kalziumresorption. Zusätzlich wird ebenfalls vermehrt Phosphat resorbiert.

Die Wirkung von 1,25-Vitamin D_3 führt an den Nieren zu einer gesteigerten Kalzium- und Phosphatrückresorption.

Auf den Knochenstoffwechsel wirkt 1,25-Vitamin D_3 über eine Aktivierung von Osteoblasten, die am Aufbau der Knochenmatrix und der Kalzifizierung beteiligt sind. Außerdem kommt es über einen weiteren nicht vollständig geklärten Mechanismus zur Aktivierung von Osteoklasten, sodass es zu einer gesteigerten Kalzium- und Phosphatmobilisation aus den Knochen kommt.

3.1.3.3 Calcitonin

Im Vergleich zu den anderen kalziumregulierenden Hormonen spielt das Calcitonin eine untergeordnete Rolle. Patienten, bei denen eine Thyreoidektomie durchgeführt wurde, fallen nicht durch eine Erhöhung der Kalziumwerte auf.

Das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildete Calcitonin scheint als Gegenspieler des PTHs besonders für die Feinregulation des Kalziumspiegels wichtig zu sein. Steigt die Plasmakalziumkonzentration über einen Sollwert, kommt es zur vermehrten Calcitoninfreisetzung. Calcitonin senkt den Spiegel an ionisiertem Kalzium im Serum durch seine Wirkung auf die Knochen, den Darm und die Niere. Am Konchengewebe wirkt Calcitonin als direkter Gegenspieler des PTHs, in dem es die Aktivität der Osteoklasten hemmt und somit die Kalziumfreisetzung.

(Physiologische Grundlagen nach: [48], [75], [72])

3.2 Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus (HPT)

3.2.1 Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Per Definition ist der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) eine primäre Erkrankung der Nebenschilddrüse, die zu einer autonom-vermehrten PTH-Bildung führt.

In Frage kommen folgende Ursachen (Häufigkeiten in % nach [20]):

- Solitäres Adenom (80 – 85%)
- Multiple Adenome (5%)
- Hyperplasie aller 4 Nebenschilddrüsen (10 – 15%)
- Nebenschilddrüsenkarzinom (< 1%)
- Multiple endokrine Neoplasie (MEN 1, MEN 2a)
    - MEN 1 (90 % Hyperplasie aller 4 Nebenschilddrüsen)
    - MEN 2a (30 % Hyperplasie aller 4 Nebenschilddrüsen)

Typischerweise ist neben einer PTH-Erhöhung eine Erhöhung des Serumkalziums zu messen, zusätzlich kann es zu einer Erniedrigung des Serumphosphates und zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase kommen. Im Urin wird vermehrt Kalzium und Phosphat ausgeschieden. Obwohl das PTH die tubuläre Kalziumrückresorption an der Niere steigert, kommt es infolge der erhöhten Kalziumresorption im Darm und dem entstehenden Überangebot an Kalzium zur vermehrten Kalziumausscheidung im Urin (= Überlaufphänomen).

3.2.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT)

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) liegt definitionsgemäß vor, wenn eine nicht parathyreogene Erkrankung zu einem Absinken des Serumkalziums führt und die so kontinuierlich stimulierten Nebenschilddrüsen sekundär mit einer Mehrsekretion von PTH reagieren. Es findet sich typischerweise ein erhöhtes PTH in Folge einer Hypokalzämie.

Es können zwei Formen des sHPT unterschieden werden:

1. Der renale sHPT bei dem Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz. In diesem Fall findet sich zusätzlich typischerweise eine Phosphat- und Kreatinin-Erhöhung.

2. Der sHPT bei normaler Nierenfunktion. Bei diesem können verschiedene Ursachen auslösend sein:
    - enterale Ursache: bei Vorliegen eines Malassimilationssyndroms kommt es zur verminderten Kalzium- und/oder Vitamin-D-Resorption.
    - ungenügende Zufuhr von Kalzium mit der Nahrung
    - ungenügende Zufuhr von Vitamin D mit der Nahrung
    - mangelnde Sonnenlichtexposition: durch zu wenig Sonnenlicht-exposition kann in der Haut die Ringöffnung von 7-Dehyro-cholesterin mittels UV-Licht zu Prävitamin D3 nicht stattfinden, sodass zu wenig Vitamin D3 produziert wird.

3.2.3 Tertiärer Hyperparathyreoidismus (tHPT)

Der tertiären Hyperparathyreoidismus (tHPT), der vor allem bei Dialysepatienten vorkommt, entwickelt sich aus einem ursprünglichen sHPT nach langer Krankheitsdauer. Die klassische Laborkonstellation (erhöhtes PTH und erhöhtes Kalzium) ist wie beim pHPT, das Phosphat ist bei Dialysepatienten allerdings erhöht.

Die gängige Lehrmeinung definiert den tHPT als Entwicklung einer autonomen PTH-Überproduktion nach langjähriger Stimulation der Nebenschilddrüse beim Bestehen eines sHPT [21]. Andere Autoren definieren dies als Missverhältnis zwischen PTH-Sekretion und Bedarf [36]. Insgesamt handelt es sich beim tHPT um eine Entkoppelung der PTH-Sekretion vom Blutkalziumspiegel.

Für den tHPT wird häufig der Begriff eines „fortgeschrittenen oder schweren sHPT“ benutzt. Dies ist verwirrend, weil der Begriff des sHPT durch ein anderes Krankheitsbild (siehe oben) besetzt ist, das keine Operationsindikation darstellt. Aus diesem Grund wird im Folgenden der häufig in den Arztberichten benutzte Begriff des „fortgeschrittenen oder schweren sHPT“ als tHPT bezeichnet.

3.3 Labordiagnostik des Hyperparathyreoidismus (HPT)

3.3.1 Labordiagnostik des primäreren Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Die Diagnose des pHPT ist bei einer Hyperkalzämie in Verbindung mit einem erhöhten iPTH im Serum zu stellen [21, 76].
Von einer Hyperkalzämie spricht man ab Kalziumwerten > 2,6mmol/l (= 5,2mval/l = 10,5mg/dl) bei normalem Gesamteiweiß. Konnte eine Erhöhung des Serumkalziums bei gleichzeitig erhöhtem iPTH in den durchgeführten Messungen an mindestens drei verschiedenen Tagen gesichert werden, spricht dies mit über 95%-iger Wahrscheinlichkeit für einen pHPT [36].

Differentialdiagnostisch kommt bei dieser Konstellation (Hyperkalzämie mit erhöhtem PTH) eine nicht operationsbedürftige familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie (FHH) in Frage. Bei ca. 1% der Patienten mit Hyperkalzämie und erhöhtem PTH ist die Ursache eine FHH [36]. Weiterführend ist hier zunächst die Bestimmung der Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin [21]. Durch eine inaktivierende Mutation des Kalzium-Sensing-Rezeptors in der Nebenschilddrüse und der Niere kommt es zur typischen relativen Hypokalziurie bei Hyperkalzämie und zu einem erhöhten PTH. Beim Verdacht auf eine FHH sollte eine molekulargenetische Untersuchung des kalziumsensitiven Rezeptors erfolgen.

In seltenen Fällen kann ein normokalzämischer pHPT vorliegen. Dies ist der Fall, wenn gleichzeitig ein Vitamin D-Mangel oder eine Niereninsuffizienz besteht. Bei Normokalzämie mit erhöhtem PTH ist sowohl ein pHPT als auch ein sHPT möglich. Befindet sich das Kalzium im unteren Normbereich, ist eher von einem sHPT auszugehen, ist das Kalzium im oberen Normbereich, ist eher von einem pHPT auszugehen.
Zur eindeutigen Unterscheidung zwischen einem pHPT und einem sHPT ist es sinnvoll, einen Kalziumbelastungstest durchzuführen: Hierfür muss zuerst der nüchtern Kalzium- und PTH-Wert bestimmt werden. Anschließend folgt die orale Verabreichung des Kalziums (3g). Nach einer und nach zwei Stunden wird erneut der Kalzium- und PTH-Wert bestimmt.

Es ist zu erwarten, dass der Kalziumwert steigt. Das Verhalten des PTHs ist nun entscheidend zur Diagnosestellung. Fällt das PTH, handelt es sich sehr wahrscheinlich um einen sHPT, bleibt das PTH aber weiterhin auf einem erhöhten Niveau, handelt es sich am ehesten um einen pHPT.

Routinemäßig wird bei der Messung des Serumkalziums meist das Gesamtkalzium bestimmt. Dies ist in der diagnostischen Aussage dem ionisierten Kalzium gleichwertig, sofern keine Abweichung des Serumeiweißgehalts vorliegt. Bei Abweichungen des Gesamteiweißgehaltes muss jedoch eine Korrektur auf normale Eiweißwerte erfolgen (per Formel oder Nomogramm). Als Faustregel gilt: Ein Abfall des Albumins um 1g/dl bewirkt eine Erniedrigung des Gesamtkalziums um ca. 0,25mmol/l.
Das ionisierte (freie) Kalzium wird durch pH-Änderungen im Blut beeinflusst. Eine Verschiebung des pH von 0,1 bewirkt eine gegensinnige Kalziumveränderung von 0,05mmol/l. Eine Alkalose führt zu einer erniedrigten freien Kalziumionenkonzentration, eine Azidose hingegen erhöht die freie Kalziumionenkonzentration.

Die Bestimmung des Serumphosphats, welches beim pHPT typischerweise erniedrigt ist, kann zur Unterstützung der Diagnose hinzugezogen werden, ist aber aufgrund seiner Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr, dem Patientenalter und seines Tag-Nacht-Rhythmus unzuverlässig zur Diagnosestellung.

3.3.2 Labordiagnostik des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT)

Per Definition ist das erhöhte PTH regulativ durch ein vermindertes Kalzium erhöht. Dementsprechend findet sich eine Laborkonstellation mit einem erniedrigtem Kalzium und einem erhöhtem PTH.
Des Weiteren muss nach der Ursache des sHPT gesucht werden. Hierfür kann u.a. die Bestimmung des Vitamin D sowie des Kreatinins hilfreich sein.

3.3.3 Labordiagnostik des tertiären Hyperparathyreoidismus (tHPT)

Die Laborkonstellation des tHPT entspricht der des pHPT. Das PTH ist immer erhöht, ebenso das Kalzium, solange nicht gegen ein niederes Kalzium dialysiert wird.

4 Patienten, Material und Methoden

4.1 Patienten

4.1.1 Datenerhebung der Patienten

In der nuklearmedizinischen Abteilung am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) wurden im Zeitraum von 10 Jahren (2002 – 2012) die Anmeldungen zur Nebenschilddrüsenszintigrafie dokumentiert (Name und Geburtsdatum des Patienten, Patienten-ID, Datum der Szintigrafie). Insgesamt waren 351 Patienten zur Nebenschilddrüsenszintigrafie angemeldet. Anhand dieser Liste wurden die entsprechenden Akten im Archiv gesichtet. Bei 9 Patienten wurde keine nuklearmedizinische Akte im Archiv gefunden. Bei 342 Patienten wurde die nuklearmedizinische Akte mit den entsprechenden Nebenschilddrüsenszintigrafiebildern, soweit vorhanden, ausgewertet.

In dem betrachteten Zeitraum wurden bei 342 Patienten 373 Nebenschilddrüsenszintigrafien durchgeführt. Bei 318 Patienten hatte eine und bei 24 Patienten hatten mehrere Nebenschilddrüsenszintigrafie/n stattgefunden (in 19 Fällen 2, in 3 Fällen 3, in 2 Fällen 4 Nebenschilddrüsenszintigrafien). Bei 2 Patienten, bei denen eine Nebenschilddrüsenszintigrafie angefertigt wurde, war kein Bildmaterial in der Akte, sodass insgesamt 371 Nebenschilddrüsenszintigrafien ausgewertet werden konnten. Neben den Bildern der planaren Szintigrafieaufnahmen waren bei 253 Szintigrafien ebenfalls Bilder der SPECT-Technik vorhanden. Zusätzlich wurden die Sonografiebefunde aus den nuklearmedizinischen und chirurgischen Akten erhoben. Die Szintigrafiebilder dieser Untersuchungen und die erhobenen Sonografiebefunde bilden die Datenbasis der vorliegenden Arbeit.

Um die chirurgischen Verläufe nachvollziehen zu können, wurde anhand der Patientendaten (Name und Geburtsdatum) nach allen 351 Patienten, die zur Nebenschilddrüsenszintigrafie angemeldet waren, im elektrischen Patientendatenverarbeitungssystem (Medico) gesucht. Konnte der Patient gefunden werden, wurde das elektronische Patientenarchiv (Pegasos 6.0) nach einem Eintrag (Patientennummer) der allgemeinchirurgischen Klinik überprüft. Anhand dieser Nummer und anhand des Aufnahmejahres lassen sich die Patientenakten

bis zum Jahr 2008 im chirurgischen Archiv auffinden. Bei einer Aufnahme in die allgemeinchirurgische Klinik im Jahr 2008 oder später erfolgt die Einsicht der chirurgischen Akten direkt über das elektronische Patientenarchiv.

Von den 351 Patienten waren 349 Patienten im elektrischen Patientendaten-verarbeitungssystem (Medico) auffindbar, bei 2 Patienten konnte kein Eintrag gefunden werden.

Von dem betrachteten Patientengut fanden bei 249 Patienten, bei denen präoperativ eine Nebenschilddrüsenszintigrafie erfolgte, eine oder mehrere Operation/en zur Resektion von einer oder mehreren Nebenschilddrüse/n im UKD statt.

Bei den restlichen 100 Patienten war nach Durchführung der Nebenschilddrüsen-szintigrafien keine Operation an den Nebenschilddrüsen im UKD nachzuverfolgen: Bei 64 Patienten war im elektronischen Patientenarchiv kein Eintrag vermerkt, es kam also zu keiner Aufnahme in die allgemeinchirurgischen Klinik. Bei 36 Patienten war zwar ein Eintrag vermerkt, jedoch konnte nach der Durchführung der Szintigrafie keine Operation nachverfolgt werden: Bei 31 Patienten erfolgte die stationäre Aufnahme aufgrund anderer allgemeinchirurgischer Erkrankungen, bei 2 Patienten waren die Akten nicht im chirurgischen Archiv hinterlegt, 1 Patient wurde vor seiner Nebenschilddrüsenoperation aufgrund akuter Flanken-schmerzen und Hämaturie in die Urologie verlegt, 1 Patient lehnte die Nebenschilddrüsenoperation ab, bei 1 Patient fand die erhobene Nebenschild-drüsenszintigrafie postoperativ statt, ohne dass sich eine weiter Operation anschloss. Unter den 100 Patienten waren auch die 9 Patienten, die trotz Anmeldung nicht zur Szintigrafie kamen.

Bei der Betrachtung der Nebenschilddrüsenszintigrafiebilder der Patienten, bei denen sich kein operativer Verlauf nachverfolgen ließ, war in 23 Fällen in allen Szintigrafie-Techniken kein Hinweis auf ein vergrößertes Epithelkörperchen auszumachen. Hier ist es denkbar, dass zum Ausschluss eines Nebenschilddrüsen-adenoms bei einer unklaren Kalzium- oder PTH-Erhöhung eine Szintigrafie erfolgte und aufgrund des negativen Befundes keine Operation durchgeführt wurde. Bei Dialysepatienten ist eine konservative Therapie mit Cinacalcet (Mimpara) denkbar. Ebenso ist es möglich, dass vom Patienten keine Operation

gewünscht wurde oder die Operation in einem anderen operativen Zentrum stattfand.
Die Datenerhebung und -auswertung der nuklearmedizinischen und chirurgischen Patientenunterlagen wurden durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studiennummer: 4195). Für die Datenerhebung und -verarbeitung wurde Microsoft Excel für Mac 2011 verwendet.

4.1.2 Gruppierung der Patienten und Patientengut

Anhand der Diagnosen, die aus den chirurgischen Befunden entnommen werden konnten, wurden die 249 Patienten in Gruppen mit der entsprechenden Diagnose unterteilt. Die Gruppierung richtet sich nach der Art des HPT, sodass sich 2 Gruppen bilden lassen: Patienten mit pHPT (Gruppe 1) und Patienten mit fortgeschrittenem sHPT bzw. tHPT (Gruppe 2). Innerhalb dieser Gruppen wird nochmals unterteilt, je nachdem ob es sich beim operativen Eingriff um einen Ersteingriff handelte (Gruppe 1a / Gruppe 2a) oder ob der Patient bereits an den Nebenschilddrüsen voroperiert war (Gruppe 1b / Gruppe 2b).
Die Angabe des Patientenalters erfolgte in Bezug zu dem Zeitpunkt der präoperativ durchgeführten Nebenschilddrüsenszintigrafie. Falls mehrere Operationen stattfanden, wurde nur der Zeitpunkt der zuerst durchgeführten präoperativen Nebenschilddrüsenszintigrafie zur Altersbestimmung genutzt.

<u>Gruppe 1a:</u> Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD

Bei 214 Patienten erfolgte eine erstmalige Operation aufgrund eines pHPT. Bei diesen 214 Patienten handelte es sich in 210 Fällen um die Diagnosestellung eines pHPT, in 2 Fällen um einen pHPT im Rahmen einer MEN 1, in 1 Fall um einen pHPT bei einer MEN 2a und in 1 Fall wurde der Verdacht auf ein Nebenschilddrüsenkarzinom gestellt, vermutlich aufgrund eines schweren HPT, welches histologisch ein gutartig proliferiertes Epithelkörperchen ergab.
Postoperativ ist unter den 210 Patienten mit angenommenem pHPT in 1 Fall von einer FHH auszugehen.
206 Patienten wurden <u>einmal</u> operiert. Bei den übrigen 8 Patienten wurden <u>weitere</u> Operationen durchgeführt: Bei 7 Patienten wurde aufgrund eines

persistierenden pHPT erneut operiert (5 Patienten: eine weitere Operation, 2 Patienten: zwei weitere Operationen) und bei 1 Patienten wurde aufgrund der Persistenz des pHPT bei MEN 1 eine weitere Operation durchgeführt. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 224 Operationen durchgeführt. Der Abstand zwischen den einzelnen Operationen betrug zwischen 2 und 14 Monate (Mittelwert (MW): 4,6 Monate; Median: 3,5 Monate).

Das Patientengut mit pHPT und erstmaliger Operation (Alter: MW: 60,2 Jahre; Median: 64 Jahre; Jüngster: 15 Jahre; Ältester: 85 Jahre) setzt sich aus 159 Frauen (Alter: MW: 61,1 Jahre; Median: 65 Jahre; Jüngste: 15 Jahre; Älteste: 85) und 51 Männer (Alter: MW: 57,3 Jahre; Median: 62 Jahre; Jüngster: 20 Jahre; Ältester: 80 Jahre) zusammen. In dem Fall der Annahme einer FHH handelte es sich um eine 69-jährige Frau. Bei den Patienten mit pHPT bei MEN 1 handelte es sich um eine 50-jährige Frau und um einen 46-jährigen Mann, bei MEN 2a um einen 60-jährigen Mann.

Die präoperativen Nebenschilddrüsenszintigrafien erfolgten in der Mehrzahl der Fälle einen Tag vor der Operation. Der größte Abstand zwischen der Szintigrafie und der Operation betrug 8 Monate. In wenigen Fällen wurde die Szintigrafie am Tag der Operation durchgeführt. Betrachtet man den Abstand zwischen der Szintigrafie und der Operation in Monaten, ergibt sich folgende Konstellation: Operationen nach Durchführung einer Szintigrafie innerhalb des

1. Monats: 206 Operationen
2. Monats: 4 Operationen
3. Monats: 3 Operationen
4. Monats: 5 Operationen
5. Monats: 2 Operationen
7. - 8. Monats: 4 Operationen.

Der postoperative Aufenthalt belief sich in der Regel auf 3 Tage (MW: 3,1 Tage; Median: 3 Tage). Die frühsten Entlassungen fanden am 1. postoperativen Tag statt. In einem Fall verlängerte sich der postoperative Verlauf auf 18 Tage aufgrund einer postoperativen Nachblutung, die eine Revision erforderte.

<u>Gruppe 1b:</u> Patienten mit pHPT und auswärtigen Voroperationen

In 8 Fällen mit der Diagnose eines pHPT hatten zuvor Nebenschilddrüsenoperationen stattgefunden. Bei 2 Patienten wurde nach einer Operation in einer externen Klinik wegen einer Persistenz des pHPT in dem UKD erneut operiert (2 Frauen: Alter: 21 und 74 Jahre). Bei 3 Patienten wurde wegen eines Rezidivs des pHPT erneut operiert (3 Männer: Alter: 23, 52 und 61 Jahre). Bei 1 Patienten wurde wegen eines Rezidivs des pHPT erneut operiert und der Verdacht auf ein Nebenschilddrüsenkarzinom gestellt, welcher sich bestätigte (Frau: Alter: 50 Jahre). 2 Patienten wurden aufgrund eines Rezidivs des pHPT bei MEN 1 erneut operiert (2 Frauen: Alter: 48 und 67 Jahre). Die 8 Patienten wurden jeweils nur einmal wegen der Persistenz oder des Rezidivs operiert.

Auf die präoperativen Nebenschilddrüsenszintigrafien erfolgten die Operationen innerhalb des 1. Monats (7 Patienten) oder innerhalb des 2. Monats (1 Patient). Der postoperative Aufenthalt (MW: 9 Tage; Median: 4 Tage) dauerte bei 7 Patienten zwischen 2 und 7 Tagen, bei einem weiteren Patienten war die Operation mit einem abdominellen Eingriff kombiniert worden. Der postoperative Aufenthalt betrug bei diesem Patienten 44 Tage.

<u>Gruppe 2a:</u> Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff am UKD

In 14 Fällen erfolgte eine erstmalige Operation wegen der Diagnosestellung eines „fortgeschrittenen sHPT“ bzw. tHPT (siehe 3.2.3). Es wurde jeweils nur eine Operation durchgeführt. Bei den 14 Patienten (Alter: MW: 47,6 Jahre; Median: 49 Jahre; Jüngster: 20 Jahre; Ältester: 66 Jahre) handelte es sich um 10 Frauen (Alter: MW: 46,7 Jahre; Median: 50 Jahre; Jüngste: 20 Jahre; Älteste: 66 Jahre) und um 4 Männer (Alter: MW: 50 Jahre; Median: 48,5 Jahre; Jüngster: 38 Jahre; Ältester: 65 Jahre).

Nach Durchführung der präoperativen Nebenschilddrüsenszintigrafien erfolgten Operationen innerhalb des

1. Monats:	6 Operationen
2. Monats:	2 Operationen
3. Monats:	3 Operationen
4. Monats:	1 Operationen
7. - 9. Monats:	2 Operationen.

Der postoperative Aufenthalt lag zwischen 2 und 5 Tagen (MW: 3,29 Tage; Median 3 Tage).

Gruppe 2b: Patienten mit tHPT und auswärtigen Voroperationen

In 13 Fällen wurde die Diagnose eines Rezidivs bei tHPT gestellt, die zur erneuten Operation führte. Im betrachteten Zeitraum wurde bei 9 Patienten einmal erneut operiert und bei den übrigen 4 Patienten wurden aufgrund einer weiteren Persistenz / eines erneuten Rezidivs des HPT weitere Operationen durchgeführt (3 Patienten: eine weitere Operation, 1 Patient: zwei weitere Operationen). Insgesamt wurden in dieser Gruppe 18 Operationen durchgeführt. Der Abstand zwischen den einzelnen Operationen betrug zwischen 3 und 46 Monate (MW: 15,4 Monate; Median: 4 Monate).

Diese Gruppierung (Alter: MW: 50,5 Jahre; Median: 50 Jahre; Jüngster: 24 Jahre Ältester: 68 Jahre) setzt sich aus 5 Frauen (Alter: MW: 50,2 Jahre; Median: 50 Jahre; Jüngster: 44 Jahre; Ältester: 59 Jahre) und aus 8 Männern (Alter: MW: 50,8 Jahre; Median: 54,5 Jahre; Jüngster: 24 Jahre; Ältester: 68 Jahre) zusammen.

Nach Durchführung der präoperativen Nebenschilddrüsenszintigrafien erfolgten Operationen innerhalb des

1. Monats: 11 Operationen
2. Monats: 3 Operationen
3. Monats: 1 Operationen
4. Monats: 1 Operationen
5. Monats: 2 Operationen.

Die postoperative stationäre Entlassung fand frühestens am Tag der Operation und spätestens nach 11 Tagen (MW: 2,83 Tage; Median: 2 Tage) statt.

4.2 Durchführung der Nebenschilddrüsenszintigrafien

Den Patienten wurde ein intravenöser Zugang gelegt, über den sie zuerst 100 MBq ^{99m}Tc-Pertechnetat injiziert bekamen. Nach 15 Min. wurde eine 10-minütige planare Aufnahme des Halses mit einer Gammakamera PRISM 200 XP (Picker/Philips) unter Verwendung eines hochauflösenden Kollimators angefertigt. Direkt im Anschluss erhielten die Patienten in unveränderter Position über den noch liegenden Zugang 700 MBq ^{99m}Tc-Sestamibi. Nach etwa 1 Minute wurde eine erneute 10-minütige planare Aufnahme angefertigt. Zur beschleunigten Elimination des Pertechnetats aus der Schilddrüse erhielten die Patienten dann 30 Tropfen Irenat. Zwei Stunden nach Injektion von ^{99m}Tc-Sestamibi wurde eine weitere 10-minütige planare Aufnahme angefertigt.

Das Pertechnetatbild wurde nach einer in der Regel notwendigen Skalierung von dem Sestamibibild abgezogen, sodass ein Bild der restlichen Sestamibi-Verteilung entstand. Das so berechnete Subtraktionsbild wurde nach Bedarf geglättet und auf das Maximum im Bereich des Schilddrüsenlagers ausgesteuert.

Die Aufnahmen in SPECT-Technik erfolgten ebenfalls mit der Gammakamera PRISM 200 XP (Picker/Philips), in der Regel 1½ Stunden bis max. 2¼ Stunden nach Injektion von ^{99m}Tc-Sestamibi.

4.3 Prinzip der Auswertung der Nebenschilddrüsenszintigrafien

4.3.1 Allgemeines Vorgehen

Die präoperative Lokalisationsdiagnostik von hypersezernierendem Nebenschilddrüsengewebe (Adenom oder Hyperplasie) beim Bestehen eines pHPT oder tHPT wurde mit Hilfe der planaren ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie durchgeführt. Bei jeder Untersuchung wurden zwei verschiedene Techniken gemeinsam angewendet, die Subtraktionstechnik (Doppelnuklidtechnik) und die 2–Phasen-Technik (Doppelphasentechnik) (Abb. 2).

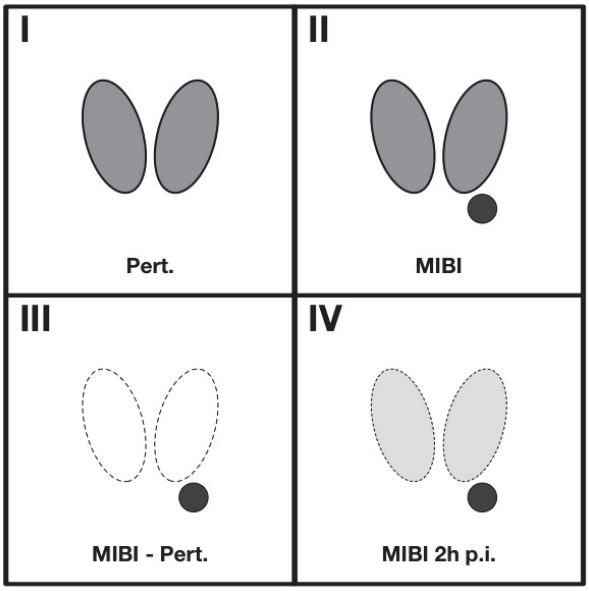


Abb. 2: Planare ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie: Subtraktionstechnik und 2-Phasen-Technik

Subtraktionstechnik: Das ^{99m}Tc-Pertechnetat reichert sich (neben Magenschleimhaut und Speicheldrüsen) nur im Schilddrüsengewebe an, also nicht im Nebenschilddrüsengewebe. ^{99m}Tc-Sestamibi hingegen reichert sich u. a. sowohl im Schilddrüsengewebe als auch im hyperplastischen Nebenschilddrüsengewebe an, sodass in der Subtraktion von ^{99m}Tc-Sestamibi-Frühbild (Abb. 2: II) minus ^{99m}Tc-Pertechnetat-Bild (Abb. 2: I) das Subtraktionsbild (Abb. 2: III) entsteht, auf dem sich nur noch das hyperplastische Nebenschilddrüsengewebe darstellt [61, 89].

2–Phasen-Technik: Im ^{99m}Tc-Sestamibi-Frühbild (Abb. 2: II) kommt es zur Darstellung von Schilddrüsengewebe und hyperplastischem Nebenschilddrüsengewebe. In der Aufnahme nach 2 Stunden (^{99m}Tc-Sestamibi-2h p.i.-Bild (Abb. 2:

IV)) zeigt sich im Regelfall im Schilddrüsengewebe ein stärkerer *wash-out* als im hyperplastischen Nebenschilddrüsengewebe, sodass dieses zur deutlicheren Darstellung kommt [84].

Auf die Frage hin, welche der Techniken (Subtraktionstechnik oder 2–Phasen–Technik) die bessere Vorhersagekraft hat, wurden die Nebenschilddrüsenszintigrafien getrennt nach der jeweiligen Technik und den damit zur Verfügung stehenden Bilder erneut beurteilt, ohne die Kenntnis zu besitzen wie sie im Vorfeld bewertet wurden. Die Auswertung erfolgte ohne Kenntnis von möglichen Voroperationen, ohne Kenntnis anderer diagnostischer Maßnahmen oder den Operationsergebnissen.

In einem ersten Schritt wurden nur die Szintigrafiebilder beurteilt, die in der Subtraktionstechnik zur Verfügung standen (Abb. 3).

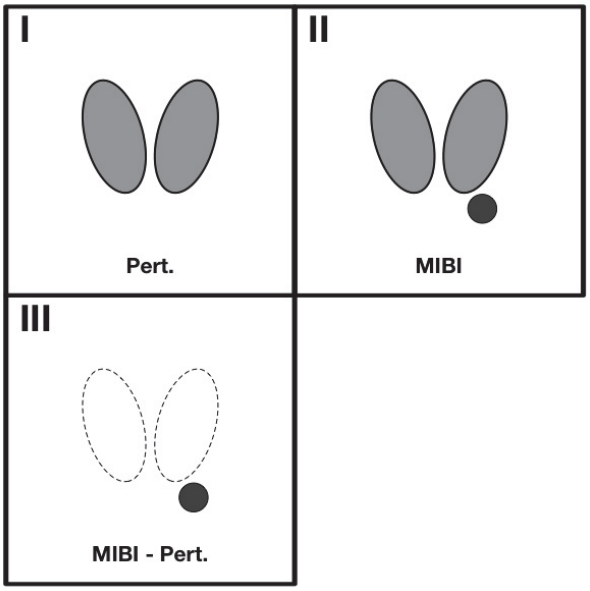


Abb. 3: Subtraktionstechnik: I. ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebild, II. ^{99m} Tc-Sestamibi-Szintigrafie-Frühbild, III. Subtraktionsbild

Zu einem späteren Zeitpunkt wurden ohne Berücksichtigung der Subtraktionstechnik und deren Bewertung nur die Szintigrafiebilder beurteilt, die in der 2-Phasen-Technik zur Verfügung standen (Abb. 4).

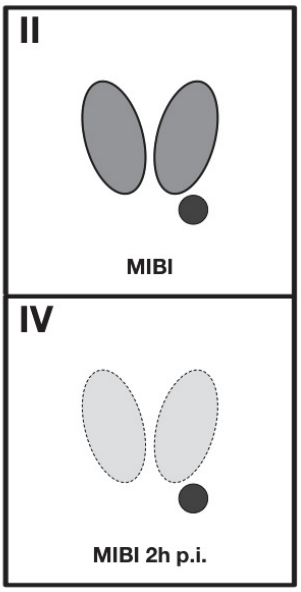


Abb. 4: 2-Phasen-Technik: II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie-Frühbild, IV. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie 2h p.i.-Bild

Zur Auswertung der Szintigrafien auf Vorliegen von Nebenschilddrüsenadenomen bzw. Hyperplasien wurden 3 Kategorien eingeführt:

1) deutlicher Befund
2) hinweisender Befund
3) kein Befund

4.3.2 Auswertung der Subtraktionstechnik

In den ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebildern wurde der Stoffwechsel der Schilddrüse bewertet (Abb. 5).

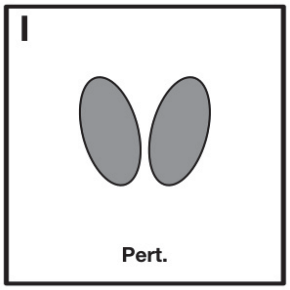


Abb. 5: ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebild

In den ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie-Frühbildern (Abb. 6) wurde die Anreicherung des ^{99m}Tc-Sestamibis visuell mit der Anreicherung des ^{99m}Tc-Pertechnetats (Abb. 5) verglichen (ohne Kenntnis des Subtraktionsbildes).

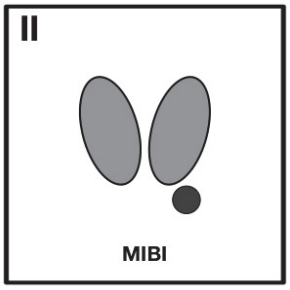


Abb. 6: ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie-Frühbild

In dem Subtraktionsbild (Abb. 7) wurde überprüft, ob der zuvor visuell festgestellte Befund mit der Technik der Subtraktion ebenfalls zur Darstellung kommt oder ob es möglicherweise Abweichungen gibt.
Unter Berücksichtigung aller drei Bilder wurden die Befunde erhoben.

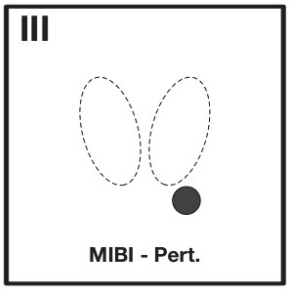


Abb. 7: Subtraktionsbild

Im Folgenden wird die Auswertung der Subtraktionstechnik mit der Erhebung der verschiedenen Befunde (deutlich, hinweisend, kein) bei unterschiedlicher Anreicherung von ^{99m}Tc-Pertechnetat (homogen, uni- bzw. multifokal erhöht, fokal erniedrigt, keine) erläutert.

Homogene Anreicherung von ^{99m}Tc-Pertechnetat in der Schilddrüse:

Als deutlicher Befund wurden ^{99m}Tc-Sestamibi-Anreicherungen gewertet, die fokal extrathyreoidal lagen oder eine fokal deutlich vermehrte Anreicherung in Projektion auf die Schilddrüse aufwiesen (Abb. 8).

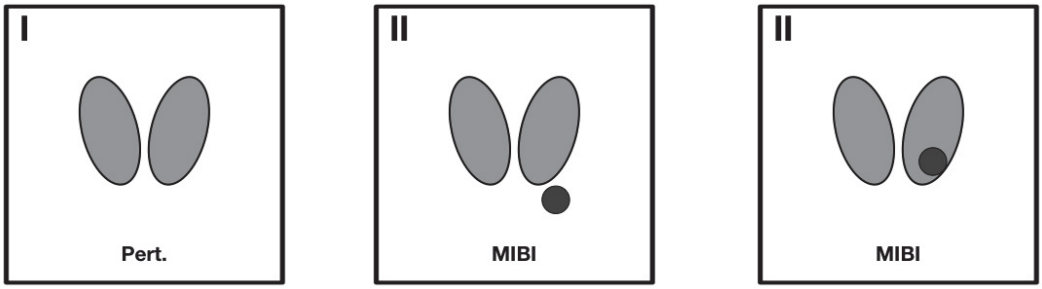


Abb. 8: homogene Anreicherung im I. ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebild und deutlicher Befund im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild (extrathyreoidale Anreicherung (mittlere Skizze) oder intrathyreoidal fokal deutliche Mehranreicherung (rechte Skizze))

Unter der Kategorie hinweisender Befund wurden die Befunde gewertet, bei denen sich nur dezente Hinweise in Projektion auf die Schilddrüse zeigten (Abb. 9).

Abb. 9: homogene Anreicherung im I. ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebild und hinweisender Befund im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild (intrathyreoidal fokal dezente Mehranreicherung)

Von keinem Befund wurde ausgegangen, wenn sich keine zusätzliche extrathyreoidale oder vermehrte Anreicherung in Projektion auf die Schilddrüse erkennen ließ (Abb. 10).

Abb. 10: homogene Anreicherung im I. ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebild und kein Befund im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild (ohne fokale Mehranreicherung)

Uni- bzw. multifokale Areale erhöhter ^{99m}Tc-Pertechnetat-Anreicherungen in der Schilddrüse:

Als deutlicher Befund wurden ^{99m}Tc-Setamibi-Anreicherungen gewertet, die fokal extrathyreoidal lagen oder im Vergleich eine fokal deutlich vermehrte Anreicherung in Projektion auf die Schilddrüse aufwiesen (Abb. 11).

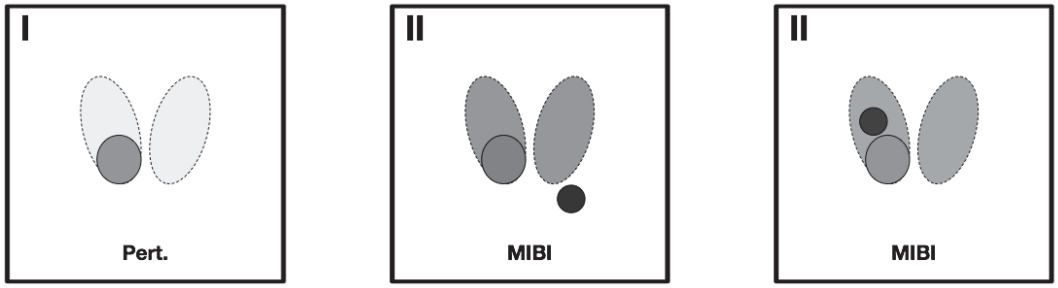


Abb. 11: fokale Anreicherung im I. ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebild und deutlicher Befund im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild (extrathyreoidale Anreicherung (mittlere Skizze) oder intrathyreoidal fokal deutliche Mehranreicherung (rechte Skizze))

Unter hinweisender Befund wurden fokal dezent vermehrte ^{99m}Tc-Sestamibi-Anreicherungen gewertet, bei denen nicht klar zu unterscheiden war, ob es sich um zuvor nicht dargestelltes Schilddrüsengewebe oder um ein Nebenschilddrüsenadenom handelt (Abb. 12).

Abb. 12: fokale Anreicherung im I. ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebild und hinweisender Befund im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild (intrathyreoidal dezente Mehranreicherung)

Von keinem Befund wurde ausgegangen, wenn sich keine zusätzliche extrathyreoidale oder fokal vermehrte Anreicherung in Projektion auf die Schilddrüse erkennen ließ (Abb. 13).

Abb. 13: fokale Anreicherung im I. ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebild und kein Befund im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild (ohne fokale Mehranreicherung)

Areale erniedrigter ^{99m}Tc-Pertechnetat Anreicherung in der Schilddrüse:

Bei Arealen erniedrigter ^{99m}Tc-Pertechnetat Anreicherung (kalte Knoten) spricht eine vermehrte ^{99m}Tc-Sestamibi-Anreicherung an dieser Stelle für eine Schilddrüsenneoplasie und ist nicht im Sinne eines Nebenschilddrüsenadenoms zu deuten. Bei allen anderen vermehrten ^{99m}Tc-Sestamibi-Anreicherungen gilt oben aufgeführtes Vorgehen.

Keine Anreicherung von ^{99m}Tc-Pertechnetat in der Schilddrüse

Kommt es zu keiner Anreicherung von ^{99m}Tc-Pertechnetat in der Schilddrüse ist die Subtraktionstechnik nicht verwertbar. Es lässt sich nur das ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie-Frühbild ohne die nötige Vergleichsgrundlage, der ^{99m}Tc-Pertechnetat Anreicherung in der Schilddrüse, bewerten. Das Subtraktionsbild entspricht dem ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie-Frühbild.

4.3.3 Auswertung der 2-Phasen-Technik

Die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie 2h p.i.–Bilder wurden nur mit den ^{99m}Tc-Sestamibi Frühbildern verglichen und dementsprechend bewertet (ohne Berücksichtigung der ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafiebildern und ohne Berücksichtigung der Subtraktionsbilder).

Im nächsten Abschnitt wird die Auswertung der 2-Phasen-Technik mit der Erhebung der verschiedenen Befunde (deutlich, hinweisend, kein) erläutert:

Als deutlicher Befund wurden Areale gewertet, die sich im ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie 2h p.i.–Bild durch fokal extrathyreoidal vermehrte Retention dar-

stellen (Abb. 14) oder sich durch fokal deutlich vermehrte Retention in Projektion auf die Schilddrüse vom restlichen Schilddrüsengewebe abheben (Abb. 15).

Abb. 14: Anreicherung in Schilddrüse und fokal extrathyreoidalem Areal im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild und deutlicher Befund im IV. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie 2h p.i.-Bild (fokal extrathyreoidal vermehrte Retention)

Abb. 15: Anreicherung in Schilddrüse und fokal intrathyreoidalem Areal im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild und deutlicher Befund im IV. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie 2h p.i.-Bild (fokal intrathyreoidal deutlich vermehrte Retention)

Unter hinweisender Befund wurden dezent fokal vermehrte Retentionen gefasst, die sich nur geringfügig von der Retention im restlichen Schilddrüsengewebe abgrenzen lassen (Abb. 16). Auch auffällige an die Schilddrüse angrenzende Areale, die im Vergleich zum restlichen Schilddrüsengewebe keine wesentlich vermehrte Retention zeigen, aber nicht sicher als Teil der Schilddrüse zugeordnet werden können, wurden als hinweisender Befund gewertet (Abb. 17).

Abb. 16: Anreicherung in Schilddrüse und fokal intrathyreoidalem Areal im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild und hinweisender Befund im IV. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie 2h p.i.-Bild (fokal intrathyreoidal dezent vermehrte Retention)

Abb. 17: Anreicherung in Schilddrüse und fraglich angrenzendem Areal im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild und hinweisender Befund im IV. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie 2h p.i.-Bild (auffälliges Areal ohne wesentlich vermehrte Retention)

Von keinem Befund wurde ausgegangen, wenn sich keine zusätzlich extrathyreoidale oder vermehrte Retention erkennen ließ (Abb. 18).

Abb. 18: Anreicherung in Schilddrüse im II. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrapie-Frühbild und kein Befund im IV. ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie 2h p.i.-Bild (ohne vermehrte Retention)

4.3.4 Auswertung der SPECT-Technik

In der SPECT-Technik, falls durchgeführt, wurden die Bilder auf das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenadenoms separat durchgesehen. Als nebenschilddrüsenadenomtypisch wurden fokale Anreicherungen dorsal der Schilddrüse oder ektop gelegene Befunde (z.B. retrotracheal oder intrathorakal) angesehen. Die Befunde (deutlich, hinweisend, kein) wurden entsprechend dem bei der 2-Phasen-Technik beschriebenen Vorgehen anhand des Retentionsverhaltens im Vergleich zur Schilddrüse und der Abgrenzbarkeit zur Schilddrüse gewertet und kategorisiert. Die Ergebnisse wurden mit denen der planaren ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie verglichen.

4.4 Erhebung der Sonografiebefunde

Aus den nuklearmedizinischen und chirurgischen Akten wurden die von verschiedenen Ärzten erhobenen Sonografiebefunde und das Datum der Untersuchung erfasst. Ausgewertet wurden die Befunde, die zeitlich am nächsten zum Operationsdatum lagen. Anhand der vorbeschriebenen Befunde konnte die bei den Szintigrafie-Techniken beschriebene Kategorisierung (deutlich, hinweisend, kein) nicht erfolgen. Es wurden die beschriebenen Lokalisationen und die Anzahl der Nebenschilddrüsenadenom- bzw. der Hyperplasie-verdächtigen Läsionen dokumentiert.

Als nebenschilddrüsenadenomtypisch gilt im Sonografie-Bild ein echoarmer Knoten mit echoreichem Randsaum in typischer Lage (dorsal der Schilddrüse). Des Weiteren wurde die sonografische Beurteilung der Schilddrüse (Volumen, Pathologien) erhoben.

4.5 Auswertung der chirurgischen Daten

4.5.1 Erhebung der Operationsergebnisse

Aus den chirurgischen Akten wurde das Datum des operativen Eingriffes, die Diagnose, die zum Eingriff führte, sowie das Datum der stationären Entlassung dokumentiert. Anhand des Operationsberichtes wurde die Lokalisation des Nebenschilddrüsenadenoms oder der Hyperplasien festgehalten, die als Referenz für die diagnostischen Untersuchungen (Szintigrafien und Sonografie) gilt, sodass überprüft wurde, inwieweit die verschiedenen diagnostischen Methoden die richtige Vorhersage treffen konnten.

4.5.2 Vorgehen und Problematik bei der Auswertung – Unterschiedliche Bestimmung der Epithelkörperchen als kranial oder kaudal

Bei der Auswertung der Nebenschilddrüsenszintigrafien wird deren Vorhersage der Lokalisation (Angabe der Seite (rechts oder links) und Angabe der Höhe (kranial oder kaudal)) eines vergrößerten oder mehrerer vergrößerter Epithelkörperchen durch die intraoperativ festgestellte Lage überprüft. Während die Angabe der Seite szintigrafisch und operativ immer eindeutig ist, ergibt sich bei

der Überprüfung der Höhe folgende Problematik: In der Beurteilung der Nebenschilddrüsenszintigrafiebilder erfolgt die Lokalisationsangabe (kranial oder kaudal) der Epithelkörperchen anhand ihrer Lagebeziehung zur Schilddrüse. Operativ wird die Bezeichnung der Epithelkörperchen (oberes oder unteres) anhand der anatomischen Verhältnisse festgestellt. Entscheidend für die anatomische Zuordnung als oberes oder unteres Epithelkörperchen ist ihre räumliche Beziehung zur Kreuzungsstelle von Arteria thyreoidea inferior mit dem Nervus laryngeus recurrens. Das obere Epithelkörperchen liegt kraniodorsal und das untere in der Regel kaudoventral dieser Kreuzungsstelle, typischerweise am oberen oder unteren Pol der Schilddrüse. Da die Nebenschilddrüsen während ihrer Entwicklung in der Embryonalperiode eine Wanderung durchlaufen, die nicht immer gleich ablaufen muss, ergibt sich eine hohe Variabilität der anatomischen Lage. Es ist sogar möglich, dass ein anatomisch „oberes" Epithelkörperchen kaudal des anatomisch „unteren" Epithelkörperchens zu finden ist [77], weil die kaudalen Epithelkörperchen bei der embryologischen Wanderung oberhalb der kranialen Epithelkörperchen zu liegen kommen können. Die Lage der Nebenschilddrüsen ist in Abb. 19 dargestellt (übernommen von [62], nach Akerström et al. (1984) [2]).

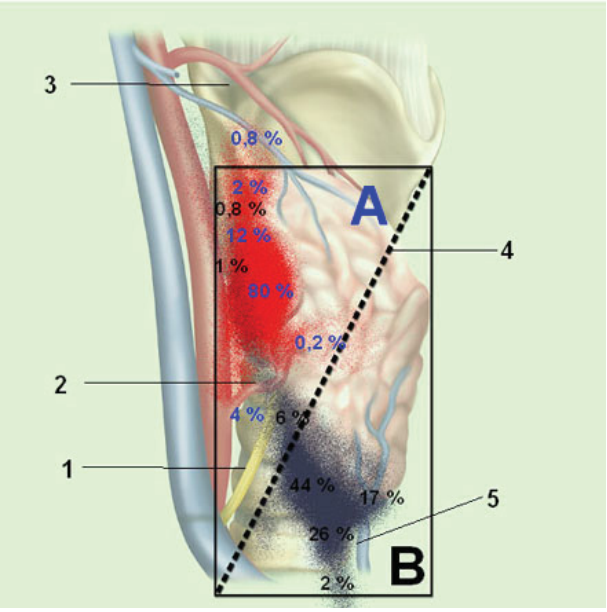


Abb. 19: Lage der Nebenschilddrüsen: A: Verteilung der oberen Nebenschilddrüsen, **B:** Verteilung der unteren Nebenschilddrüsen. Die Zahlen geben die prozentuale Verteilung der Nebenschilddrüsen entsprechend der Lokalisation an (**1:** N. recurrens, **2:** A. thyreoidea inferior, **3:** A. thyreoidea superior, **4:** Fortsetzungslinie des N. recurrens, **5:** V. thyreoidea ima).
Übernommen von [62], nach Akerström et al. (1984) [2]

Aufgrund dieser Problematik wurde folgende Vorgehensweise gewählt. Als erstes werden die szintigrafischen Befundkonstellationen (Befund in der Subtraktionstechnik und Befund in der 2-Phasen-Technik) betrachtet, die sowohl in ihrer Angabe der Seite (rechts oder links) als auch in der Angabe der Höhe (kranial oder kaudal) mit der operativ festgestellten Lage übereinstimmen. Als zweites werden die szintigrafischen Befundkonstellationen aufgeführt, die nur auf die korrekte Vorhersage der Seite überprüft werden konnten, da den Operationsbefunden nur die Seite des entfernten Epithelkörperchens zu entnehmen war. Als drittes werden die szintigrafischen Befundkonstellationen aufgelistet, bei denen die Seite korrekt vorhergesagt werden konnte, aber die Angabe der Höhe (kranial oder kaudal) des Epithelkörperchens nicht mit der operativ festgestellten Lage (anatomische Lage (oberes oder unteres Epithelkörperchen)) übereinstimmte. Bei einigen Nebenschilddrüsenszintigrafien konnte aufgrund der mittigen Lagebeziehung des Epithelkörperchens zur Schilddrüse keine Zuordnung der Höhe (kranial oder kaudal) festgelegt werden, daher wurden diese als zentral beschrieben. Auch diese szintigrafischen Befundkonstellationen werden hierbei aufgeführt.
In den unter drittens genannten Fällen folgte eine Reevaluation der Nebenschilddrüsenszintigrafien zur Überprüfung der Höhe. Es wurde erneut bewertet, ob sich der erhobene Befund mit der anatomischen Lagebeschreibung vereinbaren lässt oder ob weiterhin die vorgenommene kraniale bzw. kaudale szintigrafische Zuordnung aufrecht erhalten werden muss.
Als viertes werden die Befundkonstellationen aus erstens bis drittens zusammen aufgeführt. Hierrunter werden auch die Nebenschilddrüsenszintigrafiebefunde als zutreffend bewertet, bei denen in den Operationsbefunden nur die Seite des entfernten Epithelkörperchens angegeben war und diese korrekt vorhergesagt werden konnte. Des Weiteren werden auch die Nebenschilddüsenszintigrafiebefunde als zutreffend beurteilt, die sich in der Reevaluation mit der anatomischen Lagebeschreibung vereinbaren ließen. Aber auch die Befunde, die in der Reevaluation als weiterhin kaudal oder kranial liegend bewertet wurden und nicht mit der operativen Bestimmung als oberes oder unteres Epithelkörperchen übereinstimmen, werden als korrekte Befunde gewertet. Diese Entscheidung lässt sich durch das Vorkommen besonderer anatomischer Verhältnisse begründen. Auch operativ nur grenzwertig zu bestimmende Fälle sind vorstellbar.

In der Bewertung der Sonografiebefunde ergibt sich die selbe Problematik wie in der Bewertung der Szintigrafiebefunde, da auch hier die Lokalisationsangabe (kranial oder kaudal) der Epithelkörperchen anhand ihrer Lagebeziehung zur Schilddrüse beschrieben wird. Stimmte die sonografische Angabe der Seite, aber nicht die der Höhe mit der operativ festgestellten anatomischen Zuordnung des Epithelkörperchens überein, wurden diese Befunde als zutreffend gewertet.

4.5.3 Erhebung der histologischen Ergebnisse

Den histologischen Befunden wurde entnommen, ob es sich bei dem operativ entfernten Gewebe tatsächlich um ein proliferiertes Epithelkörperchen handelt. Es wurden die Größenangaben (Durchmesser) und Angaben über den histologischen Aufbau der Veränderung des Epithelkörperchens erfasst.

Der max. Durchmesser wurde erhoben und anhand der Angaben aller Durchmesser (d1, d2, d3) das Volumen nach folgender Formel berechnet (Annahme: Ellipsoid):

$$\frac{4}{3} * \pi * \frac{d1}{2} * \frac{d2}{2} * \frac{d3}{2} = \frac{1}{2} * \frac{\pi}{3} * d1 * d2 * d3 \approx \frac{1}{2} * d1 * d2 * d3 \qquad \text{NR: } \frac{\pi}{3} \approx 1$$

4.5.4 Überprüfung der Diagnose

Zur Überprüfung der Diagnose, der Operationsindikation und um zu ermitteln, welche Art von HPT tatsächlich vorlag, wurden aus den nuklearmedizinischen und chirurgischen Akten die folgenden, soweit vorhanden, relevanten präoperativen Laborwerte erhoben. Bei allen Laborwerten wurden der gemessene Wert mit Einheit, der Referenzbereich des jeweiligen Labors und das Datum der Bestimmung dokumentiert.

- **Kalziumwerte**: Es wurden die drei präoperativen Kalziumwerte, die am nächsten zum OP-Datum lagen, erfasst. Aufgrund unterschiedlicher Normwertangaben wurde die prozentuale Erhöhung in Bezug zum oberen Normwert berechnet und der MW der drei Werte erfasst.
- **PTH-Werte:** Analog zu den Kalziumwerten wurde das entsprechende Vorgehen mit den präoperativen PTH-Werten angewendet.

Für den Fall einer unklaren Diagnose wurden folgende weitere Werte erfasst: Kalzium im Urin**,** Kalzium im Urin/24h, Anorganisches Phosphat im Urin/24h, 25-Vitamin D, 1,25-Vitamin D, Kreatinin und Albumin.

4.5.5 Überprüfung des Operationserfolges

Zur Überprüfung des Operationserfolges wurden aus den chirurgischen Akten die relevanten postoperativen Laborwerte erhoben. Bei allen Laborwerten wurden der gemessene Wert mit Einheit, der Referenzbereich des jeweiligen Labors und das Datum der Bestimmung dokumentiert.

- **Kalziumwerte**: Es wurden die drei postoperativen Kalziumwerte, die am weitesten nach OP-Datum lagen, erfasst. Aufgrund unterschiedlicher Normwertangaben wurde die prozentuale Erhöhung in Bezug zum oberen Normwert berechnet und der MW der drei Werte erfasst.
- **PTH-Werte:** Analog zu den Kalziumwerten wurde das entsprechende Vorgehen mit den postoperativen PTH-Werten angewendet.

Die Überprüfung des postoperativen Verlaufs muss erfolgen, um sicher zu sein, dass operativ alle hyperplastischen Nebenschilddrüsen / Nebenschilddrüsen-adenome erkannt und entfernt wurden. Dies ist insbesondere beim minimal-invasiven-Vorgehen mit unilateraler Darstellung von Bedeutung, da hier im Gegensatz zur bilateralen Darstellung nicht alle 4 Nebenschilddrüsen vom Operateur beurteilt werden können. Nur so lassen sich die Operationsergebnisse als Grundlage für die Bewertungen der Szintigrafie-Techniken nutzen.
Von einem Operationserfolg wurde ausgegangen, wenn die postoperative Bestimmung einen PTH-Wert lieferte, der in oder unter dem Normbereich lag, oder der PTH-Wert intraoperativ (PTH-Schnelltest) in oder unter den Normbereich abgefallen war. Von einem wahrscheinlichen Operationserfolg wurde ausgegangen, wenn die intraoperative PTH-Messung (PTH-Schnelltest) suffizient abgefallen war, aber der PTH-Wert noch nicht im Normbereich lag und kein weiterer postoperativer PTH-Wert den vorliegenden Unterlagen zu entnehmen war. Ein suffizienter PTH-Abfall ist definiert als Abfall des PTH-Ausgangswertes um > 50% nach 10 Minuten nach Exstirpation des Adenoms [38, 39, 49]. Zusätzlich

zu den PTH-Werten wurden die Verläufe der postoperativen Kalziumwerte mitbetrachtet. Lagen keine postoperativen PTH-Werte vor, aber der Kalziumspiegel zeigte im Vergleich zur präoperativen Erhöhung einen Abfall oder lag im oder unter dem Normbereich, lässt sich ein Operationserfolg vermuten.

4.6 Mathematische Auswertung

4.6.1 Berechnung der diagnostischen Güte

Die Berechnung der Genauigkeit der Vorhersage über die Lokalisation des Nebenschilddrüsenadenoms bzw. der Epithelkörperchenhyperplasie erfolgt getrennt für die Subtraktionstechnik und die 2-Phasen-Technik, sodass sie miteinander verglichen werden können. Separat wird ebenfalls für die SPECT-Technik sowie für die Sonografie die diagnostische Güte ermittelt.
Ziel ist es, die Sensitivität, die Spezifität, den positiven prädiktiven Wert (PPV), den negativen prädiktiven Wert (NPV) und die diagnostische Genauigkeit für jede einzelne Szintigrafie-Technik und die Sonografie zu berechnen, sodass anhand dieser Ergebnisse ein Vergleich der diagnostischen Verfahren möglich ist.
Als Goldstandard für die korrekte szintigrafische bzw. sonografische Vorhersage der Lokalisation gelten der chirurgische Eingriff, die Histologie und der postoperative Verlauf. Anhand des chirurgischen Eingriffs wird die tatsächliche Lokalisation der veränderten Epithelkörperchen festgestellt und nach dem unter 4.5.2 beschriebenen Vorgehen beurteilt. Als zutreffend werden nur histologisch bestätigte eindeutig proliferierte bzw. hyperplastische Epithelkörperchen gewertet. Lässt sich im postoperativen Verlauf eine biochemische Heilung feststellen, ist davon auszugehen, dass operativ alle hyperplastischen Nebenschilddrüsen / Nebenschilddrüsenadenome erkannt und entfernt wurden.
Bei jedem Patienten wurde stets vom Vorhandensein von 4 Nebenschilddrüsen ausgegangen, sodass 4 minus die Anzahl an veränderten Epithelkörperchen der wahren Anzahl an normalen Epithelkörperchen entspricht.

Zur Beurteilung der Qualität der verschiedenen Szintigrafie-Techniken erfolgt die Berechnung der diagnostischen Güte anhand einer erweiterten Vierfeldertafel.

Hierfür wurden die Kategorien, eindeutiger Befund und hinweisender Befund, entsprechend dem Ergebnis als richtig positiver bzw. falsch positiver Befund zusammengefasst. Für die Sonografie erfolgt die Berechnung der diagnostischen Güte anhand einer klassischen Vierfeldertafel, da hier keine Kategorisierung der Befunde (deutlich, hinweisend) erfolgte. Unter der Berücksichtigung des post-operativen Verlaufs lassen sich folgende Definitionen aufstellen:

Richtig positiver Befund (RP): szintigrafisch / sonografisch positiver Befund, der sich operativ / histologisch bestätigte

Falsch positiver Befund (FP): szintigrafisch / sonografisch positiver Befund, der sich operativ / histologisch nicht bestätigte

Richtig negativer Befund (RN): szintigrafisch / sonografisch negativer Befund, der sich operativ bestätigte

Falsch negativer Befund (FN): szintigrafisch / sonografisch negativer Befund, der operativ/ histologisch widerlegt wurde

Der Grundaufbau der erweiterten Vierfeldertafel zur Berechnung der diagnostischen Güte für die Szintigrafie-Techniken ist in Tabelle (Tab.) 1 dargestellt.

Tabelle 1: Grundaufbau der erweiterten Vierfeldertafel für die Szintigrafie-Techniken

operative/ histologische Befunde / szintigrafische Befunde	positiv	negativ
positiv	**RP** (= eindeutig + hinweisend richtig positiver Befund)	**FP** (= eindeutig + hinweisend falsch positiver Befund)
negativ	**FN** (= falsch negativer Befund)	**RN** (= richtig negativer Befund)

Der Grundaufbau der klassischen Vierfeldertafel zur Berechnung der diagnostischen Güte für die Sonografie ist in Tab. 2 dargestellt.

Tabelle 2: Grundaufbau der klassischen Vierfeldertafel für die Sonografie

operative/ histologische Befunde / sonografische Befunde	positiv	negativ
positiv	**RP** (=richtig positiver Befund)	**FP** (=falsch positiver Befund)
negativ	**FN** (= falsch negativer Befund)	**RN** (= richtig negativer Befund)

Die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und diagnostische Genauigkeit erfolgt nach folgenden Formeln:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl richtig positiver Befunde (RP)}}{\text{Anzahl richtig positiver Befunde (RP)} + \text{falsch negativer Befunde (FN)}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl richtig negativer Befunde (RN)}}{\text{Anzahl richtig negativer Befunde (RN)} + \text{falsch positiver Befunde (FP)}}$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{Anzahl richtig positiver Befunde (RP)}}{\text{Anzahl richtig positiver Befunde (RP)} + \text{falsch positiver Befunde (FP)}}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{Anzahl richtig negativer Befunde (RN)}}{\text{Anzahl richtig negativer Befunde (RN)} + \text{falsch negativer Befunde (FN)}}$$

$$\text{Diagnostische Genauigkeit} = \frac{\text{RP} + \text{RN}}{\text{RP} + \text{RN} + \text{FP} + \text{FN}}$$

4.6.2 Berechnung des Einflusses der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den planaren Szintigrafie-Techniken

Zur Berechnung des Einflusses der Größe (max. Durchmesser / Volumen) der proliferierten Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den verschiedenen

planaren Szintigrafie-Techniken (Subtraktionstechnik / 2-Phasen-Technik) wurde folgendermaßen vorgegangen:

Es wurden die Gruppe 1a und die Gruppe 2a untersucht, dabei wurden richtig eindeutige und richtig hinweisende Befunde zusammengefasst. In der Gruppe 1a wurden nur Patienten mit einer Operation betrachtet. Je nach Vorliegen eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms oder multipler Nebenschilddrüsenadenome bzw. Hyperplasie wurde der Einfluss getrennt voneinander untersucht. Je nach Erkennbarkeit sind 4 Konstellationen möglich:

- erkennbar in Subtraktionstechnik und 2-Phasen-Technik
- erkennbar nur in der Subtraktionstechnik
- erkennbar nur in der 2-Phasen-Technik
- nicht erkennbar in Subtraktionstechnik und 2-Phasen-Technik.

Für jede Konstellation wurden der MW mit der Standardabweichung (SD) und der Median der Größenangaben (max. Durchmesser / Volumen) bestimmt, sodass ein Vergleich möglich wird.

Die Testung auf statistische Unterschiede der Größen zwischen den Konstellationen wurde mit SigmaStat 3.5 durchgeführt. Je nach Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte beim Vergleich von mehr als 2 Konstellationen entweder eine einfraktionelle Varianzanalyse (*ANOVA*) oder eine Kruskal-Wallis *One Way ANOVA on Ranks*, beim Vergleich von nur 2 Konstellationen entweder ein zweiseitiger t-Test oder ein Mann-Whitney-Rangsummentest.

4.6.3 Berechnung des Einflusses der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Höhe des PTH-Wertes

Zur Berechnung des Einflusses der Größe (max. Durchmesser / Volumen) der proliferierten Epithelkörperchen auf die Höhe des PTH-Spiegels wurden ausschließlich die Größenangaben von solitären Nebenschilddrüsenadenomen genutzt. Die Größen der Adenome wurden den entsprechenden präoperativen prozentualen PTH-Werten (siehe 4.5.4) zugeordnet. Anhand dieser Zuordnung wurde jeweils für den max. Durchmesser und das Volumen die Korrelation mit den präoperativen prozentualen PTH-Spiegeln bestimmt und die Irrtumswahrscheinlichkeiten berechnet. Für die statistische Auswertung wurde Microsoft Excel für Mac 2011 und SigmaStat 3.5 verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Auswertung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei Patienten mit pHPT

5.1.1 Auswertung der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD)

Zunächst werden die Patienten betrachtet, die aufgrund der Diagnosestellung eines pHPT erstmalig und nur einmal operiert wurden (206 Patienten). 4 dieser 206 Patienten mussten von der Auswertung der Szintigrafie-Techniken ausgeschlossen werden: Bei 2 Patienten war kein Bildmaterial der Nebenschilddrüsenszintigrafie in der Akte. Bei 1 Patienten wurde an vorhergesagter Lokalisation ein mikrofollikuläres Schilddrüsenadenom entfernt, welches in der histologischen Schnellschnittdurchsage fälschlicherweise zuerst als Nebenschilddrüsenadenom bestätigt wurde. Diese Aussage wurde später zurückgenommen. PTH und Kalzium blieben erhöht. Auf eine weitere Szintigrafie folgte keine Operation. In der Operation von 1 Patienten mit pHPT im Rahmen einer MEN 2a wurden intraoperativ Lymphknotenmetastasen eines C-Zell-karzinoms entfernt, die durchaus den erhobenen Befunden in der Szintigrafie entsprechen können. Ein Nebenschilddrüsenadenom wurde nicht entfernt, PTH und Kalzium waren postoperativ weiterhin erhöht.

In den folgenden Abschnitten werden 202 Patienten betrachtet, bei denen die Auswertung der Daten zur Bewertung der Szintigrafie-Techniken geeignet waren. Bei 191 Patienten erfolgte die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms. Bei 1 Patienten ist postoperativ von einer FHH auszugehen. Bei 10 Patienten wurden mehrere Nebenschilddrüsenadenome entfernt: bei 9 Patienten 2 Nebenschilddrüsenadenome und bei 1 Patienten mit einer MEN 1 erfolgte die Exstirpation von 2½ Nebenschilddrüsen.

5.1.1.1 Patienten mit solitärem Nebenschilddrüsenadenom und einer Operation

Zunächst werden die 192 Fälle betrachtet, bei denen die Resektion nur eines Nebenschilddrüsenadenoms durchgeführt wurde (191 Patienten) bzw. vom Vorliegen einer FHH auszugehen ist (1 Patient). Davon konnten in 173 Fällen die

Nebenschilddrüsenszintigrafiebilder zum Vergleich der Subtraktionstechnik mit der 2-Phasen-Technik genutzt werden. Die verschiedenen Befundkonstellationen sind in den Tab. 3 – 5 aufgeführt.

Tab. 3 zeigt die mit der Subtraktionstechnik und 2-Phasen-Technik erhobenen Befunde, die in ihrer Lokalisationsangabe sowohl mit der Angabe der Seite als auch mit der Angabe der Höhe korrekt waren. Außerdem werden die falsch positiven Befunde und die nicht erkannten Befunde aufgeführt (139 Patienten).

Bei den hier aufgeführten 139 Patienten ergaben sich folgende 21 Befundkonstellationen (Tab. 3).

Tabelle 3: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte, mit folgenden Befundkonstellationen: zutreffende Lokalisationsangabe (Seite und Höhe), nicht erkannte Befunde

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; r (?): richtig hinweisender Befund; f: falsch eindeutiger Befund; f (?) falsch hinweisender Befund; n. e.: nicht erkannt; Pat.: Patienten; Szinti.: Szintigrafien

	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Pat./Szinti. (n=139)
1	r	r	72
2	r (?)	r (?)	3
3	r	r (?)	8
4	r	r + f	3
5	r	n. e.	12
6	r (?)	n. e.	8
7	r + f (?)	n. e.	2
8	r + f (?)	r + f	1
9	r (?) + f (?)	n. e.	1
10	r (?) + f (?) + f (?)	n. e.	1
11	r (?) + f (?) + f (?)	r (?)	1
12	r + f (?)	r + f (?)	3
13	r + f (?)	r	3
14	r (?) + f (?)	r	1
15	r + f	r	1
16	r (?)	r	3
17	f (?)	r (?)	1
18	f (?)	r	1
19	n. e.	r (?)	1
20	f (?)	n. e.	2
21	n. e.	n. e.	11

Bei 4 Patienten waren in den Operationsbefunden nur die Seiten angegeben, auf denen das Nebenschilddrüsenadenom entfernt wurde. Es ergaben sich folgende Befundkonstellationen (Tab. 4).

Tabelle 4: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte, mit folgenden Befundkonstellationen: zutreffende Lokalisation (Operationsbefund: nur Seitenangabe)
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; f (?) falsch hinweisender Befund; Pat.: Patienten; Szinti.: Szintigrafien

	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Pat./Szinti. (n=4)
1	r	r	3
2	r + f (?)	r	1

In der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik erhobene Befunde stimmten bei 30 Patienten bezüglich der Seite mit dem operativ gefundenen vergrößerten Epithelkörperchen überein, jedoch war die Angabe der Höhe nicht übereinstimmend. Außerdem werden falsch positive Befunde aufgeführt, sodass sich folgende 9 Befundkonstellationen ergeben (Tab. 5).

Tabelle 5: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte, mit folgenden Befundkonstellationen: zutreffende Seitenangabe, aber keine Übereinstimmung in der Höhenangabe, nicht erkannte Befunde
Abkürzungen: r (aber): eindeutiger Befund mit richtiger Seitenangabe, keine Übereinstimmung in der Höhenangabe; r (?) (aber): hinweisender Befund mit richtiger Seitenangabe, keine Übereinstimmung in der Höhenangabe; f: falsch eindeutiger Befund; f (?) falsch hinweisender Befund; n. e.: nicht erkannt; Pat.: Patienten; Szinti.: Szintigrafie

	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Pat./Szinti. (n=30)
1	r (aber)	r (aber)	17
2	r (?) (aber)	r (?) (aber)	1
3	r (aber)	n. e.	3
4	r (aber) + f (?)	n. .e.	1
5	r (aber) + f	n. e.	1
6	r (aber) + f (?)	r (aber) + f	2
7	r (aber) + f (?)	r (aber)	3
8	r (?) (aber) + f (?)	r (?) (aber)	1
9	n. e.	r (aber)	1

In der Reevaluation wurden die 30 szintigrafischen Befunde (Tab. 5) erneut bewertet, die in der Seitenangabe, aber nicht in der Angabe der Höhe mit der intraoperativ festgestellten Lokalisation übereinstimmten oder die in der

Nebenschilddrüsenszintigrafie lediglich als zentral liegend beschrieben wurden. 25 Befunde waren in der ersten Bewertung als kaudal beschrieben worden, 4 Befunde als zentral und 1 Befund als kranial. Von den 25 zuvor als kaudal beschriebenen Befunden (darunter alle 17 Patienten mit der Befundkonstellation: Tab. 5, Zeile 1) ließen sich 6 Befunde (5 Befunde aus der Befundkonstellation: Tab. 5, Zeile 1) mit einem kranialen Epithelkörperchen vereinbaren. Bei den restlichen 19 Befunden wurde auch nach der Reevaluation die Lage weiterhin als kaudal bewertet. Bei den 4 Befunden, bei denen die Lage des vergrößerten Epithelkörperchens in der ersten Bewertung der Nebenschilddrüsenszintigrafie nur als zentral beschrieben wurde, waren nach der Reevaluation 3 Befunde mit einem kranialen und 1 Befund mit einem kaudalen Epithelkörperchen vereinbar. Der zuvor in der Nebenschilddrüsenszintigrafie kranial festgestellte Befund (entspricht der Befundkonstellation: Tab. 5, Zeile 5), wurde nach der Reevaluation als weiterhin kranial liegend bewertet. Jedoch wird dieser Befund im Weiteren als eindeutig falsch positiver Befund gewertet, da sich intraoperativ alle 4 Epithelkörperchen loco typico darstellen ließen und ein 5. akzessorisches vergrößertes Epithelkörperchen in kaudaler Position entfernt wurde, das sich szintigrafisch nicht zeigte.

Zusätzlich wurde nach der Reevaluation bei einer Befundkonstellation (Tab. 5, Zeile 9) ein zuvor als nicht erkannt gewerteter Befund in der Subtraktionstechnik im Weiteren als richtig hinweisender Befund gewertet.

Erwähnenswert ist, dass bei zwei Befunden, die als weiterhin kaudal gelegen gewertet wurden, laut den Operationsunterlagen ein kraniales Epithelkörperchen in kaudaler Position vorlag.

Bemerkenswert ist außerdem, dass nur Befunde, die in der Bewertung der Nebenschilddrüsenszintigrafie als kaudal gewertet wurden, sich intraoperativ als kraniales vergrößertes Epithelkörperchen darstellten. Es gab keinen Fall, in dem die Nebenschilddrüsenszintigrafie einen kranialen Befund vorhersagte, der intraoperativ ein vergrößertes kaudales Epithelkörperchen bestätigte.

Die Zusammenschau der Befunde (Tab. 3 – 5) unter Berücksichtigung der Bewertung der Reevaluation und nach dem unter 4.5.2 beschriebenen Vorgehen ist in Tab. 6 dargestellt.

Tabelle 6: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte: Zusammenschau der Befunde aus Tabelle 3 – 5
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; r (?): richtig hinweisender Befund; f: falsch eindeutiger Befund; f (?) falsch hinweisender Befund; n. e.: nicht erkannt; r (n. e.): richtig nicht erkannt; Pat.: Patienten; Szinti.: Szintigrafie

	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Pat./Szinti. (n=173)
1	r	r	92
2	r (?)	r (?)	4
3	r	r (?)	8
4	r	r + f	3
5	r	n. e.	15
6	r (?)	n. e.	8
7	r + f (?)	n. e.	3
8	r + f (?)	r + f	3
9	r (?) + f (?)	n. e.	1
10	r (?) + f (?) + f (?)	n. e.	1
11	r (?) + f (?) + f (?)	r (?)	1
12	r + f (?)	r + f (?)	3
13	r + f (?)	r	7
14	r (?) + f (?)	r (?)	1
15	r (?) + f (?)	r	1
16	r + f	r	1
17	r (?)	r	4
18	f (?)	r (?)	1
19	f (?)	r	1
20	n. e.	r (?)	1
21	f + f	n. e.	1
22	f (?)	n. e.	2
23	n. e.	n. e.	11

Im Vergleich der Subtraktionstechnik mit der 2-Phasen-Technik hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit werden die Befundkonstellationen aus Tab. 6 zusammenfassend betrachtet. Bei 173 Patienten ließ sich ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom operativ finden. In 128 Fällen wurde mit beiden Techniken die richtige Lokalisation ausgemacht (Tab. 6, Zeile 1-4, 8, 11-17). In 108 Fällen konnte mit beiden Techniken nur die korrekte Lokalisation vorhergesagt werden, ohne einen zusätzlichen Verdacht auf das Vorliegen eines weiteren Befundes zu liefern (Tab. 6, Zeile 1, 2, 3, 17). Davon war in 8 Fällen der Befund in

der Subtraktionstechnik besser (eindeutiger Befund) zu erkennen, während die 2-Phasen-Technik nur einen hinweisenden Befund lieferte, in 4 Fällen war es umgekehrt.

Bei drei weiteren Patienten ließ sich die korrekte Lokalisation mit beiden Techniken ermitteln, jedoch zeigten beide Techniken einen zusätzlich hinweisenden Befund auf ein zweites vergrößertes Epithelkörperchen, der sich operativ nicht bestätigte (Tab. 6, Zeile 12). Weder mit der Subtraktionstechnik noch mit der 2-Phasen-Technik konnte in 14 Fällen (Tab. 6, Zeile 21-23) die zutreffende Lokalisation vorhergesagt werden. Davon wurden 13 Patienten anhand dieser Bewertung ohne szintigrafische Lokalisationsangabe operiert, bei 1 Patienten war nur mittels SPECT-Technik die korrekte Vorhersage möglich.

Bei 28 Patienten (Tab. 6, Zeile 5, 6, 7, 9, 10) ließ sich nur mithilfe der Subtraktionstechnik die korrekte Lokalisation bestimmen, in der 2-Phasen-Technik zeigte sich kein Hinweis. Nur der korrekt lokalisierte Befund zeigte sich bei 23 Patienten (15 eindeutige Befunde und 8 hinweisende Befunde). In 3 Fällen zeigte sich zusätzlich zu dem korrekten eindeutigen Befund je ein schwächerer Befund, der das Vorliegen eines weiteren vergrößerten Epithelkörperchens nicht ausschließen ließ. In 2 Fällen lieferte die Subtraktionstechnik zusätzlich zu einem korrekten hinweisenden Befund einen bzw. zwei hinweisende falsche Befunde.

Die 2-Phasenszintigrafie lieferte in 3 Fällen alleine die korrekte Lokalisation (1 eindeutiger Befunde und 2 hinweisende Befunde; Tab. 6, Zeile 18, 19, 20). In der Subtraktionsszintigrafie konnten diese Befunde nicht erkannt werden, bei 2 Patienten wurde je ein falsch hinweisender Befund erhoben.

Bei 6 Patienten wurde in der 2-Phasenszintigrafie neben dem korrekten eindeutigen Befund ein weiterer eindeutiger Befund erhoben, der sich als falsch herausstellte (Tab. 6, Zeile 4, 8). In der Subtraktionstechnik wurde bei 3 dieser 6 Patienten nur der zutreffende Befund erhoben und bei 3 Patienten stellte sich neben dem zutreffenden Befund der falsche Befund lediglich als hinweisend dar.

In den Befundkonstellationen (Tab. 6, Zeile 11, 13, 14, 15, 16) lieferte die Subtraktionstechnik bei 11 Patienten neben der korrekten Lokalisation falsch positive Befunde. Davon war zwar bei 7 Patienten die korrekte Lokalisation als eindeutiger Befund und der falsche Befund lediglich als hinweisend beschrieben worden, aber bei den restlichen 4 Patienten konnte kein Unterschied zwischen der

Qualität der Befunde festgemacht werden und in einem Fall waren es sogar zwei zusätzlich falsche Befunde. In der 2-Phasenszintigrafie hingegen wurde bei allen 11 Patienten nur der korrekte Befund erhoben (9 eindeutige Befunde und 2 hinweisende Befunde).

Fasst man die bei den 173 Patienten erhobenen Befundkonstellationen aus Tab. 6 zusammen, ergibt sich Tab. 7.

Tabelle 7: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte

Patienten: 173 Nebenschilddrüsenadenome: 173 Szintigrafien: 173 Operationen: 173			
Subtraktionsszintigrafie		**2-Phasenszintigrafie**	
RP **156** 135 eindeutig 21 hinweisend	FP **30** 3 eindeutig 27 hinweisend	RP **131** 115 eindeutig 16 hinweisend	FP **9** 6 eindeutig 3 hinweisend
FN **17**	RN **489**	FN **42**	RN **510**

In der Subtraktionstechnik ergibt sich für die 173 Patienten eine **Sensitivität** von **90,2%**, eine **Spezifität** von **94,2%**, ein **PPV** von **83,9%**, ein **NPV** von **96,6%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **93,2%**.

In der 2-Phasen-Technik ergibt sich für die 173 Patienten eine **Sensitivität** von **75,7%**, eine **Spezifität** von **98,3%**, ein **PPV** von **93,6%**, ein **NPV** von **92,4%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **92,6%**.

Im Folgenden werden die 18 Patienten betrachtet, bei denen die Resektion nur eines Nebenschilddrüsenadenoms durchgeführt wurde und die Nebenschilddrüsenszintigrafiebilder nicht zum Vergleich der Subtraktionstechnik mit der 2-Phasen-Technik genutzt werden konnten: In 2 Fällen waren die Szintigrafiebilder beider Techniken nicht beurteilbar, zum einen wegen starker Bewegungsartefakte und zum anderen wegen stark ausgeprägter Schilddrüsenpathologien. Diese beiden Zustände ließen keine Bewertung auf das Vorliegen eines vergrößerten

Epithelkörperchens zu. In den restlichen 16 Fällen konnte nur die Subtraktionstechnik nicht beurteilt werden. Bei 10 Patienten kam es zu keiner Darstellung der Schilddrüse wegen der Einnahme von Schilddrüsenhormon (8 Patienten) oder aufgrund einer Jodexposition (2 Patienten). In 1 Fall kam es bei der Aufnahme des ^{99m}Tc-Sestamibi-Frühbildes zu so starken Bewegungsartefakten, dass eine Verwertung der Subtraktionstechnik nicht möglich war. Bei inhomogenem Schilddrüsenstoffwechsel (dekompensiertes autonomes Adenom, multifokale Autonomien) und vollständiger Suppression des normalen Schilddrüsengewebes ließ sich bei 5 Patienten die Subtraktionstechnik nicht verwerten.

In den Tab. 8 – 10 sind die Befundkonstellationen dieser 18 Patienten aufgelistet. Bei allen 18 Patienten war die Subtraktionstechnik nicht beurteilbar. Tab. 8 zeigt die mit der 2-Phasen-Technik erhobenen Befunde, die in ihrer Lokalisationsangabe sowohl mit der Angabe der Seite als auch der Höhe (kranial und kaudal) korrekt waren. Außerdem werden die falsch positiven Befunde, die nicht erkannten Befunde und die ebenfalls in der 2-Phasen-Technik nicht beurteilbaren Befunde aufgeführt. Bei den hier aufgeführten 15 Patienten ergaben sich folgende 5 Befundkonstellationen (Tab. 8).

Tabelle 8: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte, mit folgenden Befundkonstellationen: Subtraktionsszintigrafie: nicht beurteilbar; 2-Phasenszintigrafie: Befunde mit zutreffender Lokalisationsangabe (Seite und Höhe), nicht erkannte Befunde, nicht beurteilbare Befunde

Abkürzungen: n. b.: nicht beurteilbar; r: richtig eindeutiger Befund; r (?): richtig hinweisender Befund; f (?) falsch hinweisender Befund; n. e.: nicht erkannt; Pat.: Patienten; Szinti.: Szintigrafien

	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Pat./Szinti. (n=15)
1	n. b.	r	7
2	n. b.	r (?)	2
3	n. b.	f (?)	1
4	n. b.	n. e.	3
5	n. b.	n. b.	2

Von diesen 18 Patienten war in einem Fall im Operationsbefund nur die Seite des entfernten Epithelkörperchens angegeben. Es ergibt sich folgende Befundkonstellation (Tab. 9).

Tabelle 9: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte, mit folgenden Befundkonstellationen:
Subtraktionsszintigrafie: nicht beurteilbar; 2-Phasenszintigrafie: Befunde mit zutreffender Lokalisation (Operationsbefund: nur Seitenangabe)
Abkürzungen: n. b.: nicht beurteilbar; r: richtig eindeutiger Befund; Pat.: Patient; Szinti.: Szintigrafie

	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Pat./Szinti. (n=1)
1	n. b.	r	1

In 2 weiteren Fällen waren in der 2-Phasen-Technik die Seitenangaben zutreffend, aber die Zuordnung der Höhe stimmte nicht mit den operativ beschriebenen Befunden überein (Tab. 10).

Tabelle 10: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte, mit folgenden Befundkonstellationen:
Subtraktionsszintigrafie nicht beurteilbar; 2-Phasenszintigrafie: Befunde mit zutreffender Seitenangabe, aber keine Übereinstimmung in der Höhenangabe.
Abkürzungen: n. b.: nicht beurteilbar; r (aber): eindeutiger Befund mit richtiger Seitenangabe, keine Übereinstimmung in der Höhenangabe; Pat.: Patienten; Szinti.: Szintigrafien

	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Pat./Szinti. (n=2)
1	n. b.	r (aber)	2

In der Reevaluation wurden die in der 2-Phasenszintigrafie festgestellten 2 Befunde (Tab. 8, Zeile 1), die in der ersten Bewertung beide als kaudal auf der zutreffenden Seite beschrieben wurden, zum einen als weiterhin kaudal liegend und zum anderen als mit einem kranialen Epithelkörperchen vereinbar beurteilt.

Die Zusammenschau der Befunde (Tab. 8 – 10) nach dem unter 4.5.2 beschriebenen Vorgehen ist in Tab. 11 dargestellt.

Tabelle 11: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte: Zusammenschau der Befunde aus Tabelle 8 – 10.
Abkürzungen: n. b.: nicht beurteilbar; r: richtig eindeutiger Befund; r (?): richtig hinweisender Befund; f (?) falsch hinweisender Befund; n. e.: nicht erkannt; Pat.: Patienten; Szinti.: Szintigrafien

	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Pat./Szinti. (n=18)
1	n. b.	r	10
2	n. b.	r (?)	2
3	n. b.	f (?)	1
4	n. b.	n. e.	3
5	n. b.	n. b.	2

Es zeigt sich (Tab. 11), dass bei 18 Patienten, in denen die Subtraktionstechnik nicht beurteilbar war, in 2 Fällen auch die 2-Phasenszintigrafie nicht zu beurteilen war (Tab. 11, Zeile 5). Jedoch konnte von den übrigen 16 Fällen die 2-Phasenszintigrafie in 12 Fällen (10 eindeutige Befunde, 2 hinweisende Befunde) (Tab. 11, Zeile 1 und 2) die korrekte Lokalisation angeben. In 4 Fällen wurde mit der 2-Phasenszintigrafie das proliferierte Epithelkörperchen nicht erkannt (Tab. 11, Zeile 3 und 4), davon lieferte sie in einem Fall einen falsch hinweisenden Befund (Tab. 11, Zeile 3).

In der Tab. 12 sind die Befundkonstellationen der 18 Patienten aus der Tab. 11 zusammengefasst.

Tabelle 12: Darstellung der 2-Phasen-Technik bei nicht beurteilbarer Subtraktionstechnik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte

Patienten: 18 Nebenschilddrüsenadenome: 18 Szintigrafien: 18 Operationen: 18			
Subtraktionsszintigrafie		**2-Phasenszintigrafie**	
RP –	FP –	RP **12** 10 eindeutig 2 hinweisend	FP **1** – eindeutig 1 hinweisend
FN –	RN –	FN **4**	RN **47**
Nicht beurteilbar: 18		Nicht beurteilbar: 2	

Es ergibt sich für die 16 Patienten, bei denen nur die 2-Phasen-Technik beurteilbar war, eine **Sensitivität** von **75,0%**, eine **Spezifität** von **97,9%**, ein **PPV** von **92,3%**, ein **NPV** von **92,2%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **92,2%**.
Bezieht man die 173 Patienten aus Tab. 7 zur Berechnung hinzu, ergibt sich für die 2-Phasen-Technik weiterhin eine **Sensitivität** von **75,7%**, eine **Spezifität** von **98,2%**, ein **PPV** von **93,5%**, ein **NPV** von **92,4%** und ebenfalls eine **diagnostische Genauigkeit** von **92,6%**.

Bei 3 Patienten mit pHPT wurde nach korrekter Lokalisationsangabe in der Szintigrafie und erfolgreichem operativen Eingriff mit Entfernung eines Nebenschilddrüsenadenoms (PTH- und Kalzium-Normalisierung) je eine zusätzliche postoperative Szintigrafie angefertigt, die jeweils keinen Hinweis lieferte. Diese Szintigrafien sind nicht in die Bewertung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik eingeflossen.
In einem weiteren Fall fanden 2 Szintigrafien im Abstand von 1 Jahr präoperativ statt. Hinsichtlich der biochemischen Konstellation (PTH- und Kalzium-Erhöhung) waren zu beiden Zeitpunkten vergleichbar erhöhte Kalziumwerte zu erfassen, jedoch war der spätere PTH-Wert massiv erhöht im Vergleich zum leicht erhöhten früheren PTH-Wert. Während in der zuerst durchgeführten Szintigrafie beide Szintigrafie-Techniken keinen Hinweis lieferten, konnte in der späteren Szintigrafie in beiden Szintigrafie-Techniken ein zutreffender hinweisender Befund bestimmt werden. Es wurde nur die spätere zur Operation führende Szintigrafie in die Bewertung aufgenommen.

Im Fall der Patientin, bei der vom Vorliegen einer FHH auszugehen ist, konnte operativ kein Nebenschilddrüsenadenom aufgefunden werden, die Bestimmung der Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin zeigte eine erniedrigte Ausscheidung. Es wurde sowohl prä- als auch postoperativ eine Nebenschilddrüsenszintigrafie angefertigt, in beiden Szintigrafie-Techniken lag kein Hinweis vor. Diese Szintigrafien sind nicht in die Bewertung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei Patienten mit pHPT eingeflossen.

5.1.1.2 Lokalisationsverteilung der solitären Nebenschilddrüsenadenome

Anhand der chirurgischen Bestimmung der Lokalisation ließ sich folgende Verteilung der 191 solitären Nebenschilddrüsenadenome erfassen (Tab. 13).

Tabelle 13: Verteilung der 191 solitären Nebenschilddrüsenadenome anhand der operativen Bestimmung der Lokalisation
Abkürzung: EK: Epithelkörperchen

	linke Seite	rechte Seite
oberes EK	39	32
unteres EK	52	63
nur Seitenangabe	4	1
Summe	95	96

Zur vollständigen Angabe der entfernten Epithelkörperchen muss angemerkt werden, dass bei 20 Patienten, die in der Wertung unter der Erkrankung eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms aufgeführt werden, weitere Epithelkörperchen entfernt wurden, die histologisch aber nicht als proliferiertes Epithelkörperchen bestätigt wurden. Zusätzlich zu dem histologisch als eindeutig proliferiertes Epithelkörperchen bestätigten Befund wurden bei 6 Patienten 1 weiteres und bei 1 Patienten 2 weitere Epithelkörperchen entfernt, die histologisch lediglich als gering proliferiert beschrieben wurden. Bei den restlichen 13 Patienten war zusätzlich zu dem histologisch als eindeutig proliferiertes Epithelkörperchen bestätigten Befund je eine weitere Nebenschilddrüse entfernt worden, die sich histologisch ohne jeglichen pathologischen Befund darstellte. Die histologisch nicht eindeutig bestätigten Befunde sind nicht in die Wertung der Szintigrafie-Techniken eingeflossen.

5.1.1.3 Patienten mit multiplen Nebenschilddrüsenadenomen und einer Operation

Im Folgenden werden die 10 Fälle betrachtet, bei denen die Resektion mehrerer Nebenschilddrüsenadenome in einer Operation durchgeführt wurde (Tab. 14).

Tabelle 14: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und die Resektion mehrerer Nebenschilddrüseadenome erfolgte

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; r (?): richtig hinweisender Befund; n. e.: nicht erkannt; Pat.: Patienten; Szinti.: Szintigrafien

	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Pat./Szinti. (n= 10)
1	r + r	r + r	2
2	r + n. e.	r + n. e.	2
3	r (?) + n. e.	n. e. + n. e.	2
4	n. e. + n. e.	n. e. + n. e.	3
5	r + n. e. + n. e.	r + n. e. + n. e.	1

9 Patienten mit pHPT und 1 Patient mit pHPT im Rahmen einer MEN 1.

Bei 9 Patienten mit pHPT wurden 2 Nebenschilddrüsenadenome entfernt (Tab. 14, Zeile 1 – 4). Nur bei 2 Patienten konnten beide Adenome mit beiden Techniken zutreffend vorhergesagt werden. Bei 3 Patienten wurde in beiden Techniken kein Hinweis auf das Vorliegen eines vergrößerten Epithelkörperchens gefunden und bei 2 Patienten konnte in beiden Techniken jeweils nur eines der zwei Adenome zutreffend beschrieben werden. In 2 Fällen konnte in der Subtraktionstechnik je ein zutreffend hinweisender Befund gestellt werden, während das zweite vergrößerte Epithelkörperchen nicht erkannt wurde. In den gleichen 2 Fällen lieferte die 2-Phasen-Technik keinen Hinweis.

Bei 1 Patienten mit pHPT im Rahmen einer MEN 1 erfolgte die Resektion von 2½ hyperplastischen Nebenschilddrüsen, eine ½ Nebenschilddrüse wurde Cilp-makiert in situ belassen, eine vierte Nebenschilddrüse konnte nicht aufgefunden werden (Tab. 14, Zeile 5). Hier stellte sich in beiden Szintigrafie-Techniken nur ein zutreffender Befund dar.

Fasst man die bei den 10 Patienten erhobenen Befundkonstellationen aus Tab. 14 zusammen, ergibt sich Tab. 15.

Tabelle 15: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und die Resektion mehrerer Nebenschilddrüsenadenome erfolgte

Patienten: 10 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 21 Szintigrafien: 10 Operationen: 10			
Subtraktionsszintigrafie		**2-Phasenszintigrafie**	
RP **9** 7 eindeutig 2 hinweisend	FP **–** – eindeutig – hinweisend	RP **7** 7 eindeutig – hinweisend	FP **–** – eindeutig – hinweisend
FN **12**	RN **19**	FN **14**	RN **19**

9 Patienten mit pHPT und 1 Patient mit pHPT bei MEN 1.

In der Subtraktionstechnik ergibt sich für die 10 Patienten eine **Sensitivität** von **42,9%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **61,3%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **70,0%**.
In der 2-Phasen-Technik ergibt sich für die 10 Patienten eine **Sensitivität** von **33,3%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **57,6%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **65,0%**.

Zur vollständigen Angabe der entfernten Epithelkörperchen muss angemerkt werden, dass bei 2 Patienten der hier aufgeführten Patienten mit 2 Nebenschilddrüsenadenomen in einem Fall noch zusätzlich ein als gering proliferiert beschriebenes Epithelkörperchen entfernt wurde und in einem weiteren Fall eine weitere Nebenschilddrüse entfernt wurde, die sich histologisch ohne jeglichen pathologischen Befund darstellte. Die histologisch nicht eindeutig bestätigten Befunde sind nicht in die Wertung der Szintigrafie-Techniken eingeflossen.

5.1.1.4 Patienten mit mehreren Operationen

In diesem Abschnitt wird auf die 8 Patienten mit einem pHPT eingegangen, bei denen auf den Ersteingriff weitere Operationen folgten und entsprechend mehrere präoperative Nebenschilddrüsenszintigrafien stattgefunden haben. Nach dem Ersteingriff folgten bei 7 Patienten aufgrund eines persistierenden pHPT weitere Operationen (5 Patienten: eine weitere Operation, 2 Patienten: zwei weitere Operationen) und bei dem Patienten mit MEN 1 folgte aufgrund der Persistenz des pHPT eine weitere Operation. Einer dieser Patient musste von der Auswertung der Szintigrafie-Techniken ausgeschlossen werden, da bei diesem nicht genügend belastbare Referenzdaten vorlagen. Aufgrund der individuellen und unterschiedlichen diagnostischen und operativen Verläufe werden die 7 Patienten mit mehreren Operationen im Folgenden einzeln betrachtet (Patient 1 – 7). Es werden jeweils die in der präoperativen Szintigrafie erhobenen Befunde der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik mit Angabe der Lokalisation den operativ aufgefundenen und histologisch als proliferierte Epithelkörperchen bestätigten Befunden gegenübergestellt (Tab. 16 – 22). Die Bewertung der Szintigrafie-Techniken erfolgt anhand aller anschließend operativ entfernten proliferierten Epithelkörperchen.

Tabelle 16: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik bei Patient 1 (mit MEN 1) aus der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen erfolgten

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; n.e.: nicht erkannt; re.: rechts; li.: links; OP: Operation; Szinti.: Szintigrafie

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP / Histologie
1.	r (re. kaudal), r (li. kaudal), n. e.	r (re. kaudal), r (li. kaudal), n. e.	re. kaudal, li. kaudal
2.	r (re. kaudal)	r (re. kaudal)	re. kranial (ins hintere Mediastinum deszendiert)

In der ersten Szintigrafie wurden zwei proliferierte Epithelkörperchen richtig erkannt und als richtig gewertet. Nach der operativen Entfernung persistierte der pHPT, sodass eine erneute präoperative Lokalisationsdiagnostik durchgeführt wurde, die ein weiteres proliferiertes Epithelkörperchen rechts kaudal richtig erkannte. Aus diesem Grund ist in der ersten Szintigrafie ein zusätzlicher Befund als nicht erkannt zu werten.

Tabelle 17: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik bei Patient 2 aus der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen erfolgten

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; r (?): richtig hinweisender Befund; n.e.: nicht erkannt; n. b.: nicht beurteilbar; re.: rechts; li.: links; OP: Operation; Szinti.: Szintigrafie

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP/Histologie
1.	r (re. kranial), r (?) (li. kaudal), r (?) (re. kaudal), n. e.	r (re. kranial), r (?) (li. kaudal), r (?) (re. kaudal), n. e.	re. kranial
2.	n. b. (kein ^{99m}Tc-Sestamibi-Frühbild)	r (?) (li. kaudal), r (?) (re. kaudal), n. e.	re. kaudal, ½ li. kranial, li. kaudal

Insgesamt wurden bei diesem Patienten 3½ proliferierte Epithelkörperchen entfernt. Aus diesem Grund wurden in der ersten Szintigrafie die 3 erhobenen Befunde als richtig gewertet und ein zusätzlicher Befund als nicht erkannt gewertet. Dementsprechend ist bei der 2. Szintigrafie vorgegangen worden.

Tabelle 18: Vergleich Subtraktions- und 2-Phasen-Technik bei Patienten 3 aus der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen erfolgten

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; li.: links; OP: Operation; Szinti.: Szintigrafie

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP/Histologie
1.	r (li. kaudal)	r (li. kaudal)	li. kaudal
2.	r (li. kaudal)	r (li. kaudal)	li. kaudal (Nebenschild-drüsen-Kabinett; kein Zweitadenom)

In diesem Fall wurde in den Operationen jeweils proliferiertes Epithelkörperchen-Gewebe links kaudal entfernt, vom Operateur als „Nebenschilddrüsen-Kabinett“ und kein Zweitadenom beschrieben. In beiden Szintigrafie-Techniken konnte dies jeweils zutreffend vorhergesagt werden und wurde daher jeweils als richtiger Befund gewertet.

Tabelle 19: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik bei Patient 4 aus der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen erfolgten
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; n. b.: nicht beurteilbar; re.: rechts; OP: Operation; Szinti.: Szintigrafie

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP/Histologie
1.	n. b. (L-Thyxoin)	r (re. kaudal), n. e.	re. (keine Höhenangabe)
2.	n. b. (nicht durchgeführt)	r (re. kaudal)	re. kaudal

Bei diesem Patienten wurde in den Operationen jeweils ein proliferiertes Epithelkörperchen rechts (ohne Höhenangabe bzw. kaudal) entfernt. In beiden Szintigrafien konnte dies mit der 2-Phasen-Technik zutreffend vorhergesagt werden und wurde daher jeweils als richtiger Befund gewertet. In der ersten Szintigrafie konnte nur ein Befund richtig erkannt werden, daher ist ein weiterer Befund als nicht erkannt zu werten.

Tabelle 20: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik bei Patient 5 aus der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen erfolgten
Abkürzungen: r (?): richtig hinweisender Befund; f: falsch eindeutiger Befund; n. e.: nicht erkannt; re.: rechts; li.: links; OP: Operation; Szinti.: Szintigrafie

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP/Histologie
1.	n. e., n. e.	r (?) (li. kranial), n. e.	li. kranial
2.	r (re. kaudal), f (li. kaudal)	n. e.	re. kaudal

Insgesamt wurden in diesem Fall zwei proliferierte Epithelkörperchen entfernt. In der 1. Szintigrafie konnte in der Subtraktionstechnik kein Befund ausgemacht werden, daher wurden 2 nicht erkannte Befunde gewertet. In der 2-Phasen-Technik wurde ein Befund richtig erkannt und ein zusätzlicher Befund als nicht erkannt gewertet. In der 2. Szintigrafie wurden in der Subtraktionstechnik ein zutreffender Befund und ein falscher Befund erhoben. In der 2-Phasen-Technik wurde kein Befund richtig erkannt und daher als nicht erkannter Befund gewertet.

Tabelle 21: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik bei Patient 6 aus der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen erfolgten
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; n. e.: nicht erkannt; n. b.: nicht beurteilbar; li.: links; OP: Operation; Szinti.: Szintigrafie

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP/Histologie
1.	r (li. kaudal), n. e.	r (li. kaudal), n. e.	li. kaudal
2.	n. b. (Thyreoidektomie bei 1. OP)	r (li. kaudal)	keins gefunden **(nicht gewertet)**
3.	n. b. (Thyreoidektomie bei 1. OP)	r (li. kaudal)	li. kranial (paraösophageal, tief dorsal mit Hilfe der Gamma-Sonde)

Bei diesem Patienten wurde in den Operationen ein proliferiertes Epithelkörperchen links (kaudal bzw. kranial) entfernt. In der 1. Szintigrafie konnte mit beiden Techniken jeweils nur ein korrekter Befund erhoben werden, daher ist ein zusätzlicher Befund als nicht erkannt zu werten. In der 2. und 3. Szintigrafie war nur die 2-Phasen-Technik zu beurteilen, die jeweils die zutreffende Lokalisation vorhersagte. Es wird jedoch, neben der 1. Szintigrafie, nur die 3. Szintigrafie in die Wertung aufgenommen, da die 2. Operation erfolglos verlief und damit nicht als Referenz gewertet werden kann.

Tabelle 22: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik bei Patient 7 aus der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen erfolgten
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; n. e.: nicht erkannt; n. b.: nicht beurteilbar; li.: links; OP: Operation; Szinti.: Szintigrafie; NSD: Nebenschilddrüse

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP/Histologie
1.	n. b. (L-Thyxoin)	r (li. kranial), n. e.	li. kranial
2.	n. b. (L-Thyxoin)	r (li. kaudal)	keine Operation **(nicht gewertet)**
3.	n. b. (L-Thyxoin)	r (li. kaudal)	kein Nachweis von NSD-Gewebe **(nicht gewertet)**
4.	n. b. (L-Thyxoin)	r (li. kaudal)	li. prätracheal mediane Hals-muskulatur

Zu diesem Patienten muss angemerkt werden, dass in der Vergangenheit eine subtotale Strumektomie beidseits stattgefunden hatte. Insgesamt wurden zwei proliferierte Epithelkörperchen entfernt, links kranial und links prätracheal in der

medianen Halsmuskulatur (vermutlich fand im Rahmen der Voroperation eine Implantation von Nebenschilddrüsengewebe in die gerade Halsmuskulatur statt). Die Subtraktionstechnik war nicht zu beurteilen. In der 1. Szintigrafie konnte mit der 2-Phasen-Technik nur ein korrekter Befund erhoben werden, daher ist ein zusätzlicher Befund als nicht erkannt zu werten. In der 2. bis 4. Szintigrafie war jeweils die zutreffende Lokalisation vorhersagt worden. Es wird jedoch, neben der 1. Szintigrafie, nur die 4. Szintigrafie in die Wertung aufgenommen, da auf die 2. Szintigrafie keine Operation folgte und die 3. Operation erfolglos verlief und damit nicht als Referenz gewertet werden kann.

Fasst man die bei den 7 Patienten erhobenen und gewerteten Befundkonstellationen aus den Tab. (16 – 22) zusammen, ergibt sich Tab. 23.

Tabelle 23: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen zur Resektion von Nebenschilddrüsenadenomen erfolgten

Patienten: 7 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 17 Szintigrafien: 14 Operationen: 14			
Subtraktionsszintigrafie		**2-Phasenszintigrafie**	
RP **10** 8 eindeutig 2 hinweisend	FP **1** 1 eindeutig – hinweisend	RP **17** 12 eindeutig 5 hinweisend	FP **–** – eindeutig – hinweisend
FN **5**	RN **16**	FN **8**	RN **31**
Nicht beurteilbar: 6			

Es ergibt sich für die 7 Patienten, bei denen 14 Szintigrafien in der 2-Phasen-Technik in die Bewertung einflossen, insgesamt eine **Sensitivität** von **68,0%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **79,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **85,7%**.

Aufgeteilt ergibt sich folgendes Ergebnis: vor der 1. Operation (7 Szintigrafien) eine **Sensitivität** von **62,5%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **66,7%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **78,6%**;

vor der 2. Operation (7 Szintigrafien) eine **Sensitivität** von **77,8%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **90,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **92,9%**.

Es ergibt sich für die 5 Patienten, bei denen 8 Szintigrafien in der Subtraktionstechnik in die Bewertung einflossen, insgesamt eine **Sensitivität** von **66,7%**, eine **Spezifität** von **94,1%**, ein **PPV** von **90,9%**, ein **NPV** von **76,2%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **81,3%**.

Aufgeteilt ergibt sich folgendes Ergebnis: vor der 1. Operation (5 Szintigrafien) eine **Sensitivität** von **53,8%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **61,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **75,0%**;

vor der 2. Operation (3 Szintigrafien) eine **Sensitivität** von **100%**, eine **Spezifität** von **88,9%**, ein **PPV** von **75,0%**, ein **NPV** von **100%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **91,7%**.

5.1.2 Auswertung der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und auswärtigen Voroperationen)

In 8 Fällen erfolgten bereits auswärts Operationen an den Nebenschilddrüsen. Bei 2 Patienten, die zuvor in auswärtigen Kliniken erfolglos operiert wurden, erfolgte eine erneute Operation aufgrund eines persistierenden pHPT (Patient 1, 2).

6 Patienten wurden wegen eines Rezidivs bei pHPT erneut operiert (Patient 3 – 8), davon 1 Patient aufgrund des Verdachtes auf ein Nebenschilddrüsenkarzinom, der sich bestätigte und 2 Patienten wegen eines Rezidivs bei pHPT im Rahmen einer MEN 1.

Es erfolgte jeweils eine präoperative Nebenschilddrüsenszintigrafie und nur eine Operation. Aufgrund der individuellen operativen Vorgeschichte werden die Patienten im Einzelnen betrachtet (Tab. 24 – 31).

Tabelle 24: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und auswärtigen Voroperationen) und Aufführung der operativ festgestellten Lokalisation:
Patient 1: Z. n. zweimaliger zervikaler Exploration ohne Nachweis von proliferierten Epithelkörperchen (extern); persistierender pHPT
Abkürzungen: r (aber): eindeutiger Befund mit richtiger Seitenangabe, keine Übereinstimmung in der Höhenangabe; re.: rechts; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
1	r (re., aber kaudal) Reevaluation: kaudal	r (re., aber kaudal) Reevaluation: kaudal	re. kranial retroösophageal

Tabelle 25: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und Voroperationen) und Aufführung der operativ festgestellten Lokalisation:
Patient 2: Z. n. Entfernung von 2 Nebenschilddrüsen (li. kranial und li. kaudal), bei denen histologisch kein adenomatöses Gewebe nachweisbar war (extern); persistierenden pHPT
Abkürzungen: re.: rechts; r: richtig eindeutiger Befund; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
2	r (re. kaudal)	r (re. kaudal)	re. kaudal

Tabelle 26: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und Voroperationen) und Aufführung der operativ festgestellten Lokalisation:
Patient 3: Z. n. Nebenschilddrüsenadenom Exstirpation li. kaudal (1995); Rezidiv eines pHPT
Abkürzungen: re.: rechts; li.: links; f: falsch eindeutiger Befund; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
3	f (li. kaudal)	f (li. kaudal)	re. kaudal

Tabelle 27: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und Voroperationen) und Aufführung der operativ festgestellten Lokalisation:
Patient 4: Z. n. Nebenschilddrüsenadenom Exstirpation li. kranial (2001); Rezidivs eines pHPT
Abkürzungen: r (aber): eindeutiger Befund mit richtiger Seitenangabe, keine Übereinstimmung in der Höhenangabe; re.: rechts; EK: Epithelkörperchen; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
4	r (aber zentral) Reevaluation: mit kranialem EK vereinbar	r (aber zentral)Reevaluation: mit kranialem EK vereinbar	re. kranial

Tabelle 28: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und Voroperationen) und Aufführung der operativ festgestellten Lokalisation:
Patient 5: Z. n. Exstirpation eines Epithelkörperchens li. oben (1996); Rezidiv eines pHPT
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; re.: rechts; li.: links; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
5	r (re. kaudal), r (li. kaudal)	r (re. kaudal), r (li. kaudal)	re. kaudal, li. kaudal

Tabelle 29: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und Voroperationen) und Aufführung der operativ festgestellten Lokalisation:
Patient 6: Z. n. Exstirpation von 2 Nebenschilddrüsenadenomen re.; V. a. Nebenschiddrüsenkarzinom
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; re.: rechts; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
6	kein Hinweis	r (re. kaudal)	re. kaudal intrathyreoidales Nebenschilddrüsenkarzinom

Tabelle 30: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und Voroperationen) und Aufführung der operativ festgestellten Lokalisation:
Patient 7: Z. n. dreimaliger Parathyreoidektomie (07/1997, 08/1997, 05/2002); Rezidiv eines pHPT bei MEN 1
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; li.: links; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
7	r (li. kaudal)	r (li. kaudal)	li. kaudal

Tabelle 31: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und Voroperationen) und Aufführung der operativ festgestellten Lokalisation:
Patient 8: Z. n. Parathyreoidektomie mit Belassen von einem Epithelkörperchen (1987); Rezidiv eines pHPT bei MEN 1
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; f (?): falsch hinweisender Befund; li.: links; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
8	r (li. kaudal)	r (li. kaudal), f (?) (re. kaudal)	li. kaudal

Bei 7 dieser 8 Patienten konnte die korrekte Lokalisation vorhergesagt werden. Davon hatten bei 6 Patienten beide Techniken die korrekten Ergebnisse geliefert, allerdings war in einem Fall in der 2-Phasenszintigrafie ein zusätzlich falsch hinweisender Befund erhoben worden. Bei einem Patient lieferte nur die 2-

Phasenszintigrafie die korrekte Lokalisation, während in der Subtraktionsszintigrafie kein Befund erhoben werden konnte. In dem Fall der falschen Lokalisationsangabe war mit beiden Techniken an gleicher Stelle ein falsch positiver Befund erhoben worden.

Fasst man die Befundkonstellationen dieser 8 Patienten aus Tab. 24 – 31 zusammen erhält man Tab. 32.

Tabelle 32: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und auswärtigen Voroperationen)

Patienten: 8 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 9 Szintigrafien: 8 Operationen: 8			
Subtraktionsszintigrafie		**2-Phasenszintigrafie**	
RP **7** 7 eindeutig – hinweisend	FP **1** 1 eindeutig – hinweisend	RP **8** 8 eindeutig – hinweisend	FP **2** 1 eindeutig 1 hinweisend
FN **2**	RN **22**	FN **1**	RN **21**

In der Subtraktionstechnik ergibt sich für die 8 Patienten eine **Sensitivität** von **77,8%**, eine **Spezifität** von **95,7%**, ein **PPV** von **87,5%**, ein **NPV** von **91,7%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **90,6%**.

In der 2-Phasen-Technik ergibt sich für die 8 Patienten eine **Sensitivität** von **88,9%**, eine **Spezifität** von **91,3%**, ein **PPV** von **80,0%**, ein **NPV** von **95,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **90,6%**.

5.1.3 Auswertung der SPECT-Technik der Gruppe 1a

Von den 209 Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), deren Befunde der planaren Szintigrafie-Techniken in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden, lag bei 144 Patienten zusätzlich Bildmaterial der SPECT-Technik vor (153 SPECT-Szintigrafien). Entsprechend

der Darstellung der Befundkonstellationen der planaren Szintigrafie-Techniken und unter Bezug zu diesen werden die Ergebnisse der SPECT-Technik aufgeführt.

5.1.3.1 Patienten mit solitärem Nebenschilddrüsenadenom und einer Operation

Zunächst werden die SPECT-Befunde der Fälle aufgeführt, bei denen die Resektion nur eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte. Bei den in Tab. 6 aufgeführten 173 Patienten lag bei 115 Patienten Bildmaterial vor: In 75 Fällen wurde ausschließlich ein richtig eindeutiger Befund vorhergesagt (58 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 1; 6 Befunde zu Tab. 6, Zeile 13; je 2 Befunde zu Tab. 6, Zeile 2, 17; je 1 Befund zu Tab. 6, Zeile 3, 5, 14, 15, 16, 19, 23). In 5 Fällen wurden ein richtig eindeutiger Befund und zusätzlich ein falsch eindeutiger Befund erhoben (3 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 4; 2 Befunde zu Tab. 6, Zeile 8). 3 Mal wurden ein richtig eindeutiger Befund und zusätzlich ein falsch hinweisender Befund erhoben (alle 3 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 12). Bei 6 Patienten wurde ein richtig hinweisender Befund gestellt (je 2 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 2, 3; je 1 Befund zu Tab. 6, Zeile 6, 20). In 1 Fall wurde nur ein falsch eindeutiger Befund beschrieben und die zutreffende Lokalisation nicht erkannt (Befund gehört zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 18). Bei 25 Patienten war kein Befund zu erheben (10 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 5; 5 Befunde zu Tab. 6, Zeile 23; 4 Befunde zu Tab. 6, Zeile 6; 3 Befunde zu Tab. 6, Zeile 7, je 1 Befund zu Tab. 6, Zeile 10, 21, 22).

Von den in Tab. 11 aufgeführten 18 Patienten lag bei 13 Patienten Bildmaterial vor: In 2 Fällen war entsprechend den planaren Techniken (Tab. 11, Zeile 5) das Bildmaterial nicht verwertbar. In 7 Fällen wurde nur ein richtig eindeutiger Befund erhoben (6 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 11, Zeile 1; 1 Befund zu Tab. 11, Zeile 4) und in 1 Fall ein richtig hinweisender Befund (gehört zu Tab. 11, Zeile 2). In 3 Fällen wurde kein Hinweis gefunden (je 1 Befund gehört zu Tab. 11, Zeile 1, 3, 4).

Fasst man die bei den insgesamt 128 Patienten beschrieben Befundkonstellationen zusammen, ergibt sich Tab. 33.

Tabelle 33: Darstellung der SPECT-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte

Patienten: 128 Nebenschilddrüsenadenome: 128 SPECT: 128 Operationen: 128	
SPECT	
RP **97** 90 eindeutig 7 hinweisend	FP **9** 6 eindeutig 3 hinweisend
FN **29**	RN **369**
Nicht beurteilbar: 2	

Es ergibt sich für die 126 Patienten, bei denen die SPECT-Technik beurteilbar war, eine **Sensitivität** von **77,0%**, eine **Spezifität** von **97,6%**, ein **PPV** von **91,5%**, ein **NPV** von **92,7%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **92,5%**.

Bei den bereits erwähnten 3 Patienten, bei denen je eine zusätzliche postoperative Szintigrafie angefertigt wurde, die in den planaren Techniken keinen Hinweis lieferte, fand sich in den 2 vorliegenden Bildern der SPECT-Technik ebenfalls kein Hinweis.
Bei der Patientin mit angenommener FHH konnte entsprechend den planaren Techniken in der prä- und postoperativ SPECT-Technik jeweils kein Hinweis erhoben werden.

5.1.3.2 Patienten mit multiplen Nebenschilddrüsenadenomen und einer Operation

In den 10 Fällen, bei denen die Resektion mehrerer Nebenschilddrüsenadenome in einer Operation durchgeführt wurde, lag in 6 Fällen Bildmaterial der SPECT-Technik vor. Bei 1 Patienten konnten beide Nebenschilddrüsenadenome mit je einem richtig eindeutigen Befund festgestellt werden (Befund gehört zu Befundkonstellation Tab. 14, Zeile 1). Bei 1 weiteren Patienten wurde nur 1 von 2

Nebenschilddrüsenadenomen korrekt vorhergesagt (Befund gehört zu Tab. 14, Zeile 2). In 4 Fällen wurde keines der 2 Nebenschilddrüsenadenome erkannt (1 Befund gehört zu Tab. 14, Zeile 3; 3 Befunde zu Tab. 14, Zeile 4).

Die zusammengefassten Ergebnisse finden sich in Tab. 34.

Tabelle 34: Darstellung der SPECT-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und die Resektion mehrerer Nebenschilddrüsenadenome erfolgte

Patienten: 6 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 12 SPECT: 6 Operationen: 6	
SPECT	
RP **3** 3 eindeutig – hinweisend	FP **–** – eindeutig – hinweisend
FN **9**	RN **12**

In der SPECT-Technik ergibt sich für die 6 Patienten eine **Sensitivität** von **25,0%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **57,1%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **62,5%**.

5.1.3.3 Patienten mit mehreren Operationen

Es wird nun auf die Patienten eingegangen, bei denen mehrfach operiert wurde. Die Wertung der SPECT-Technik erfolgt analog zu dem oben beschriebenen Vorgehen der planaren Techniken. Bei Patient 1 (Tab. 16) sind in der ersten SPECT zwei richtig eindeutige und ein nicht erkannter Befund und in der zweiten SPECT ein richtig eindeutiger Befund erhoben worden. Bei Patient 2 (Tab. 17) waren nur bei der zweiten Szintigrafie SPECT-Bilder vorhanden, es wurden zwei richtig hinweisende Befunde gestellt und einer nicht erkannt. Im Fall von Patient 3 (Tab. 18) sind in beiden SPECT je ein richtig eindeutiger Befund zu werten. Bei Patient 4 (Tab. 19) sind ein richtig eindeutiger und ein nicht erkannter Befund in der ersten SPECT, und ein richtig eindeutiger Befund in der zweiten SPECT zu werten. Bei

Patient 5 (Tab. 20) sind in der ersten SPECT ein Befund als richtig hinweisend und einer als nicht erkannt und in der zweiten SPECT ein Befund als nicht erkannt festzuhalten. Von Patient 6 (Tab. 21) lag nur bei der ersten und dritten Szintigrafie zusätzlich ein SPECT vor, ein richtig eindeutiger Befund und ein nicht erkannter Befund in der ersten SPECT und ein richtig eindeutiger Befund in der weiteren SPECT. In der ersten SPECT von Patient 7 (Tab. 22) ist ein richtig eindeutiger Befund und ein nicht erkannter Befund zu werten. In den 3 weiteren SPECT wurde je ein richtig eindeutiger Befund erfasst, analog zu den planaren Verfahren wird nur der Befund gewertet, an den sich die erfolgreiche Operation anschloss.
Die zusammengefassten Ergebnisse finden sich in Tab. 35.

Tabelle 35: Darstellung der SPECT-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen zur Resektion von Nebenschilddrüsenadenomen erfolgten

Patienten: 7 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 16 SPECT: 13 Operationen: 13	
SPECT	
RP **14** 11 eindeutig 3 hinweisend	FP **–** – eindeutig – hinweisend
FN **7**	RN **31**

In der SPECT-Technik ergibt sich für die 7 Patienten eine **Sensitivität** von **66,7%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **81,6%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **86,5%**.

5.1.4 Auswertung der SPECT-Technik der Gruppe 1b

In der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und auswärtigen Voroperationen) war bei 5 der 8 Patienten Bildmaterial der SPECT-Technik vorhanden. Bei Patient 2 (Tab. 25), 4 (Tab. 27) und 6 (Tab. 29) wurde ein richtig eindeutiger Befund erfasst, bei

Patient 8 (Tab. 31) wurde neben einem richtig eindeutigen Befund ein falsch hinweisender Befund beschrieben und bei Patient 3 (Tab. 26) wurde ein falsch eindeutiger Befund erhoben und die korrekte Lokalisation nicht erkannt.

Die zusammengefassten Ergebnisse finden sich in Tab. 36.

Tabelle 36: Darstellung der SPECT-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit der Diagnose pHPT und auswärtigen Voroperationen)

Patienten: 5 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 5 SPECT: 5 Operationen: 5	
SPECT	
RP **4** 4 eindeutig – hinweisend	FP **2** 1 eindeutig 1 hinweisend
FN **1**	RN **13**

In der SPECT-Technik ergibt sich für die 5 Patienten eine **Sensitivität** von **80,0%**, eine **Spezifität** von **86,7%**, ein **PPV** von **66,7%**, ein **NPV** von **92,9%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **85,0%**.

5.1.5 Auswertung der Sonografiebefunde der Gruppe 1a

Von den 209 Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), deren Befunde der planaren Szintigrafie-Techniken in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden, lagen bei 198 Patienten zusätzlich Sonografiebefunde vor (207 Sonografien). Entsprechend der Darstellung der Befundkonstellationen der planaren Szintigrafie-Techniken und unter Bezug zu diesen werden die Ergebnisse der Sonografiebefunde aufgeführt.

5.1.5.1 Patienten mit solitärem Nebenschilddrüsenadenom und einer Operation

Zunächst werden die Sonografiebefunde der Fälle aufgeführt, bei denen die Resektion nur eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte. Bei den in Tab. 6 aufgeführten 173 Patienten lagen bei 164 Patienten Sonografiebefunde vor: In 109 Fällen wurde ausschließlich der richtige Befund vorhergesagt (66 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 1; 11 Befunde zu Tab. 6, Zeile 5; 5 Befunde zu Tab. 6, Zeile 23; 4 Befunde zu Tab. 6, Zeile 3; je 3 Befunde zu Tab. 6, Zeile 2, 13, 17; je 2 Befunde zu Tab. 6, Zeile 4, 6, 8; je 1 Befund zu Tab. 6, Zeile 7, 9, 11, 12, 15, 16, 18, 19). In 6 Fällen wurden ein richtiger Befund und zusätzlich ein falscher Befund erhoben (2 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 23; je 1 Befund zu Tab. 6, Zeile 1, 4, 5, 12). In 7 Fällen wurde nur ein falscher Befund beschrieben und die zutreffende Lokalisation nicht erkannt (2 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 1; je 1 Befund zu Tab. 6, Zeile 2, 6, 8, 14, 21). In einem Fall sind 2 gestellte Hinweise als falsch zu werten (Befund gehört zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 1) und in einem weiteren Fall wurde der Verdacht auf eine 4-Drüsenhyperplasie gestellt, bei dem sich aber nur ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom bestätigen ließ (gewertet als ein richtige Befund und drei falsche Befunde; Befund gehört zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 23).

Bei 40 Patienten wurde kein Hinweis gefunden (18 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 6, Zeile 1; 5 Befunde zu Tab. 6, Zeile 6; je 3 Befunde zu Tab. 6, Zeile 3, 5; je 2 Befunde zu Tab. 6, Zeile 13, 22, 23; je 1 Befund zu Tab. 6, Zeile 7, 10, 12, 17, 20).

Von den in Tab. 11 aufgeführten 18 Patienten lag bei 17 Patienten ein Sonografiebefund vor: In 12 Fällen wurde der richtige Befund erhoben (9 Befunde gehören zu Befundkonstellation Tab. 11, Zeile 1; 2 Befunde zu Tab. 11, Zeile 2, 1 Befund zu Tab. 11, Zeile 4) und in 5 Fällen wurde kein Hinweis gefunden (3 Befunde gehören zu Tab. 11, Zeile 4; je 1 Befund gehört zu Tab. 11, Zeile 3, 5).

Fasst man die bei den insgesamt 181 Patienten beschrieben Befundkonstellationen zusammen, ergibt sich Tab. 37.

Tabelle 37: Darstellung der Sonografie hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und nur die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte

Patienten: 181 Nebenschilddrüsenadenome: 181 Sonografien: 181 Operationen: 181	
Sonografie	
RP **128**	FP **18**
FN **53**	RN **525**

In der Sonografie ergibt sich für die 181 Patienten eine **Sensitivität** von **70,7%**, eine **Spezifität** von **96,7%**, ein **PPV** von **87,7%**, ein **NPV** von **90,8%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **90,2%**.

Bei den bereits erwähnten 3 Patienten, bei denen je eine zusätzliche postoperative Szintigrafie angefertigt wurde, die in den planaren Techniken keinen Hinweis lieferte, fand sich in dem einen vorliegenden Sonografiebefund ebenfalls kein Hinweis. In dem Fall, bei dem 2 Szintigrafien im Abstand von 1 Jahr präoperativ stattfanden, wurden auch zwei Sonografien durchgeführt. In der zuerst durchgeführten Szintigrafie konnte kein Hinweis gefunden werden, ebenso in der Sonografie. In der späteren Szintigrafie und Sonografie konnte die zutreffende Lokalisation bestimmt werden. Es wurde nur die spätere zur Operation führende Sonografie in die Bewertung aufgenommen.
Bei der Patientin mit angenommener FHH konnte entsprechend den Szintigrafie-Techniken in dem präoperativen Sonografiebefund ebenfalls kein Hinweis erhoben werden.

5.1.5.2 Patienten mit multiplen Nebenschilddrüsenadenomen und einer Operation

In den 10 Fällen, bei denen die Resektion mehrerer Nebenschilddrüsenadenome in einer Operation durchgeführt wurde, lagen in 9 Fällen Sonografiebefunde vor. Bei 2 Patienten konnten beide Nebenschilddrüsenadenome richtig lokalisiert werden (1 Befund gehört zu Befundkonstellation Tab. 14, Zeile 2; 1 Befund zu Tab. 14, Zeile 3). Bei 4 Patienten wurde nur 1 von 2 Nebenschilddrüsenadenomen korrekt vorhergesagt (2 Befunde gehören zu Tab. 14, Zeile 1; je ein Befund zu Tab. 14, Zeile 3, 4). In 3 Fällen wurde keines der 2 Nebenschilddrüsenadenome erkannt (2 Befunde gehören zu Tab. 14, Zeile 4; 1 Befund zu Tab. 14, Zeile 2).

Die zusammengefassten Ergebnisse finden sich in Tab. 38.

Tabelle 38: Darstellung der Sonografie hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen nur eine Operation und die Resektion mehrerer Nebenschilddrüsenadenome erfolgte

Patienten: 9 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 18 Sonografien: 9 Operationen: 6	
Sonografie	
RP **8**	FP **–**
FN **10**	RN **18**

In der Sonografie ergibt sich für die 9 Patienten eine **Sensitivität** von **44,4%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **64,3%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **72,2%**.

5.1.5.3 Patienten mit mehreren Operationen

Es wird nun auf die Patienten eingegangen, bei denen mehrfach operiert wurde. Die Wertung der Sonografiebefunde erfolgt analog zu dem oben beschriebenen Vorgehen der Szintigrafie-Techniken. Bei Patient 1 (Tab. 16) sind in dem ersten Sonografiebefund zwei richtige und ein nicht erkannter Befund, und in dem

zweiten Sonografiebefund ein richtiger Befund zu werten. Bei Patient 2 (Tab. 17) war in der ersten Sonografie kein Hinweis (gewertet als 4-mal nicht erkannt) gefunden worden und bei der zweiten Sonografie sind ein richtiger Befund und zwei nicht erkannte Befunde zu werten. Im Fall von Patient 3 (Tab. 18) konnte in der ersten Sonografie kein Hinweis gefunden werden und in der zweiten wurde ein falscher Befund erhoben. Bei Patient 4 (Tab. 19) konnte in beiden Sonografien kein Hinweis gefunden werden. Bei Patient 5 (Tab. 20) sind in der ersten Sonografie ein Befund als richtig und einer als nicht erkannt, und in der zweiten Sonografie ein Befund als richtig festzuhalten. Von Patient 6 (Tab. 21) lag nur vor der ersten Operation ein Sonografiebefund vor, ein richtiger Befund und ein nicht erkannter Befund sind zu werten. Auch bei Patient 7 (Tab. 22) lag nur vor der ersten Operation ein Sonografiebefund vor, in dem kein Hinweis beschrieben wurde (gewertet als 2-mal nicht erkannt). Die zusammengefassten Ergebnisse finden sich in Tab. 39

Tabelle 39: Darstellung der Sonografie hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), bei denen mehrere Operationen zur Resektion von Nebenschilddrüsenadenome erfolgten

Patienten: 7 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 16 Sonografien: 12 Operationen: 12	
Sonografie	
RP **7**	FP **1**
FN **15**	RN **25**

In der Sonografie ergibt sich für die 7 Patienten eine **Sensitivität** von **31,8%**, eine **Spezifität** von **96,2%**, ein **PPV** von **87,5%**, ein **NPV** von **62,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **66,7%**.

5.1.6 Auswertung der Sonografiebefunde der Gruppe 1b

In der Gruppe 1b (Patienten mit pHPT und auswärtigen Voroperationen) waren bei 7 der 8 Patienten Sonografiebefunde vorhanden. Bei 5 Patienten (Patient 1 (Tab. 24), 4 (Tab. 27), 6 (Tab. 29), 7 (Tab. 30) und 8 (Tab. 31)) wurde der richtige Befund erfasst. Bei Patient 3 (Tab. 26) wurde ein falscher Befund erhoben und die korrekte Lokalisation nicht erkannt. Im Fall von Patient 5 (Tab. 28) wurde nur 1 der 2 proliferierten Epithelkörperchen erkannt

Die zusammengefassten Ergebnisse finden sich in Tab. 40.

Tabelle 40: Darstellung der Sonografie hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 1b (Patienten mit der Diagnose pHPT und auswärtigen Voroperationen)

Patienten: 7 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 8 Sonografien: 7 Operationen: 7	
Sonografie	
RP **6**	FP **1**
FN **2**	RN **19**

In der Sonografie ergibt sich für die 7 Patienten eine **Sensitivität** von **75,0%**, eine **Spezifität** von **95,0%**, ein **PPV** von **85,7%**, ein **NPV** von **90,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **89,3%**.

5.1.7 Einfluss der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den planaren Szintigrafie-Techniken

Anhand der Größenangaben (max. Durchmesser / Volumen) wurde untersucht, ob sich die Größe der proliferierten Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den Bildern der verschiedenen planaren Szintigrafie-Techniken auswirkt.

Entsprechend dem Vorliegen eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms oder multipler Nebenschilddrüsenadenome bzw. Hyperplasie wurde der Einfluss getrennt untersucht. Es werden die Patienten aus Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD) betrachtet, bei denen ein solitäres oder mehrere proliferierte Epithelkörperchen während einer Operation entfernt wurden.

5.1.7.1 Solitäre Nebenschilddrüsenadenome

Von den 191 solitären Nebenschilddrüsenadenomen lag in insgesamt 177 Fällen der max. Durchmesser vor und in 138 Fällen konnte das Volumen bestimmt werden: max. Durchmesser (n: 177): 19 ± 9mm (MW ± SD), 18mm (Median); Volumen (n: 138): 1,4 ± 1,9ml (MW ± SD), 0,75ml (Median).

Von den 173 Patienten, bei denen der Vergleich der Subtraktionstechnik mit der 2-Phasen-Technik möglich war (Tab. 6), lag in insgesamt 162 Fällen der max. Durchmesser vor und in 128 Fällen konnte das Volumen bestimmt werden: max. Durchmesser (n: 162): 19 ± 9mm (MW ± SD), 18mm (Median); Volumen (n: 128): 1,5 ± 2,0ml (MW ± SD), 0,75ml (Median).
Von den 128 Fällen, bei denen in beiden Szintigrafie-Techniken ein zutreffender Befund gestellt werden konnte (Tab. 6, Zeile: 1 – 4, 8, 11 – 17), betragen die Größen: max. Durchmesser (n: 123): 20 ± 9mm (MW ± SD), 20mm (Median); Volumen (n: 92): 1,8 ± 2,2ml (MW ± SD), 0,9ml (Median).
Bei den 28 Patienten, bei denen nur die Subtraktionstechnik die zutreffende Lokalisation lieferte (Tab. 4, Zeile: 5 – 7, 9, 10), betrugen die Größen: max. Durchmesser (n: 23): 16 ± 6mm (MW ± SD), 15mm (Median); Volumen (n: 21): 0,8 ± 0,8ml (MW ± SD), 0,5ml (Median).
In den 3 Fällen, bei denen nur die 2-Phasen-Technik die zutreffende Lokalisation lieferte (Tab. 4, Zeile: 18, 19, 20), betragen die Größen: max. Durchmesser (n: 3): 7, 10 und 21mm; Volumen (n: 3): 0,02, 0,12 und 1,13ml.
In den 14 Fällen, bei denen beide Szintigrafie-Techniken keinen Hinweis lieferten (Tab. 4, Zeile: 21 – 23), betragen die Größen: max. Durchmesser (n: 13): 13 ± 5mm

(MW ± SD), 14mm (Median); Volumen (n: 12): 0,4 ± 0,3ml (MW ± SD), 0,3ml (Median).

Die Erkennbarkeit der solitären Nebenschilddrüsenadenome der 173 Patienten aus Tab. 6 ist den Größenangaben in Tab. 41 gegenübergestellt.

Tabelle 41: Gegenüberstellung der Erkennbarkeit (Subtraktions- und 2-Phasen-Technik) und der Größe (max. Durchmesser / Volumen) der 173 Patienten aus Tab. 6
Angabe der Größen: MW ± SD (Median): in Zeile 1, 2 und 4; absolute Werte: Zeile 3
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; r (?): richtig hinweisender Befund; n. e.: nicht erkannt

Erkennbarkeit (n: 173)	**Max. Durchmesser** (n: 162)	**Volumen** (n: 128)
r / r (?) in der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik (n: 128)	**20 ± 9mm (20mm)** (n: 123)	**1,8 ± 2,2ml (0,9ml)** (n: 92)
r / r (?) nur in der Subtraktionstechnik (n: 28)	**16 ± 6mm (15mm)** (n: 23)	**0,8 ± 0,8ml (0,5ml)** (n: 21)
r / r (?) nur in der 2-Phasen-Technik (n: 3)	**7, 10 und 21mm** (n: 3)	**0,02, 0,12 und 1,13ml** (n: 3)
n. e. in der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik (n: 14)	**13 ± 5mm (14mm)** (n: 13)	**0,4 ± 0,3ml (0,3ml)** (n: 12)

Es lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Größen zwischen den in beiden Szintigrafie-Techniken erkannten und den in beiden Szintigrafie-Techniken nicht erkannten Befunden sowohl anhand des max. Durchmessers, als auch anhand des Volumens nachweisen (Kruskal-Wallis *One Way ANOVA on Ranks* ($p < 0,05$)).

Es werden nun die 18 Patienten betrachtet, bei denen der Vergleich der Subtraktionstechnik mit der 2-Phasen-Technik nicht möglich war (Tab. 11). Von den 16 Patienten, bei denen nur die 2-Phasen-Technik beurteilbar war, lag in insgesamt 14 Fällen der max. Durchmesser vor und in 10 Fällen konnte das Volumen bestimmt werden: max. Durchmesser (n: 14): 17 ± 7mm (MW ± SD), 15mm (Median); Volumen (n: 10): 0,9 ± 0,8ml (MW ± SD), 0,6ml (Median).

Bei den 12 Patienten, bei denen die Lokalisation in der 2-Phasen-Technik richtig bestimmt wurde (Tab. 11, Zeile: 1, 2), sind folgende Größen anzugeben: max. Durchmesser (n: 11): 17 ± 7mm (MW ± SD), 15mm (Median); Volumen (n: 8): 0,9 ± 0,9ml (MW ± SD), 0,6ml (Median).

In den 4 Fällen (Tab. 11, Zeile: 3, 4), bei denen keine oder keine zutreffende Lokalisation bestimmt wurde, betragen die Größen: max. Durchmesser (n: 3): 25, 12 und 15mm; Volumen (n: 2): 0,9 und 0,3ml.

In dieser kleinen Untergruppe (nur 2-Phasen-Technik beurteilbar) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Größen der erkannten und der nicht erkannten Befunden feststellen.

5.1.7.2 Multiple Nebenschilddrüsenadenome

Bei den 10 Patienten, bei denen die Resektion mehrerer Nebenschilddrüsenadenome in einer Operation durchgeführt wurde (Tab. 14), wurden insgesamt 21 proliferierte Epithelkörperchen entfernt. Es lag bei 9 Patienten (19 proliferierte Epithelkörperchen) der max. Durchmesser vor (n: 19): 12 ± 6mm (MW ± SD), 13mm (Median). Bei 1 Patienten (Tab. 14, Zeile 2) lag keine Größenangabe vor. Nur bei 9 der 21 proliferierten Epithelkörperchen konnte das Volumen bestimmt werden (n: 9): 0,4 ± 0,6ml (MW ± SD), 0,2ml (Median).

Bei den 7 proliferierten Epithelkörperchen, bei denen in beiden Szintigrafie-Techniken ein zutreffender Befund gestellt werden konnte (Tab. 14, Zeile: 1, 2, 5), betragen die Größen: max. Durchmesser (n: 6): 16 ± 5mm, 14,5mm (Median); Volumen (n: 3): 1,9, 0,2 und 0,2ml.

Bei den 2 Patienten, bei denen nur die Subtraktionstechnik eine zutreffende Lokalisation lieferte (Tab. 14, Zeile: 3), betragen die Größen: max. Durchmesser (n: 2): 15 und 11mm; Volumen (n: 2): 0,2 und 0,1ml.

Bei den 12 proliferierten Epithelkörperchen, bei denen sich in beiden Szintigrafie-Techniken kein Hinweis ergab (Tab. 14, Zeile: 2 – 5), betragen die Größen: max. Durchmesser (n: 11): 9 ± 5mm, 7mm (Median); Volumen (n: 4): 0,3 ± 0,2ml, 0,2ml (Median).

Es lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Größen der verschiedenen Befundkonstellationen feststellen.

5.1.8 Einfluss der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Höhe des PTH-Wertes

Zur Überprüfung, ob die Größe (max. Durchmesser / Volumen) des solitären Nebenschilddrüsenadenoms einen Einfluss auf die Höhe des PTH-Spiegels hat, wurden die Größen den entsprechenden prozentualen präoperativen PTH-Spiegeln (siehe 4.5.4) zugeordnet und die Korrelation bestimmt. Ein stark vergrößertes (max. Durchmesser: 50mm / Volumen: 16ml), zystisch verändertes Nebenschilddrüsenadenom wurde bei der Bestimmung der Korrelation ausgeschlossen.

Anhand des max. Durchmessers der solitären Nebenschilddrüsenadenome (n: 176) im Bezug zum prozentualen präoperativen PTH-Wert ergab sich ein Korrelationskoeffizient von r = 0,364 (p < 0,000001) (Abb. 20).

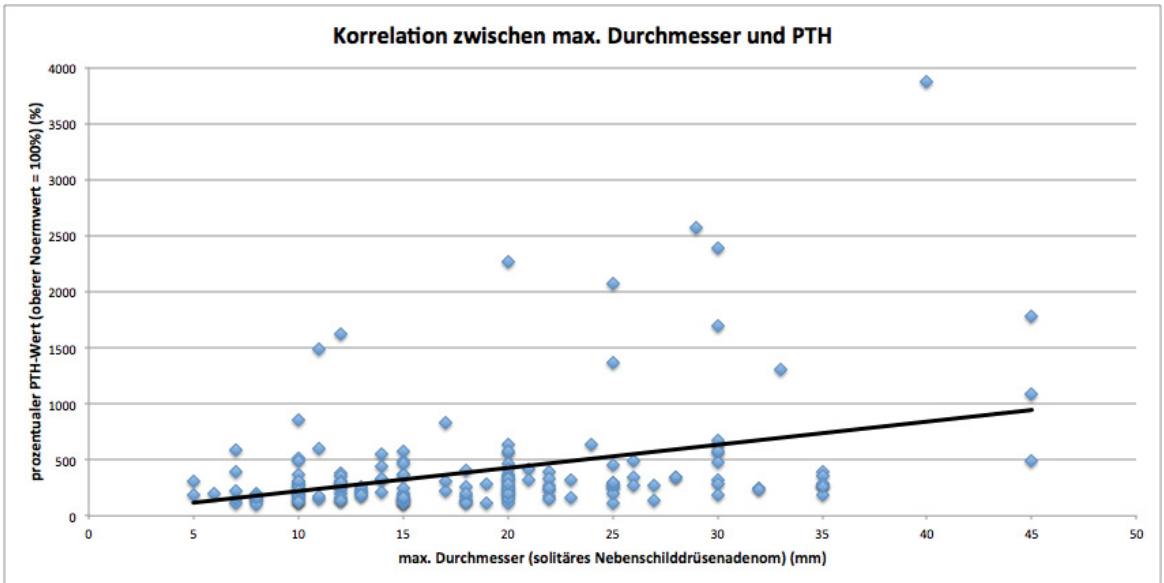


Abb. 20: Korrelation zwischen max. Durchmesser und PTH: max. Durchmesser der solitären Nebenschilddrüsenadenome (n: 176) im Bezug zum prozentualen präoperativen PTH-Wert, Korrelationskoeffizient r = 0,364 (p < 0,000001)

Anhand des Volumens der solitären Nebenschilddrüsenadenome (n: 137) im Bezug zum prozentualen präoperativen PTH-Wert ergab sich ein Korrelationskoeffizient von r = 0,415 (p < 0,000001) (Abb. 21).

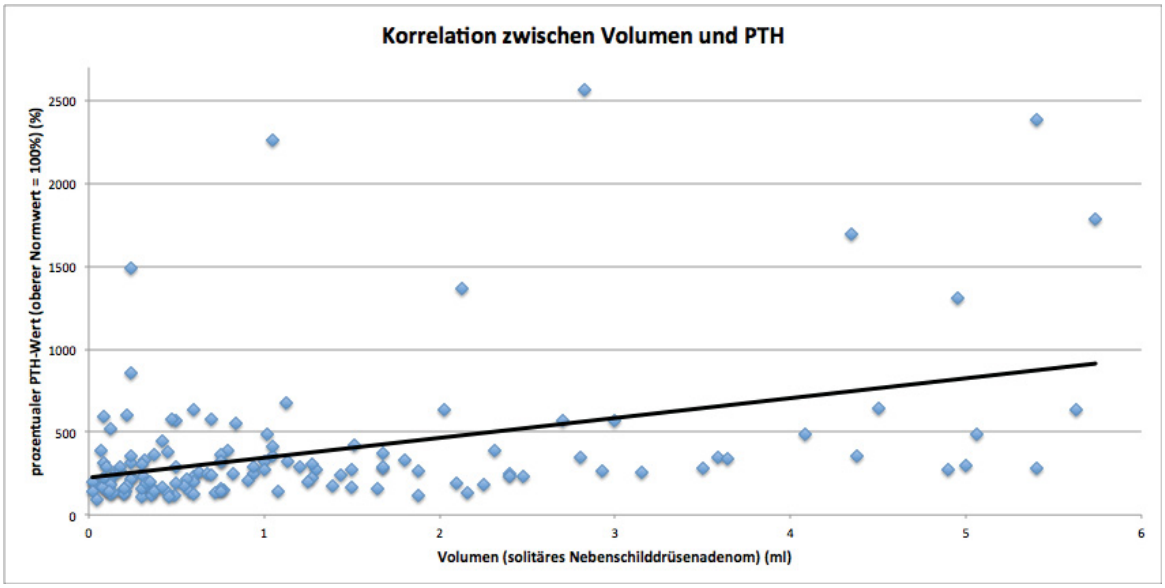


Abb. 21: Korrelation zwischen Volumen und PTH: Volumen der solitären Nebenschilddrüsenadenome (n: 137) im Bezug zum prozentualen präoperativen PTH-Wert, Korrelationskoeffizient r = 0,415 (p < 0,000001)

5.1.9 Einfluss des histologischen Aufbaus proliferierter Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den planaren Szintigrafie-Techniken

Bei lediglich 55 der 191 histologisch bestätigten solitären Nebenschilddrüsenadenomen war in den Histologiebefunden eine Angabe über den histologischen Aufbau und insbesondere über die vorliegenden Zelltypen vorhanden. Bei diesen lagen aber meist keine belastbaren Quantifizierungen der verschiedenen Zelltypen (helle Hauptzellen, dunkle Hauptzellen, oxyphile Zellen) vor. Insgesamt konnten daher keine Rückschlüsse vom histologischen Aufbau zur Darstellbarkeit in den verschiedenen Szintigrafie-Techniken gezogen werden.

5.1.10 Überprüfung der Diagnose der Patienten mit pHPT

Zur Überprüfung der Diagnose der Patienten mit pHPT wurden die präoperativen PTH- und Kalziumwerte nach dem unter 4.5.4 beschriebenen Vorgehen untersucht.

5.1.10.1 Gruppe 1a

Bei allen 209 Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit pHPT und operativem Ersteingriff am UKD), deren Befunde der planaren Szintigrafie-Techniken in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden, ließ sich eine präoperative Erhöhung des PTH-Wertes feststellen. Bei 207 Patienten waren den Unterlagen konkrete Werte des präoperativen PTH-Spiegels zu entnehmen. Bei 2 Patient war der genaue Wert nicht aufgeführt, aber als erhöht im Arztbrief beschrieben. Der PTH-Wert lag bei 409 ± 537% des oberen Normwertes (MW ± SD) bei Patienten mit pHPT. Bei der Patientin mit FHH lag er bei 106%.

Der Kalziumspiegel war bei 201 Patienten als erhöht nachzuweisen, in 200 Fällen mit mindestens einem konkreten Wert und in einem Fall laut dem Arztbrief als erhöht beschrieben, ohne konkreten Wert. In den übrigen 8 Fällen waren den vorliegenden Unterlagen Kalziumspiegel im (oberen) Normbereich zu entnehmen, bei einem Fall konnte den Unterlagen entnommen werden, dass auswärts der Kalziumspiegel mehrfach erhöht gewesen sei. Auch in den anderen Fällen ist eine präoperative kalziumsenkende Therapie vorstellbar. Der Kalziumwert lag bei 113 ± 10% (MW ± SD) bei Patienten mit pHPT. Bei der Patientin mit FHH lag er bei 121%.

In 2 Fällen der hier aufgeführten Patienten lautete die vom zuweisenden Arzt gestellte Diagnose nicht pHPT: In einem Fall wurde aufgrund einer begleitenden, nicht dialysepflichtigen Niereninsuffizienz von einem sHPT (PTH: erhöht, Kalzium: normal) ausgegangen. In dem anderen Fall lautete die Diagnose tHPT (PTH: erhöht, Kalzium: erhöht) aufgrund eines schweren Vitamin D-Mangels. Bei den Operationen wurde jeweils nur ein Nebenschilddrüsenadenom entfernt, darauf kam es zur Normalisierung von PTH bei erniedrigten bis normalen Kalziumwerten. Aufgrund der biochemischen Heilung nach der Resektion nur eines Epithelkörper-

chens ist vom Vorliegen eines pHPT auszugehen, wobei ein ursprünglicher pHPT, der zur Niereninsuffizienz geführt hat, auch quartärer HPT genannt wird.
Anhand der vorliegenden Werte und Angaben lässt sich bei allen 208 Patienten die Diagnosestellung eines pHPT bestätigen, wobei es sich nach den vorliegenden Unterlagen bei 8 Patienten um einen normokalzämischen pHPT gehandelt hat.

5.1.10.2 Gruppe 1b

In der Gruppe 1b (Patienten mit der Diagnose pHPT und auswärtigen Voroperationen) ließ sich bei 7 der 8 Patienten eine präoperative Erhöhung des PTH-Wertes erheben, bei 1 Patient war kein Wert aufzufinden. Der PTH-Wert lag bei 451 ± 380% (MW ± SD). Bei allen Patienten ließ sich eine präoperative Kalzium-Erhöhung erfassen. Der Kalziumwert lag bei 113 ± 11% (MW ± SD).

5.1.11 Überprüfung des Operationserfolges der Patienten mit pHPT

Zur Überprüfung des Operationserfolges wurden die postoperativen Verläufe der PTH- und Kalziumwerte nach dem unter 4.5.5 beschriebenen Vorgehen untersucht.

5.1.11.1 Gruppe 1a

Im Folgenden werden die postoperativen Verläufe der 209 Patienten der Gruppe 1a (Patienten mit der Diagnose pHPT und operativem Ersteingriff) aufgeführt, deren Befunde der planaren Szintigrafie-Techniken in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden.

Zunächst wird auf die 191 Fälle eingegangen, bei denen die Resektion eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte: Bei 158 Patienten war ein post- oder intraoperativer Abfall des PTH-Wertes in oder unter den Normbereich zu beobachten. Der postoperative PTH-Wert lag bei 34 ± 19% des oberen Normwertes (MW ± SD). Bei 151 Patienten war der postoperative Verlauf der Kalziumwerte in oder unter den Normbereich gefallen (in 148 Fällen anhand konkreter Werte nachzuverfolgen und in 3 Fällen wurde ein normwertiges Kalzium im Brief beschrieben). In 7 Fällen lagen die Kalziumwerte noch nicht im Normbereich waren aber im Vergleich zu

den präoperativen Werten abgefallen. Der postoperative Kalziumwert lag bei diesen 158 Patienten bei 91 ± 7,5% (MW ± SD).
In 15 Fällen ließ sich nur der suffiziente Abfall des intraoperativen PTH-Wertes erheben (in 9 Fällen anhand konkreter Werte und in 6 Fällen wurde der suffiziente Abfall im Brief beschrieben). Dabei kam es in 13 Fällen zum Abfall des Kalziumwertes in oder unter den Normbereich und in 2 Fällen war der Kalziumspiegel im Vergleich zu den präoperativen Werten abgefallen, lag aber noch nicht im Normbereich. Der postoperative Kalziumwert lag bei diesen 15 Patienten bei 93 ± 11,6% (MW ± SD).
In 13 Fällen lagen nur die postoperativen Kalziumwerte und kein postoperativer PTH-Wert vor. Davon ließ sich in 12 Fällen ein Abfall in oder unter den Normbereich feststellen und in 1 Fall war der Kalziumspiegel im Vergleich zu den präoperativen Werten abgefallen, lag aber noch nicht im Normbereich. Der postoperative Kalziumwert lag bei diesen 13 Patienten bei 91% ± 6,3% (MW ± SD). Bei 4 Patienten lag postoperativ zwar eine geringe Erhöhung des PTH-Wertes vor, aber der Kalziumwert war zum gleichen Zeitpunkt erniedrigt, sodass von einer reaktiven PTH-Erhöhung auszugehen ist. Bei 1 Patienten waren keine postoperativen PTH- und Kalziumwerte zu erfassen.
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass von den 191 Patienten anhand der vorliegenden Daten bei 158 Patienten von einem Operationserfolg und einer biochemischen Heilung auszugehen ist. Bei 32 Patienten ist aufgrund des suffizienten PTH-Abfalls bzw. aufgrund des Kalziumabfalls ein Operationserfolg wahrscheinlich. Bei einem Patienten war der Erfolg nicht nachzuverfolgen.
In dem oben erwähnten Fall, bei dem vom Vorliegen einer FHH auszugehen ist, zeigten sich postoperativ weiterhin erhöhte PTH- und Kalziumwerte.

Nun wird auf die 10 Fälle eingegangen, bei denen die Resektion mehrerer Nebenschilddrüsenadenome erfolgte. Anhand der vorliegenden Daten war bei 7 Patienten ein post- und/oder intraoperativer Abfall des PTH-Wertes in oder unter den Normbereich zu beobachten, gleichzeitig fiel der Kalziumwert. Der PTH-Wert lag bei diesen 7 Patienten bei 33 ± 15,2% (MW ± SD) und der Kalziumwert bei 88 ± 7,1 % (MW ± SD). Unter diesen Patienten befindet sich auch der Patient, bei dem aufgrund eines pHPT im Rahmen einer MEN 1 2½ Nebenschilddrüsen entfernt

wurden. In 1 Fall ließ sich nur der suffiziente Abfall des intraoperativen PTH-Wertes erheben, dabei kam es zum postoperativen Abfall des Kalziumwertes, dieser lag aber noch nicht im Normbereich. Bei 1 Patienten lag postoperativ zwar eine geringe Erhöhung des PTH-Wertes vor, aber der Kalziumwert war zum gleichen Zeitpunkt erniedrigt, sodass auch in diesem Fall von einer reaktiven PTH-Erhöhung auszugehen ist. In einem weiteren Fall kam es postoperativ zum Abfall des Kalziums in den Normbereich während der PTH-Wert erhöht blieb. Im Verlauf kam es zum Abfall des PTH-Wertes bis zur oberen Grenze des Normbereichs, während das Kalzium wieder anstieg. Bei grenzwertig im oberen Normbereich liegenden PTH und erhöhtem Kalzium muss der Verdacht auf das Vorliegen weiterer Hyperplasien gestellt werden. Hier ist in 7 Fällen von einer biochemischen Heilung auszugehen, in 2 Fällen ist sie wahrscheinlich und in 1 Fall unklar.

Im Weiteren wird auf die 7 Patienten eingegangen, bei denen mehrere Operationen durchgeführt wurden. Bei den 5 Patienten, die zweimal operiert bzw. den 2 Patienten, die dreimal operiert wurden, waren nach der ersten bzw. nach der ersten und zweiten Operation das PTH und das Kalzium weiterhin erhöht. Der PTH-Wert vor den Folgeoperationen lag bei 235 ± 98,4% (MW ± SD) und der Kalziumwert bei 109,87 ± 6,56% (MW ± SD). Nach der jeweilig letzten Operation ließ sich bei allen 7 Patienten ein post- und/oder intraoperativer Abfall des PTH-Wertes in oder unter den Normbereich beobachten, auch die Kalziumwerte lagen in oder unter dem Normbereich. Der postoperative PTH-Wert befand sich bei 46,8 ± 15,5% (MW ± SD) und der Kalziumwert bei 91,2 ± 3,9% (MW ± SD). Nach den letzten Operationen ist bei diesen Patienten jeweils von einer biochemischen Heilung auszugehen.

5.1.11.2 Gruppe 1b

In der Gruppe 1b (Patienten mit der Diagnose pHPT und auswärtigen Voroperationen) war es bei 5 der 8 Patienten zu einem Abfall des PTH- und des Kalziumwerts in oder unter den Normbereich gekommen. Der PTH-Wert lag bei 25,4 ± 20,4% (MW ± SD) und der Kalziumwert bei 85,8 ± 10,7% (MW ± SD). In einem weiteren Fall kam es zum PTH-Abfall in einen nicht messbaren Bereich, bei

einer weiteren PTH-Bestimmung war erneut ein erhöhter Wert gemessen worden (nach Entlassungsbericht kann ein Messfehler laut Labor nicht ausgeschlossen werden). Der Kalzium-Spiegel war in diesem Fall erniedrigt, daher ist auch eine reaktive PTH-Erhöhung möglich. Bei 2 weiteren Patienten war kein postoperativer PTH-Wert zu erfassen, aber es kam in einem Fall zum Abfall des Kalziumspiegels unter den Normbereich und im anderen Fall war nur der Kalziumwert des 1. postoperativen Tages zu erheben, der im Vergleich zu den präoperativen Werten gefallen war, aber noch nicht im Normbereich lag. Zusammenfassend ist in 5 Fällen von einer biochemischen Heilung auszugehen und in 3 Fällen ist diese wahrscheinlich.

5.1.12 Häufigkeitsverteilung von solitärem Adenom, Doppeladenom und Hyperplasie

Betrachtet man alle aufgeführten Patienten mit pHPT der Gruppe 1a und der Gruppe 1b gemeinsam (216 Patienten), ergibt sich folgende Verteilung der Häufigkeiten von solitärem Adenom, Doppeladenom und Hyperplasie (Tab. 42).

Tabelle 42: Häufigkeitsverteilung von solitärem Adenom, Doppeladenom und Hyperplasie

	Anzahl	Prozent
solitäres Adenom	194	89,8
Doppeladenom	16	7,4
Hyperplasie	6	2,8

Unter den Patienten mit Doppeladenom befindet sich ein Patient bei dem zusätzlich ein Nebenschilddrüsenkarzinom vorlag. Unter den Patienten mit Hyperplasie der Nebenschilddrüsen sind 4 Patienten mit MEN 1.

5.2 Auswertung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei Patienten mit tHPT

5.2.1 Auswertung der Subtraktionstechnik und 2-Phasen-Technik der Gruppe 2a (Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff)

Bei 14 Patienten erfolgte eine erstmalige Operation aufgrund eines tHPT. Ziel der operativen Therapie beim tHPT ist eine Normalisierung der exzessiven PTH-Überproduktion. Diese erfolgt entweder im Sinne einer totalen Parathyreoidektomie mit anschließender Autotransplantation eines Teils der makroskopisch am wenigsten veränderten Nebenschilddrüse in den Musculus sternocleidomastoideus / Musculus brachioradialis (Patient: 1, 5, 8, 9, 11, 14) oder im Sinne einer subtotalen Parathyreoidektomie (Resektion von 3½ Epithelkörperchen), bei der alle hyperplastischen Epithelkörperchen entfernt werden und nur ein Teil der makroskopisch am wenigsten veränderten Nebenschilddrüse in situ belassen wird (Patient: 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13). Der in situ verbliebene Rest des Nebenschilddrüsengewebes kann mittels eines Clips markiert werden, damit dieses im Falle einer Reoperation leichter aufgefunden werden kann.

Die erhobenen Befunde der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik für jeden einzelnen Patienten mit Angabe der Lokalisation sind in Tab. 43 den operativ aufgefundenen und histologisch als proliferierte Epithelkörperchen bestätigten Befunden gegenübergestellt.

Tabelle 43: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik bei Patienten der Gruppe 2a (Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff) mit der operativ festgestellten Lokalisation

Abkürzungen: re.: rechts; li.: links; (?): bei lediglich hinweisendem Befund; Autotransp.: Autotransplantation; M.br.: Musculus brachioradialis; M. scm.: Musculus sternocleidomastoideus: histolog. Bestät.: histologische Bestätigung, Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
1	re. kaudal (?)	re. kaudal	re. kranial, re. kaudal, li. kranial, li. kaudal (intrathyreoidal) (Autotransp. in re. M.br.)
2	re. kaudal	re. kaudal	re. kranial, re. kaudal, li. kaudal (Clipmarkierung li. kranial)

3	li. kranial	li. kranial	re. kranial, re. kaudal, li. kranial, (li. kaudal: nicht gefunden)
4	re. kaudal, li. kaudal, li. kranial (?), re. kranial (?)	re. kaudal, li. kaudal, li. kranial, re. kranial (?)	re. kranial, li. kranial, ⅔ li. kaudal, (re. kaudal: nicht gefunden)
5	li. kranial	li. kranial	li. kranial, re. kaudal (keine histolog. Bestät. restlicher Befunde) (Autotransp. re. M. br.)
6	re. kaudal, li. kaudal (?)	re. kaudal, li. kaudal (?)	½ re. kranial, re. kaudal, li. kaudal, (li. kranial: nicht gefunden)
7	li. kaudal, re. kaudal, li. kranial (?), re. kranial (?)	li. kaudal, re. kaudal (?)	re. kranial, re. kaudal, ½ li. kranial, li. kaudal
8	re. kaudal (?), li. kaudal	re. kaudal, li. kaudal	re. kranial, re. kaudal, li. kranial, li. kaudal (Autotransp. in re. M.br.)
9	li. kranial (?)	li. kranial (?)	re. kranial, re. kaudal, li. kranial, li. kaudal (Autotransp. in re. M.scm.)
10	re. kaudal, li. kaudal	re. kaudal, li. kaudal	re. kranial, re. kaudal, ½ li. kranial, li. kaudal
11	re. kaudal, li. kaudal	li. kaudal	re. kranial, re. kaudal, li. kranial, li. kaudal (Autotransp. in re. M.scm.)
12	re. kaudal, li. kranial	re. kaudal, li. kranial	re. kranial, re. kaudal, li. kranial, ½ li. kaudal (Clipmarkierung ½ li. kaudal)
13	re. kaudal	re. kaudal	re. kranial, re. kaudal, li. kranial, ½ li. kaudal (Clipmarkierung ½ li. kaudal)
14	re. kranial (?), re. kaudal, li. kaudal	re. kranial, re. kaudal, li. kaudal	re. kranial, re. kaudal, li. kranial, li. kaudal (Autotransp. in re. M.scm.)

Bei 12 der 14 Patienten ist postoperativ von einer Heilung auszugehen (Patienten 1 – 3, 6 – 14) (siehe 5.2.9.1). Bei Patient 1 und 7 – 14 kam es nach der Entfernung

von 4 proliferierten Epithelkörperchen zur biochemischen Heilung. Bei Patient 2 und 3 kam es nach der Entfernung von nur 3 proliferierten Epithelkörperchen zur biochemischen Heilung, daher ist hier davon auszugehen, dass das 4. Epithelkörperchen jeweils nicht hyperaktiv war. Bei Patient 6 kam es nach der Entfernung von 2½ proliferierten Epithelkörperchen zur biochemischen Heilung, hier ist es denkbar, dass das 4. Epithelkörperchen ebenfalls nicht hyperaktiv war oder nicht existent. Im Fall von Patient 4 und 5 kam es nach Entfernung von nur 2⅔ bzw. 2 hyperplastischen Nebenschilddrüsen zu keiner Heilung. Es ist davon auszugehen, dass alle 4 Epithelkörperchen hyperplastisch waren. Insgesamt ist also bei den 14 Patienten aus Tab. 43 vom Vorliegen von 53 hyperplastischen Nebenschilddrüsen auszugehen.

Die erhobenen Befunde sind in Tab. 44 zusammengefasst.

Tabelle 44: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 2a (Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff)

Patienten: 14 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 53 Szintigrafien: 14 Operationen: 14

Subtraktionsszintigrafie		2-Phasenszintigrafie	
RP **27** 18 eindeutig 9 hinweisend	FP **–** – eindeutig – hinweisend	RP **23** 19 eindeutig 4 hinweisend	FP **–** – eindeutig – hinweisend
FN **26**	RN **3**	FN **30**	RN **3**

In der Subtraktionstechnik ergibt sich für die 14 Patienten eine **Sensitivität** von **50,9%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **10,3%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **53,6%**.

In der 2-Phasen-Technik ergibt sich eine **Sensitivität** von **43,4%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **9,1%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **46,4%**.

5.2.2 Auswertung der Subtraktionstechnik und 2-Phasen-Technik der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen)

In 13 Fällen mit der Diagnose tHPT hatten zuvor Nebenschilddrüsenoperationen stattgefunden. Aufgrund der Diagnose eines Rezidivs bei tHPT erfolgten 1 bis 3 erneute Operationen. Wegen der individuellen operativen Vorgeschichte und den unterschiedlichen operativen Verläufen werden die Patienten im Einzelnen betrachtet.

5.2.2.1 Patienten mit einer erneuten Operation

Zunächst werden die 9 Patienten aufgeführt, bei denen im untersuchten Zeitraum nur eine erneute Operation stattfand (Tab. 45 – 53).

Tabelle 45: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 1 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen nur eine erneute Operation erfolgte
Patient 1: Z. n. Resektion von 3½ Epithelkörperchen mit Belassen eines ½ rechten oberen Epithelkörperchens (2000); Rezidiv bei tHPT
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; f.: falsch eindeutiger Befund; re.: rechts; li.: links; Autotransp.: Autotransplantation; UA: Unterarm; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
1	r (re. kranial), f (li. kaudal)	r (re. kranial)	re. kranial (Autotransp. in li. UA)

Tabelle 46: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 2 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen nur eine erneute Operation erfolgte
Patient 2: Z. n. Nebenschilddrüsenoperation (2001); Rezidiv bei tHPT
Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; re.: rechts; li.: links; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
2	r (re. kaudal), r (li. kaudal)	r (re. kaudal), r (li. kaudal)	re. kaudal, li. kaudal (kleiner Rest re. unten belassen)

Tabelle 47: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 3 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen nur eine erneute Operation erfolgte

Patient 3: Z. n. Nebenschilddrüsenoperation mit Autotransplantation eines ½ Epithelkörperchens in re. UA, es wurden 3 Epithelkörperchen entfernt (li. oben, re. oben, re. unten, davon ½ re. unteres Epithelkörperchen in UA (2000)), Entfernung des Autotransplantates aus UA; Rezidiv bei tHPT

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; re.: rechts; li.: links; Autotransp.: Autotransplantation; UA: Unterarm; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
3	r (li. kaudal)	r (li. kaudal)	li. kaudal (Autotransp. in re. UA)

Tabelle 48: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 4 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen nur eine erneute Operation

Patient 4: Z. n. Resektion von zwei Nebenschilddrüsen (li. oben und re. unten) (1989); Rezidiv bei tHPT

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; n. b.: nicht beurteilbar; li.: links; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
4	n. b. (L-Thyroxin)	r (li. kaudal)	li. kaudal

Tabelle 49: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 5 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen nur eine erneute Operation erfolgte

Patient 5: Z. n. Parathyreoidektomie mit autologer Reimplantation in re. M. sternocleidomastoideus, Rezidiv bei tHPT

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; re.: rechts; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
5	r (re. kranial)	r (re. kranial)	re. kranial (kleiner Rest belassen)

Tabelle 50: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 6 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen nur eine erneute Operation erfolgte

Patient 6: Z. n. Parathyreoidektomie und Autotransplantation in li. UA; Rezidiv bei tHPT

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; n. b.: nicht beurteilbar; li.: links; SD: Schilddrüse; UA: Unterarm; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
6	kein Hinweis im SD-Lager, n. b. (li. UA)	kein Hinweis im SD-Lager, r (Hyperplasie des Transplantats im li. UA)	Transplantatteilresektion li. UA

Tabelle 51: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 7 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen nur eine erneute Operation erfolgte

Patient 7: Z. n. 2 vorherigen Operationen mit Resektion von 2 Nebenschilddrüsen (li. kranial und li. kaudal) und Autotransplantation in re. UA (1993); Rezidiv bei tHPT

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; f: falsch eindeutiger Befund; re.: rechts; li.: links; UA: Unterarm; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
7	r (re. kaudal), f (li. Rand Manubrium sterni)	r (re. kaudal), f (li. Rand Manubrium sterni) und Transplantat re. UA	re. kaudal

Tabelle 52: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 8 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen nur eine erneute Operation erfolgte

Patient 8: Z. n. Nebenschilddrüsenoperation mit Autotransplantation in re. M. sternocleidomastoideus (1987); Z. n. Entfernung des Autotransplantates im re. M. sternocleidomastoideus und Autotransplantation in re. UA (1997); Rezidiv bei tHPT

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; r (?): richtig hinweisender; n. e.: nicht erkannt; re.: rechts; li.: links; EK: Epithelkörperchen; UA: Unterarm; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
8	r (?) (re. kaudal), r (?) li. kaudal), r (li. kaudal oberer Thorax), n. e.	r (re. kaudal), r (?) (li. kaudal), n. e. , n. e.	Exstirpation von mehreren EK.: li. kaudal, li. kaudal (oberer Thorax), re. kaudal, re. gerade Halsmuskulatur (*spilled* HPT)

Tabelle 53: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 9 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen nur eine erneute Operation erfolgte

Patient 9: Z. n. totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation in re. UA (2000), Z. n. Resektion des Autotransplantates (2001); Rezidiv bei tHPT

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; n. b.: nicht beurteilbar; UA: Unterarm; Pat.: Patient

Pat.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	Operation / Histologie
9	r (Thorax)	r (Thorax)	keine OP (nicht gewertet)
	n. b. (nicht durchgeführt)	r (Thorax), Arme unauffällig	mediastinal

Die erhobenen Befunde sind in Tab. 54 zusammengefasst.

Tabelle 54: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen) mit nur einer erneuten Operation

Patienten: 9 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 13 Szintigrafien: 9 Operationen: 9			
Subtraktionsszintigrafie		**2-Phasenszintigrafie**	
RP **9** 7 eindeutig 2 hinweisend	FP **2** 2 eindeutig – hinweisend	RP **11** 10 eindeutig 1 hinweisend	FP **1** 1 eindeutig – hinweisend
FN **1**	RN **12**	FN **2**	RN **22**
Nicht beurteilbar: 3			

In der 2-Phasen-Technik ergibt sich für die 9 Patienten eine **Sensitivität** von **84,6%**, eine **Spezifität** von **95,7%,** ein **PPV** von **91,7%**, ein **NPV** von **91,7%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **91,7%**.

Es ergibt sich für die 6 Patienten, bei denen die Subtraktionstechnik beurteilbar war, eine **Sensitivität** von **90,0%**, eine **Spezifität** von **85,7%**, ein **PPV** von **81,8%**, ein **NPV** von **92,3%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **87,5%**.

5.2.2.2 Patienten mit mehreren erneuten Operationen

Im Folgenden werden die 4 Patienten aufgeführt, bei denen mehrere erneute Operationen erfolgten (Tab. 55 – 58).

Tabelle 55: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 10 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen mehrere erneute Operationen erfolgten

Patient 10: Z. n. Resektion von 3½ Epithelkörperchen mit Belassen eines ½ rechten unteren Epithelkörperchens (1997); Rezidiv bei tHPT

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; f: falsch eindeutiger Befund; n. e.: nicht erkannt; re.: rechts; OP: Operation; Szinti.: Szintigrafie

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP / Histologie
1.	r (re. kaudal), f (re. kranial), n. e.	n. e., n. e.	re. kaudal
2.	kein Hinweis	kein Hinweis (jedoch in SPECT Anreicherung)	intraoperativ an Herzinfarkt verstorben **(nicht gewertet)**

Tabelle 56: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 11 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen mehrere erneute Operationen erfolgten

Patient 11: Z. n. totaler Parathyreoidektomie mit ¼ Autotransplantation in re. UA (1997)

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; n. b.: nicht beurteilbar; re.: rechts; OP: Operation; SD: Schilddrüse; Szinti.: Szintigrafie; UA: Unterarm

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP / Histologie
1.	kein Hinweis (SD-Lager) n. b. (re. UA)	kein Hinweis (SD-Lager) r (Rezidiv am re. UA)	Transplantatteilresektion re. UA
2.	kein Hinweis im SD-Lager, n. b. (re. UA)	kein Hinweis (SD-Lager) r (Rezidiv am re. UA)	Transplantatteilresektion re. UA

Tabelle 57: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 12 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen mehrere erneute Operationen erfolgten

Patient 12: Z. n. Parathyreoidektomie mit autologer Reimplantation eines Epithelkörperchens in re. UA (2001), Explantation eines Epithelkörperchens aus dem re. UA (2005), Rezidiv bei tHPT

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; r (?) richtig hinweisender Befund; n. b.: nicht beurteilbar; re.: rechts; OP: Operation; SD: Schilddrüse; Szinti.: Szintigrafie; UA: Unterarm

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP / Histologie
1.	r (?) (re. kaudal), n. b. (re. UA)	kein Hinweis (SD-Lager), r (re. UA: zwei fokale und eine längliche Anreicherung)	Resektion von Nebenschilddrüsen-gewebe re. UA
2.	r (re. kaudal), n. b. (re. UA)	r (re. kaudal), r (re. UA: eine fokale Anreicherung)	Resektion von Nebenschilddüsen-gewebe re. UA

Tabelle 58: Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patient 13 aus der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen), bei denen mehrere erneute Operationen erfolgten

Patient 13: Z. n. Nebenschilddrüsenoperation mit Belassen eines li. oberen Epithelkörperchens (2001)

Abkürzungen: r: richtig eindeutiger Befund; n. e.: nicht erkannt; re.: rechts; li.: links; OP: Operation; Szinti.: Szintigrafie

Szinti.	Subtraktionsszintigrafie	2-Phasenszintigrafie	OP / Histologie
1.	r (re. kranial), r (re. kaudal), r (li. kranial), n. e.	r (re. kranial), r (re. kaudal), r (li. kranial), n. e.	re. kranial, re. kaudal, li. kranial
2.	r (isthmisch gelegen)	r (isthmisch gelegen)	prätracheal mittig (*Seeding*)
3.	r (isthmisch gelegen)	r (isthmisch gelegen)	prätracheal mittig (*Seeding*)

Bei Patient 12 kam es zu keinem PTH-Abfall nach der 2. Transplantatteilresektion, daher ist der Befund im Bereich des Schilddrüsenlagers als zutreffend bewertet worden (ohne chirurgische / histologische Sicherung).

Die erhobenen Befunde sind in Tab. 59 zusammengefasst.

Tabelle 59: Vergleich der Subtraktions- und 2-Phasen-Technik hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen) mit mehreren erneuten Operationen

Patienten: 4 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 9 Szintigrafien: 8 Operationen: 8			
Subtraktionsszintigrafie		**2-Phasenszintigrafie**	
RP **6** 6 eindeutig – hinweisend	FP **1** 1 eindeutig – hinweisend	RP **10** 10 eindeutig – hinweisend	FP **–** – eindeutig – hinweisend
FN **2**	RN **7**	FN **4**	RN **18**
Nicht beurteilbar: 4			

Anmerkung: Anzahl des Nebenschilddrüsengewebes stimmt nicht mit den Befunden überein, da mehrfach am selben Nebenschilddrüsengewebe operiert wurde.

In der 2-Phasen-Technik ergibt sich für die 8 Szintigrafien (4 Patienten) eine **Sensitivität** von **71,4%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **81,8%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **87,5%**.

Es ergibt sich für die 4 Szintigrafien (2 Patienten), bei denen die Subtraktionstechnik beurteilbar war, eine **Sensitivität** von **75,0%**, eine **Spezifität** von **87,5%**, ein **PPV** von **85,7%**, ein **NPV** von **77,8%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **81,3%**.

5.2.3 Auswertung der SPECT-Technik der Gruppe 2a

Von den 14 Patienten der Gruppe 2a (Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff) lag bei 9 Patienten zusätzlich zu den Bildern der planaren Aufnahmen Bildmaterial der SPECT-Technik vor. Die erhobenen Befunde deckten sich mit den Befunden, die in der planaren 2-Phasen-Technik erhoben wurden.

5.2.4 Auswertung der SPECT-Technik der Gruppe 2b

In der Gruppe 2b (Patienten mit der Diagnose tHPT und Voroperationen) lag bei den 9 Patienten, bei denen eine erneute Operation stattfand, in 6 Fällen zusätzlich Bildmaterial der SPECT-Technik vor, die sich mit den Befunden deckten, die in der planaren 2-Phasen-Technik erhoben wurden.

Bei der Betrachtung der 4 Patienten der Gruppe 2b, bei denen mehrere Operationen stattfanden, lagen zusätzlich zu den 9 planaren Szintigrafiebildern in 6 Fällen Bildmaterial der SPECT-Technik vor, die keine zusätzliche Information lieferte. Eine Ausnahme bildete der Patient 10, bei dem nur mittels der SPECT-Technik ein Befund im Mediastinum erhoben werden konnte.

5.2.5 Auswertung der Sonografiebefunde der Gruppe 2a

Von den 14 Patienten der Gruppe 2a (Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff (Tab. 41)) lagen bei 11 Patienten zusätzlich Sonografiebefunde vor (keine Sonografiebefunde: Patient 4, 5 und 12 (Tab. 41)). Bei 6 Patienten konnte jeweils nur eine zutreffende Lokalisation festgestellt werden (Patient 1: links kaudal; Patient 3: links kranial; Patient 2, 6, 9, 13: je rechts kaudal). Bei 4 Patienten waren je nur 2 korrekte Befunde angegeben (Patient 7, 8, 10: je beidseits kaudal; Patient

14: rechts kranial und links kaudal). Bei Patient 11 wurde kein Hinweis festgestellt.

Die erhobenen Befunde sind in Tab. 60 zusammengefasst.

Tabelle 60: Darstellung der Sonografiebefunde hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 2a (Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff am UKD).

Patienten: 11 Proliferierte Nebenschilddrüsen: 41 Sonografien: 11 Operationen: 11	
Sonografie	
RP **14**	FP **–**
FN **27**	RN **3**

In der Sonografie ergibt sich für die 11 Patienten eine **Sensitivität** von **34,1%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **10,0%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **38,6%**.

5.2.6 Auswertung der Sonografiebefunde der Gruppe 2b

Von den 13 Patienten der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen) lagen bei 7 Patienten zusätzlich Sonografiebefunde vor (8 Sonografiebefunde).

Von den 9 Patienten, bei denen im betrachteten Zeitraum nur eine erneute Operation stattfand, lagen bei 5 Patienten Sonografiebefunde vor. Bei Patient 1 war ein zutreffender (rechts kranial) und ein nicht bestätigter Befund (links kaudal) beschrieben. Bei Patient 3 konnte der zutreffende Befund (links kaudal) aufgefunden werden. Bei Patient 6 ließ sich kein Befund innerhalb des Schilddrüsenlagers finden, aber das Transplantat wurde als vergrößert beschrieben. Bei Patient 8 wurden nur zwei zutreffende Befunde beidseits kaudal erkannt. Bei Patient 9 konnte kein Hinweis gefunden werden.

Die Ergebnisse sind in Tab. 61 zusammengefasst.

Tabelle 61: Darstellung der Sonografiebefunde hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei Patienten der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen) mit nur einer erneuten Operation

Patienten: 5 Nebenschilddrüsengewebe: 8 Sonografie: 5 Operationen: 5	
Sonografie	
RP **5**	FP **1**
FN **3**	RN **11**

In der Sonografie ergibt sich für die 5 Patienten eine **Sensitivität** von **62,5%**, eine **Spezifität** von **91,7%**, ein **PPV** von **83,3%**, ein **NPV** von **78,6%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **80,0%**.

Von den 4 Patienten, bei denen mehrere Operationen erfolgten, lagen nur bei 2 Patienten zusätzlich Sonografiebefunde vor (3 Sonografiebefunde). Bei Patient 12 wurde vor der ersten Operation kein Hinweis festgestellt, vor der zweiten der zutreffende Befund (rechts kaudal) und das Transplantat im Unterarm beschrieben. Bei Patient 13 konnten vor der ersten Operation drei zutreffende Befunde (rechts kranial, rechts kaudal und links kranial) erkannt werden.

5.2.7 Einfluss der Größe proliferierter Epithelkörperchen auf die Erkennbarkeit in den planaren Szintigrafie-Techniken

Zur Untersuchung der Größenverhältnisse in der Gruppe 2a (Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff) konnten von den 14 Patienten 9 Patienten mit Größenangaben einbezogen werden. Da manche Epithelkörperchen zur Transplantation geteilt wurden oder Teile des Gewebes zur Kryo-Konservierung genutzt

wurden, konnten nicht alle entfernten Epithelkörperchen der 9 Patienten mit in die Untersuchung eingeschlossen werden. Es wurden nur Epithelkörperchen zur Berechnung genutzt, die nicht zur Kryo-Konservierung oder Transplantation genutzt wurden. Anhand der Auswertung und den vorliegenden Größenangaben lässt sich nur zwischen in beiden Szintigrafie-Techniken erkannten und nicht erkannten Befunden unterscheiden.

Die Größe der Epithelkörperchen, die in den Szintigrafie-Techniken erkannt wurden, beträgt: max. Durchmesser (n: 13): 17 ± 6mm (MW ± SD), 16mm (Median); Volumen (n: 13): 0,8 ± 0,7ml (MW ± SD), 0,8ml (Median).

Die Größe der in den Szintigrafie-Techniken nicht erkannten Epithelkörperchen beträgt: max. Durchmesser (n: 11): 13 ± 7mm (MW ± SD), 12mm (Median); Volumen (n: 9): 0,4 ± 0,3 ml (MW ± SD); 0,3ml (Median).

Es lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Größen der erkannten und der nicht erkannten Befunden feststellen.

5.2.8 Überprüfung der Diagnose der Patienten mit tHPT

5.2.8.1 Gruppe 2a

Bei allen 14 Patienten der Gruppe 2a (Patienten mit der Diagnose tHPT und operativem Ersteingriff) ließ sich eine Erhöhung des präoperativen PTH-Wertes erheben. In 13 Fällen anhand konkreter Werte und in 1 Fall war nur eine PTH-Erhöhung beschrieben: PTH-Wert: 6078 ± 11405% des oberen Normwertes (MW ± SD). Als ursächliche Erkrankung für den tHPT war in einem Fall eine Vitamin D-resistente Rachitis und in 13 Fällen eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz festzustellen. Die erfassten Kalziumwerte der Patienten mit renalem HPT reichten von erhöht bis erniedrigt, beeinflusst durch die Dialyse-Therapie: 94,5 ± 11%. Im Fall des tHPT bei Vitamin D-resistenter Rachitis ließen sich erhöhte Kalziumwerte erfassen (107%).

5.2.8.2 Gruppe 2b

Bei den 13 Patienten der Gruppe 2b (Patienten mit der Diagnose tHPT und Voroperationen) betrug der präoperative PTH-Wert 4405 ± 8182% (MW ± SD) (11

konkrete Werte, 1 Wert als erhöht beschrieben und ein Patient ohne Angabe). In dieser Patientengruppe war bei allen Patienten ein Versagen der Nierenfunktion ursächlich für die Erkrankung. Die erfassten Kalziumwerte lagen über bis unter der Norm, bedingt durch die Dialyse: 98 ± 9 %. Bei einem Patienten konnte kein präoperativer Kalziumwert erfasst werden.

5.2.9 Überprüfung des Operationserfolges der Patienten mit tHPT

5.2.9.1 Gruppe 2a

Bei den 14 Patienten der Gruppe 2a (Patienten mit der Diagnose tHPT und operativem Ersteingriff) war bei 7 Patienten (Tab. 43: Patient: 3, 6, 9, 10, 12, 13, 14) ein post- oder intraoperativer Abfall des PTH-Wertes in den Normbereich zu beobachten. Hierzu zählen 5 Patienten, bei denen 4 proliferierte Epithelkörperchen, und 2 Patienten, bei denen 3 proliferierte Epithelkörperchen entfernt wurden. Der postoperative PTH-Wert lag bei 41 ± 18% des oberen Normwertes (MW ± SD). Bei allen 7 Patienten war der postoperative Verlauf der Kalziumwerte in oder unter den Normbereich gefallen, er lag bei 67 ± 16% (MW ± SD). Bei 2 Patienten (Tab. 43: Patient 2 und 11) ließ sich nur der suffiziente Abfall des intraoperativen PTH-Wertes erheben. Der postoperative Kalziumwert lag bei diesen 2 Patienten bei 58% bzw. 44%. Es wurden einmal 4 und einmal 3 proliferierte Epithelkörperchen entfernt. In 3 Fällen (Tab. 43: Patient 1, 7 und 8) lagen nur die postoperative Kalziumwerte vor: 50%, 58% und 62%. Bei allen wurden 4 proliferierte Epithelkörperchen entfernt. Bei diesen bis jetzt aufgeführten 12 Patienten ist postoperativ von einer biochemischen Heilung auszugehen.

Bei 2 Patienten (Tab. 43: Patient 4 und 5) ist von keiner biochemischen Heilung auszugehen. Bei Patient 4 waren die postoperativen PTH- und Kalziumwerte erhöht und bei Patient 5 lagen nur Kalziumwerte vor, die postoperativ über die Norm stiegen. Bei diesen Patienten ließen sich nur 2⅔ bzw. 2 proliferierte Epithelkörperchen entfernen.

5.2.9.2 Gruppe 2b

Bei der Betrachtung des Operationserfolges der Gruppe 2b (Patienten mit tHPT und Voroperationen) werden zunächst die 9 Patienten aufgeführt, bei denen im betrachteten Zeitraum nur eine erneute Operation stattfand. Bei den 9 Patienten ist von einer adäquaten Therapie auszugehen: bei Patient 2, 3, 4, 7, 9 kam es zum suffizienten intraoperativen Abfall des PTH-Wertes, die postoperativen Kalziumwerte 69 ± 8% (MW ± SD) waren bei diesen 5 Patienten erniedrigt. Bei Patient 4 und 7 ist anzumerken, dass insgesamt nur 3 Epithelkörperchen entfernt wurden. Aufgrund der wahrscheinlichen Heilung ist bei Patient 7 der Befund in Projektion auf den linken Rand des Manubrium sterni als nicht zutreffend gewertet worden.
Bei Patient 6 kam es nach der Transplantatteilresektion zum Abfall des PTH-Wertes um 25%. Der geringe Abfall kann an einer verlängerten Halbwertszeit des PTHs bei Dialyse-Patienten oder an einer zu geringen Reduktion des Transplantates liegen. Es lagen keine Kalziumwerte vor.
Bei Patient 1 und 5 waren nur postoperativ Kalziumwerte zu erfassen, die bei 83% und 85% lagen. Es ist trotzdem von einer adäquaten Therapie auszugehen, da bereits eine 3½ Resektion bzw. eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation stattgefunden hatte. Daher ist auch der Befund der Subtraktionstechnik links kaudal bei Patient 1 als nicht zutreffend gewertet worden.
Bei Patient 8 lag der PTH-Wert postoperativ bei 33% des präoperativen Wertes, ferner wurden insgesamt 4 Epithelkörperchen entfernt.

Im Folgenden werden die 4 Patienten der Gruppe 2b dargestellt, bei denen mehrere Operationen durchgeführt wurden. Bei Patient 10 war nach der ersten erneuten Operation das PTH intraoperativ nur geringfügig gesunken. Der Patient verstarb während der nächsten Operation, sodass keine weitere Aussage möglich ist. Es ist jedoch anzunehmen, dass der mediastinale Befund zutreffend war.
Bei Patient 11 konnte nach der ersten Transplantatteilresektion eine Normalisierung des PTH-Wertes erreicht werden. Vor der weiteren Operation war es zu einem erneuten Anstieg des PTH-Wertes gekommen, nach der erneuten Transplantatteilresektion entsprach der PTH-Wert nur noch der Hälfte des Ausgangswertes. Postoperativ lagen nach beiden Operationen die Kalziumwerte im Normbereich.

Bei Patient 12 kam es nach der ersten Transplantatteilresektion nur zu einem geringfügigen PTH-Abfall. Bei der zweiten Transplantatteilresektion kam es zu keinem Abfall, daher ist der Befund im Bereich des Schilddrüsenlagers als zutreffend bewertet worden (ohne chirurgische / histologische Sicherung).
Bei Patient 13 war es nach der ersten erneuten Operation nur zu einem geringen PTH-Abfall gekommen. In der 3 Monate späteren zweiten erneuten Operation konnte ein adäquater Abfall erreicht werden. 2 Jahre später ist eine erneute PTH-Erhöhung aufgetreten. In der dritten erneuten Operation kam es zum suffizienten PTH-Abfall.

5.3 Ergebnisse – Übersicht

Zusammenfassend können folgende Aussagen getroffen werden:

Bei Patienten mit pHPT aufgrund eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms und operativem Ersteingriff (191 Patienten) hat die

- Subtraktionstechnik eine **Sensitivität** von **90,2%**, eine **Spezifität** von **94,2%**, ein **PPV** von **83,9%**, ein **NPV** von **96,6%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **93,2%** (173 Patienten, bei 18 Patienten war die Subtraktionstechnik nicht beurteilbar)

- 2-Phasen-Technik eine **Sensitivität** von **75,7%**, eine **Spezifität** von **98,2%**, ein **PPV** von **93,5%**, ein **NPV** von **92,4%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **92,6%** (189 Patienten, bei 2 Patienten war die 2-Phasen-Technik nicht beurteilbar)

- SPECT-Technik eine **Sensitivität** von **77,0%**, eine **Spezifität** von **97,6%**, ein **PPV** von **91,5%**, ein **NPV** von **92,7%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **92,5%** (126 Patienten, bei 2 Patienten war die SPECT-Technik nicht beurteilbar)

- Sonografie eine **Sensitivität** von **70,7%**, eine **Spezifität** von **96,7%**, ein **PPV** von **87,7%**, ein **NPV** von **90,8%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **90,2%** (181 Patienten).

Im Vergleich von Subtraktions- und 2-Phasen-Technik (173 Patienten) liefert bei 28 Patienten nur die Subtraktionstechnik und bei 3 Patienten nur die 2-Phasen-Technik die korrekte Lokalisation.

Im Vergleich zu den planaren Techniken, die keinen Hinweis zeigen, ist in der SPECT-Technik bei 2 Patienten der Befund zu erkennen (ein Fall beide planaren Techniken beurteilbar, ein Fall nur 2-Phasen-Technik beurteilbar).

Im Vergleich zu den planaren Techniken, die keinen Hinweis zeigen, ist in der Sonografie bei 6 Patienten nur der richtige Befund beschrieben und bei 2 Patienten der richtige Befund und ein falscher Befund beschrieben (7 Fälle beide planaren Techniken beurteilbar, ein Fall nur 2-Phasen-Technik beurteilbar).
Auf die Fälle, in denen die Befunde in den planaren Techniken erkennbar sind und nicht in der Sonografie oder SPECT-Technik, wird an dieser Stelle nicht erneut eingegangen.

Anhand der Verteilung der Lokalisation der solitären Nebenschilddrüsenadenome (siehe Tab. 13) lässt sich keine bevorzugte Seite erkennen. Es sind jedoch häufiger die unteren Epithelkörperchen betroffen. Die häufigste Lokalisation des betroffenen Epithelkörperchens ist rechts unten.

Anhand der Größenuntersuchung der solitären Nebenschilddrüsenadenome (max. Durchmesser: MW ± SD, Median / Volumen: MW ± SD, Median) zeigt sich (siehe Tab. 41), dass der MW und der Median der in beiden planaren Techniken erkannten Befunde (20 ± 9mm, 20mm (n: 123) / 1,8 ± 2,2ml, 0,9ml (n: 92)) deutlich größer ist als der MW und der Median der nicht erkannten Befunde (13 ± 5 mm, 14mm (n:13) / 0,4 ± 0,3 ml, 0,3ml (n: 12)).
Der Unterschied ist sowohl für den max. Durchmesser, als auch für das Volumen statistisch signifikant (Kruskal-Wallis *One Way ANOVA on Ranks* ($p < 0,05$)).
Der MW und der Median der nur in der Subtraktionstechnik erkannten Befunde (16 ± 6mm, 15mm (n:23) / 0,8 ± 0,8ml, 0,5ml (n: 21)) liegt unterhalb dem MW und dem Median der in beiden Techniken erkannten Befunde, aber über dem MW und dem Median der in beiden Techniken nicht erkannten Befunde.

Der Einfluss der Größe (max. Durchmesser / Volumen) des solitären Nebenschilddrüsenadenoms auf die Höhe des PTH-Wertes zeigt einen niedrigen bis mäßigen Zusammenhang:

- max. Durchmesser ($n = 176$): Korrelationskoeffizient $r = 0,364$ ($p < 0,000001$)
- Volumen ($n = 137$): Korrelationskoeffizient $r = 0,415$ ($p < 0,000001$)

Aufgrund mangelnder belastbarer Quantifizierungen der verschiedenen Zelltypen lassen sich keine Rückschlüsse vom histologischen Aufbau zur Darstellbarkeit in den verschiedenen planaren Szintigrafie-Techniken ziehen.

Bei Patienten mit pHPT aufgrund multipler Nebenschilddrüsenadenome und operativem Ersteingriff (10 Patienten) hat die

- Subtraktionstechnik eine **Sensitivität** von **42,9%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **61,3%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **70,0%** (10 Patienten)

- 2-Phasen-Technik eine **Sensitivität** von **33,3%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **57,6%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **65,0%** (10 Patienten)

- SPECT-Technik eine **Sensitivität** von **25,0%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **57,1%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **62,5%** (6 Patienten)

- Sonografie eine **Sensitivität** von **44,4%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **64,3%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **72,2%** (9 Patienten).

Auch hier zeigt sich anhand der Größenuntersuchung, dass der MW und der Median des max. Durchmessers der Nebenschilddrüsenadenome der 7 in beiden Techniken erkannten Befunde (16 ± 5mm, 14,5mm (n: 6)) größer ist als der MW und der Median der 12 nicht erkannten Befunde (10 ± 7mm, 7mm (n: 11)). Jedoch sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Bei Patienten mit pHPT und operativen Ersteingriffen, bei denen mehrere Operationen erfolgten (7 Patienten), hat die

- 2-Phasen-Technik insgesamt eine **Sensitivität** von **68,0%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **79,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **85,7%** (7 Patienten, 14 Szintigrafien)
  vor der 1. Operation (7 Szintigrafien) eine **Sensitivität** von **62,5%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **66,7%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **78,6%**
  vor der 2. Operation (7 Szintigrafien) eine **Sensitivität** von **77,8%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **90,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **92,9%**

- Subtraktionstechnik insgesamt eine **Sensitivität** von **66,7%**, eine **Spezifität** von **94,1%**, ein **PPV** von **90,9%**, ein **NPV** von **76,2%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **81,3%** (5 Patienten, 8 Szintigrafien, bei 6 Szintigrafien war die Subtraktionstechnik nicht beurteilbar)
  vor der 1. Operation (5 Szintigrafien) eine **Sensitivität** von **53,8%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **61,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **75,0%**
  vor der 2. Operation (3 Szintigrafien) eine **Sensitivität** von **100%**, eine **Spezifität** von **88,9%**, ein **PPV** von **75,0%**, ein **NPV** von **100%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **91,7%**

- SPECT-Technik eine **Sensitivität** von **66,7%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **81,6%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **86,5%** (7 Patienten, 13 SPECT)

- Sonografie eine **Sensitivität** von **31,8%**, eine **Spezifität** von **96,2%**, ein **PPV** von **87,5%**, ein **NPV** von **62,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **66,7%** (7 Patienten, 12 Sonografien).

Bei Patienten mit pHPT und auswärtigen Voroperationen (8 Patienten) hat die

- Subtraktionstechnik eine **Sensitivität** von **77,8%**, eine **Spezifität** von **95,7%**, ein **PPV** von **87,5%**, ein **NPV** von **91,7%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **90,6%** (8 Patienten)

- 2-Phasen-Technik eine **Sensitivität** von **88,9%**, eine **Spezifität** von **91,3%**, ein **PPV** von **80,0%**, ein **NPV** von **95,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **90,6%** (8 Patienten)

- SPECT-Technik eine **Sensitivität** von **80,0%**, eine **Spezifität** von **86,7%**, ein **PPV** von **66,7%**, ein **NPV** von **92,9%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **85,0%** (5 Patienten)

- Sonografie eine **Sensitivität** von **75,0%**, eine **Spezifität** von **95,0%**, ein **PPV** von **85,7%**, ein **NPV** von **90,5%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **89,3%** (7 Patienten).

Anhand der Häufigkeiten von solitärem Adenom, Doppeladenom und Hyperplasie lässt sich für alle aufgeführten Patienten mit pHPT (216 Patienten) folgende Verteilung feststellen: solitäres Adenom 89,8%, Doppeladenom 7,4%, Hyperplasie 2,8% (inklusive der Rezidive und familiären Formen des pHPT im Rahmen einer MEN 1).

Bei Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff (14 Patienten) hat die

- Subtraktionstechnik eine **Sensitivität** von **50,9%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **10,3%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **53,6%** (14 Patienten)

- 2-Phasen-Technik eine **Sensitivität** von **43,4%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **9,1%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **46,4%** (14 Patienten)

- Sonografie eine **Sensitivität** von **34,1%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **10,0%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **38,6%** (11 Patienten).

Anhand der Größenuntersuchung (max. Durchmesser: MW ± SD, Median / Volumen: MW ± SD, Median) zeigt sich, dass der MW und der Median der hyperplastischen Nebenschilddrüsen der in beiden Techniken erkannten Befunde (17 ± 6mm, 16mm (n: 13) / 0,8 ± 0,7ml, 0,8ml (n: 13)) größer ist als der MW und der Median der nicht erkannten Befunde (13 ± 7mm, 12mm (n: 11) / 0,4 ± 0,3ml, 0,3ml (n: 9)). Jedoch sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Bei Patienten mit tHPT und Voroperationen, bei denen nur eine erneute Operation erfolgte (9 Patienten), hat die

- 2-Phasen-Technik eine **Sensitivität** von **84,6%**, eine **Spezifität** von **95,7%**, ein **PPV** von **91,7%**, ein **NPV** von **91,7%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **91,7%** (9 Patienten)

- Subtraktionstechnik eine **Sensitivität** von **90,0%**, eine **Spezifität** von **85,7%**, ein **PPV** von **81,8%**, ein **NPV** von **92,3%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **87,5%** (6 Patienten, bei 3 Patienten war die Subtraktionstechnik nicht beurteilbar)

- Sonografie eine **Sensitivität** von **62,5%**, eine **Spezifität** von **91,7%**, ein **PPV** von **83,3%**, ein **NPV** von **78,6%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **80,0%** (5 Patienten).

Bei Patienten mit tHPT und Voroperationen, bei denen mehrere erneute Operationen erfolgten (4 Patienten), hat die

- 2-Phasen-Technik eine **Sensitivität** von **71,4%**, eine **Spezifität** von **100%**, ein **PPV** von **100%**, ein **NPV** von **81,8%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **87,5** (4 Patienten, 8 Szintigrafien)

- Subtraktionstechnik eine **Sensitivität** von **75,0%**, eine **Spezifität** von **87,5%**, ein **PPV** von **85,7%**, ein **NPV** von **77,8%** und eine **diagnostische Genauigkeit** von **81,3%** (2 Patienten, 4 Szintigrafien, bei 2 Patienten mit je 2 Szintigrafien war die Subtraktionstechnik nicht beurteilbar).

6 Diskussion

6.1 Stellenwert der planaren ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie bei Patienten mit pHPT

Anhand dieser Arbeit zeigt sich, dass bei der planaren Nebenschilddrüsenszintigrafie mit ^{99m}Tc-Sestamibi bei Patienten mit pHPT aufgrund eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms die Subtraktionstechnik (173 Patienten) eine höhere Sensitivität mit 90,2% als die 2-Phasen-Technik (189 Patienten) mit 75,7% erreicht hat. Jedoch zeichnet sich die 2-Phasen-Technik durch eine bessere Spezifität (98,2%) im Vergleich zur Subtraktionstechnik (94,2%) aus. Auch der PPV der 2-Phasen-Technik (93,5%) lag über dem PPV der Subtraktionstechnik (83,9%), der NPV hingegen lag bei der Subtraktionstechnik (96,6%) geringfügig über dem NPV der 2-Phasen-Technik (92,4%). Die Werte der diagnostischen Genauigkeit der Techniken lagen nahe beieinander (93,2% Subtraktionstechnik; 92,6% 2-Phasen-Technik).

Wurde zusätzlich zu einem richtigen Befund ein weiterer falscher Befund erhoben, war dieser in seiner Qualität (eindeutig / hinweisend) dem korrekten Befund höchstens gleichwertig, aber in der Mehrzahl der Fälle (insbesondere bei der Subtraktionstechnik) schwächer. In der Berechnung wurden die Unterschiede zwischen eindeutigem Befund und hinweisendem Befund nicht berücksichtigt. Die Spezifität und die diagnostische Genauigkeit würden sich ohne Berücksichtigung der schwächeren falschen Befunde noch weiter erhöhen.

Die Subtraktionstechnik hat sich als störanfälliger gezeigt. Als Grundlage der Bewertung ist eine ^{99m}Tc-Pertechnetat-Anreicherung in der Schilddrüse Voraussetzung. Kommt es aufgrund der Einnahme von Schilddrüsenhormon, einer Jodexposition oder wegen inhomogenem Schilddrüsenstoffwechsel (dekompensiertes autonomes Adenom, multifokale Autonomien) zur vollständigen Suppression des normalen Schilddrüsengewebes, ist die Subtraktionstechnik nicht zu verwerten und es muss auf die 2-Phasen-Technik zurückgegriffen werden.

Als Erklärung für das häufigere Auftreten von falsch positiven Befunden (meist nur hinweisende Befunde) in der Subtraktionstechnik sind kleine, nicht als solche zu identifizierende, nicht ^{99m}Tc-Pertechnetat anreichernde Areale denkbar, die sich aber mit ^{99m}Tc-Sestamibi anreichern. Führt der Patienten zwischen oder während

den verschiedenen Aufnahmen kleine Kopfbewegungen aus, die unbemerkt bleiben, können dezente Bewegungsartefakte entstehen, sodass es im Vergleich der ^{99m}Tc-Pertechnetat-Bildern mit den ^{99m}Tc-Sestamibi-Frühbildern bzw. bei Betrachten der Subtraktionsbilder durch die unterschiedliche Darstellung der Schilddrüse zur Erhebung von falsch positiven Befunden kommt.

Jedoch ist bei 28 Nebenschilddrüsenadenomen nur mittels Subtraktionstechnik die Lage korrekt erkannt worden. In der 2-Phasen-Technik zeigten diese Nebenschilddrüsenadenome keine vermehrte Retention von ^{99m}Tc-Sestamibi im Vergleich zum Schilddrüsengewebe und konnten daher nicht entdeckt werden. Dieses Phänomen beobachteten auch schon andere Autoren [15, 45]. Anhand eines Falls mit einem großen Nebenschilddrüsenadenom, das einen schnellen *washout* zeigte und histologisch keine oxyphilen Zellen auffinden ließ, stellte Bernard et al. [5] die Hypothese auf, dass dem schellen *washout* eine reduzierte Anzahl an oxyphilen Zellen zugrunde liegt. Dies wurde von anderen Autoren in Frage gestellt [81]. Oxyphile Zellen werden für gewöhnlich in Nebenschilddrüsenadenomen gefunden und sind reich an Mitochondrien. Mitochondrien werden für die vermehrte Retention von ^{99m}Tc-Sestamibi in Nebenschilddrüsenadenomen verantwortlich gemacht [70]. So konnte in neueren Arbeiten gezeigt werden, dass ein höherer prozentualer Anteil (> 20%) an oxyphilen Zellen die Rate an positiven ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafien erhöht [22, 83]. Aufgrund geringer Angaben über den histologischen Aufbau der Adenome und insbesondere wegen mangelnder belastbarer Quantifizierungen der verschiedenen Zelltypen, konnten in dieser Arbeit keine Rückschlüsse vom histologischen Aufbau zur Darstellbarkeit in den verschiedenen Szintigrafie-Techniken gezogen werden. Es bleibt unklar, wieso manche Nebenschilddrüsenadenome keine vermehrte ^{99m}Tc-Sestamibi-Retention zeigen. Jedoch vermuteten die Autoren auch schon damals weitere Faktoren, die die Sensitivität der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie beeinflussen. In diesem Zusammenhang konnte in dieser Arbeit für die solitären Nebenschilddrüsenadenome gezeigt werden, dass der MW und der Median der Größen (max. Durchmesser: MW ± SD, Median / Volumen: MW ± SD, Median) der nur in der Subtraktionstechnik erkannten Befunde (16 ± 6mm, 15mm (n: 23) / 0,8 ± 0,8ml, 0,5ml (n: 21)) unterhalb dem MW und dem Median der in beiden Techniken erkannten Befunde, aber über dem MW und dem Median der in beiden Techniken nicht erkannten Befunde liegt. Es lässt sich zeigen, dass

sich die Subtraktionstechnik besonders gut eignet, kleinere Nebenschilddrüsenadenome zu identifizieren, die in der 2-Phasen-Technik unerkannt bleiben.
Die 2-Phasen-Technik zeigt eine hohe Spezifität (98,2%). Als Grund für falsch positive Befunde stehen vermehrt ^{99m}Tc-Sestamibi retinierende Schilddrüsenpathologien (autonome Schilddrüsenadenome bzw. follikuläre Neoplasien der Schilddrüse) im Verdacht. Mittels einer Sonografie könnten diese mehrspeichernden Areale der Schilddrüse zugeordnet werden, jedoch wäre eine Unterscheidung zwischen den Entitäten nicht möglich. Durch eine zusätzliche ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafie (wie bei der Subtraktionstechnik) lassen sich autonome Schilddrüsenadenome als mehrspeichernd und follikuläre Neoplasien der Schilddrüse als (eher) minderspeichernd erkennen und voneinander abgrenzen. Durch Inanspruchnahme der Sonografie oder der ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafie ließe sich die Spezifität der 2-Phasen-Technik weiter steigern. Nur mittels der 2-Phasen-Technik konnten 3 solitäre Nebenschilddrüsenadenome korrekt lokalisiert werden (Größe: max. Durchmesser 7, 10 und 21mm; Volumen 0,02, 0,12 und 1,13ml).
Anhand der vorgenommen Größenuntersuchung (max. Durchmesser: MW ± SD, Median / Volumen: MW ± SD, Median) der solitären Nebenschilddrüsenadenome zeigt sich, dass der MW und der Median der 128 in beiden Techniken erkannten Befunde (20 ± 9mm, 20mm (n: 123) / 1,8 ± 2,2ml, 0,3ml (n: 92)) deutlich größer ist als der MW und der Median der 14 nicht erkannten Befunde (13 ± 5mm, 14mm (n: 13) / 0,4 ± 0,3ml, 0,3ml (n: 12)). Der Unterschied ist sowohl für den max. Durchmesser, als auch für das Volumen statistisch signifikant (Kruskal-Wallis *One Way ANOVA on Ranks* ($p < 0,05$)). Es zeigt sich also ein Zusammenhang zwischen der Größe der Nebenschilddrüsenadenome und der Erkennbarkeit in der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie.

Den guten Ergebnissen der Sensitivität beider Szintigrafie-Techniken bei Patienten mit pHPT aufgrund eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms stehen die deutlich schwächeren Sensitivitäten bei Patienten mit pHPT aufgrund multipler Nebenschilddrüsenadenome bzw. Hyperplasien (10 Patienten) gegenüber. Die Subtraktionstechnik erreicht hier nur eine Sensitivität von 42,9% (Spezifität: 100%, PPV: 100%, NPV: 61,3%, diagnostische Genauigkeit: 70,0%) und die 2-Phasen-Technik nur eine Sensitivität von 33,3% (Spezifität: 100%, PPV: 100%, NPV: 57,6%,

diagnostische Genauigkeit: 65,0%). Aber auch hier zeigt sich anhand der Größenuntersuchung, dass der MW und der Median des max. Durchmessers der Nebenschilddrüsenadenome der 7 in beiden Techniken erkannten Befunde (16 ± 5mm, 14,5mm (n: 6)) größer ist als der MW und der Median der 12 nicht erkannten Befunde (10 ± 7mm, 7mm (n: 11)). Jedoch sind die Unterschiede hier nicht statistisch signifikant.

Multiple Nebenschilddrüsenadenome stellen eine Herausforderung dar, weil sie sich deutlich schlechter identifizieren lassen. Es kommt vor, dass sich szintigrafisch nur das größere Nebenschilddrüsenadenom erkennen lässt. Hier zeigt sich der hohe Stellenwert des intraoperativen PTH-*Monitorings* zur Beurteilung des Resektionserfolges, da nach Entfernung des szintigrafisch vorhergesagten Befundes der Verlauf des PTHs über das Beenden der Operation oder die Notwendigkeit einer Ausweitung der Exploration zum Aufsuchen szintigrafisch nicht erkannter hyperaktiver Nebenschilddrüsen entscheidet.

In diesem Zusammenhang müssen auch die 7 Patienten mit pHPT und operativen Ersteingriffen, bei denen aufgrund einer Persistenz des PTHs mehrere Operationen erfolgten, aufgeführt werden. 6 Patienten mussten aufgrund weiterer Adenome, die in der ersten Operation auch vom Chirurgen nicht erkannt wurden, erneut operiert werden und 1 Patient musste erneut operiert werden, da das solitäre Nebenschilddrüsenadenom nicht komplett entfernt wurde.

Vor der 1. Operation erreichte die 2-Phasen-Technik (7 Szintigrafien) eine Sensitivität von 62,5% (Spezifität: 100%, PPV: 100%, NPV: 66,7%, diagnostische Genauigkeit: 78,6%) und die Subtraktionstechnik (5 Szintigrafien) eine Sensitivität von 53,8% (Spezifität: 100%, PPV: 100%, NPV: 61,5%, diagnostische Genauigkeit: 75,0%). Vor der 2. Operation zeigte sich eine wesentlich höhere Sensitivität. In der 2-Phasen-Technik (7 Szintigrafien) lag die Sensitivität bei 77,8% (Spezifität: 100%, PPV: 100%, NPV: 90,5%, diagnostische Genauigkeit: 92,9%) und in der Subtraktionstechnik (3 Szintigrafien) lag die Sensitivität bei 100% (Spezifität: 88,9%, PPV: 75,0%, NPV: 100%, diagnostische Genauigkeit: 91,7%).

Anhand dieser Fälle zeigt sich, wenn intraoperativ auch durch den Chirurgen nicht alle veränderten Nebenschilddrüsen erkannt werden, dass es sinnvoll und erforderlich ist, nach einer erfolglosen Operation eine erneute Nebenschilddrüsenszintigrafie durchzuführen. Nur durch eine erneute Lokalisationsbestimmung lässt

sich eine weitere erfolgsversprechende und zielorientierte Operation planen. Die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie ist hierfür eine erfolgsversprechende Methode.
Dementsprechend finden sich auch bei den 8 Patienten mit pHPT und auswärtigen Voroperationen (2 Patienten mit persistierendem pHPT nach erfolglosen Operationen und 6 Patienten mit Rezidiv des pHPT) gute Ergebnisse für die Szintigrafie-Techniken. Die 2-Phasen-Technik hat eine Sensitivität von 88,9% (Spezifität: 91,3%, PPV: 80,0%, NPV: 95,5%, diagnostische Genauigkeit 90,6%) und die Subtraktionstechnik eine Sensitivität von 77,8% (Spezifität: 95,7%, PPV: 87,5%, NPV: 91,7%, eine diagnostische Genauigkeit: 90,6%).

Es lässt sich festhalten, dass die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie (mit beiden Techniken) eine deutlich schlechtere Sensitivität bei der Detektion von multiplen Nebenschilddrüsenadenomen und 4-Drüsenhyperplasien als bei der Detektion von solitären Nebenschilddrüsenadenomen aufweist. Dies wurde auch von anderen Autoren bestätigt [33, 43, 46, 52, 64]. Die unterschiedliche Anzahl von Patienten mit multiplen Adenomen bzw. Hyperplasien in anderen Studien könnte eine Erklärung für abweichende Sensitivitäten sein.
Mit der Erkenntnis, dass sich die Erkrankung von multiplen Nebenschilddrüsen schlechter erkennen lässt, stellt sich die Frage der Häufigkeit der multiplen Nebenschilddrüsenerkrankungen bei pHPT. Im eigenen Patientenkollektiv (siehe 5.1.12) lagen in ca. 90% der Fälle solitäre Nebenschilddrüsenadenome und nur in ca. 10% multiple Nebenschilddrüsenadenome bzw. Hyperplasien vor (7% Doppeladenome und nur 3% Hyperplasien (inklusive der Rezidive und familiären Formen des pHPT im Rahmen einer MEN 1)). In der Literatur liegen die Häufigkeiten von solitären Nebenschilddrüsenadenomen von 70% bis 95% (siehe Einleitung) weit auseinander. Magazzaglia et al. [51] zeigten im Vergleich der operativen Strategien zweier Kliniken, dass bei der fokussierten Parathyreoidektomie 94,5% solitäre Adenome, 4,2% Doppeladenome und nur 1,3% Hyperplasien vorlagen, wohingegen bei der bilateralen Exploration 78,1% solitäre Adenome, 12,4% Doppeladenome und 9,5% Hyperplasien gefunden wurden. Das bedeutet, dass bei der rein morphologischen Beurteilung häufiger eine Mehrdrüsenerkrankung diagnostiziert wird als bei dem fokussierten Operationsverfahren mit funktionaler Beurteilung (PTH-*Monitoring*) des Therapieerfolges. Bei der bilateralen Explora-

tion neigt der Operateur aus Sicherheitsgründen neben auffällig vergrößerten auch grenzwertig vergrößerte Nebenschilddrüsen zu resezieren, um eine mögliche Persistenz bei unbekanntem Funktionsverhalten zu vermeiden. Daher erscheint die Häufigkeit der Mehrdrüsenerkrankungen in der Literatur häufig überschätzt zu werden.

In diesem Zusammenhang konnte auch durch Beobachtungen des PTH-Verlaufs nach Entfernung jeder makroskopisch vergrößerten Nebenschilddrüse bei bilateralen Explorationen gezeigt werden, dass nicht jedes histologisch bestätigte Nebenschilddrüsenadenom funktionell autonom ist und zur PTH-Erhöhung beiträgt [16, 26]. Dies kann neben der geringeren Größe ein weiterer Grund sein, weshalb in manchen Szintigrafien nur ein Befund bei Vorliegen von Doppeladenomen oder Hyperplasien zu erkennen ist.

Man könnte nun einwenden, dass funktionell nicht autonome Nebenschilddrüsenadenome in situ verbleiben, die erst im Verlauf eine autonome Funktion entwickeln und zu möglichen späteren Rezidiven führen. Diesem widersprechen jedoch die gleich guten dauerhaften Erfolgsraten des fokussierten Vorgehens [12, 41, 56, 86].

Anhand der guten Ergebnisse und Vorteile der fokussierten Operationsverfahren und der sehr hohen Anzahl an solitären Nebenschilddrüsenadenomen, die gut mittels ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie erkennbar sind, zeigt sich der hohe Stellenwert der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik.

Im Vergleich der Techniken zeichnet sich die Subtraktionstechnik gegenüber der 2-Phasen-Technik durch eine höhere Sensitivität, aber eine geringere Spezifität aus. Die Subtraktionstechnik ist störanfälliger (Abhängigkeit vom Schilddrüsenstoffwechsel, Anfälligkeit für Bewegungsartefakte) und macht eine zweite Injektion mit einer geringfügig höheren Strahlenbelastung nötig. Allerdings kann sie durch die zusätzliche ^{99m}Tc-Pertechnetat-Szintigrafie zur Erkennung von Schilddrüsenpathologien beitragen, die simultan in der Operation angegangen werden können. Die 2-Phasen-Technik benötigt einen höheren Zeitauffand (2h), ist aber einfacher durchzuführen.

Anhand der Auswertung dieser Arbeit kann aber keiner Technik alleine der Vorzug gegeben werden. Vielmehr empfiehlt sich die Kombination beider Techniken, da

sich nur so eine optimale Sensitivität und Spezifität für die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie erreichen lässt.

Die eigenen Ergebnisse zeigen ähnlich gute Resultate wie in der Arbeit von Schommartz et al. [77], die ebenfalls in der Nuklearmedizinischen Klinik am UKD durchgeführt wurde. In ihrer Arbeit wurden Patienten mit pHPT aus den Jahren 2001 – 2003 untersucht, in der eigenen Arbeit wurden Patienten aus den Jahren 2002 – 2012 untersucht, sodass sich eine Überschneidung des Kollektivs von nur etwa 34 Patienten ergibt. In der klinischen Routine konnte diese Arbeitsgruppe bei 120 Patienten mit pHPT in Kombination beider Techniken eine Sensitivität von 91% erreichten. Allerdings wurde in der gleichen Arbeit im Unterschied zu dieser bei 106 Patienten in einem retrospektiven Vergleich der planaren Techniken von allen 4 Untersuchern eine höhere Sensitivität in der 2-Phasen-Technik (89%) als in der Subtraktionstechnik (82%) erreicht. Aber auch diese Arbeitsgruppe kam zu dem Entschluss, dass auf die Subtraktionstechnik nicht verzichtet werden darf, da es auch in ihrer Studie Befunde (7%) gab, die sich nur mittels Subtraktionstechnik richtig lokalisieren ließen.

Zu dem gleichen Entschluss kamen auch Leslie et al. [46] bei der Untersuchung von 68 Fällen mit solitärem Nebenschilddrüsenadenom, die aber – wie in dieser Arbeit – ebenfalls bessere Ergebnisse für die Sensitivität in der Subtraktionstechnik (85%) als in der 2-Phasen-Technik (72%) erreichten (Kombination der Techniken: 90%).

Gotthardt et al. [30] fanden im Jahr 2004 in einer Metaanalyse eine mediane Sensitivität von nur 71,5% (39 – 92,5%) für die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie. In ihrem eigenen Patientenkollektiv (109 Patienten mit pHPT) erreichten sie eine Sensitivität von 50% bei einer Spezifität von 93%. Wurde nur die Seitenangabe gewertet, stieg die Sensitivität auf 62,2%. Sie schlussfolgerten, dass der klinische Wert der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szinitgrafie überschätzt werde. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit. Die Untersucher nutzten nur die 2-Phasen-Technik. Die Anzahl an multiplen Adenomen bzw. Hyperplasien bei pHPT bleibt in ihrer Arbeit unklar, wobei sich eine hohe Anzahl an Patienten mit multiplen Adenomen oder Hyperplasien negativ auf die Sensitivität auswirkt. Außerdem werteten die Untersucher bei Mehrfachoperationen nur die erste Szintigrafie. In dieser Arbeit wurde die richtige Seitenangabe als korrekter Befund

gewertet, falls es einen Unterschied zwischen kranialem / kaudalem Befund und oberem / unterem entfernten Epithelkörperchen gab. Dies erscheint auch korrekt, da die Lokalisationsangabe in den Szintigrafiebildern (kranial oder kaudal) der Epithelkörperchen anhand ihrer Lagebeziehung zur Schilddrüse gestellt wird und operativ die Bezeichnung der Epithelkörperchen (oberes oder unteres) anhand der anatomischen Verhältnisse getroffen wird (siehe 4.5.2). Szintigrafisch kann also keine sichere Unterscheidung zwischen oberem und unterem Epithelkörperchen getroffen werden. Diese Tatsache kommt vor allem bei eher zentral zur Schilddrüse gelegenen szintigrafischen Befunden und bei besonderen anatomischen Verhältnissen zu tragen. Bleibt diese Tatsache unberücksichtigt, kann sich daraus eine ungerechtfertigte Minderbewertung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie ergeben. Um jeglichen Zweifel an „zufällig" richtigen Befunden aufgrund nur der korrekten Seitenangabe auszuschließen, benötigt es eine erneute Studie, in der der Operateur das veränderte Epithelkörperchen nicht nur anhand der anatomischen Verhältnisse, sondern auch anhand der Lagebeziehung zur Schilddrüse bestimmt.

Bei der Untersuchung des Einflusses der Größe (max. Durchmesser / Volumen) des solitären Nebenschilddrüsenadenoms auf die Höhe des PTH-Wertes zeigt sich ein niedriger bis mäßiger Zusammenhang. Für den max. Durchmesser (n = 176) ergab sich ein Korrelationskoeffizient von r = 0,364 und für das Volumen (n = 138) ergab sich ein Korrelationskoeffizient von r = 0,415. Der Zusammenhang zeigt sich sowohl anhand des max. Durchmessers, als auch anhand des Volumens als hoch signifikant ($p < 0{,}000001$). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Kamani et al. [42] im Jahr 2013, die bei 69 Patienten mit solitärem Nebenschilddrüsenadenom zwischen PTH-Höhe und Volumen nach ihrer Aussage eine „starke" Korrelation von r = 0,327 fanden. Außerdem zeigten sie eine Korrelation von PTH-Höhe und Gewicht des Nebenschilddrüsenadenoms (r = 0,381). Im Weiteren konnte diese Arbeitsgruppe eine Korrelation zwischen Kalzium-Höhe und Volumen (r = 0,333) und Gewicht (r = 0,317) des Nebenschilddrüsenadenoms herausfinden.
Andere Autoren zeigten eine positive Korrelation zwischen dem präoperativen PTH-Wert und / oder dem Kalziumwert und der Erkennbarkeit in der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie [11, 58, 68, 77, 82]. Wie in dieser Arbeit konnte von einer

Reihe weiterer Autoren ebenfalls bestätigt werden, dass in der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie größere (und schwerere) Adenome besser erkannt werden können [11, 22, 30, 58, 77].

Insgesamt lässt sich also ein Zusammenhang zwischen PTH- / Kalzium-Höhe, Größe des Nebenschilddrüsenadenoms und Erkennbarkeit in der Szintigrafie festhalten. Auch wenn bisher kein exakter Wert der biochemischen Marker existiert, ab welchem eine Szintigrafie ein positives Ergebnis zeigt, so scheint es dennoch sinnvoll, in manchen Fällen bei negativer Szintigrafie diese zu einem späteren Zeitpunkt zu wiederholen in der Annahme, dass es in der Zwischenzeit zum Wachstum des Adenoms (und damit verbunden zum Anstieg des PTH-Wertes) kommt und sich so das Adenom in der 2. Szintigrafie erkennen lässt. Nur so ist es möglich diesen Patienten eine fokussierte Operationsmethode zu ermöglichen. Solch ein Vorgehen ist natürlich nur möglich, solange die klinische und laborchemische Situation tolerabel ist. Im eigenen Patientengut konnte bei einem Patienten nach initial negativem Ergebnis 1 Jahr später in der zweiten Szintigrafie der korrekte Befund erkannt werden. Bei zu beiden Zeitpunkten vergleichbar erhöhten Kalziumwerten war der spätere PTH-Wert massiv erhöht im Vergleich zum leicht erhöhten früheren PTH-Wert.

6.2 Stellenwert der planaren ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie bei Patienten mit tHPT

Der Begriff tHPT wurde gewählt, wenn bei Dialysepatienten von den Nephrologen die Operationsindikation gestellt wurde, weil der oft verwendete Begriff sHPT schon für die regulative Erhöhung des PTHs bei Hypokalzämie besetzt ist.

Der tHPT ähnelt der 4-Drüsenhyperplasie bei pHPT, da alle 4 Epithelkörperchen hyperplastisch sind, jedoch kommt es aufgrund einer anderen Genese zur Hyperplasie.

Bei Patienten mit tHPT und operativem Ersteingriff (14 Patienten) hat die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie im eigenen Patientengut nur eine geringe Sensitivität erreicht. In der Subtraktionstechnik konnte nur eine Sensitivität von 50,9% (Spezifität: 100%, PPV: 100%, NPV: 10,3%, diagnostische Genauigkeit: 53,6%) und in der 2-Phasen-Technik sogar nur eine Sensitivität von 43,4% (Spezifität: 100%,

PPV: 100%, NPV: 10,0%, diagnostische Genauigkeit: 46,4%) erreicht werden. Diese Ergebnisse entsprechen etwa den Angaben in der Literatur. So ermittelten Caldarella et al. [10] im Jahr 2012 in einer Metaanalyse von 24 Studien (471 Patienten) eine mittlere Sensitivität von 58%.

In nur 2 Fällen ließ sich in dieser Arbeit szintigrafisch die Hyperplasie aller 4 Epithelkörperchen erkennen. Ein endokriner Chirurg muss sich über diese niedrige Sensitivität bewusst sein und daher trotzdem alle 4 Epithelkörperchen darstellen und eine totale Parathyreoidektomie mit anschließender Autotransplantation oder eine subtotale Parathyreoidektomie (Resektion von 3½ Epithelkörperchen) anstreben.

Die Größenuntersuchung (max. Durchmesser: MW ± SD, Median / Volumen: MW ± SD, Median) der hyperplastischen Nebenschilddrüsen zeigt, dass der MW und der Median der hyperplastischen Nebenschilddrüsen der in beiden Techniken erkannten Befunde (17 ± 6mm, 16mm (n: 13) / 0,8 ± 0,7ml, 0,8ml (n: 13)) größer ist als der MW und der Median der nicht erkannten Befunde (13 ± 7mm, 12mm (n: 11) / 0,4 ± 0,3ml, 0,3ml (n: 9)). Jedoch sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant, dies könnte aber auch auf die geringe Anzahl der zugrunde liegenden Größenangaben zurückzuführen sein.

Eine präoperative ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie könnte dennoch sinnvoll sein, da sie Aufschluss über das am stärksten vergrößerte Epithelkörperchen liefern mag. Außerdem können thorakale hyperplastische Epithelkörperchen erkannt werden [3]. Zusätzlich liegt so eine szintigrafische Ausgangssituation vor, die bei erfolgloser operativer Therapie eine Vergleichsgrundlage für eine erneute Szintigrafie bietet.

Im Vergleich zu den Ergebnissen bei Patienten mit tHPT und Erstoperation liegt bei erforderlicher erneuter Operation die Sensitivität der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie deutlich höher. Für die 2-Phasen-Technik konnte eine Sensitivität von 84,6% (Spezifität: 95,7%, PPV: 91,7%, NPV: 91,7%, diagnostische Genauigkeit: 91,7% (9 Patienten)) und für die Subtraktionstechnik eine Sensitivität von 90,0% (Spezifität: 85,7%, PPV: 81,8%, NPV: 92,3%, diagnostische Genauigkeit: 87,5% (6 Patienten, bei 3 Patienten war die Subtraktionstechnik nicht beurteilbar)) erreicht

werden. Auch bei den Patienten, bei denen noch eine weitere (dritte) Operation nötig wurde, konnten ebenfalls deutlich bessere Resultate erreicht werden.
Für den Operateur ist aufgrund der Voroperationen neben der Kenntnis des früheren möglichst genauen Operationsberichts und dem Casanova-Test (temporäre Implantatektomie) [13, 18] bei Transplantat im M. brachioradialis die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie essentiell und praktisch die einzige Methode, dem Patienten eine adäquate Therapie zukommen zu lassen. Seehofer et al. [78] zeigten in einer Metaanalyse der nicht invasiven Lokalisationsverfahren, dass der alleinige Einsatz von CT oder MRT nur eine Sensitivität von etwa 50% erreicht. Für die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie wurde eine Sensitivität von 69% erreicht, die unter der Sensitivität in dieser Arbeit liegt.

6.3 Stellenwert der SPECT

Mittels SPECT-Technik konnte anhand dieser Arbeit keine höhere Sensitivität als mit den planaren Techniken erreicht werden (vgl. 5.3 Ergebnisse – Übersicht). Jedoch wurde nicht bei jedem Patienten eine SPECT-Untersuchung durchgeführt, sodass ein exakter Vergleich mit den planaren Techniken nicht möglich ist. Andere Autoren behaupten, dass durch die SPECT-Untersuchung eine Steigerung der Sensitivität von bis zu 20% möglich sei [28, 30, 59]. Dies kann anhand dieser Arbeit nicht bestätigt werden und setzt schlechtere Sensitivitäten in den planaren Techniken voraus. Zur dreidimensionalen Veranschaulichung und zur eindeutigen Bestätigung eines nur hinweisenden Befundes in den planaren Techniken ist die SPECT-Technik hilfreich.

6.4 Stellenwert der Sonografie

Die Sonografie ist eine leicht durchführbare, kostengünstige und nebenwirkungslose Methode zur Lokalisationsdiagnostik bei pHPT oder tHPT. Gleichzeitig ermöglicht sie eine Beurteilung der Halsorgane und des Schilddrüsenparenchyms und kann Schilddrüsenpathologien erkennen, die in der anstehenden Operation mit angegangen werden können [4]. Die Detektion eines Nebenschilddrüsenadenoms bzw. einer Hyperplasie ist neben einer guten technischen Ausstattung vor allem von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung reicht in der Literatur von 40% bis über 90% [27, 34, 58]. Im eigenen Patientengut lag die Sensitivität bei Patienten mit pHPT aufgrund eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms bei 70,7% und damit unterhalb der Sensitivität, die in der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie erreicht wurde. Auch bei den Patienten mit Voroperationen bei pHPT und bei Patienten mit tHPT konnten die Sensitivitäten der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie nicht erreicht werden. Jedoch war bei Patienten mit pHPT aufgrund multipler Nebenschilddrüsenadenome bzw. Hyperplasien die Sensitivität der Sonografie geringfügig höher (vgl. 5.3 Ergebnisse – Übersicht). Es muss auch festgehalten werden, dass es 6 Fälle unter den Patienten mit pHPT und solitärem Nebenschilddrüsenadenom gab, in denen in der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie kein Befund erkannt wurde und nur die Sonografie alleine die korrekte Lokalisation erkannte.
Aufgrund der Zusatzinformation, die die Sonografie liefert, sollte sie bei jedem Patienten mit pHPT und tHPT durchgeführt werden.

6.5 Ausblick

Die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie zeigt mit allen Techniken, ebenso wie die Sonografie, Probleme bei der Detektion multipler Adenome bzw. Hyperplasien bei pHPT und tHPT. Daher sind in diesen Fällen sensitivere Verfahren wünschenswert. Als weiteres nuklearmedizinisches Verfahren steht die Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie (PET/CT) mit zwei verschiedenen Markern zur Verfügung. Mit dem PET-Tracer ^{11}C-Methionin sind auch bei tHPT Sensitivitäten von über 70% erreicht worden [67]. Der Nachteil von ^{11}C ist die kurze Halbwertszeit (20 min), sodass ein Zyklotron in der Nähe nötig ist. Daher ist zur Zeit die Anwendung nur in wenigen Zentren möglich.
Noch wenig erforscht ist die Detektion von hypersezernierendem Nebenschilddrüsengewebe mit dem leicht verfügbaren ^{18}F-Cholin im PET/CT. Mit ^{18}F-Cholin, das eigentlich zur Diagnostik des Prostatakarzinoms genutzt wird, konnte im Jahr 2013 erstmals zufällig eine Aufnahme in hypersezernierenden Nebenschilddrüsen festgestellt werden [37, 71]. Erste Studien mit bisher nur kleinen Patientenkollektiven (12 und 24 Patienten) konnten bei multiplen Nebenschilddrüsenadenomen bzw. 4-Drüsenhyperplasie höhere Sensitivitäten von über 90% erreichen [47, 57].

7 Schlussfolgerungen

Die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie ist bei Patienten mit pHPT eine zuverlässige Methode zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik des solitären Nebenschilddrüsenadenoms (das in ca. 90% Ursache eines pHPTs war) und ermöglicht somit die fokussierten Operationsverfahren mit intraoperativem PTH-*Monitoring*, die gegenüber der bilateralen Exploration zu bevorzugen sind.

Bei den seltenen multiplen Nebenschilddrüsenadenomen und 4-Drüsenhyperplasien (die zusammen in ca. 10% Ursache eines pHPTs waren) zeigt sich eine geringere Sensitivität, sodass das intraoperative PTH-*Monitoring* eine entscheidende Stellung einnimmt. Für ein optimales Ergebnis empfiehlt sich eine Kombination der sensitiveren Subtraktionstechnik mit der 2-Phasen-Technik, da letztere die höhere Spezifität zeigt.

Bei Patienten mit tHPT zeigt die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szinitgrafie eine geringe Sensitivität und ist meist nicht in der Lage, alle 4 hyperplastischen Nebenschilddrüsen zu identifizieren. Dennoch kann sie sinnvoll sein als szintigrafische Ausgangssituation bei möglichen Therapieversagern, zum Erkennen von thorakalen hyperplastischen Epithelkörperchen und mag Aufschluss über das am stärksten vergrößerte Epithelkörperchen liefern.

Vor Folgeoperationen bei pHPT als auch bei tHPT lässt sich nur durch eine erneute Lokalisationsbestimmung eine weitere zielorientierte Operation planen. Dabei hat die ^{99m}Tc-Sestamibi-Szinitgrafie aufgrund der hohen Sensitivität einen hohen Stellenwert, sodass sie sich für den Chirurgen als unumgänglich erweist.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Adami S, Marcocci C, Gatti D (**2002**) Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 17 Suppl 2:N18-23
2. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R (**1984**) Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 95:14-21
3. Alkhalili E, Tasci Y, Aksoy E, Aliyev S, Soundararajan S, Taskin E, Siperstein A, Berber E (**2015**) The utility of neck ultrasound and sestamibi scans in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. World journal of surgery 39:701-705
4. Arciero CA, Shiue ZS, Gates JD, Peoples GE, Dackiw AP, Tufano RP, Libutti SK, Zeiger MA, Stojadinovic A (**2012**) Preoperative thyroid ultrasound is indicated in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Journal of Cancer 3:1-6
5. Benard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois MF, Bisson G (**1995**) Rapid washout of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 36:241-243
6. Berczi C, Mezosi E, Galuska L, Varga J, Bajnok L, Lukacs G, Balazs G (**2002**) Technetium-99m-sestamibi/pertechnetate subtraction scintigraphy vs ultrasonography for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. European radiology 12:605-609
7. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J (**2002**) Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. Ann Surg 236:543-551
8. Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, Nies C, Rothmund M (**2005**) Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. The British journal of surgery 92:190-197
9. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT (**1963**) IMMUNOASSAY OF BOVINE AND HUMAN PARATHYROID HORMONE. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 49:613-617
10. Caldarella C, Treglia G, Pontecorvi A, Giordano A (**2012**) Diagnostic performance of planar scintigraphy using (9)(9)mTc-MIBI in patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. Annals of nuclear medicine 26:794-803
11. Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostetler ML, Lal G, Menda Y, O'Dorisio TM, Howe JR (**2007**) Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. Journal of the American College of Surgeons 205:S38-44
12. Carneiro DM, Solorzano CC, Irvin GL, 3rd (**2004**) Recurrent disease after limited parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. Journal of the American College of Surgeons 199:849-853; discussion 853-845

13. Casanova D, Sarfati E, De Francisco A, Amado JA, Arias M, Dubost C (**1991**) Secondary hyperparathyroidism: diagnosis of site of recurrence. World journal of surgery 15:546-549; discussion 549-550
14. Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM, Gann DS (**1997**) Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 38:834-839
15. Chen EM, Mishkin FS (**1997**) Parathyroid hyperplasia may be missed by double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy alone. Clinical nuclear medicine 22:222-226
16. Clerici T, Brandle M, Lange J, Doherty GM, Gauger PG (**2004**) Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the prediction of multiglandular parathyroid disease. World journal of surgery 28:187-192
17. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE (**1989**) 99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. Nuclear medicine communications 10:791-794
18. de Francisco AL, Amado JA, Casanova D, Briz E, Riancho J, Cotorruelo J, de Bonis E, Canga E, Arias M (**1991**) Recurrence of hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation: a new technique to localize the source of hormone excess. Nephron 58:306-309
19. de la Rosa A, Jimeno J, Membrilla E, Sancho JJ, Pereira JA, Sitges-Serra A (**2008**) Usefulness of preoperative Tc-mibi parathyroid scintigraphy in secondary hyperparathyroidism. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie 393:21-24
20. DeLellis RA (**2011**) Parathyroid tumors and related disorders. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 24 Suppl 2:S78-93
21. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (**2008**) Erkrankungen der Nebenschilddrüse und andere Störungen des Kalziumstoffwechsels. Harrisons Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, pp 2933-2955
22. Erbil Y, Kapran Y, Issever H, Barbaros U, Adalet I, Dizdaroglu F, Bozbora A, Ozarmagan S, Tezelman S (**2008**) The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. American journal of surgery 195:34-39
23. Fahy BN, Bold RJ, Beckett L, Schneider PD (**2002**) Modern parathyroid surgery: a cost-benefit analysis of localizing strategies. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960) 137:917-922; discussion 922-913
24. Fine EJ (**1987**) Parathyroid imaging: its current status and future role. Seminars in nuclear medicine 17:350-359
25. Gagner M (**1996**) Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. The British journal of surgery 83:875
26. Gauger PG, Agarwal G, England BG, Delbridge LW, Matz KA, Wilkinson M, Robinson BG, Thompson NW (**2001**) Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: a 2-institution experience. Surgery 130:1005-1010
27. Gilat H, Cohen M, Feinmesser R, Benzion J, Shvero J, Segal K, Ulanovsky D, Shpitzer T (**2005**) Minimally invasive procedure for resection of a

parathyroid adenoma: the role of preoperative high-resolution ultrasonography. Journal of clinical ultrasound : JCU 33:283-287
28. Giordano A, Rubello D, Casara D (**2001**) New trends in parathyroid scintigraphy. European journal of nuclear medicine 28:1409-1420
29. Goris ML, Basso LV, Keeling C (**1991**) Parathyroid imaging. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 32:887-889
30. 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 journal of surgery 28:100-107
31. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB (**2001**) Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent of persistent hyperparathyroidism. Radiology 218:783-790
32. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB (**2002**) Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m)technetium sestamibi scintigraphy. Clinical endocrinology 57:241-249
33. Haciyanli M, Lal G, Morita E, Duh QY, Kebebew E, Clark OH (**2003**) Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. Journal of the American College of Surgeons 197:739-746
34. Hajioff D, Iyngkaran T, Panagamuwa C, Hill D, Stearns MP (**2004**) Preoperative localization of parathyroid adenomas: ultrasonography, sestamibi scintigraphy, or both? Clinical otolaryngology and allied sciences 29:549-552
35. Henry JF, Defechereux T, Gramatica L, de Boissezon C (**1999**) Minimally invasive videoscopic parathyroidectomy by lateral approach. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie 384:298-301
36. Herold G, Mitarbeiter (**2012**) Nebenschilddrüse, Vitamin D-Stoffwechsel und Kalzium-/Phosphathaushalt. Innere Medizin. Herold, G., Köln, pp 746-750
37. Hodolic M, Huchet V, Balogova S, Michaud L, Kerrou K, Nataf V, Cimitan M, Fettich J, Talbot J (**2014**) Incidental uptake of (18)F-fluorocholine (FCH) in the head or in the neck of patients with prostate cancer. Radiology and Oncology 48:228-234
38. Irvin GL, 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL (**1991**) Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. American journal of surgery 162:299-302
39. Irvin GL, 3rd, Deriso GT, 3rd (**1994**) A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. American journal of surgery 168:466-468
40. Irvin GL, 3rd, Carneiro DM, Solorzano CC (**2004**) Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. Ann Surg 239:704-708; discussion 708-711
41. Irvin GL, 3rd, Solorzano CC, Carneiro DM (**2004**) Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited

parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. World journal of surgery 28:1287-1292
42. Kamani F, Najafi A, Mohammadi SS, Tavassoli S, Shojaei SP (**2013**) Correlation of biochemical markers of primary hyperparathyroidism with single adenoma weight and volume. The Indian journal of surgery 75:102-105
43. Katz SC, Wang GJ, Kramer EL, Roses DF (**2003**) Limitations of technetium 99m sestamibi scintigraphic localization for primary hyperparathyroidism associated with multiglandular disease. The American surgeon 69:170-175
44. Lai EC, Ching AS, Leong HT (**2007**) Secondary and tertiary hyperparathyroidism: role of preoperative localization. ANZ journal of surgery 77:880-882
45. Leslie WD, Riese KT, Dupont JO, Peterdy AE (**1995**) Parathyroid adenomas without sestamibi retention. Clinical nuclear medicine 20:699-702
46. Leslie WD, Dupont JO, Bybel B, Riese KT (**2002**) Parathyroid 99mTc-sestamibi scintigraphy: dual-tracer subtraction is superior to double-phase washout. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 29:1566-1570
47. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J (**2014**) (1)(8)F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 41:2083-2089
48. Löffler G, Petrides PE (**2001**) Der Kalzium- und Phosphathaushalt. Biochemie und Pathobiochemie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp 949-959
49. Lorenz K, Dralle H (**2010**) [Intraoperative parathyroid hormone determination for primary hyperparathyroidism]. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen 81:636, 638-642
50. Mandl F (**1933**) Zur Technik der Parathyreoidectomy bei Osteitis fibrosa aufgrund neuerer Beobachtungen. Dtsch Z Chir 240:362
51. Mazzaglia PJ, Milas M, Berber E, Siperstein A, Monchik JM (**2010**) Normalization of 2-week postoperative parathyroid hormone values in patients with primary hyperparathyroidism: four-gland exploration compared to focused-approach surgery. World journal of surgery 34:1318-1324
52. Merlino JI, Ko K, Minotti A, McHenry CR (**2003**) The false negative technetium-99m-sestamibi scan in patients with primary hyperparathyroidism: correlation with clinical factors and operative findings. The American surgeon 69:225-229; discussion 229-230
53. Miccoli P, Pinchera A, Cecchini G, Conte M, Bendinelli C, Vignali E, Picone A, Marcocci C (**1997**) Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. Journal of endocrinological investigation 20:429-430
54. Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, Vignali E, Pinchera A, Marcocci C (**1999**) Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. Surgery 126:1117-1121; discussion 1121-1112
55. Miccoli P, Monchik JM (**2000**) Minimally invasive parathyroid surgery. Surgical endoscopy 14:987-990

56. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN (**2004**) Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. World journal of surgery 28:1216-1218
57. Michaud L, Burgess A, Huchet V, Lefevre M, Tassart M, Ohnona J, Kerrou K, Balogova S, Talbot JN, Perie S (**2014**) Is 18F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 99:4531-4536
58. Mihai R, Simon D, Hellman P (**2009**) Imaging for primary hyperparathyroidism--an evidence-based analysis. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie 394:765-784
59. Moka D, Voth E, Larena-Avellaneda A, Schicha H (**1997**) [99m-Tc-MIBI SPECT parathyroid gland scintigraphy for the preoperative localization of small parathyroid gland adenomas]. Nuklearmedizin Nuclear medicine 36:240-244
60. Molinari AS, Irvin GL, 3rd, Deriso GT, Bott L (**1996**) Incidence of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism determined by parathyroid hormone secretion. Surgery 120:934-936; discussion 936-937
61. Muller HW, Montz R, Schneider C, Kruse HP, Dietel M, Schumpelick V (**1985**) [Localization diagnosis of enlarged parathyroid glands: 201Tl-99mTc-subtraction scintigraphy compared with 5-MHz-sonography]. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin 142:543-547
62. Müller JM, Böhm B, Kuntz F, Walter M (**2001**) Chirurgenmanual der Charite. Berlin
63. Neumann DR, Esselstyn CB, Jr., Go RT, Wong CO, Rice TW, Obuchowski NA (**1997**) Comparison of double-phase 99mTc-sestamibi with 123I-99mTc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. AJR American journal of roentgenology 169:1671-1674
64. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ (**2012**) Sestamibi parathyroid scintigraphy in multigland disease. Nuclear medicine communications 33:43-50
65. 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. The European journal of surgery = Acta chirurgica 167:587-591
66. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins RE, Coakley AJ (**1992**) Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 33:313-318
67. 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. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 31:1405-1412
68. Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF, Talpos GB (**2003**) Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. The American surgeon 69:393-398; discussion 399

69. Perie S, Fessi H, Tassart M, Younsi N, Poli I, St Guily JL, Talbot JN (**2005**) Usefulness of combination of high-resolution ultrasonography and dual-phase dual-isotope iodine 123/technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy for the preoperative localization of hyperplastic parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 45:344-352
70. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML (**1990**) Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. Circulation 82:1826-1838
71. Quak E, Lheureux S, Reznik Y, Bardet S, Aide N (**2013**) F18-choline, a novel PET tracer for parathyroid adenoma? The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 98:3111-3112
72. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (**2008**) Hormone mit Wirkung auf den Kalzium- und Phosphathaushalt. Biochemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 622-626
73. Rubello D, Saladini G, Casara D, Borsato N, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pelizzo MR (**2000**) Parathyroid imaging with pertechnetate plus perchlorate/MIBI subtraction scintigraphy: a fast and effective technique. Clinical nuclear medicine 25:527-531
74. Ruf J, Lopez Hanninen E, Steinmuller T, Rohlfing T, Bertram H, Gutberlet M, Lemke AJ, Felix R, Amthauer H (**2004**) Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion. Nuklearmedizin Nuclear medicine 43:85-90
75. Schmidt RF, Lang F (**2007**) Kalzium- und Phosphathaushalt. Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, pp 740-752
76. Schnabel D, Schönau E (**2010**) Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKL) Primärer Hyperparathyreoidismus. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
77. Schommartz B, Cupisti K, Antke C, Schmidt D, Knoefel WT, Muller HW (**2006**) [Localisation of parathyroid glands using planar (99m)Tc-sestamibi scintigraphy. Comparison between subtraction- and dual-phase technique]. Nuklearmedizin Nuclear medicine 45:115-121
78. 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. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960) 139:1331-1338
79. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M (**2004**) Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. Surgery 136:872-880
80. Stanbury SW, Lumb GA, Nicholson WF (**1960**) Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. Lancet (London, England) 1:793-799
81. Staudenherz A, Kletter K, Leitha TH (**1995**) Rapid washout of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 36:1928-1929

82. Stawicki SP, El Chaar M, Baillie DR, Jaik NP, Estrada FP (**2007**) Correlations between biochemical testing, pathology findings and preoperative sestamibi scans: a retrospective study of the minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP) approach. Nuclear medicine review Central & Eastern Europe 10:82-86
83. Stephen AE, Roth SI, Fardo DW, Finkelstein DM, Randolph GW, Gaz RD, Hodin RA (**2007**) Predictors of an accurate preoperative sestamibi scan for single-gland parathyroid adenomas. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960) 142:381-386
84. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R (**1992**) Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 33:1801-1807
85. Udelsman R, Donovan PI (**2004**) Open minimally invasive parathyroid surgery. World journal of surgery 28:1224-1226
86. Udelsman R, Lin Z, Donovan P (**2011**) The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. Ann Surg 253:585-591
87. van Heerden JA, Grant CS (**1991**) Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. World journal of surgery 15:688-692
88. Waller S, Ridout D, Cantor T, Rees L (**2005**) Differences between "intact" PTH and 1-84 PTH assays in chronic renal failure and dialysis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 20:197-199
89. Wei JP, Burke GJ, Mansberger AR, Jr. (**1994**) Preoperative imaging of abnormal parathyroid glands in patients with hyperparathyroid disease using combination Tc-99m-pertechnetate and Tc-99m-sestamibi radionuclide scans. Ann Surg 219:568-572; discussion 572-563
90. Wells SA, Jr., Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM (**1975**) Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. Surgery 78:34-44
91. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd (**1997**) The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. Annals of internal medicine 126:433-440
92. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP (**2009**) Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. Clinical endocrinology 71:485-493

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

22.01.2016, Georg Dominik Maier

Unterschrift