

**Einfluss von Größe, Gewicht und PTH - Level auf und Unterschiede in der Darstellbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen und -hyperplasien in der <sup>99m</sup>Tc-MIBI-SPECT**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin

vorgelegt von Stephanie E. D. Damm

aus Gießen

Gießen 2018

---

**Aus dem  
Medizinischen Zentrum für Radiologie  
Abteilung für Nuklearmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Leiter: Dr. Dr. Bauer**

Gutachter: PD Dr. Rigobert Klett  
Gutachter: Prof. Dr. Andreas Schäffler  
Tag der Disputation: 13.06.2018

---

## ***Widmung***

***Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet. Danke für eure Unterstützung!***

---

## Erklärung zur Dissertation:

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert.

Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

# Inhaltsverzeichnis

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Einleitung .....   | 1  |
| 1.1   | Embryologie, Anatomie und Histologie der Nebenschilddrüsen ..... | 2  |
| 1.2   | Das Serumparathormon und seine physiologischen Wirkungen.....    | 3  |
| 1.3   | Die Erkrankung Hyperparathyreoidismus .....                      | 3  |
| 1.3.1 | Primärer HPT (pHPT) .....  | 4  |
| 1.3.2 | Sekundärer HPT (sHPT) .....                                      | 4  |
| 1.3.3 | Tertiärer HPT (tHPT) .....                                       | 5  |
| 1.4   | Therapie des HPT .....   | 5  |
| 1.5   | Szintigraphie .....  | 6  |
| 2     | Material und Methodik.....                                       | 10 |
| 2.1   | Patientenselektion:.....   | 10 |
| 2.2   | <sup>99m</sup> Tc-MIBI-SPECT.....                                | 11 |
| 2.3   | Statistische Auswertung .....                                    | 13 |
| 3     | Ergebnisse .....   | 17 |
| 4     | Diskussion .....   | 26 |
| 5     | Schlussfolgerung .....   | 50 |
| 6     | Zusammenfassung.....   | 52 |
| 7     | Summary .....  | 55 |
| 8     | Abbildungsverzeichnis .....                                      | 58 |
| 9     | Tabellenverzeichnis.....   | 59 |
| 10    | Abkürzungsverzeichnis .....                                      | 60 |
| 11    | Literaturverzeichnis.....  | 61 |
| 12    | Danksagung.....  | 71 |

# 1 Einleitung

Als Nebenschilddrüsen (NSD) bezeichnet man kleine, ellipsoide, im Mittel 40-60 mg schwere, 3-4 mm breite und 5-7 mm lange endokrine Drüsen, die sich üblicherweise direkt hinter oder unter der Schilddrüse (SD) befinden [1, 2].

Erstmals anatomisch beschrieben wurden sie 1887 von Ivar Sandström, einem Medizinstudenten an der Uppsala Universität in Schweden. Eugene Gley, ein französischer Physiologe sollte erstmals 1891 einen Zusammenhang zwischen der Entfernung von Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen und einer Tetanie herstellen. In Experimenten an Tieren konnte er zeigen, dass eine Entfernung der SD samt NSD oder eine Schädigung der NSD zu einer Tetanie führt. Ein erster Zusammenhang mit dem Calciumhaushalt wurde 1907 hergestellt, als Jacob Erdheim von Patienten mit Osteomalazie und Osteitis fibrosis cystica berichtete, bei denen es zu einer Hyperplasie der NSD kam.

1923 konnte Dr. Adolf M. Hanson schließlich mit Hilfe eines Extraktes aus bovine NSD zeigen, dass das Extrakt zu einem die Tetanie bei thyreoparathyreoidektomierten Hunden beheben kann und zum anderen, dass die Verabreichung über längere Zeit und in hohen Dosen zu Osteoporose führt[3, 4].

Somit waren die Grundsteine für das Verständnis des Hypo- und auch des Hyperparathyreoidismus gelegt und die operative Parathyreoidektomie gewann nach anfänglichen Schwierigkeiten zunehmend an Bedeutung.

Das diagnostische Interesse orientierte sich initial stark an der chirurgischen Therapie und gewann mit Fortschreiten der diagnostischen Möglichkeiten mehr und mehr an Gewicht. Vor allem eine möglichst exakte Lokalisation der NSD und möglichen ektopen Gewebes steht dabei im Mittelpunkt.

Zum allgemeinen Verständnis der sich diagnostisch und therapeutisch darbietenden Herausforderungen, folgt ein kurzer Überblick über die wichtigsten anatomischen, embryologischen und histologischen, sowie physiologischen Grundlagen.

## **1.1 Embryologie, Anatomie und Histologie der Nebenschilddrüsen**

Normalerweise verfügt jeder Mensch über 4 NSD, die sich im Laufe der Embryogenese aus dem 3. bzw. 4. Pharyngealbogen entwickeln und in der 5. Schwangerschaftswoche (SSW) ausdifferenzieren. Ihre Verbindung zum Pharynx verlieren sie in der 7. SSW [5].

Die beiden kranialen NSD, die sich aus dem hinteren Endoderm des 4. Schlundbogens entwickeln, steigen zusammen mit dem oberen Pol der SD vom Mundboden her ab, bis sie ungefähr mittig am hinteren Schilddrüsenrand zum Liegen kommen [6]. Die Lage der kranialen Epithelkörperchen ist dabei weitestgehend konstant, wobei sie bei 5 % der Bevölkerung intrathyroidal und bei 1 % retrooesophageal zu finden sind [7].

Eine weitaus variabelere Lage zeigen die kaudalen NSD, die sich ebenfalls aus dem hinteren Endoderm, aber des 3. Schlundbogens entwickeln und zusammen mit dem Thymus mediastinalwärts absteigen. Sie können an jeder beliebigen Position zwischen der Carotis bifurcation und dem Mediastinum zum Liegen kommen. Dabei finden sie sich bei 40 % der Bevölkerung in der Nähe der unteren Schilddrüsenpole, bei weiteren 40 % in der Nähe des Thymus und bei den restlichen 20 % an den verschiedensten Lokalisationen, wie z. B. retrooesophageal, intrathyreoidal, praetracheal und sogar pericardial [7, 8].

Mehr als 4 NSD finden sich bei ca. 2-5 % der Bevölkerung, wohingegen das Vorkommen von weniger als 4 NSD eine echte Rarität darstellt [8].

Histologisch setzt sich eine normale NSD ungefähr gleich verteilt aus Stroma und Parenchym zusammen, in welchem die Zellen zu miteinander verbundenen Strängen angeordnet sind. Zwischen diesen Parenchymsträngen verläuft das Stroma aus zarten Bindegewebsstraßen mit zahlreichen Kapillaren und Fettzellen, welche das Parenchym versorgen.

Der Hauptanteil des Parenchyms besteht aus den Hauptzellen, welche auch überwiegend für die Hormonproduktion verantwortlich sind. Die viel selteneren oxyphilen Zellen finden sich meist erst ab dem 5.-7. Lebensjahr und weisen keine signifikante Hormonsekretion auf. Sie enthalten aber zahlreiche Mitochondrien, weswegen ihre Bedeutung für die <sup>99m</sup>Tc-Sesta-MIBI (Technetium-hexakis-2-methoxyisobutyl-isonitrile)-Aufnahme – und damit die Darstellbarkeit von überaktivem NSD-Gewebe – diskutiert wird [9, 10]. Ihre Anzahl nimmt ab der Pubertät und mit steigendem Alter allmählich zu, ebenso wie der Gehalt des Stroma an Fettzellen [10].

## ***1.2 Das Serumparathormon und seine physiologischen Wirkungen***

Das von den NSD produzierte Serumparathormon (PTH) reguliert zusammen mit Calcitonin und 1,25-Hydroxycholecalciferol (Vitamin D) den Kalzium- und Phosphathaushalt.

Es handelt sich dabei um ein Polypeptid aus 84 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 95 000 Dalton. Am Aminoende befindet sich der biologisch aktive Teil des Hormons in Form von 34 Aminosäuren. PTH ist über verschiedene Angriffspunkte am Stoffwechsel in der Lage den Kalziumspiegel zu erhöhen:

Am Knochen stimuliert es unter Anwesenheit von Vitamin D sowohl Osteoklasten, wie Osteoblasten, wobei der überwiegende Effekt osteolytisch ist. An den Nieren bewirkt es tubulär eine Kalziumretention, sowie eine Phosphat-, Natrium- und Kaliumexkretion. Im Dünndarm unterstützt es die enterale Kalziumabsorption.

Dabei besteht zwischen Kalzium und PTH physiologischer Weise eine negative Feedback-Regulation [10, 11].

Die biologische Halbwertszeit liegt bei ca. 2-3 Minuten, bevor es zu 70 % in der Leber und zu 20 % in den Nieren abgebaut wird.

Der Referenzbereich von PTH liegt im Gießener Zentrallabor bei 10-70 pg/ml. Eine vermehrte Produktion oder eine Sekretion über den jeweiligen Bedarf hinaus führt zu einem Hyperparathyreoidismus (HPT), der in primär, sekundär und tertiär untergliedert wird [10, 12].

## ***1.3 Die Erkrankung Hyperparathyreoidismus***

HPT im generellen ist klinisch in über 50 % asymptomatisch oder von unspezifischen Beschwerden begleitet. Treten Beschwerden auf, manifestieren sie sich häufig an den Nieren (Nephrolithiasis), den Knochen (diffuse Osteopenie), gastrointestinal (Übelkeit, Obstipation, Meteorismus, selten Ulcera), neuromuskulär (rasche Ermüdbarkeit, Muskelschwäche) und psychiatrisch in Form von depressiver Verstimmung.

Serologisch sind ein erhöhtes intaktes PTH, sowie eine Hyperkalzämie und eine Hypophosphatämie wegweisend (Tab. 1) [12].



|      |  |
|------|--|
| pHPT | Serum: Erhöhung von Kalzium, PTH und alkalischer Phosphatase, Phosphat an der unteren Normgrenze oder erniedrigt (50%), 25-Hydroxy-Cholecalciferol im Serum im unteren Normbereich oder erniedrigt |
|      | Urin: Erhöhte Ausscheidung von Phosphat, cyclisches Adenosinmonophosphat und Hydroxyprolin   |
| sHPT | Renaler sHPT (Serum): Starke Erhöhung von PTH, Kalzium im unteren Normbereich oder erniedrigt, Phosphat und alkalische Phosphatase erhöht  |
|      | Intestinaler sHPT (Serum): starke Erhöhung von PTH, Kalzium und Phosphat im unteren Normbereich oder erniedrigt, 25-Hydroxy-Cholecalciferol erniedrigt   |
| tHPT | Serum: PTH und Kalzium erhöht, Erhöhung des Phosphates beim terminalen Nierenversagen mit Anurie, nach Nierentransplantation Labor wie bei pHPT  |

**Tabelle 1: Typische Laborkonstellation beim primären Hyperparathyreoidismus (pHPT), sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) und tertiären Hyperparathyreoidismus, PTH: Parathormon (Quelle: Bildgebende Diagnostik des Hyperparathyreoidismus, Der Radiologe 3.2013)**

### 1.3.1 Primärer HPT (pHPT)

Seit der 1970 eingeführten routinemäßigen Serumkalziumkontrolle ist der pHPT zu einer der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen der Welt geworden. In Europa liegt die Prävalenz ca. bei 3 Erkrankungen auf 1000 Einwohner pro Jahr. Es handelt sich hierbei um eine direkte Erkrankung der NSD mit Verlust der negative Rückkopplung über das freie Serumkalzium und einer Überproduktion an PTH. Ursache hierfür sind in ca. 80 % solitäre Adenome, in ca. 5 % multiple Adenome, in ca. 15 % Hyperplasien und in unter 1 % Karzinome der Epithelkörperchen [8, 10, 13].

Bei nicht karzinombedingten Erkrankungen scheinen Mutationen am Kalziumrezeptor der NSD, sowie ein veränderter Vitamin D-Stoffwechsel, respektive die verschiedenen Allelvarianten des Vitamin D-Rezeptors eine entscheidende Rolle zu spielen [8].

### 1.3.2 Sekundärer HPT (sHPT)

Beim sHPT führt eine nicht parathyreoigene Erkrankung zu einem Absinken des Serumkalziums, worauf die NSD sekundär mit einer Mehrsekretion an PTH reagieren, was zu einer generellen Hyperplasie meist mehrerer NSD führt. Die Ursachen können hierfür renal (typischerweise die chronischen Nierenerkrankungen), enteral (Malabsorption), selten hepatisch

(gestörte Umwandlung oder Resorption von Vitamin D) oder in anderen Formen des Vitamin D-Mangels (mangelnder Sonnenlichtexposition) begründet sein [8, 10, 12].

### **1.3.3 Tertiärer HPT (tHPT)**

Der tHPT ist eine Komplikation des sHPT. Bei einer lange bestehenden reaktiven Mehrsekretion von PTH kann sich diese vom normalen Regelkreislauf abkoppeln und trotz erhöhter Serumkalziumwerte bestehen bleiben. Neben Hyperplasien kann es fokal zur Adenombildung kommen [10].

## **1.4 Therapie des HPT**

Obligat ist eine Knochendichtemessung zur Differenzierung eines symptomatischen von einem asymptomatischen primären HPT. In asymptomatischen Fällen kann eine engmaschige Kontrolle des Krankheitsverlaufes erfolgen. Medikamentös kann eine unterstützende Therapie mittels Schleifendiuretika und Bisphosphonaten erfolgen. Cinacalcet wirkt als Therapeutikum über eine Erhöhung der zellulären Sensitivität für Kalzium und hemmt so die Produktion von Parathormon. Der Einsatz erfolgt aber vor allem beim sHPT und tHPT [12].

Obwohl ein stabiler HPT auch konservativ beherrschbar ist, ist die operative Entfernung der betroffenen NSD die einzige Möglichkeit der Heilung.

Der operative Ansatz besteht seit 1925 [14] aus einer bilateralen 4-Quadranten Exploration und Darstellung aller 4 NSD, sowie dem Aufsuchen häufiger ektooper Lokalisationen und der Entfernung von allem suspektem NSD-Gewebe. Findet sich an allen 4 NSD eine krankhafte Veränderung, werden nur 3,5 Drüsen entnommen, wobei die verbleibende halbe NSD in mehrere Gewebepartikel zerschnitten in die Beugemuskulatur des Unterarms der nicht dominierenden Seite implantiert wird [15].

Die Erfolgsrate für erfahrene endokrine Chirurgen liegt hierfür bei 90-95 % [8, 16]. Folglich hatte die exakte präoperative Lokalisationsdiagnostik eine größere Bedeutung für persistierende Verläufe und solche, in denen aufgrund von Voroperationen, erschwerte Operationsbedingungen zu erwarten waren [10].

Doch mit dem Aufkommen weniger invasiver Darstellungsmethoden, besonders der  $^{99m}\text{Tc}$ -Sesta-MIBI-Szintigraphie, und der Möglichkeit einer minimal-invasiven Chirurgie, die eine

möglichste exakte präoperative Lokalisation zur Voraussetzung hat, gewinnt die genauere NSD-Lokalisationsdiagnostik noch mehr an Bedeutung [17, 18].

An präoperativer Diagnostik stehen derzeit sowohl invasivere Verfahren wie die Angiographie und die fraktionierte selektive Venenkatheterisierung mit PTH-Bestimmung, als auch weniger beeinträchtigende Verfahren wie CT, MRT, Sonographie und verschiedene Szintigraphie Protokolle zur Verfügung. Am verbreitetsten ist die  $^{99m}\text{Tc}$ -Sesta-MIBI-Szintigraphie. Als Alternativen finden sich das Tc-99m-markierte Tetrofosmin oder die Kombination aus PET und CT mittels C-11-markiertem Methionin [10, 12, 19, 20].

Mit der  $^{99m}\text{Tc}$ -Sesta-MIBI-Szintigraphie, ihrer Bedeutung in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik, sowie beeinflussenden Faktoren, wird sich diese Arbeit hauptsächlich beschäftigen.

## **1.5 Szintigraphie**

Die NSD sind, wie die SD auch, in der Lage verschiedene Stoffe, u. a. Radiopharmaka, aufzunehmen und eine gewisse Zeit zu speichern. Diese Möglichkeit der Darstellung spezieller Funktionsprozesse wird zur Funktions- und Lokalisationsdiagnostik mittels Szintigraphie genutzt. Im Fall der NSD-Szintigraphie durch planare Hot-Spot-Szintigraphie und/oder „single-photon emission computed tomographie“ (SPECT) [21].

In den letzten 40 Jahren sind hierfür verschiedene Radiopharmaka entwickelt worden [22, 23]. Wobei es bis heute nicht gelungen ist ein Radiopharmakon zu entwickeln, das ausschließlich in der NSD gespeichert wird [8].

Das üblicherweise zum Erzeugen eines Radiopharmakons verwendete Radionuklid ist das Technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Sein herausragender Stellenwert für die nuklearmedizinische In-vivo-Diagnostik beruht dabei auf verschiedenen Eigenschaften:

Mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6 Stunden macht es bei akzeptabler Strahlenbelastung physiologische Prozesse gut darstellbar und liegt mit einer Gammalinie von 141 keV zusätzlich im optimalen Auflösungsbereich konventioneller Gammakameras mit NaI(Tl)-Detektorköpfen. Hinzu kommt eine gute und trägerfreie Verfügbarkeit durch kommerziell erhältliche Mutter/Tochter-Nuklidgeneratoren [21].

Obwohl bereits mit  $^{75}\text{Se}$  Selenomethionin mäßige Erfolge erzielt wurden, setzte sich erst die 1980 eingeführte Thallium/Pertheneatate Subtraktionsszintigraphie in der klinischen Routine durch [24]. Allerdings beeinträchtigt das für übliche Gammakameras suboptimale Energiespektrum des Thalliums von 60-80 keV die Bildqualität. Zudem beschränkt die relativ höhere Strahlenexposition des Thalliums die klinische Applikation. Insgesamt zeigt sich eine Spannweite von 44-95 % für die Sensitivität dieser Untersuchung [10].

Als Mittel der Wahl zur Darstellung von NSD etablierte sich im Folgenden das 1989 vorgestellte  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sesta-MIBI [25] durch eine größere Genauigkeit aufgrund besserer Bildqualität. Besonders geeignet für die NSD-Darstellung ist  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sesta-MIBI dabei aufgrund des schnelleren Auswaschens aus SD-, als aus NSD-Gewebe.

Sesta-MIBI ist eine über Moleküldesign entwickelte, lipophile, einwertig kationische Isonitril-Verbindung, welche passiv durch die Zellmembranen diffundiert und sich aufgrund des hohen negativen Membranpotentials elektrostatisch an die Mitochondrienmembran bindet und daher hauptsächlich intrazellulär ansammelt [26, 27]. Die Hauptausscheidung erfolgt zu ca. 33 % hepatisch und zu ca. 25 % renal [10, 21].

Im Verlauf entwickelten sich verschiedene Szintigraphie Protokolle mit Sesta-MIBI:

Von Taillefer et al. [28] wurde die „single isotope, double phase technique“ als planare Hot-Spot-Technik vorgestellt, welche auf dem späteren Auswaschen von Sesta-MIBI aus parathyreoidealem Gewebe beruht. Alternativ kann ebenfalls eine planare Subtraktionsszintigraphie mit  $^{123}\text{I}$  oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertheneatate durchgeführt werden. Um jedoch genauere räumliche Angaben zu erhalten und Strukturen überlagerungsfrei differenzieren zu können, bedarf es einer SPECT oder deren Kombination mit einer CT oder MRT.

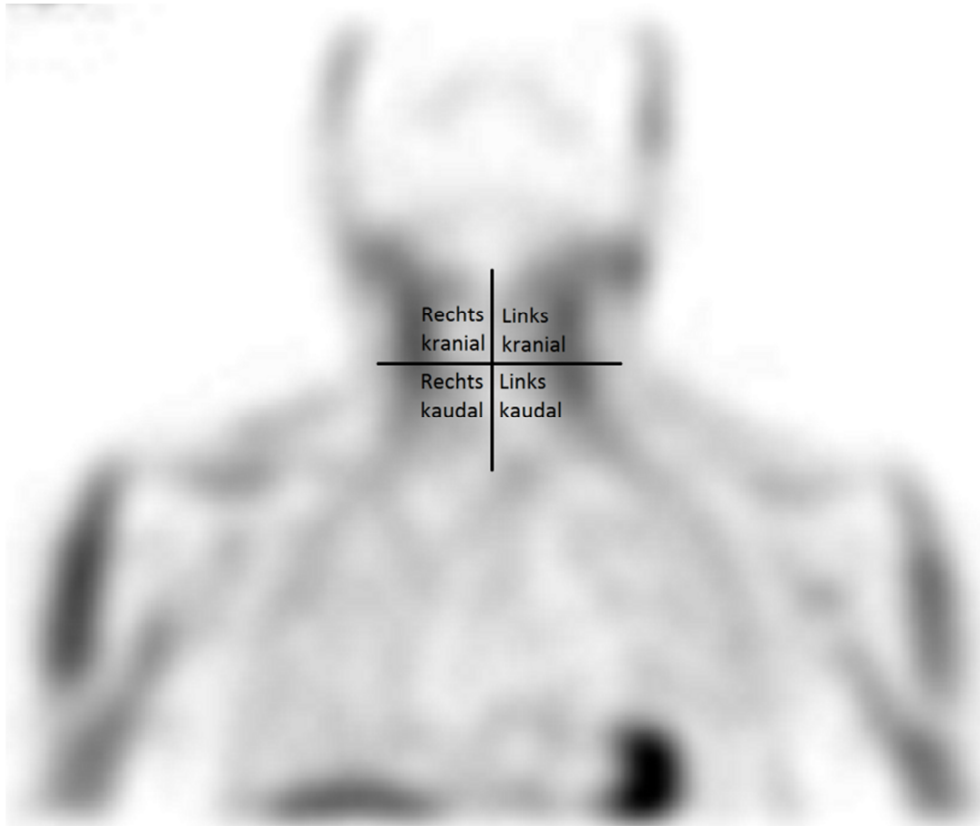
Inwiefern nun diverse Parameter die Darstellbarkeit von überaktivem NSD-Gewebe und damit die Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung beeinflussen, war Ausgangspunkt dieser Arbeit.

Besonderes Augenmerk lag auf dem Einfluss von Größe und Gewicht der erkrankten NSD, dem präoperativen PTH-Spiegel, und der jeweiligen Lokalisation im 4-Quadranten Modell (Abb.1).

Die Analyse erfolgte zusätzlich unter Differenzierung zwischen Adenom und Hyperplasie, sowie der Fähigkeit der SPECT, nur eine einzelne erkrankte Drüse als solche zu erkennen und damit einen minimal-invasiven Therapieansatz zu ermöglichen.

Hierbei wurde ein alleiniger später Aufnahmezeitpunkt 2-3 Stunden p.i. verwendet. Die Arbeit soll diesbezüglich auch eine Aussage ermöglichen, ob ein alleiniger später Zeitpunkt sinnvoll ist, da sich in der Literatur sehr unterschiedliche Zeitpunkte von 10-15 Minuten p.i. bis 3 Stunden p.i. finden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Kombination einer frühen und späten Aufnahme, sowohl für den Patienten, als auch für den Untersucher mit einem höheren Aufwand verbunden ist. Bei früheren Aufnahmen mit entsprechend höherer Aktivität kann es zudem zu vermehrt falsch positiven Befunden kommen, wohingegen vermutet wird, dass bei späteren Aufnahmen weniger aktive Befunde übersehen werden könnten. Ziel der Arbeit ist es hierbei vergleichbare Daten mit einer alleinigen späten Aufnahmetechnik zu schaffen.

Denn je präziser die präoperative Diagnostik, desto weniger persistierende oder wiederkehrende Erkrankungen mit einer erneuten Operation als Folge, sind zu erwarten. Ferner könnte unter bestimmten Voraussetzungen eine Kombination mit anderen Untersuchungsmethoden sinnvoll sein, um die Sensitivität der Untersuchung in bestimmten Situationen oder Subpopulationen zu erhöhen.



**Abbildung 1: Koronarer Schnitt einer MiBi-Szintigraphie mit der anatomischen Zuordnung der NSD im 4-Quadranten Model**

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Patientenselektion:

Retrospektiv wurden alle vom 12.07.2001 bis zum 15.02.2007 an der Klinik für Nuklearmedizin der Justus - Liebig - Universität Gießen durchgeführten  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT Untersuchungen bei vermutetem HPT berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden Patienten, für die kein histologischer Befund oder eine Bestimmung des PTH zu mindestens 2 Zeitpunkten (präoperativ, postoperativ oder im Verlauf) vorhanden waren, da hier keine Möglichkeit der Korrelation bezüglich Größe, Gewicht oder PTH-Level möglich ist. Zusätzlich wurden nur Daten mit in die Auswertung einbezogen, bei denen der Abstand zwischen präoperativer Szintigraphie und histologischer Begutachtung weniger als 3 Monate betrug, um eine etwaige Progression der Erkrankung mit möglicher Entwicklung eines zweiten Adenoms auszuschließen.

Das zusätzliche Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung war kein Ausschlusskriterium.

Eine Unterteilung erfolgte in Patienten mit einer Ein-Drüsenerkrankung (im Folgenden als EDK abgekürzt) und solche mit mehreren betroffenen Epithelkörperchen oder unauffälligem Befund (nicht Ein-Drüsenerkrankung, im Folgenden als nEDK abgekürzt) an Hand des szintigraphischen Befundes. Die histologische Diagnose diente nachfolgend zur Beurteilung als Goldstandard. Anhand dieser Einteilung konnte eine gezielte Betrachtung hinsichtlich eines minimalinvasiven Zugangsweges für einzelne erkrankte Drüsen erfolgen, um diesem Patientenkollektiv eine 4-Quadranten Exploration ersparen zu können.

Eine nachträgliche Beurteilung ob es sich initial um einen primären, sekundären oder tertiären HPT handelte, war auf Grund der zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich.

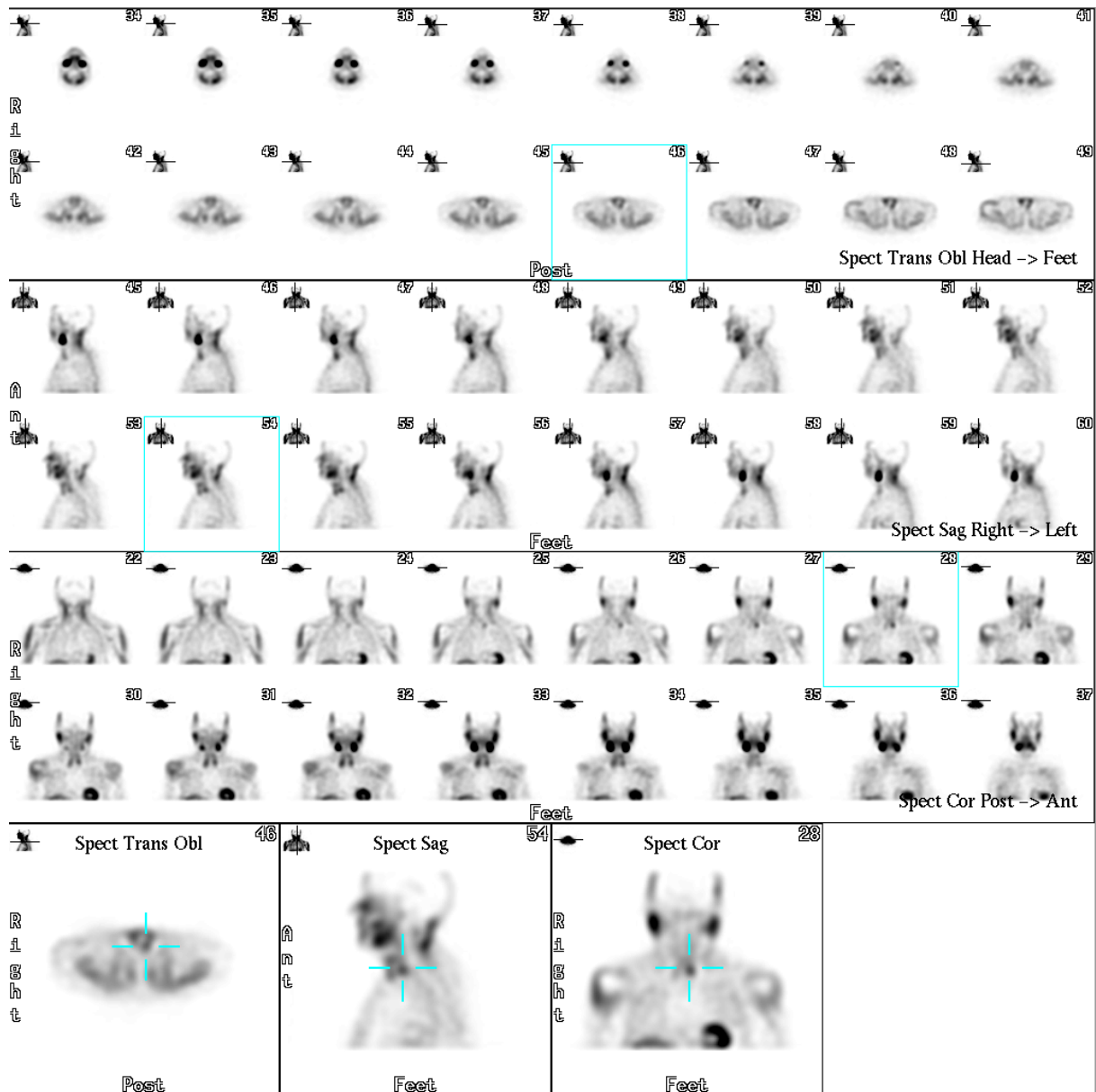
Die operative Entfernung des suspekten Nebenschilddrüsengewebes erfolgte ausschließlich in herkömmlicher 4-Quadranten Exploration.

## **2.2 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT**

Die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT Aufnahmen der Nebenschilddrüsen wurden entweder mit einer 3-Kopf Gamma-Kamera (Multi SPECT) der Firma Siemens oder einer 2-Kopf Gamma-Kamera (IRIX) der Firma Philips unter Verwendung eines hochauflösenden Niederenergiekollimators mit Parallellochstruktur von der Schädelbasis bis zum Zwerchfell angefertigt.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI wurde als Radiopharmakon verwendet, welches mit einer Aktivität von durchschnittlich 542 MBq (370 bis 570 MBq) intravenös appliziert wurde.

2 Stunden nach Applikation, bzw. wenn zu diesem Zeitpunkt für die Beurteilung noch zu viel Aktivität in der SD vorhanden war, 3 Stunden nach Applikation wurde die SPECT-Untersuchung mit 120 Projektionen à 20 Sekunden und einer Bildmatrix von 128 x 128 Pixel erstellt. Die Rekonstruktion erfolgte iterativ in transversaler, sagittaler und koronarer Sicht unter Verwendung eines Butterworth-Filters. Die Beurteilung der Bilder erfolgte von 2 unabhängigen Ärzten. Bei Diskrepanz erfolgte eine gemeinsame Diskussion des Befundes. Als positiv im Sinne einer hyperaktiven NSD wurde eine fokale Aktivitätsmehrbelegung dorsal der Schilddrüse bzw. an möglichen sonstigen Lokalisationen der NSD gewertet (Abb. 2).





**Abbildung 2: Szintigraphie Reihe mit SPECT-Aufnahmen in transversaler, sagittaler und koronarer Rekonstruktion (unten, von links nach rechts) einer nEDK. Dezentere Mehranreicherung rechts kaudal und deutlichere Mehranreicherung links kaudal (Fadenkreuz)**

### **2.3 Statistische Auswertung**

Die primär deskriptive statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Excel (Microsoft), wobei zur weiteren Korrelationsanalyse der Kruskal-Wallis-Test (Programm Statistica) verwendet wurde.

Zunächst wurde die Fähigkeit der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT-Szintigraphie überaktives NSD-Gewebe darzustellen betrachtet, sowie der Einfluss der anatomischen Lokalisation auf die Darstellung. Dazu wurde die Sensitivität und Spezifität für folgende Gesichtspunkte berechnet:

1. Ob erkranktes NSD-Gewebe mittels Szintigraphie korrekt diagnostiziert werden konnte.
2. Ob die Szintigraphie exakt den gleichen Quadranten (s. Abb. 1) zeigt, in dem operativ das erkrankte Gewebe gefunden wurde.
3. Ob sich die vier Quadranten und zusammengefasst die rechte oder die linke Seite in Bezug auf die Genauigkeit der Darstellung unterscheiden.

Zudem wurde die Sensitivität und Spezifität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT-Szintigraphie in Hinblick auf die Fähigkeit eine EDK vorherzusagen berechnet.

Für das korrekte Darstellen einer EDK wurde außerdem die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit berechnet. Hierzu wurde die Studienkollektivprävalenz verwendet.

Des Weiteren wurden histologische und biochemische Einflussfaktoren auf die Darstellbarkeit betrachtet.

Auf Grund der zugrunde liegenden klinischen Routine wurde auf die Berechnung der Spezifität verzichtet, da bei szintigraphisch negativen Patienten nur in seltenen Fällen eine operative Exploration durchgeführt wird, bzw. unauffälliges Gewebe intraoperativ in situ belassen wird. Dies führt zu einer sehr geringen Anzahl an richtig negativen Befunden, wodurch die Spezifität nur eine begrenzte Aussagekraft besitzt.

Betrachtet wurde, ob die Sensitivität abhängig ist von:

1. der histologischen Klassifikation. Dazu erfolgte die Einteilung in drei Kategorien:

- Adenom
- Hyperplasie
- Übergang von Hyperplasie zum Adenom

2. der Größe und dem Gewicht des histologischen Präparates

3. des präoperativ gemessenen PTH-Spiegels.

Um den Einfluss von Größe, Gewicht, histologischer Klassifikation und ektoper Lage weiter zu differenzieren, erfolgte zusätzlich ein gesonderter Vergleich zwischen richtig positiven und falsch negativen Befunden in den oben genannten Gruppen.

Für die einzelnen Auswertungen wurden folgende Einteilungskriterien verwendet:

Bei der Auswertung, ob szintigraphisch überaktives NSD-Gewebe diagnostiziert werden konnte, galt jeder Patient, bei dem mindestens eine erkrankte NSD szintigraphisch erkannt wurde als richtig positiv (RP). Als falsch negativ (FN), wenn szintigraphisch keine Läsion gesehen wurde, operativ allerdings erkranktes NSD-Gewebe entfernt werden konnte. Falsch positiv (FP) bewertet wurden szintigraphische Mehrspeicherungen ohne histologisches Korrelat. Zeigte weder die Szintigraphie, noch die Histologie eine pathologische Veränderung, galt der Patient als richtig negativ (RN).

Allerdings muss an diesem Punkt wiederholt bemerkt werden, dass unser Kollektiv auf Grund der Tatsache, dass szintigraphisch negative Patienten nur in seltenen Fällen operativ exploriert werden, nur eine geringe Anzahl richtig negativer Patienten aufweisen kann.

Histologisch erfolgte die Einteilung wie oben genannt in Hyperplasien, Adenome und Befunde im Übergang zwischen Hyperplasie und Adenom. Wurde eine normale Nebenschilddrüse oder ein Präparat ohne Nebenschilddrüsengewebe gefunden, galt die Histologie als unauffällig.

Eine Ausnahme stellen hierbei 2 Patienten mit besonders großen Resektaten (7 g und 13 g, sowie 11 g) dar, bei denen es postoperativ zu einem signifikanten PTH-Abfall kam. Auf Grund des PTH-Abfalles wurde in diesen Fällen eine Mitresektion unterstellt, welche histologisch unauffällig geblieben ist.

In unserem Patientenkollektiv wurden häufiger mehrere histologische Präparate zu derselben Lokalisation im 4-Quadranten Modell angegeben. Da die Auflösung der SPECT-Aufnahmen auf so engem Raum begrenzt und es für den operativen Ansatz nicht von Bedeutung ist, ob sich in einem Quadranten nur eine oder mehrere erkrankte NSD befinden und mehr als 4 NSD eher selten sind, erfolgte für die Lokalisationsdiagnostik die Auswertung lediglich hinsichtlich des betroffenen Quadranten. In Bezug auf Größe und Gewicht wurden alle Präparate einbezogen.

Hinsichtlich der 4-Quadranten Lokalisation galt eine SPECT-Aufnahme dann als richtig positiv, wenn der korrekte Quadrant vorausgesagt wurde. Als richtig negativ wurden jeweils die verbleibenden Quadranten vorausgesetzt, sofern ein adäquater PTH-Abfall postoperativ zu beobachten war.

Für die Wahl des chirurgischen Vorgehens ist die Fähigkeit der Szintigraphie eine EDK korrekt zu identifizieren relevant. Bezüglich der Darstellung einer EDK gilt:

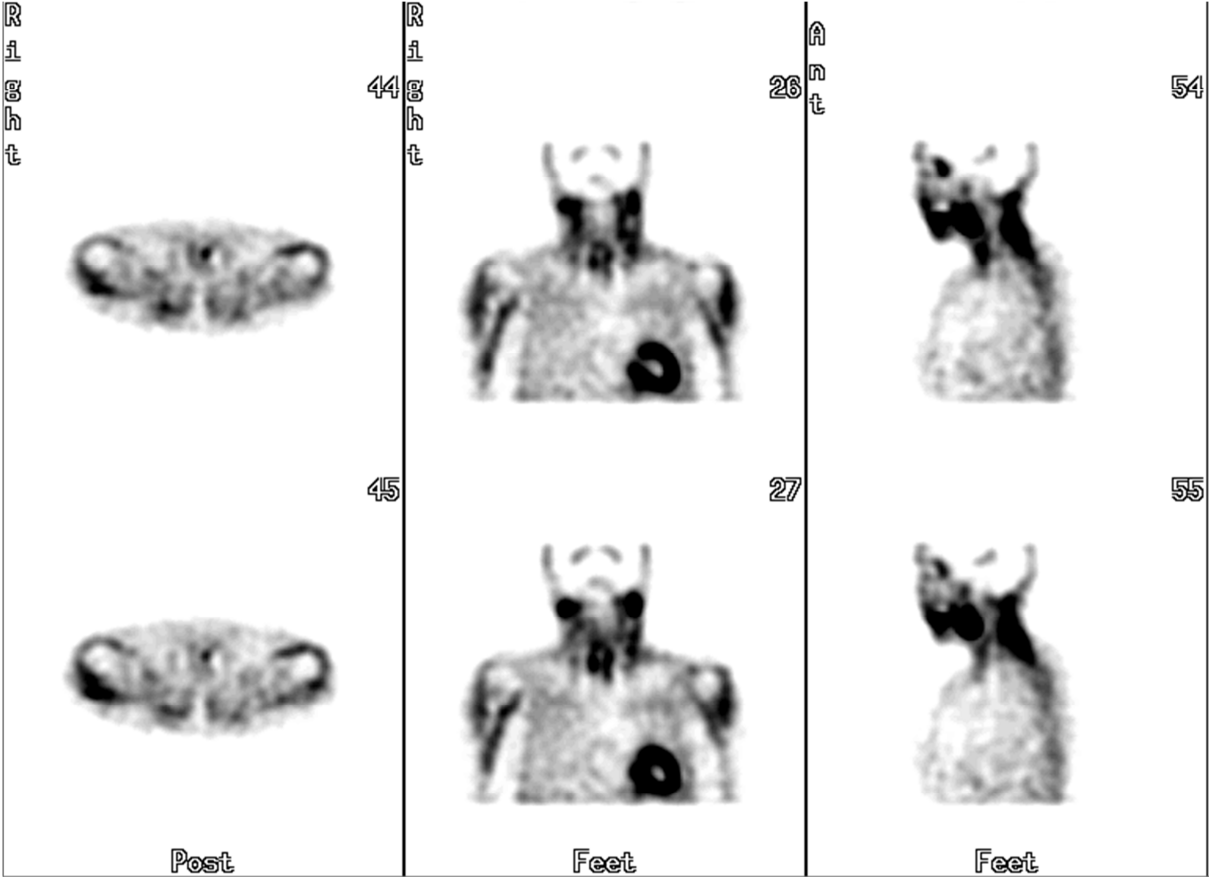
Sofern szintigraphisch eine einzelne Mehranreicherung gesehen und histologisch ebenfalls eine einzelne erkrankte NSD auf der gleichen Seite gefunden wurde, galt die Aufnahme als richtig positiv. Dies erfolgte unter dem Gesichtspunkt, dass eine zweifelsfreie anatomische Zuordnung zwischen kranialer und kaudaler Lokalisation in der Praxis nicht immer möglich ist.

Ebenfalls als richtig positiv wurde ein Patient gewertet, bei welchem szintigraphisch eine Mehranreicherung gesehen und der histologische Fund intraoperativ nicht zugeordnet wurde oder als ektop klassifiziert wurde. In diesen Fällen ist anzunehmen, dass es sich bei signifikantem PTH-Abfall - sowie keinem weiteren histologischen Fund - um die szintigraphisch beschriebene Mehranreicherung handelt.

Dem gegenüber wurden alle anderen Befunde, d. h. mehrere erkrankte Drüsen und unauffällige Befunde in der Gruppe der nEDK zusammengefasst und beurteilt, ob eine nEDK als solche richtig erkannt wurde:

Es galt eine Aufnahme als richtig positiv bezüglich einer nEDK, wenn sowohl mehrere erkrankte Drüsen, als auch ein unauffälliger Befund als solcher erkannt wurde. Falsch positiv wurden Befunde bewertet, in denen szintigraphisch eine nEDK angezeigt, histologisch allerdings nur eine erkrankte Drüse gefunden werden konnte. Als falsch negativ wurden Befunde

angesehen, in denen nur eine szintigraphische Mehranreicherung gesehen wurde und sich intraoperativ aber mehrere veränderte NSD fanden (Abb.3).



**Abbildung 3: SPECT-Aufnahme einer EDK, Mehranreicherungen links kaudal**

### 3 Ergebnisse

| Charakteristika der Patienten (n=68)   |                                   |             |
|--|-----------------------------------|-------------|
| Alter, Jahre                           |                                   | 19-81       |
|  | (Mittelwert ± Standardabweichung) | (55±13,6)   |
| Geschlecht                             | Frauen                            | 38          |
|  | Männer                            | 30          |
| Histologische Präparate, g             | Gewicht                           | 0,1-11      |
|  | (Mittelwert ± Standardabweichung) | (0,93±1,38) |
| Histologische Präparate, cm            | Größe                             | 0,15-5,5    |
|  | (Mittelwert ± Standardabweichung) | (1,56±0,78) |
| Pathologischer Befund                  | Adenome                           | 99          |
|  | Hyperplasie                       | 38          |
|  | Befunde im Übergang               | 7           |
|  | Ohne NSD-Gewebe                   | 35          |
| Lokalisation                           | Rechts kranial                    | 34          |
|  | Rechts kaudal                     | 34          |
|  | Links kranial                     | 29          |
|  | Links kaudal                      | 38          |
|  | Ektop                             | 9           |
| Klassifizierung                        | EDK                               | 41          |
|  | nEDK                              | 27          |
| PTH, präoperativ, pg/ml                | Präoperativ                       | 41-3306     |
|  | (Mittelwert ± Standardabweichung) | (652±700)   |
| Schilddrüsenerkrankung                 |                                   | 6           |
| Abstand Bildgebung bis Operation, Tage |                                   | 1-91        |
|  | (Mittelwert ± Standardabweichung) | (29±21)     |

**Tabelle 2: Charakteristika der Patienten**

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten bei 68 Patienten (38 Frauen, 30 Männer) 281 begutachtete Lokalisationen (davon 9 Ektopien) aufgrund 179 histologischer Präparate ausgewertet werden. Im Einzelnen zeigten sich 99 Hyperplasien, 38 Adenome, 7 Befunde im Übergang und 35 Präparate ohne Nachweis von Nebenschilddrüsengewebe. Davon gemäß oben beschriebener Definition 41 EDK und 27 nEDK.

Die Altersspanne reichte von 19 bis 81 Jahren und das mittlere Alter betrug 55,5 Jahre.

Präoperativ zeigten sich PTH-Werte von 41,1 bis 3306 pg/ml, im Mittel 652,0 pg/ml, die in 57 Fällen (84 %) postoperativ auf mindestens 37 % des Ausgangswertes abfielen. Im Mittel erfolgte der Abfall sogar auf 4,2 % des Ausgangswertes. Bei 11 (16 %) Patienten bestand ein persistierender HPT. Bei 6 (9 %) Patienten lag eine zusätzliche Schilddrüsenerkrankung vor. Die entfernten NSD hatten ein mittleres Gewicht von 0,936 g (0,1 g bis 11 g) und eine durchschnittliche Größe von 1,56 cm (0,15 cm bis 5,5 cm). Von den 144 histologisch gesicherten Läsionen befanden sich 34 (24 %) rechts kranial, 34 (24 %) rechts kaudal, 29 (20 %) links kranial, 38 (26 %) links kaudal und 9 (6 %) an ektopen Lokalisationen.

Mehrere Präparate pro Lokalisation wurden hierbei berücksichtigt. Im weiteren Verlauf wurde für die Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnung auf die Berücksichtigung der zusätzlichen Präparate pro Lokalisation verzichtet, da dies für die klinische Routine und operative Exploration keine Rolle spielt.

Die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT Aufnahmen wurden bei allen Patienten präoperativ mit einem zeitlichen Abstand von 1 bis 91 Tagen (Median 29 Tage) angefertigt.

Die Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT für erkranktes NSD-Gewebe beläuft sich in unserer Population auf 98,5 %, die Spezifität auf 100 % (Tab. 2).

| Szintigraphie | Histologie |      |       |
|---------------|------------|------|-------|
|               | Pos.       | Neg. | Summe |
| Pos.          | 65         | 0    | 65    |
| Neg.          | 1          | 2    | 3     |
| Summe         | 66         | 2    | 68    |

**Tabelle 3: 4-Felder-Tafel, Sensitivität für überaktives NSD-Gewebe**

Die exakte Lokalisation im 4-Quadranten Model konnte mit einer Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 92 % dargestellt werden (Tab. 3)

| Szintigraphie | Histologie    |               |       |
|---------------|---------------|---------------|-------|
|               | Quadrant pos. | Quadrant neg. | Summe |
| Quadrant pos. | 88            | 13            | 101   |
| Quadrant neg. | 39            | 141           | 180   |
| Summe         | 127           | 154           | 281   |

**Tabelle 4: 4-Felder-Tafel, Korrelation Histologie und Szintigraphie Quadranten bezogen**

Betrachtet man die 4-Quadranten separat, so zeigt sich für rechts kranial und kaudal eine Sensitivität von 58,1 % und 86,7 % mit einer Spezifität von 97,3 % und 92,1 %. Für links kranial und kaudal eine Sensitivität von 57,7 % und 78,8 % und eine Spezifität von 85,7 % und 91,4% (Tab. 4 bis 7).

| Rechts kranial  | Szintigraphie pos. | Szintigraphie neg. | Summe |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------|
| Histologie pos. | 18                 | 13                 | 31    |
| Histologie neg. | 1                  | 36                 | 37    |
| Summe           | 19                 | 49                 | 68    |

**Tabelle 5: 4-Felder Tafel für rechts kranial gelegene Befunde**

| Rechts kaudal   | Szintigraphie pos. | Szintigraphie neg. | Summe |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------|
| Histologie pos. | 26                 | 4                  | 30    |
| Histologie neg. | 3                  | 35                 | 38    |
| Summe           | 29                 | 39                 | 68    |

**Tabelle 6: 4-Felder Tafel für rechts kaudal gelegene Befunde**



| Links kranial   | Szintigraphie pos. | Szintigraphie neg. | Summe |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------|
| Histologie pos. | 15                 | 11                 | 26    |
| Histologie neg. | 6                  | 36                 | 42    |
| Summe           | 21                 | 47                 | 68    |

**Tabelle 7: 4-Felder Tafel für links kranial gelegene Befunde**

| Links kaudal    | Szintigraphie pos. | Szintigraphie neg. | Summe |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------|
| Histologie pos. | 26                 | 7                  | 33    |
| Histologie neg. | 3                  | 32                 | 35    |
| Summe           | 29                 | 39                 | 68    |

**Tabelle 8: 4-Felder Tafel für links kaudal gelegene Befunde**

Die Sensitivität und Spezifität für die rechte Seite beträgt 72,1 % und 94,6 %, im Vergleich zur linken Seite mit 69,5 % und 88,3 %. Für ektope Lokalisationen findet sich die geringste Sensitivität mit 42,9 % bei einer Spezifität von 100 % (Tab. 8, Tab. 9, Tab. 10).

| Rechts          | Szintigraphie pos. | Szintigraphie neg. | Summe |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------|
| Histologie pos. | 44                 | 17                 | 61    |
| Histologie neg. | 4                  | 71                 | 75    |
| Summe           | 48                 | 88                 | 136   |

**Tabelle 9: 4-Felder Tafel für rechtsseitige Befunde**

| Links              | Szintigraphie<br>pos. | Szintigraphie<br>neg. | Summe |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Histologie<br>pos. | 41                    | 18                    | 59    |
| Histologie<br>neg. | 9                     | 68                    | 77    |
| Summe              | 50                    | 86                    | 136   |

**Tabelle 10: 4-Felder Tafel für linksseitige Befunde**

| Ektop              | Szintigraphie<br>pos. | Szintigraphie<br>neg. | Summe |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Histologie<br>pos. | 3                     | 2                     | 5     |
| Histologie<br>neg. | 0                     | 4                     | 4     |
| Summe              | 3                     | 6                     | 9     |

**Tabelle 11: 4-Felder Tafel für ektipe Lokalisationen**

| Lokalisation | Rechts<br>kranial | Rechts<br>kaudal | Links<br>kranial | Links<br>kaudal | Ektop  | Rechts | Links  | Insgesamt |
|--------------|-------------------|------------------|------------------|-----------------|--------|--------|--------|-----------|
| Sensitivität | 58,1 %            | 86,7 %           | 57,7 %           | 78,8 %          | 42,9 % | 72,1 % | 69,5 % | 69 %      |
| Spezifität   | 97,3 %            | 92,1 %           | 85,7 %           | 91,4 %          | 100 %  | 94,6 % | 88,3 % | 92 %      |

**Tabelle 12: Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität nach Lokalisation**

Nehmen wir unser Kollektiv als repräsentative Stichprobe an, so lässt sich eine positive Vorhersagewahrscheinlichkeit für die korrekte Lokalisation von 87,9 % berechnen.

Um die Frage zu klären, wie aussagekräftig eine SPECT-Aufnahme ist, wenn man auf ihr nur eine einzelne Mehranreicherung erkennen kann, wurde ebenfalls die Sensitivität bzw. Spezifi-

tät, sowie die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit gezielt für das Vorliegen einer EDK berechnet.

Eine EDK wurde in unserem Kollektiv mit einer Sensitivität von 86,5 % und einer Spezifität von 71 % erkannt. Die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine EDK liegt bei 86,5 % (Tab. 12).

| Szintigraphie | Histologie |      |       |
|---------------|------------|------|-------|
|               | EDK        | nEDK | Summe |
| EDK           | 32         | 9    | 41    |
| nEDK          | 5          | 22   | 27    |
| Summe         | 37         | 31   | 68    |

**Tabelle 13: 4 Felder Tafel für das Vorliegen einer EDK**

Für 13 Lokalisationen bei 11 Patienten zeigte die SPECT eine Mehranreicherung in einem Quadranten, in welchem intraoperativ kein überaktives NSD-Gewebe gefunden werden konnte. Bei 1 Patienten lag zusätzlich eine begleitende SD-Erkrankung vor und bei 10 Patienten erfolgte postoperativ eine PTH-Normalisierung nach Resektion von überaktivem NSD-Gewebe aus einem anderen Quadranten.

Betrachtet man die Sensitivität speziell für Adenome so zeigte sich, dass die SPECT 34 von 38 Läsionen sicher vorhersagte, was mit einer Sensitivität von 89,5 % einhergeht. Das kleinste noch dargestellte Adenom wog 0,1 g und war in seiner längsten Ausmessung 0,8 cm. Die übersehenen Befunde präsentierten sich mit 0,8 g und 2,5 cm, 0,1 g und 0,8 cm, 2 g und 3,2 cm, sowie 0,4 cm ohne Gewichtsangabe. Schon hier ist ersichtlich, dass eine im weiteren Verlauf angestrebte Untergrenze für Größe und Gewicht bis zu der Adenome sicher dargestellt werden können auf Grund der geringen Stückzahl von 4 übersehenen Adenomen wenig sinnvoll ist.

Wesentlich schlechter ist die Sensitivität für Hyperplasien mit 58,6 %, da nur 58 von 99 Läsionen erkannt wurden. Eine Berechnung der Untergrenze für Größe und Gewicht, bis zu der Hyperplasien dargestellt werden konnten, folgt weiter unten im Text.

Wohingegen Befunde im Übergang von Hyperplasie zum Adenom mit einer Sensitivität von 85,7 % (6 von 7) erkannt wurden. Für diese Klassifikation erfolgte aus Gründen der geringen Stückzahl ebenfalls keine Berechnung einer Größen-/Gewichtsgrenze.

| Histologische Klassifikation | Szintigraphische Mehranreicherung | Normaler Befund |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Adenom                       | 34                                | 4               |
| Hyperplasie                  | 58                                | 41              |
| Übergang                     | 6                                 | 1               |
| Normaler Befund              | 13                                | -               |

**Tabelle 14: Darstellung der histologischen Befunde in Bezug auf die Szintigraphie Befunde**

Anders herum gesprochen, zeigt die SPECT für 46 Präparate ein falsch negatives Ergebnis, worin 7 (15 %) ektopen Lokalisationen enthalten waren.

Das mittlere Gewicht der ektopen Präparate lag bei  $0,342 \pm 0,361$  g und die mittlere Größe betrug  $1,185 \pm 0,599$  cm.

Der Hauptteil der falsch negativen Präparate wurde mit 41 (89 %) von Hyperplasien verursacht, sowie durch 4 (9 %) Adenome und 1 (2 %) Befund im Übergang von Adenom zu Hyperplasie.

Das mittlere Gewicht der übersehenen Hyperplasien lag bei  $0,300 \pm 0,247$  g, die mittlere Größe bei  $1,155 \pm 0,448$  cm.

Wie oben bereits erwähnt wurde auf die Berechnung einer Untergrenze für Größe und Gewicht für die übersehenen Adenome auf Grund der geringen Stückzahl und der damit sehr begrenzten Aussagekraft der Standardabweichung verzichtet.

98 Präparate wurden an ihrer exakten Lokalisation von der SPECT richtig erkannt. 3 (3 %) davon an ektopen Lokalisationen. Das mittlere Gewicht betrug  $1,232 \pm 1,595$  g und die mittlere Größe  $1,733 \pm 0,791$  cm. Den Hauptanteil stellten mit 58 (59%) Präparaten die Hyperplasien, die übrigen Präparate teilten sich auf in 34 (35 %) Adenome, sowie 6 (6 %) Befunde im Übergang von Adenom zu Hyperplasie. Das mittlere Gewicht der richtig erkannten Hyperplasien liegt mit  $0,788 \pm 0,649$  g unter dem der Adenome mit  $2,01 \pm 2,435$  g. Die mitt-

lere Größe der richtig erkannten Hyperplasien beträgt  $1,512 \pm 0,624$  cm im Vergleich zu  $2,010 \pm 2,435$  cm der Adenome.

Größe und Gewicht der falsch negativen und richtig positiven Präparate wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Testes verglichen.

Die Berechnung erfolgte der Vollständigkeit halber sowohl für den Parameter Größe, als auch für das Gewicht, obwohl dies natürlich abhängige Parameter sind.

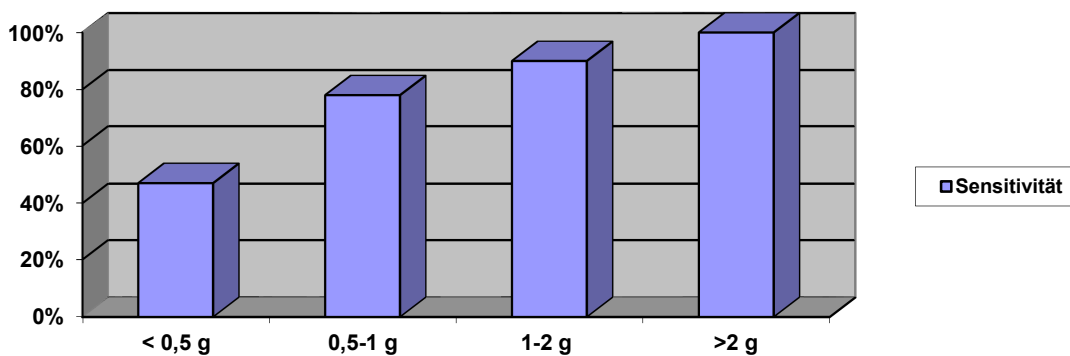
Es zeigte sich ein signifikanter Gewichts- und Größenunterschied der richtig erkannten im Vergleich zu den übersehenen Läsionen mit  $p \leq 0,00001$ . Betrachtet man die Subgruppe der richtig erkannten Hyperplasien im Vergleich zu den übersehenen, zeigt sich eine Signifikanz von  $p \leq 0,004$  für die Größe und  $p \leq 0,00001$  für das Gewicht.

Für die Subgruppe der Adenome erfolgte keine gesonderte Berechnung, da in unserer Population eine zu geringe Anzahl an falsch negativen Adenomen vorhanden ist.

Aus den vorliegenden Daten kann so ein angenäherter Wert einer Größen- und Gewichtsgrenze abgeschätzt werden, ab der eine Läsion mit 95 % Wahrscheinlichkeit erkannt wird. Diese liegt für eine gemischte Gruppe aus Adenomen und Hyperplasien bei etwa 1 g und 2,00 cm und für Hyperplasien alleine bei etwa 0,8 g und 2,40 cm.

Entsprechend findet sich unten aufgeführte Sensitivitätsverteilung (Abb.4):

Läsionen die kleiner als 0,5 g sind, wurden nur mit einer Sensitivität von 47 % erkannt. Solche die zwischen 0,5-1 g liegen mit einer Sensitivität von 78 %, solche zwischen 1-2 g mit einer Sensitivität von 90 % und Läsionen, welche über 2 g wiegen mit einer Sensitivität von 100 %.

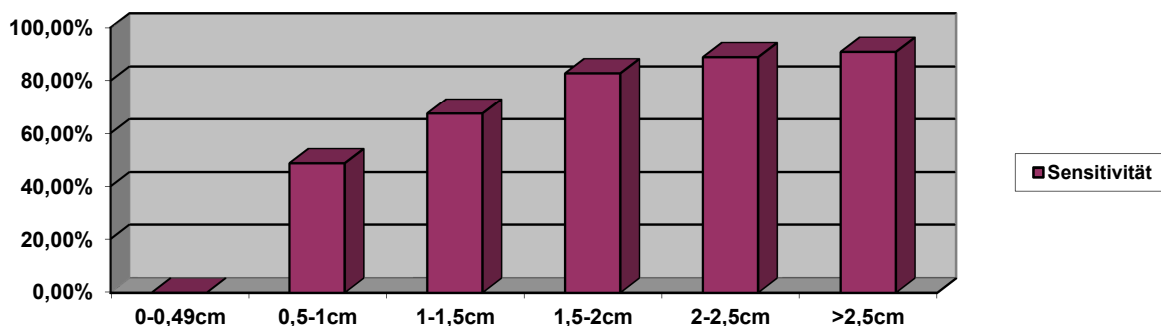


**Abbildung 4: Sensitivität bezogen auf das Gewicht in g**

In Bezug auf die histologisch gemessene maximale Ausdehnung stellt sich eine entsprechende Sensitivitätsverteilung ab 1 cm dar (Abb. 5).

Präparate, deren maximale Ausdehnung zwischen 0,5-1 cm liegt, wurden nur mit einer Sensitivität von 48,7 % erkannt. Noch kleinere (zwischen 0-0,49 cm) wurden in unserem Kollektiv in keinem der beiden Fälle erkannt. Ab 1-1,5 cm steigt die Sensitivität auf 67,5 %, ab 1,5-2 cm auf 82,8 %, ab 2-2,5 cm auf 88,9 % um schließlich über 2,5 cm ihr Maximum von 90,9 % zu erreichen.

Somit lässt sich in Bezug auf die Sensitivität eine klare Abhängigkeit sowohl von der Größe als auch vom Gewicht der Läsion beobachten.

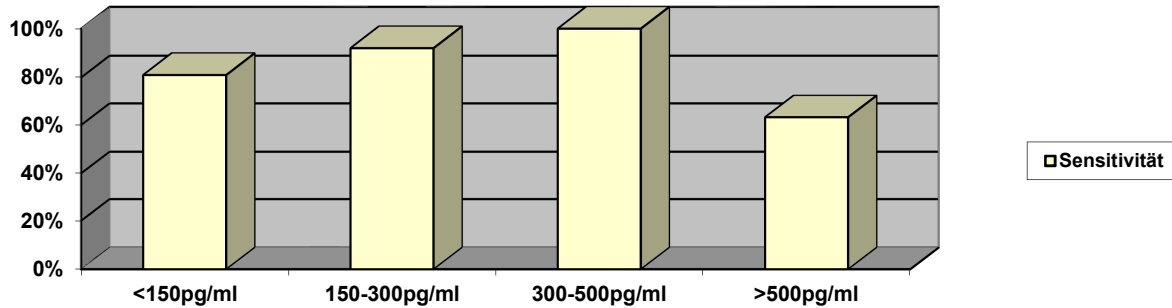


**Abbildung 5: Sensitivität bezogen auf die maximal gemessene Ausdehnung in cm**

Die Höhe des präoperativen PTH-Spiegels zeigte unterhalb von 500pg/ml ebenfalls eine positive Korrelation hinsichtlich der Darstellbarkeit in der SPECT (Abb. 6).

So ergab sich für Patienten, deren präoperativer PTH-Spiegel kleiner als 150 pg/ml war eine Sensitivität von 81 %, für Werte zwischen 150-300 pg/ml eine Sensitivität von 92 % und für Werte zwischen 300-500 pg/ml eine Sensitivität von 100 %. Erstaunlicherweise sank die Sensitivität für Werte über 500 pg/ml wieder auf 63,2 % ab.

Dabei fällt auf, dass von 49 Präparaten über 500 pg/ml 45 einer nEDK zugeordnet werden müssen. Im Bereich 300-500 pg/ml zeigten sich von 9 Präparaten nur 3 nEDK, im Bereich 150-300 pg/ml zeigten sich von 14 nur 5 nEDK und im Bereich < 150 pg/ml zeigten sich von 16 Präparaten 7 nEDK.



**Abbildung 6: Sensitivität bezogen auf die Höhe des präoperativen PTH-Spiegels in pg/ml**

## 4 Diskussion

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT mit spätem Aufnahmeprotokoll 2-3 Stunden p.i. eine effektive bildgebende Methode zur Darstellung von überaktivem NSD-Gewebe ist, da dieses mit einer Sensitivität von 98,5 % und einer Spezifität von 100 % dargestellt werden konnte. Zudem konnte die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT mit einer Sensitivität von 69 % und einer Spezifität von 92 % die korrekte Lokalisation der überaktiven NSD darstellen.

Bezüglich der untersuchten Faktoren ergab sich ein eindeutiger Zusammenhang, sowohl hinsichtlich der Größe, als auch des Gewichts. Für eine gemischte Gruppe aus Adenomen, Hyperplasien und Gewebe im Übergang zwischen Adenom und Hyperplasie ließ sich eine Grenze, ab der 95 % dargestellt werden auf ca. 1 g und ca. 2,00 cm abschätzen. Für Hyperplasien alleine konnten die Grenzen auf ca. 0,8 g und ca. 2,40 cm abgeschätzt werden. Auf eine gesonderte Schätzung der Untergrenze für Adenome wurde bewusst verzichtet, da in unserem Kollektiv nur 4 falsch negative Adenome vorhanden sind. Das kleinste in unserem Kollektiv noch dargestellte Adenom wog 0,2 g und maß 0,8 cm.

In 86,5 % wurde zudem eine EDK korrekt identifiziert und in 72,1 % die rechte Seite und in 69,5 % die linke Seite korrekt vorher gesagt, so dass Mittels der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT ein minimalinvasiver operativer Zugangsweg planbar ist.

Vergleicht man den hier errechnete Sensitivitätswert für die Darstellung von erkrankten NSD durch die SPECT, so finden sich in der Literatur viele übereinstimmende Ergebnisse, verbunden mit der Schlussfolgerung, dass die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie eine valide präoperative Lo-

kalisationmethode ist. So sprechen Spanu, A., et al. [29] in ihrem Kollektiv von einer Sensitivität von 97,9 % und einer Spezifität von 97 %. Alabdulkarim, Y. und E. Nassif [30] berichten von einer Sensitivität von 98 % in ihrem Kollektiv. Lorberboym, M., et al. [31] und Schachter, P.P., et al. [32] nennen jeweils eine Sensitivität von 96 % für die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT.

Auch Panzironi, et al [33] zeigen in ihrer Arbeit von 2002 sehr ähnliche Ergebnisse mit einer Sensitivität von 96,1 %, mit welcher überaktives NSD-Gewebe mit der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie generell dargestellt werden konnte, sowie einer Sensitivität von 74,0 % für die korrekte Lokalisation des Befundes. Akbaba, G., et al. [34] berichten ebenfalls über eine Sensitivität von 72,4 % für die korrekte Lokalisation durch die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT.

Eine Studie von Moka, D., et al. [35] mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI /  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnatsubtraktions-szintigraphie und SPECT Bildern findet ebenfalls vergleichbare Werte von 95% für die Sensitivität generell von überaktivem NSD-Gewebe. Die korrekte Lokalisation wurde in ihrem Kollektiv mit einer Sensitivität von 88 % identifiziert. Dieser im Vergleich zu unseren Ergebnissen höhere Sensitivitätswert könnte dabei auf Grund der histologischen Unterschiede der beiden Kollektive oder dem Unterschied im szintigraphischen Protokoll begründet sein. So bestand das Kollektiv an resezierten NSD bei Moka, D., et al ausschließlich aus Adenomen mit einer erhöhten Anzahl an oxyphilen Zellen. Auf den Einfluss dieser Unterschiede wird im Verlauf der Diskussion weiter unten im Text eingegangen. Vorgreifend sei gesagt, dass auf Grund der im Verlauf folgenden Diskussion eher die histologischen Unterschiede der Kollektive als Erklärung für den höheren Sensitivitätswert angesehen werden sollten.

Eine Metaanalyse von Cheung, et al aus dem Jahr 2012 zeigt aus 9 gepoolten Sesta-MIBI-SPECT Studien für Patienten mit primärem HPT ebenfalls eine vergleichbare Sensitivität von 78,9 % für die korrekte Seite. Als richtig positiv wurde dabei die Fähigkeit definiert ein einzelnes Adenom auf der korrekten Seite zu identifizieren oder mehrere erkrankte NSD vorherzusagen. Die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit wird mit 90,7 % angegeben. Eine getrennte Berechnung der Sensitivität für die korrekte Zuordnung im 4-Quadranten Modell, wie in unserem Kollektiv, erfolgt bei Cheung, et al nicht.



Bezüglich der positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit für die korrekte Lokalisation im 4-Quadranten Modell ergab sich in unseren Daten ein Wert von 87,9 %. Vergleichbare Daten finden sich bei Tublin, M.E., et al. [36] mit 89 %. Erfolgte die Berechnung der positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit bezogen auf die generelle Darstellung von überaktivem NSD-Gewebe ergeben sich - wie zu erwarten - bei Moure, D., et al. [17] und bei Thakur, A., et al. [37] leicht höherer Werte von 93,7 % (bei zusätzlich vorliegender SD-Erkrankung) und 94,7 %.

Es finden sich jedoch auch differierende Sensitivitätswerte in der Literatur mit einer teilweise beträchtlichen Spannweite. Dies vor allem für die planare Szintigraphie mit Sensitivitätswerten von 39-92,2 % [38, 39]. Aber auch für die SPECT mit Sensitivitätswerten von 58-67 % [36, 40].

Stellvertretend für die Differenzen in der planaren  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie soll die Metaanalyse von Gotthardt, M., et al aus dem Jahr 2004 betrachtet werden, um ggf. mögliche Parallelen zur  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT aufzeigen zu können.

Gotthardt, M., et al haben dabei Arbeiten, welche sich allein auf Daten aus  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI - SPECT Bilder bezogen, zwar in die Diskussion mit einbezogen, jedoch nicht in die Metaanalyse.

Trotz einer detaillierten Analyse hinsichtlich der Qualität und Aussagekraft der 52 eingeschlossenen Studien, konnten sie keine abschließende Erklärung für die große Spannweite der Sensitivitätsangaben für planare  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie finden. Die Angaben für die Sensitivität der planaren  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie in den eingeschlossenen Studien zeigt dabei eine Spannweite von 39 % bis 92,5 %. Die eigenen Daten von Gotthardt, M., et al liegen im Vergleich zu den Daten der Literatur mit einer Sensitivität von 46 % eher im unteren Bereich. Mögliche Ansatzpunkte für eine Erklärung sehen Gotthardt, M., et al in der inhomogenen Qualität der Studien und vor allem der unterschiedlichen und häufig nicht eindeutigen oder einheitlichen Definition eines „richtig positiven“ Befundes [39]. So zeigt sich in den Daten von Gotthardt, M., et al eine Differenz bezüglich der Sensitivität in Bezug auf die exakte Lokalisation (46 %) im Vergleich zur korrekten Seite (55,8 %).

Ein Ansatzpunkt, der sich in unseren Daten nur bedingt widerspiegelt, da in unserem Kollektiv die Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT für die exakte Lokalisation bei 71 % und die Sensitivität für die rechte bzw. linke Seite bei vergleichbaren 72 % und 69,5 % liegen.

So lässt sich abschließend neben möglicher Einflüsse durch die Lokalisation vor allem die Art der Definition eines richtig positiven Befundes als mögliche Ursache für die unterschiedlichen Sensitivitätswerte in der planaren MIBI-Szintigraphie vermuten.

Unabhängig von den Einflussfaktoren zeigt sich sowohl in der Literatur, als auch an Hand unserer Daten, eine deutliche Verbesserung in der Sensitivität bei Einsatz der SPECT, was generell für eine Durchführung in SPECT-Technik spricht.

Entsprechend sollen die oben erwähnten Diskrepanzen nun für die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT diskutiert werden.

Tublin, et al [36] finden in ihrer Studie aus 2009 für den primären HPT einen deutlich tieferen Sensitivitätswert von 58 % für die korrekte Identifikation von überaktivem NSD-Gewebe und von 61 % für die korrekte Vorhersage eines einzelnen Adenoms oder von mehreren erkrankten NSD. Die Spezifität und der positive Vorhersagewert liegen bei Tublin, et al mit 96 % und 89 % bei ähnlichen Werten, wie in unserem Kollektiv.

Ziel der Studie von Tublin, et al war den Stellenwert eines radiologisch durchgeführten Ultraschalles als primäre präoperative Diagnostik in der minimalinvasiven NSD-Chirurgie zu bestimmen. Methodisch zeigen sich bei Tublin, et al Unterschiede im Aufnahmezeitpunkt (10 Minuten und 3 Stunden p.i.) und in der Art der Bildinterpretation. Zudem erfolgte die Bewertung der Bilder von jeweils 1 von 4 verschiedenen Nuklearmedizinern in einem Rotationsprinzip. In unserem Kollektiv erfolgte die Bildaufnahme 2-3 Stunden p.i. Wir sehen diese Faktoren als mögliche Erklärung für die tiefere Sensitivität, wobei eine ausführlichere Diskussion zum Einfluss des Aufnahmezeitpunktes weiter unten im Text erfolgt.

Die Autoren selber sehen den Grund für ihre im Vergleich zur übrigen Literatur tieferen Sensitivitätswerte eher in dem Trend begründet durch ein Fortschreiten der endokrinologischen Chirurgie zunehmend kleinere überaktive NSD chirurgisch zu entfernen, was die präoperative Darstellung erschweren kann. Um diese These zu untermauern, führen sie in Ihren Daten einen statistisch signifikanten Gewichtsunterschied bezüglich der szintigraphisch identifizierten NSD mit 1,28 g im Vergleich zu übersehenen mit 0,27 g an.

Eine Beobachtung, welche wir mit unseren Daten nur bedingt bestätigen können. Zwar zeigte sich auch in unseren Daten eine Korrelation zwischen der Sensitivität und der Größe und dem Gewicht der überaktiven NSD, jedoch war das Kleinste in unserem Kollektiv noch dargestellte Adenom nur 0,2 g schwer und maß 0,8 cm in der längsten Ausdehnung. Ebenso wur-

den Adenome mit einem Gewicht von 0,5-1 g in unserem Kollektiv bereits mit einer Sensitivität von 78 % dargestellt.

Weiss, M., et al [40] finden in einem Kollektiv von 62 Patienten im Jahr 2002 deutlich tiefere Sensitivitätswerte der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT von nur 66,7 % (auf das Kollektiv bezogen) und 72 % (auf die Darstellung von Adenomen bezogen) bei einer Spezifität von 60 % für beide Gruppen. Allerdings ist aus ihren Angaben nicht ganz klar ersichtlich, unter welchen Gesichtspunkten die Befunde als richtig positiv eingestuft wurden. Zudem haben sie in ihrem Kollektiv mit 31/62 Patienten einen höheren Prozentsatz an Patienten mit begleitenden Schilddrüsenerkrankungen und/oder zervikaler Voroperation. Für diese Subgruppe geben Weiss, M., et al eine Sensitivität von 63 % bei einer Spezifität von 50 % an. Dieser hohe Prozentsatz an Patienten, für welche in der Literatur eine schlechtere Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT diskutiert wird, könnte ursächlich für die unterschiedlichen Sensitivitätsangaben sein.

Eine Arbeit von Ansquer, C., et al. [41] findet an 58 Patienten mit primärem HPT eine leicht höhere Sensitivität von 80 % für die korrekte Lokalisation. Bezieht man jedoch die Zusammensetzung von unserem Kollektiv aus 99 Hyperplasien und 38 Adenomen, die Sensitivität von 86,5 % für eine EDK und 89,5 % für Adenome mit ein, ergeben sich aus den initialen Zahlen keine Diskrepanzen, sondern auf die jeweiligen Subgruppen bezogen, vergleichbare Ergebnisse.

Die unterschiedlichen Sensitivitätsangaben für die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT zur Darstellung von überaktivem NSD-Gewebe sind somit sicher auch Ausdruck verschiedener Einflussfaktoren auf die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie, wie wir in unseren Daten untersuchen und darlegen konnten. In unserem Kollektiv konnte dabei eine eindeutige Korrelation mit Größe, Gewicht und präoperativem PTH-Level dargestellt werden. Auch fand sich eine höhere Sensitivität für Adenome im Vergleich zu Hyperplasien. Zudem zeigte sich ein Unterschied in der Sensitivität bezüglich der kranialen und kaudalen Position der NSD.

Diese Punkte sollen im Anschluss mit der bisherigen Literatur verglichen werden.

Für die in unserem Kollektiv beobachtete höhere Sensitivität von kaudalen Läsionen im Vergleich zu kranialen finden sich vergleichbare Werte bei Ansquer, C., et al. [41], Lomonte, C., et al. [42] und Vulpio, C., et al [43].

Als Erklärung für diese Beobachtung bietet die Literatur verschiedene Ansatzpunkte. Eine mögliche Erklärung könnte die Tatsache sein, dass die superioren NSD bei ca. 5 % der Bevölkerung intrathyreoidal gelegen und damit schlechter darstellbar sind [7]. Eine andere Studie im Zusammenhang von  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI unterstützten Operationen macht für diese Beobachtung die Nähe der inferioren NSD zu den supraaortalen Gefäßen und damit eine vermutete bessere Durchblutung verantwortlich [44]. Eine positive Korrelation zwischen der Durchblutung und der Aufnahme von  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI finden Ozcan, et al [45] bei malignen Tumorerkrankungen und postulieren Pons, et al [46] in ihrer Arbeit über Einflussfaktoren auf die parathyreoidale Bildgebung.

In unseren Daten stellt sich des Weiteren eine bessere Sensitivität für Adenome im Vergleich zu Hyperplasien dar. Eine Beobachtung, welche bereits 2005 von Palestro, et al. [10] in einer Übersichtsarbeit beschrieben wurde.

Vergleichbare Daten nennt Ruf, et al [47] mit einer Sensitivität von 86 % für Adenome und 33 % für Hyperplasien für die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT bei Patienten mit primärem HPT. Thomas, D.L., et al. [48] berichten ebenfalls über eine Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT von 79 % für Adenome und 25 % für Hyperplasien ohne Angabe des Stadiums des HPT. Und Civelek, A.C., et al. [49] berichten im primären HPT über eine Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT von 83 % für ein doppeltes Adenom und 45 % für Hyperplasien.

Eine Metaanalyse von Ruda, et al [50] zeigt unterstützend im primären HPT für ein gemischtes Kollektiv aus planarer  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie und  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT eine mittlere Sensitivität von 88,4 % für einzelne Adenome und 44,5 % für Hyperplasien. In unserem Kollektiv lag die Sensitivität für einzelne Adenome mit 89,5 % und für Hyperplasien mit 58,6 % bei vergleichbaren Werten.

Auffällig ist dabei, dass bei allen hier erwähnten Studien die Sensitivität für Hyperplasien im Vergleich zu unseren Ergebnissen mit 58,6 % z.T. doch deutlich tiefer angegeben wird.

Allerdings beziehen sich die Ergebnisse auch zum größten Teil nur auf Patienten mit primären HPT. In unserem Kollektiv wurde nicht zwischen primären, sekundären und tertiären HPT unterschieden.

Jedoch ist es, wie weiter unten aufgeführt, anzunehmen, dass sich unser Kollektiv aus allen 3 Subgruppen zusammensetzt. Ob dies die bessere Sensitivität für Hyperplasien in unserem Kollektiv erklären kann, ist nicht mit letzter Sicherheit zu beantworten. Hinweisend ist, dass

in der Literatur die Sensitivität generell im sekundären HPT mit 54-61 % angegeben wird und hier die Hyperplasien die vorherrschende Veränderung ist.

So beschreiben Pons, F., et al. [51] an 20 Patienten mit sekundären HPT eine Sensitivität von 54 % für die korrekte Lokalisation und Hung, G.U., S.J. Wang und W.Y. Lin [52] eine Sensitivität von 61 % für 41 Patienten mit sekundärem HPT mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie ohne zusätzliche SPECT-Aufnahmen. Sukan, et al [38] beschreiben für eine 2-Phasen- $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie eine Sensitivität von 60 % im sekundären HPT. Denkbar wäre, dass auf Grund des unterschiedlichen zu Grunde liegenden Pathomechanismus Hyperplasien im primären HPT schlechter dargestellt werden, als im sekundären. Dies könnte die höhere Sensitivität in unserem gemischten Kollektiv, speziell für die Hyperplasien erklären, da auf Grund des hohen Prozentsatzes der Hyperplasien von 99/179 ein sekundärer HPT als Grunderkrankung zu vermuten ist.

Zurückkommend auf die generell bessere Darstellung von Adenomen im Vergleich zu Hyperplasien machen einige Autoren histologische Unterschiede [42, 53] oder eine unterschiedlich starke Stoffwechselaktivität verantwortlich. So konnte Torregrosa JV, et al [54] zeigen, dass im sekundären HPT eine erhöhte Stoffwechselaktivität mit einer verstärkten fokalen Mehranreicherung von  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI einhergeht [54]. Und Hetrakul, N., et al. [27] fand Hinweise, dass die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Aufnahme von der mitochondrialen Aktivität abhängig ist.

Generell gelten Adenome als stoffwechselaktiver als Hyperplasien und supprimieren zusätzlich die verbleibenden normalen NSD, was zu einem stärkeren szintigraphischen Kontrast führen kann [55]. Auch handelt es sich bei einer solitär erkrankten NSD meist um ein Adenom. Unter diesen Gesichtspunkten untermauern 2 Beobachtungen aus unserem Datensatz, die Vermutung, dass eine höhere Stoffwechselaktivität mit einer besseren Sensitivität einhergeht:

Zum einen wurden Befunde im Übergang von Hyperplasie zu Adenom mit einem Sensitivitätswert von 85,7 % deutlich besser dargestellt, als Hyperplasien ohne diese Veränderungen. Zum anderen liegt die Sensitivität der SPECT für eine EDK mit 86,5 % im Vergleich zu 58,6 % für Hyperplasien in unserem Kollektiv wesentlich höher.

Ein weiterer Einflussfaktor, welcher sich aus unseren Daten ergibt, ist der der Größe und des Gewichtes der überaktiven NSD. Auch hier finden sich vergleichbare Ergebnisse in der Literatur.

Pham, T.H., et al [55] kommt bei der Betrachtung der Sensitivität für den primären HPT, im Vergleich zum sekundären und tertiären HPT, ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass größere erkrankte NSD generell besser darstellbar sind. Dies sowohl im primären als auch im sekundären und tertiären HPT. Zusätzlich weisen in ihrem Datensatz richtig erkannte Läsionen im sekundären HPT ein höheres mittleres Gewicht, als im primären HPT auf. Da es sich beim sekundären HPT meist um Hyperplasien handelt, begründen Pham, T.H., et al das in ihrem Datensatz höhere Gewicht der richtig erkannten Hyperplasien mit der geringeren Stoffwechselaktivität, was konsekutiv einer größeren Drüse bedarf, um eine ähnliche Anreicherung und damit ähnlich gute Darstellbarkeit in der Szintigraphie zu erlangen.

Auch wenn in unseren Daten das mittlere Gewicht (0,78 g) und die mittlere Größe (1,51 cm) richtig erkannter Hyperplasien unterhalb des mittleren Gewichtes (2,01 g) und der mittleren Größe (2,01 cm) für richtig erkannte Adenome liegt, sehen wir darin keinen Widerspruch zu den Daten von Pham, T.H., et al. Denn in unseren Daten wurden fast alle Adenome bis hin zu einem Gewichte von 0,2 g und einer Größe 0,8 cm richtig erkannt, wohingegen die Gewichts- und Größengrenze für welche 95 % aller Hyperplasien erkannt wurden in unserem Kollektiv bei 0,8 g und 2,4 cm – und damit oberhalb des noch korrekt erkannten Adenom – liegt. Zudem müssen Größe und Gewicht nicht mit der Stoffwechselaktivität korrelieren, können es aber. Denkbar wäre auch, dass in unserem Kollektiv eine höhere Stoffwechselaktivität zu einer vergleichbaren Darstellbarkeit bei geringerem Gewicht geführt haben könnte.

Betrachtet man Größe und Gewicht, obwohl in erster Linie abhängige Parameter, getrennt, so zeigt sich in unserem Kollektiv für beide Faktoren eine positive Korrelation bezüglich der Sensitivität. Wobei hier sicher zu berücksichtigen ist, dass eine spätere histologische Größenbestimmung nicht immer unproblematisch ist. Auf Grund dieser Voraussetzungen entschieden wir uns, bei retrospektiver Datenlage, zur Auswertung die längste Ausdehnung zu verwenden. In der Literatur finden sich kaum Daten in Bezug auf den Einfluss der Größe im Sinne der längsten Ausdehnung.

Eine Ausnahme sind Vulpio, C. [43], et al. Sie fanden für die planare 2-Phasenszintigraphie bei 21 Patienten im sekundären HPT eine mittlere Größe von  $13,0 \pm 0,7$  mm für die korrekte

Darstellung von hyperplastischen NSD. Ektope Hyperplasien wurden in ihrem Datensatz mit einer mittleren Größe von  $8,3 \pm 2,2$  mm dargestellt. In unserem Kollektiv konnte die MIBI-SPECT NSD in einem gemischten Kollektiv bei einer Größe von  $17,33 \pm 7,91$  mm und Hyperplasien bei  $20,10 \pm 24,35$  mm darstellen. Zu bemerken ist an diesem Punkt, dass die angegebenen Größen bei Vulpio, C. et al bereits präoperativ sonographisch ermittelt wurden und daher nur bedingt mit den in unseren Daten angegebenen postoperativen Daten an bereits reseziertem Material zu vergleichen sind.

Lorberboym, M., et al [31]. sprechen in ihren Ergebnissen von keiner Korrelation bezüglich Organgröße und Sensitivität für die SPECT, wobei sie sich laut Ergebnissen wahrscheinlich auf das Gewicht beziehen.

Im Studiendesign von Lorberboym, M., et al wurde die SPECT sowohl 10 Minuten p.i. als auch 120 Minuten p.i. durchgeführt und als positiver Befund wurde eine Mehranreicherung in der frühen und/oder späten Phase gewertet. Ihre Begründung für diesen Ansatz liegt in dem in der Literatur beschriebenen Phänomen des „rapid wash-out“ von  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI aus einigen NSD. Lorberboym, M., et al machen dafür einen im Vergleich geringeren Anteil an oxyphilen Zellen verantwortlich. So wurden in ihrem Datensatz nur 60 % aller Adenome auf den späten SPECT Bilder dargestellt. In unserem Kollektiv erfolgten die Aufnahmen 2-3 Stunden p.i., ohne einen vergleichbaren Effekt zu zeigen. Im Gegenteil lag die Sensitivität für überaktives NSD-Gewebe in unserem Kollektiv bei 98,5 % bei einer Spezifität von 100 %. Von Lorberboym, M., et al wird keine Spezifität angegeben. Eine mögliche Ursache für die fehlende Korrelation von Organgröße und Sensitivität bei Lorberboym, M., et al könnte somit in der frühen Aufnahmetechnik begründet sein, da durch die noch hohe  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Aktivität der Effekt der Organgröße nicht zur Geltung kommen kann. Ein Effekt der Organgröße wäre dann erst zu späteren Zeitpunkten ersichtlich, wenn die Aktivität von den frühen Aufnahmen nachgelassen hat.

In den übrigen Publikationen findet sich ein klarer Bezug auf das Gewicht der resezierten NSD und vergleichbare Ergebnisse zu unseren mit einer direkten Korrelation bezüglich  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Akkumulation und Gewicht, sowie Gewichtsgrenzen zwischen 0,4-0,8 g, ab welchen es zu einer Sensitivitätszunahme kommt [9, 41, 46, 55-61].

In 2 weiteren Studien konnten die Autoren jedoch keine signifikante Korrelation zwischen  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Akkumulation und der Größe, respektive dem Volumen der entfernten NSD feststellen.

Kasai, E. T., et al [53] finden in ihrer Analyse von überaktivem NSD-Gewebe im sekundären HPT für die planare Szintigraphie zwar eine positive Korrelation zwischen Darstellbarkeit und dem Volumen der NSD, jedoch ohne statistische Signifikanz. Sie erklären ihre Ergebnisse zum einen mit einer eher kleineren Anzahl an resezierten Präparaten und zum anderen mit einem Anteil von 16 % hämorrhagischen, 13 % zystischen und 1,5 % verkalkten Präparaten, welche in ihrer Funktionalität im Vergleich zu ihrem Volumen eingeschränkt waren.

Torregrosa, J. V., et al [54] finden ebenfalls im sekundären HPT bei planarer 2 Phasenszintigraphie eine positive Korrelation zwischen der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Akkumulation und dem Volumen der resezierten NSD, dem präoperativen PTH-Level, sowie dem Zellzyklus, jedoch keine Korrelation zwischen  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Akkumulation und dem Gewicht des NSD-Präparates. Ihr Kollektiv bestand aus 27 Patienten mit 78 resezierten NSD, womit ihre Population kleiner ist, als der Datensatz von Kasai, E. T., et al und unserem Datensatz. Aus ihren Daten sehen sie – wie auch Kasai, E. T., et al – den Ansatz bestätigt, dass die Stoffwechselaktivität im Vergleich zu Größe und Gewicht die stärker Einfluss nehmende Komponente auf die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Akkumulation darstellt. Eine Überlegung, welche auf Grund unseren Daten nicht beurteilt werden kann, jedoch – wie weiter oben im Text beschrieben – durch aus mit ihnen im Einklang steht.

In Bezug auf den präoperativen Spiegel des PTH konnten wir eine positive Korrelation mit der Sensitivität ab einem Wert von 150 pg/ml feststellen, welche sich mit den meisten Angaben aus der Literatur deckt. So zeigt sich in den meisten Veröffentlichungen eine positive Korrelation mit einer deutlichen Sensitivitätszunahme ab präoperativen PTH-Werten zwischen 150-160 pg/ml [32, 38, 41, 54, 57-59, 62].

Im Gegensatz dazu fanden Papanikolaou, V., et al. an 453 Patienten mit sekundärem HPT eine negative Korrelation des präoperativen PTH-Levels mit der Wahrscheinlichkeit eines richtig positiven Befundes im Sinne des Erkennens aller hyperplastisch veränderten Drüsen. Es zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen richtig positiven Befund bei niedrigerem PTH-Level. Entgegen der üblichen Einheiten für das PTH in pg/ml werden die Werte in dieser Studie in IU/ml angegeben, was einen direkten Vergleich erschwert. Die Autoren selbst sehen ihre Ergebnisse dadurch erklärt, dass sie eine verschlechterte Aufnahme des  $^{99m}\text{Tc}$ -



MIBI bei länger bestehendem sekundärem HPT und daraus resultierenden sehr hohen PTH-Level vermuten.

Auch in unserem Datensatz zeigt sich ein Rückgang der Sensitivität oberhalb von 500 pg/ml, was auf eine verschlechterte Aufnahme des  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI bei NSD mit einer stärker erhöhten PTH-Sekretion schließen lässt. Allerdings erfolgte in unserem Kollektiv keine Differenzierung in primären, sekundären und tertiären HPT, worauf im späteren Verlauf noch eingegangen wird. Daher könnte der von uns beobachtete Sensitivitätsabfall auch mit einer unterschiedlichen Repräsentanz der Formen des HPT in den einzelnen Subgruppen zu erklären sein. Dafür spricht, dass in unserem Datensatz 41/49 Befunden mit einer PTH-Sekretion > 500 pg/ml als Hyperplasien identifiziert wurden, welche in unserem Kollektiv nur mit einer Sensitivität von 58,6 % erkannt wurden. Im Vergleich war der Anteil an Adenomen in der Gruppe der NSD < 500 pg/ml mit 24/39 deutlich höher.

In der Zusammenschau scheint somit eine schlechtere Darstellbarkeit von Hyperplasien mit einer PTH-Sekretion von > 500 pg/ml wahrscheinlich.

In Kontrast dazu finden Hung, G.U., et al [52] in einer retrospektiven Studie an 65 Patienten mit primärem und sekundärem HPT auch bei PTH-Werten > 500 pg/ml eine weitere Sensitivitätszunahme. So wurden in ihrem Kollektiv Patienten mit einem PTH-Wert >1000 pg/ml im sekundären HPT mit einer Sensitivität von 92 % erkannt. In primären HPT sogar mit einer Sensitivität von 100 %.

Allerdings wurde bei Hung, G.U., et al ein Patient bereits als richtig positiv bewertet, sobald die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie eine der veränderten NSD korrekt anzeigte. Ob bei der nachfolgenden Operation noch andere veränderte NSD gefunden und reseziert wurden, wird in ihren Daten nicht erwähnt. In unserem Kollektiv erfolgte hingegen die Auswertung des PTH-Levels in Bezug auf die intraoperativ gefundenen histologischen Präparate, womit auch von der Szintigraphie übersehene Präparate in ein- und demselben Patienten berücksichtigt wurden. Unter diesen Gesichtspunkten ist – unterstützend durch die Ergebnisse von Papanikolaou, V., et al – anzunehmen, dass Hung, G.U., et al die Sensitivität in ihrem Kollektiv überschätzen.

In unserem Kollektiv war retrospektiv keine Differenzierung des HPT in primär, sekundär und tertiär möglich. Geht man jedoch von der bei Ruda, et al [50] angegebenen Prävalenz von einzelnen Adenomen (88,9 %) im Vergleich zu mehreren erkrankten NSD (9,84 %) im primären HPT aus und vergleicht die Repräsentation in unserem Kollektiv, so ist anzunehmen,

dass auch Patienten mit einem sekundären und/oder tertiären HPT vertreten gewesen sein müssen.

Dieser Aspekt stellt sicher eine der Limitationen der Arbeit dar. Daher kann aus unseren Daten keine Stellungnahme bezüglich typischer Veränderungen im primären, sekundären und tertiären HPT auf die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Aufnahme erfolgen.

Da mit 99/179 Präparaten jedoch ein hoher Prozentsatz an Hyperplasien in unserem Kollektiv vertreten ist und diese die dominierende Veränderung im sekundären HPT sind, soll im Folgenden auf mögliche Erklärungen für die Reduktion der Sensitivität im Zusammenhang mit dem sekundären HPT eingegangen werden.

Für eine schlechtere Darstellbarkeit von NSD im sekundären und/oder tertiären HPT finden sich in der Literatur untermauernde Ergebnisse [38, 52, 63].

So zeigen stellvertretend Pham, T.H., et al. [55] in einem Vergleich von 40 Patienten mit primären HPT und 40 Patienten mit sekundären oder tertiären HPT einen Sensitivitätsunterschied von 88 % zu 28 % für die korrekte Lokalisation bzw. die korrekte Anzahl von erkrankten NSD. Und Lai, E.C. et al [64] fanden für eine gemischte Gruppe aus sekundärem und tertiärem HPT eine Sensitivität von 36,6 % für die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie.

Eine mögliche Ursache könnte die bereits weiter oben im Text diskutierte unterschiedliche Prävalenz von Adenomen und Hyperplasien sein.

Eine andere Ursache könnte die Art oder Schwere der Begleiterkrankungen im sekundären oder tertiären HPT sein.

Es gibt Hinweise in der Literatur, dass unabhängig von einer parathyreoidalen Pathologie, die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Aufnahme sowohl durch eine Hämodialyse, als auch durch eine Vitamin D-Therapie herabgesetzt wird. Ein Effekt, der sicherlich zu einer schwierigeren Darstellbarkeit von überaktivem NSD-Gewebe bei diesen Patienten führen kann [65].

Über eine höhere Sensitivität von 85 % im sekundären HPT berichtet hingegen Kasai, E.T., et al [53], wohingegen sich ihre Sensitivitätsangaben nur auf 19 Patienten beziehen, welche aus ihrem Kollektiv operiert wurden und somit histologisch korreliert werden konnten. Die im Vergleich zu den Angaben der Literatur höhere Sensitivität von 84 % sehen wir daher auf Grund der nur sehr geringen Patientenzahl in ihrem Kollektiv als statistisch nur begrenzt aussagekräftig.

Unabhängig vom Stadium des HPT wird in der Literatur als weitere Ursache für falsch negative Befunde das bereits weiter oben im Text erwähnte Phänomen des schnellen Auswaschens von  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI aus parathyreoidalem Gewebe erwähnt [31, 66, 67].

In diesem Kontext wird in der Literatur der Zusammenhang zwischen der P-Glycoprotein und der multidrug resistance associated protein (MRP) Expression und dem Auswaschen von  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI diskutiert [46, 60, 68]. Ebenso wie der Einfluss des Gehaltes an oxyphilen Zellen und der, durch ihren erhöhten Mitochondriengehalt verstärkten,  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Akkumulation [9, 46, 68].

Sowohl P-Glycoprotein, als auch MRP sind Lipoproteine in der Zellmembran, welche im Zusammenhang von Chemotherapeutika und deren fehlender Wirkung entdeckt wurden. Dabei handelt es sich um aktive Transportkanäle, welche verschiedene Substanzen nach Aufnahme beschleunigt aus dem Zellinneren entfernen. Da dieser Effekt bereits für verschiedene lipophile Substanzen gezeigt werden konnte und  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI als Substrat für P-Glycoprotein identifiziert werden konnte, wird das Phänomen des „rapid wash-out“ damit assoziiert [46].

Turgut, B., et al [68] und Jorna, F.H., et al [60] finden in ihren Studien weder eine Korrelation zwischen P-Glycoprotein noch zwischen MRP Expression und der Sensitivität von  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI.

Yamaguchi, S., et al [69], finden in ihren Daten ebenfalls keinen Einfluss des MRP auf die Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie, jedoch für das P-Glycoprotein. Eine hohe Expression von P-Glycoprotein war in ihren Daten mit negativen Szintigraphie Bildern assoziiert, wohingegen eine geringe oder keine Expression bei positiven Szintigraphie Bildern zu beobachten war.

Sun SS, et al [70] finden in einem kleinen Kollektiv von 16 Adenomen bei 2 falsch negativen Befunden eine verstärkte P-Glycoproteinexpression. Kao, et al [71], assoziieren sowohl eine MRP-Expression, als auch ein P-Glycoproteinexpression mit falsch negativen Szintigraphie Befunden. So zeigte sich in ihrem Kollektiv aus 49 Patienten bei 8 Adenomen ein falsch negativer Befund, welche für P-Glycoprotein und/oder MRP positiv waren.

Dieser Annahme zugrunde liegt der Ansatz, die Sensitivität durch Applikation von Glycoprotein-P-Blockern zu erhöhen [72]. Jedoch werden zu einer abschließenden Beurteilung noch weitere Studien nötig sein.

Aus unseren Daten lässt sich zu dem Einfluss der P-Glycoproteinexpression und der Expression von MRP keine endgültige Stellung nehmen. Da allerdings alle unsere Bilder 2-3 Stun-

den p.i. erstellt wurden und das bei sehr guter Sensitivität und Spezifität, erscheint das Phänomen des „rapid-wash-out“ in unseren Daten eher unbedeutend.

Ähnlich verhält es sich mit der Datenlage bezüglich des Einflusses der oxyphilen Zellen. Es gibt sowohl im Tiermodell, als auch an menschlichen NSD-Zellen Daten, die einen Zusammenhang zwischen  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Aufnahme, Zahl sowie Aktivität der Mitochondrien und dem Volumen des Blutflusses zeigen [27, 45, 46].

Dieser wird auch von Studien bestätigt, die einen Zusammenhang zwischen dem Gehalt an oxyphilen Zellen und der späten  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Anreicherung in der 2-Phasenszintigraphie oder einem generell positiven Szintigraphie Befund zeigen [9, 73].

Dennoch finden einige Studien weder einen direkten Zusammenhang mit dem Gehalt an oxyphilen Zellen absolut noch mit ihrem prozentualen Gehalt gegenüber den Hauptzellen und der Darstellung in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie [68, 74, 75].

Die bisherige Literatur ist damit kontrovers und kann in Bezug auf unser Kollektiv nicht weiter diskutiert werden, so dass diese Zusammenhänge als mögliche Ursachen unserer falsch negativen Befunde verstanden werden sollen.

Eine weitere mögliche Ursache für falsch negative Befunde der SPECT im primärem HPT könnte laut einer Studie von Friedman, K., et al [76] eine begleitende Therapie mit Kalziumkanalblockern sein. Für andere Formen des HPT (sekundär oder tertiär), sowie begleitende MEN I oder II Erkrankungen konnte in der Studie von Friedman, K., et al kein Einfluss durch eine begleitende Kalziumkanalblocker-Therapie beobachtet werden.

Neben falsch negativen Befunden kommt es auch immer wieder zu falsch positiven Ergebnissen. In unserem Kollektiv wurde dies bei 11 Patienten an 13 Lokalisationen beobachtet. Hier muss in unserem Kollektiv eine gewisse Relativierung stattfinden. Da es bei 10 der genannten 11 Patienten postoperativ zu einem signifikanten Abfall des präoperativ gemessenen PTH-Spiegels kam, wurden diese Patienten auch ohne histologisches Korrelat als richtig positiv gewertet, da eine klinische Verbesserung aus der Operation resultierte. Wir nehmen an, dass das erkrankte Gewebe operativ reseziert, jedoch histologisch nicht nachgewiesen wurde. Laut einigen Autoren kann eine begleitende SD-Erkrankung für falsch positive Befunde verantwortlich sein [10, 66, 77]. Eine Beobachtung, welche wir in unserem Kollektiv nur bedingt

bestätigen konnten, da der eine falsch positive Befund zwar eine begleitende SD-Erkrankung aufweist, zu einer Aussage jedoch die Anzahl in unserem Kollektiv zu gering ist.

Zusätzlich zeigte die SPECT in unserem Kollektiv insgesamt nur bei 1 von 6 (17 %) Patienten mit zusätzlicher SD-Erkrankung einen falsch positiven Befund, 4 wurden richtig positiv und 1 richtig negativ erkannt.

Ob andere in der Literatur erwähnte Ursachen wie ein Lymphom, andere Formen der Lymphadenopathie einschließlich Metastasen, entzündliche Prozesse oder die Sarkoidose häufiger sind, lässt sich aus unseren Daten nicht beurteilen [10].

Auch für falsch negative Befunde scheint eine begleitende SD-Erkrankung eine Rolle spielen zu können. So konnten Masatsugu, T., et al [78] in einer Studie an 110 Patienten mit primärem HPT eine niedrigere Sensitivität in Patienten mit begleitender SD-Erkrankung zeigen. Für ihrer Studie wurden sowohl Bilder zu einem frühen Zeitpunkt (10-15 Minuten p.i.) als auch Bilder 2-3 Stunden p.i. verwendet. Auch Kebapci, M., et al [79] und Sukan, A., et al [38] konnten dies in ihren Kollektiven aus 52 und 69 Patienten im primären HPT und einer gemischten Gruppe aus primärem und sekundärem HPT bestätigen. Hierbei verwendeten Kebapci, M., et al als einzige neben Bildern 20 Minuten und 2 Stunden p.i. auch Bilder zu einem deutlich späteren Zeitpunkt (4 Stunden p.i.). Sukan, A., et al verwendeten wie Masatsugu, T., et al Bilder 20 Minuten und 1-2 Stunden p.i. In allen Studien wurde  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mit einer ähnlichen Aktivität (600 MBq, 562-750 MBq und 740 MBq) verwendet. Auffällig ist dabei, dass die Sensitivitätsangaben von Kebapci, M., et al für szintigraphische Befunde bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen deutlich höher liegen, als bei Masatsugu, T., et al und Sukan, A., et al. Eine mögliche Erklärung könnte dabei die deutlich spätere Aufnahme der Bilder und der entsprechend deutlich geringeren Aktivität in der Schilddrüse sein. Eine vergleichbare Sensitivität zwischen Patienten mit und ohne SD-Erkrankung zeigte sich in Gegensatz dazu bei Krausz, Y., et al [80] wobei sein Kollektiv von 77 Patienten mit primärem HPT ausschließlich aus adenomatös veränderten NSD bestand.

Ob eine begleitende SD-Erkrankung Einfluss auf die Darstellbarkeit hat, lässt sich aus unseren Daten anhand der geringen Repräsentanz in unserem Kollektiv nicht beurteilen, die Literatur legt dies jedoch nahe, wobei auch der Aufnahmezeitpunkt eine Rolle zu spielen scheint. Unterstützend zu diesem Ansatz konnten Royal, R.E., et al. [81] in einem Kollektiv von 99 Patienten mit laborchemischer Diagnose eines primären HPT an initial 14 falsch negativen Szintigraphie Aufnahmen nach thyreoidaler Suppression mit Thyroxin oder Liothyronin bei 10 Patienten überaktives NSD szintigraphisch nachweisen. Royal, R.E., et al können hierfür

zwar keinen definitiven Mechanismus verantwortlich machen, vermuten jedoch eine stärkere Kontrastierung zwischen Hintergrund und Mehranreicherung als Ursache. Vor dem Hintergrund der stärkeren Kontrastierung, sollte man annehmen können, dass dieser Mechanismus vor allem bei frühen Aufnahmen von Bedeutung ist. Royal, R.E. verwendeten jedoch eine 2-Phasentechnik mit Aufnahmezeitpunkten von 10-20 Minuten und 2-3 Stunden p.i.

Eine weitere wichtige Subgruppe ist die des persistierenden oder wiederkehrenden HPT. In unserem Kollektiv erfolgte keine gesonderte Berechnung für diese Subgruppe, anhand der Literatur sollen jedoch kurz einige interessante Ansatzpunkte diskutiert werden.

Gerade in persistierendem oder wiederkehrendem Hyperparathyreoidismus, der in 5-10 % aller chirurgisch therapierten Patienten auftritt [8], scheint die Sensitivität der Szintigraphie ähnlich niedrig zu sein, wie bei dem Vorliegen mehrerer erkrankter NSD. So finden z. B. Witteveen, J.E., et al [82] für die SPECT und Estella, E., et al. [20] für die planare  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie an 19 bzw. 13 Patienten im primären persistierenden HPT nur eine Sensitivität von 33 % vor erneuter Parathyreoidektomie.

In diesem Zusammenhang findet sich die Diskussion, ob die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie planar oder in SPECT-Technik bei Erwartung von mehreren erkrankten NSD oder primär negativem Szintigraphie Befund durch zusätzliche präoperative bildgebende Verfahren unterstützt werden sollte, oder in diesen Fällen unabhängig von der präoperativen Diagnostik eine herkömmliche 4-Quadranten Exploration nötig ist. Hilfreich ist im Vorfeld sicherlich, gerade bei erwartetem schwierigem Operationssitus, eine möglichst gute präoperative Darstellung zur besseren Operationsplanung.[12]

Im Folgenden soll kurz anhand der aktuellen Literatur ein Überblick über mögliche ergänzende Untersuchungsverfahren gegeben werden.

In Bezug auf die planare Szintigraphie und den sekundären HPT konnten Sukan, A., et al. [38] und Kasai, E.T., et al. [53] eine Verbesserung der Sensitivität von initial 60 % auf 81 % bzw. von 84 % auf 95 % durch eine Kombination der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie mit einer Sonographie zeigen. Eine Aussage zu einer möglichen Selektion anhand einer Größengrenze, ab der ein Sensitivitätsgewinn zu erwarten ist, findet sich in ihren Arbeiten nicht.

Ebenfalls im sekundären HPT bei urämischen Patienten konnte Vulpio C., et al [43] bei 21 Patienten eine Verbesserung der Sensitivität von 62 % für die Szintigraphie und 55 % für die Sonographie auf 73 % bei einem kombinierten Einsatz von einer 2-Phasenszintigraphie und

einer HR-Sonographie zeigen. In ihren Daten zeigte sich dabei eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Sensitivität von der Größe der NSD für die Sonographie und – wie bereits weiter oben erwähnt – für die Szintigraphie. Die mittlere Größe der in der Sonographie dargestellten NSD lag bei ihnen bei  $12 \pm 0,7$  mm. Für die Szintigraphie lag die mittlere Größe bei  $13 \pm 0,7$  mm. Zu erwähnen ist dabei, dass die Sonographie keine der NSD an ektopen Positionen darstellen konnte, wobei die Szintigraphie ektopye NSD mit einer mittleren Größe von  $8,3 \pm 2,2$  mm noch darstellen konnte.

In unserem Kollektiv konnte die MIBI-SPECT NSD in einem gemischten Kollektiv im Mittel bei einer Größe von  $17,33 \pm 7,91$  mm und Hyperplasien mit  $20,10 \pm 24,35$  mm darstellen. Das kleinste noch dargestellte Adenom lag bei 8 mm.

Unter Berücksichtigung der geringen Populationsgröße von 21 Patienten bei Vulpio, C., et al und den vergleichbaren Größengrenzen für die Darstellung sehen wir daher den Nutzen der zusätzlichen Sonographie als fraglich. Die Arbeit von Vulpio, C., et al legt jedoch auch für die Sonographie eine Abhängigkeit von der Organgröße nahe.

Bei laborchemisch diagnostizierten primären HPT und negativen  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie Befund stellt sich die Frage, ob bei diesen Patienten nicht dennoch ein minimal-invasiver Zugangsweg lohnenswert wäre, oder in jedem Fall eine 4 Quadranten Exploration zu empfehlen ist. Eine retrospektive Analyse von 1 363 Patienten durch Karakas, E., et al. [83] zeigte als Hauptgrund für einen wiederkehrenden oder persistierenden primären HPT in ca.

60 % ein solitäres Adenom.

Elaraj, D.M., et al. [84] beschäftigt sich in diesem Zusammenhang gezielt mit der Ergänzung initial negativer planarer Szintigraphie Befunde bei laborchemisch diagnostizierten primären HPT durch die Sonographie. In ihren Daten finden sie trotz einer Assoziation von negativen Szintigraphie Bildern bei mehreren erkrankten NSD und einer geringeren Wahrscheinlichkeit auf eine postoperative Heilung in 54 % eine einzelne erkrankte NSD in der anschließenden Sonographie. Diese konnte bei 46 % der Patienten minimal-invasiv oder unilateral operiert werden. Eine Angabe bezüglich einer Größenabhängigkeit/Größengrenze ab der für die Szintigraphie ein Sensitivitätsgewinn durch die Sonographie möglich wäre, findet sich nicht.

Für einen kombinierten Einsatz von Sonographie und planarer  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie finden Kebapci, M., et al. [79], bei Patienten mit primären HPT und einer begleitenden SD-

Erkrankung eine Verbesserung der Sensitivität auf 89 % im Vergleich zu 78 % und 70 % jeweils für Szintigraphie und Sonographie.

Diese Daten beziehen sich allerdings alleinig auf einen möglichen Sensitivitätsgewinn bei planarer Szintigraphie. Da jedoch sowohl in unseren Daten, als auch in der Literatur die SPECT-Technik höhere Sensitivitätswerte und eine verbesserte Darstellung zeigt, muss ein möglicher Sensitivitätsgewinn durch die Sonographie gezielt mit der SPECT verglichen werden.

Akbaba, G., et al verglichen in einer Arbeit aus 2011 die Sensitivität von MIBI-SPECT, planarer Szintigraphie, MRT und Sonographie beim primären HPT. Aus einer Population von 98 Patienten mit überwiegend Adenomen berechneten sie eine Sensitivität für die planare Szintigraphie von 70,2 %, für die MIBI-SPECT von 75,5 % und 87,2 % für die Sonographie. Eine Kombination von MIBI-SPECT und Sonographie führte in ihren Daten zu einer Sensitivität von 94 %. Bezüglich des Einflusses der Organgröße, bezogen auf das errechnete Volumen aus den Maßen der pathologischen Präparate, fanden sie eine statistisch signifikante Korrelation für die Szintigraphie und die MRT, nicht jedoch für die Sonographie. Dabei lag das durchschnittliche Organvolumen der dargestellten NSD bei  $1.1 \pm 1.4 \text{ cm}^3$  für die Sonographie und bei  $1.2 \pm 1.3 \text{ cm}^3$  für die SPECT. Die Aufnahmen erfolgte 3 Stunden p.i. mit durchschnittlich 740 MBq. Berücksichtigt man die Population aus überwiegend Adenomen und nur wenigen Patienten mit zusätzlichen Schilddrüsenerkrankungen, zeigen sich somit im Vergleich zu unseren Daten sehr ähnliche Ergebnisse. Auffällig ist jedoch, dass Akbaba, G., et al keinen Einfluss der Größe auf die Sensitivität der Sonographie feststellen konnten und im Vergleich zu der übrigen Literatur sehr hohe Sensitivitätswerte für die Sonographie angeben.

In Kontrast hierzu fand eine Metaanalyse von Cheung, K., et al. [85], aus dem Jahr 2012 eine im Durchschnitt vergleichbare Sensitivität und Spezifität von Sonographie und SPECT-Szintigraphie. Unterstützend fanden Nasiri, S., et al [86] und Falvo, L., et al. [87] in einem Kollektiv aus 80 bzw. 58 Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Sensitivität der Sonographie im Vergleich zur  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie.

Auch eine Analyse für evidence based Empfehlungen für die präoperative Lokalisationsdiagnostik im primären HPT von Mihai, R., D. [88] zeigt eine Level III Empfehlung mit dem Evidenzgrad B für die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie als primäre präoperative Lokalisationsdiag-



nostik, zu welcher die Sonographie durch einen erfahrenen Untersucher als valide Alternative zu sehen ist.

Nicht unerwähnt soll in diesem Vergleich die Arbeit von Arora, S., et al. [89] für die SPECT bleiben, welche zwar vergleichbare Sensitivitätswerte der beiden Lokalisationsmodalitäten findet, jedoch vor allem auf ökonomischer Basis für die Sonographie als primäre Lokalisationsdiagnostik im primären HPT plädiert. Jedoch ist anzumerken, dass in ihrer Arbeit der Durchführende der Sonographie über die vorherigen SPECT Befunde informiert gewesen ist und sich ihre Argumentation hauptsächlich auf die von der Sonographie bestätigten Befunde und damit theoretisch überflüssigen SPECT-Bilder beziehen. Ein Ansatz, der sicher nicht unproblematisch ist.

In die Diskussion fließt natürlich die starke Untersucherabhängigkeit vor allem der präoperativen Sonographie mit der persönlichen Expertise des Untersuchers ein.

Eine weitere Kombinationsmöglichkeit stellt die zusätzliche Anwendung einer Dünnschicht-(2,5 mm) oder herkömmlichen CT dar.

Für den Einsatz eines Dünnschicht-CT im primären HPT bei initial negativer  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie konnten Harari, A., et al [90] bei 63 Patienten eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 94 % für die korrekte Seite der Läsion in der nach der Szintigraphie erfolgten CT-Untersuchung demonstrieren. Für die korrekte anatomische Lokalisation zeigte die CT-Untersuchung nur eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 89 %. Dabei beziehen sich ihre Daten rein auf Patienten mit laborchemischer Diagnose eines primären HPT und einem primär falsch negativen Szintigraphie Befund. Prozentual betrifft diese zusätzliche CT-Untersuchung 63/482 Patienten und damit ein stark selektiertes Klientel. Ob bei den von ihnen genannten Zahlen der Einsatz einer CT-Untersuchung mit nicht unerheblicher Strahlenexposition als second line Lokalisationsmodalität der Sonographie vorzuziehen ist, bleibt im Rahmen der weiter oben aufgeführten Daten fraglich.

Für eine Fusion von CT-Bildern mit Bildern der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI -SPECT sprechen sich Profanter, C., et al. [91] aus. In einem kleinen Kollektiv aus 24 Patienten bestehend aus Patienten mit primärem (21 Patienten) und persistierendem (3 Patienten) HPT erfolgte eine vergleichende Analyse hinsichtlich der Sensitivität für  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT und der Fusion von SPECT- und CT-Bildern. Die Analyse erfolgte hinsichtlich der korrekten Lokalisation im 4 Quadranten

Model und hinsichtlich der korrekten Seite. Erstaunlicherweise zeigte sich dabei in ihren Daten für die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT nur eine Sensitivität von 31 % für die korrekte Lokalisation und 50 % für die korrekte Seite. Die Sensitivität für die Bilderfusion lag bei 93 % für die korrekte Lokalisation. Die im Vergleich zur Literatur und unseren Daten tiefere Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT erklären Profanter, C., et al damit, dass ihr Institut in einem Strumendemiegebiet liegt, wobei laut ihren Daten nur an 2 Patienten eine zusätzliche Operation der SD erfolgte. 11 Patienten ihrer Population waren bereits erfolgreich an der SD operiert worden. Weiterhin unterscheidet sich ihr szintigraphisches Protokoll von unserem. In ihrem Kollektiv erfolgte die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT 10 Minuten p.i. bei einer Aktivität von 370 MBq des  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Somit ist eine im Vergleich zu unseren Daten und denen der meisten Literatur geringere Aktivität und ein eher früher Aufnahmezeitpunkt gewählt worden, was die tieferen Sensitivitätswerte auf Grund übersehener Befunde erklären könnte. Zudem weist ihr Kollektiv eine deutlich geringere Patientenzahl auf, so dass andere bereits diskutierte Einflussfaktoren in ihrem Kollektiv stärker zum Ausdruck gekommen sein können.

Speziell für Patienten, welche bereits im Rahmen einer thyreoidalen oder parathyreoidalen Erkrankung voroperiert wurden, berichten Papathanassiou, D., et al. [92] an 4 Patienten einen erfolgreichen Einsatz der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT/CT Fusion.

Für Patienten mit mehreren erkrankten NSD zeigt eine Arbeit von Wimmer, G., et al [93] ebenfalls einen Sensitivitätsgewinn bei einer Bildfusion im Vergleich zur alleinigen Darstellung mittels CT oder  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT.

Pata, G., et al. [94] konnten für Patienten mit primärem HPT und begleitender SD-Erkrankung – bei zu unserem Kollektiv vergleichbaren Sensitivitätswerten für die korrekte Seite – ebenfalls einen statistisch signifikanten Sensitivitätsgewinn bei einer Bilderfusion aus  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT und CT zeigen. Auffällig ist, dass ihre Ergebnisse für die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT alleine in Bezug auf die korrekte Seite mit unseren Daten korrelieren, wobei sie mit 55,6 % für die korrekte Lokalisation einen deutlich tieferen Wert finden. Da in unserem Kollektiv jedoch nur 6 Patienten eine begleitende SD-Erkrankung zeigten, ist die in unserem Kollektiv höhere Sensitivität nur bedingt vergleichbar. Gleiches gilt für die Daten von Shafiei, B., et al. [95] bezüglich der Bilderfusion aus  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT und CT bei begleitender SD-Erkrankung im primären HPT.

Für Patienten mit persistierendem oder wiederkehrendem HPT scheint eine alternative Kombination die von Szintigraphie und MRT zu sein [96, 97]. So fanden Gotway, M.B., et al., [96] bei einem Vergleich der Sensitivität für die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie mit der des MRT vergleichbare Sensitivitätswerte von 85 % bzw. 82 %, welche in Kombination, sobald nur eine Lokalisationsmodalität pro erkrankter NSD positiv sein musste, eine Verbesserung auf 94 % zeigte.

Da in unserem Kollektiv jedoch keine gesonderte Betrachtung der hier aufgegriffenen Subgruppen im HPT erfolgte oder nur eine geringe Anzahl vertreten ist, kann aus unseren Daten dazu keine weitere Stellung genommen werden, jedoch legt die hier aufgeführte Literatur nahe, dass in diesen Subgruppen eine Bildfusion oder Kombination zu einer besseren Operationsplanung beitragen könnte.

Eine Arbeit von Bural, G.G., et al. [98] aus dem Jahr 2013 unterstützt den Ansatz der Kombination von SPECT und CT an einem Kollektiv von 48 Patienten mit verschiedenen neuroendokrinen Tumoren und verschiedenen Radiopharmaka.

Eine mögliche Ergänzung könnte zudem präoperativ die fraktionierte selektive Venenkatheterisierung mit PTH-Bestimmung sein [20, 99]. Da diese jedoch im Gegensatz zu den oben genannten Bildgebungen ein invasives Verfahren ist, sollte ein möglicher Einsatz vor dem Hintergrund der zusätzlichen Risiken erfolgen.

Ein anderer Ansatz um wiederkehrende oder persistierende Erkrankungen zu vermeiden ist die intraoperative Verwendung von gamma-Sonden [100, 101], sowie die intraoperative Serum-PTH-Messung [102] oder die Kombination von beidem. Bei intraoperativen Gamma-Sonden steht dem Operateur ein kleiner Strahlenmesser zu Verfügung, welcher die Aktivität des vorher applizierten Radiopharmakons misst und so in situ eine Lokalisation während der Operation ermöglicht. Während sich erstere fast ausschließlich bei dem Vorliegen eines solitären Adenoms ohne begleitende Schilddrüsenerkrankung anbietet, ist letztere in der Lage auch eine szintigraphisch verborgene Erkrankung weiterer NSD intraoperativ nach Entfernung der führenden NSD aufzuzeigen [103, 104].

In 2 kleinen Populationen konnten Ogi, S., et al [105] und Takeyama, H., et al [63] einen Sensitivitätsgewinn durch zusätzlichen Einsatz einer intraoperativen Gamma-Sonde erzielen. So spricht Ogi, S., et al bei 7 Patienten mit sekundärem HPT von einer Verbesserung der Sensitivität bei kombiniertem Einsatz einer  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie mit einer intraoperativen

Gamma-Sonde. Und Takeyama, H., et al berichten ebenfalls in einer Population von 11 Patienten mit sekundärem HPT von einem Sensitivitätsgewinn im Vergleich zur Sonographie, dem CT und der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie.

In der Literatur wird weiterhin die Wahl des Kollimators als Einflussfaktor auf die Sensitivität diskutiert.

Hinweise dazu finden Kipper MS et al [106] und Arveschoug, A.K., et al [67] die über eine verbesserte Sensitivität bei Verwendung eines „pinhole“ Kollimators, anstatt eines Parallellochkollimators bei planaren bzw. Subtraktionsszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI berichten. Dies jedoch nur aus Kollektiven mit überwiegend Adenomen.

Eine weitere Studie von Spanu, A., et al [29] zeigte eine Überlegenheit der SPECT mit „pinhole“ Kollimator gegenüber der planaren und Subtraktionsszintigraphie. Dabei zeigten sich für die SPECT mit „pinhole“ Kollimator Sensitivitätswerte vergleichbar zu unseren, was noch keine Aussage über einen möglichen Benefit eines „pinhole“ Kollimators für eine  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT zulässt.

Eine Studie von Carlier, T., et al [107] vergleicht direkt zwischen einer SPECT mit Parallellochkollimator und einer SPECT mit „pinhole“ Kollimator allerdings für eine  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI /  $^{99m}\text{TcO}_4$  - Subtraktionsszintigraphie. Hierbei fanden Sie vergleichbare Sensitivitätswerte von 82 % zu 87 % ohne statistische Signifikanz, so dass von keinem zusätzlichen Benefit in der Wahl des Kollimators bei einer SPECT für die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI /  $^{99m}\text{TcO}_4$  - Subtraktionsszintigraphie auszugehen ist. Im direkten Vergleich zu unserem Kollektiv sind diese Werte sehr ähnlich, so dass in der Gesamtschau von keiner weiteren Verbesserung der Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT durch einen „pinhole“ Kollimator auszugehen ist.

Betrachtet man die verschiedenen Szintigraphie Protokolle untereinander, so zeigt sich  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in Kombination mit  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate der Kombination mit  $^{123}\text{I}$ -Jod überlegen [108]. Ob eine „single tracer“ Methode mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI oder eine Subtraktionsszintigraphie mit höheren Sensitivitätswerten vergesellschaftet ist, lässt sich aus der derzeitigen Datenlage nicht eindeutig beantworten [41, 109-111]. Wohingegen sich die SPECT durch eine klare Überlegenheit gegenüber der planaren oder Subtraktionsszintigraphie, nicht nur wegen einer genaueren Ortsauflösung, auszeichnet [29, 35, 41, 48, 56, 112]. Lediglich eine Studie zeigte, auch aus ökonomischen Gesichtspunkten, eine Überlegenheit der Kombination aus planarer Szintigraphie und Sonographie gegenüber der SPECT [40].

Zu der Frage, ob die Art der Rekonstruktion eine Rolle für die Sensitivität der SPECT spielt, kam eine Studie von Moka, D., et al zu dem Ergebnis, dass die iterative Rekonstruktion (multiplikative iterative SPECT Rekonstruktion: MISR) dem Standard-Algorithmus (FBP: filtered back-projection with application of a 3-D low-pass postfilter) überlegen zu sein scheint [56]. In unserem Kollektiv erfolgte die Rekonstruktion ebenfalls iterativ und es zeigen sich vergleichbare Ergebnisse zu denen von Moka, D., et al.

Bezüglich der Verzögerung mit der nach der Applikation (p.i.) des Radiopharmakons die SPECT-Aufnahme erstellt wird, zeigt eine Studie von Perez-Monte, J.E., et al. [113] eine Sensitivität von 91 % sowohl für die Diagnose als auch die korrekte Lokalisation 15-30 Minuten p.i. im Vergleich zur Sensitivität von 72 % bezüglich der Diagnose und 32 % für die korrekte Lokalisation nach 2-4 Stunden p.i..

Eine Diskrepanz, welche wir in unseren Daten nicht bestätigen können. Die Aufnahmen in unserem Kollektiv wurden ausnahmslos im Intervall von 2-3 Stunden p.i. aufgenommen und zeigen mit einem Sensitivitätswert von 98,5 % bezüglich der Diagnose sogar einen höheren Sensitivitätswert. Bezüglich der korrekten Lokalisation fand sich dagegen bei uns ein tieferer Sensitivitätswert von 71 %, allerdings für ein gemischtes Kollektiv aus 99 Hyperplasien und 38 Adenomen. Hier hat sicherlich die unterschiedliche Zusammensetzung der Kollektive Einfluss auf die leicht differierenden Werte der Sensitivität für die korrekte Lokalisation. Bei Perez-Monte, J.E., bestand das Kollektiv aus 31 Adenomen und 3 Hyperplasien. Darauf bezogen liegt die Sensitivität für eine EDK in unserem Kollektiv mit 86,5 % in einem vergleichbaren Bereich.

Zudem ist zu bemerken, dass Perez-Monte, J.E., in ihrem Kollektiv keine falsch negativen Befunde ausweisen, so dass keine Berechnung der Spezifität möglich ist. Auch erfolgte die Applikation von  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI mit einer sehr hohen Aktivität von 925 MBq und bei 4 Patienten zeigte sich im Verlauf eine begleitende SD-Erkrankung, welche durch ihre ipsilaterale Position einen Einfluss auf die Darstellung der erkrankten NSD gehabt haben können. Diese Punkte legen nahe, dass auf Grund der Durchführung ein Sensitivitätsgewinn auf Kosten der Spezifität erzielt wurde.

Vor diesem Hintergrund und an Hand unserer Daten halten wir daher eine spätere Aufnahme p.i. für geeigneter.

Bezüglich der Limitationen der Studie sei gesagt, dass wie schon unter den Einteilungskriterien erwähnt, die Lokalisationsdiagnostik der NSD in manchen Punkten an gewisse Schwierigkeiten stößt. So ist es zwar möglich ihre Lage grob in rechts kranial, rechts kaudal, links kranial, links kaudal und ektop zu untergliedern, jedoch sind die Grenzen dieser Gebiete anatomisch nicht eindeutig zu definieren. Das führt immer wieder zu Überschneidungen, vor allem bei der Entscheidung zwischen kranialer und kaudaler Position. Eine weitere Schwierigkeit der retrospektiven Beurteilung ist, dass den Präparaten nicht immer vom Operateur eine intraoperative Lokalisation zugewiesen wurde.

Weitere Limitationen unserer Arbeit sind die bereits aufgeführte fehlende Einteilung in primären, sekundären und tertiären HPT, sowie die Schwierigkeit, dass zu manchen anatomischen Quadranten in unserem Kollektiv mehrere, zum Teil sehr kleine Präparate zu finden waren. Retrospektiv ließ sich nicht mehr beurteilen, ob es sich um mehrere Präparate von derselben NSD handelt, oder nicht. Dies könnte einen Einfluss auf die im Rahmen der Histologie berechneten Sensitivitätswerte haben, da so einzelne Befunde ggf. mehrfach berücksichtigt wurden.

## 5 Schlussfolgerung

Die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT stellt sich in unserem Kollektiv mit einer Sensitivität von 98,5 % und einer Spezifität von 100 % als valides Diagnostikum für überaktives NSD-Gewebe dar. Die korrekte Lokalisation im 4-Quadranten Modell konnte mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 92 % identifiziert werde.

Ferner kann die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT mit einer Sensitivität von 86,5 % eine einzelne erkrankte NSD vorhersagen. Somit ist ein minimal-invasiver Zugangsweg mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT gut planbar.

Bezüglich der vermuteten Einflussfaktoren fanden wir eine klare Korrelation bezüglich Größe und Gewicht einer überaktiven NSD mit der Darstellbarkeit in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT.

Des Weiteren konnte eine bessere Darstellbarkeit von Adenomen im Vergleich zu Hyperplasien demonstriert werden, was einen Zusammenhang der Darstellbarkeit in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT mit der Stoffwechselaktivität und/oder der Durchblutung vermuten lässt.

Bezüglich des präoperativen PTH-Levels zeigte sich bis 500 pg/ml eine klare positive Korrelation in der Darstellbarkeit. Oberhalb von 500 pg/ml kommt es in unserem Kollektiv zu einem Abfall der Sensitivität, welchen wir a. e. im Rahmen der erhöhten Anzahl an Hyperplasien in dieser Subpopulation sehen, wobei weitere ggf. noch nicht identifizierte Mechanismen nicht auszuschließen sind.

Der Einfluss einer begleitenden Schilddrüsenerkrankung lässt sich aus unseren Daten auf Grund der geringen Stückzahl nur bedingt beurteilen, auf Grund der Literatur scheint jedoch ein negativer Effekt auf die Sensitivität vorzuliegen.

Vergleichend zur Literatur können wir hinsichtlich der Sensitivität eine Überlegenheit der SPECT gegenüber statischen Verfahren inkl. Subtraktionsszintigraphie bestätigen. Für unseren Datensatz erfolgte der Einsatz eines Parallellochkollimators. In der Literatur wird eine verbesserte Sensitivität durch Verwendung eines „pinhole“ Kollimators zwar diskutiert, jedoch ohne einen klaren Effekt für die SPECT zeigen zu können.

Bezüglich des Aufnahmezeitpunktes konnten wir keinen Nachteil bei alleinigem spätem Zeitpunkt 2-3 Stunden p.i. feststellen bei deutlich höherem Patientenkomfort und geringerem ärztlichen Aufwand und somit verbesserter Effektivität.

Zusammenfassend kann aus unseren Daten klar die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT mit alleinigem spätem Aufnahmezeitpunkt 2-3 Stunden p.i. als primäres bildgebendes Verfahren bei HPT empfohlen werden.

Eine Einschränkung besteht bei der exakten Lokalisation von Hyperplasien. In unserem Kollektiv wurde diese Subgruppe nur mit einer Sensitivität von 58,6 % identifiziert, so dass in dieser Population eine erweiterte intraoperative Exploration zu empfehlen ist. An Hand der derzeitigen Literatur kann alternativ, je nach Verfügbarkeit und Expertise, zusätzlich eine präoperative Sonographie oder eine CT-Bilderfusion in Erwägung gezogen werden.



## 6 Zusammenfassung

Ziel unserer Studie war retrospektiv anhand einer Population von 68 Patienten, welche im Zeitraum vom 12.07.2001 bis zum 15.02.2007 am Zentrum für Nuklearmedizin der Justus Liebig Universität untersucht wurden, mögliche Einflussfaktoren auf die Sensitivität und Spezifität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT zu validieren. Hierzu wurde der Einfluss von Größe und Gewicht der erkrankten NSD, dem präoperativen PTH-Spiegel, und der jeweiligen Lokalisation im 4-Quadranten Modell untersucht. Die Analyse erfolgte zusätzlich unter Differenzierung zwischen Adenom und Hyperplasie, sowie der Fähigkeit der SPECT nur eine einzelne erkrankte Drüse als solche zu erkennen und damit einen minimal-invasiven Therapieansatz zu ermöglichen.

Zur weiteren Differenzierung wurden richtig positive Befunde hinsichtlich der Größe und des Gewichtes mit falsch negativen Befunden verglichen, mit dem Ziel eine Größen- und Gewichtsgrenze für die Darstellbarkeit in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT abschätzen zu können. Zusätzlich sollte ein alleiniger später Aufnahmezeitpunkt 2-3 Stunden p.i. hinsichtlich der Sensitivität mit der Literatur verglichen werden.

### **Ergebnisse:**

Für die Darstellung von überaktivem NSD-Gewebe finden wir eine Sensitivität von 98,5 % und eine Spezifität von 100 %.

Bezogen auf die Lokalisation im 4-Quadranten Modell ergeben sich eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 92 %. Betrachtet man die 4-Quadranten separat, so zeigt sich für rechts kranial eine Sensitivität von 58,1 %, für rechts kaudal von 86,7 %, für links kranial von 57,7 % und für links kaudal von 78,8 %. Kein Unterschied findet sich für die rechte Seite mit 72,1 %, im Vergleich zur linken Seite mit 69,5 %. Für ektopre Lokalisationen ergibt sich die geringste Sensitivität mit 42,9 %.

Speziell für Adenome zeigt sich eine Sensitivität von 89,5 %, für Hyperplasien von 58,6 % und solche Präparate im Übergangsstadium von Hyperplasie zu Adenom eine Sensitivität von 85,7 %. Mit unserem Kollektiv als repräsentative Stichprobe lässt sich eine positive Vorhersagewahrscheinlichkeit für die korrekte Lokalisation von 84,3 % berechnen. Eine EDK wird in unserem Kollektiv mit einer Sensitivität von 86,5 % und einer Spezifität von 71 % erkannt. Die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine EDK liegt bei 86,5%.

Der Vergleich von Größe und Gewicht der richtig positiven und der falsch negativen Präparate erfolgt mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Testes.

Es findet sich ein signifikanter Gewichts- und Größenunterschied der richtig erkannten im Vergleich zu den übersehenen Läsionen mit  $p \leq 0,00001$ . Betrachtet man die Subgruppe der richtig erkannten Hyperplasien im Vergleich zu den übersehenen Hyperplasien, findet sich eine Signifikanz von  $p \leq 0,004$  für die Größe und  $p \leq 0,00001$  für das Gewicht. Für die Subgruppe der Adenome erfolgte keine gesonderte Berechnung, da in unserer Population eine zu geringe Anzahl an falsch negativen Adenomen vorhanden ist.

Anhand dieser Daten lassen sich sowohl eine Größen-, als auch eine Gewichtsgrenze berechnen, ab der eine Läsion mit 95 % Wahrscheinlichkeit erkannt wird. Diese liegt für eine gemischte Gruppe aus Adenomen und Hyperplasien bei ca. 1 g und ca. 2,00 cm und für Hyperplasien alleine bei ca. 0,8 g und 2,40 cm. Diese Werte bestätigen sich entsprechend hinsichtlich der Sensitivität.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Darstellbarkeit in der SPECT und Höhe des präoperativen PTH-Spiegels konnte eine positive Korrelation der Sensitivität und Höhe des PTH-Spiegels zwischen 150 bis 500 pg/ml festgestellt werden.

Für Patienten, deren präoperativer PTH-Spiegel kleiner als 150 pg/ml ist findet sich eine Sensitivität von 81 %, für Werte zwischen 150-300 pg/ml eine Sensitivität von 92 % und für Werte zwischen 300-500 pg/ml eine Sensitivität von 100 %. Erstaunlicherweise sinkt die Sensitivität für Werte über 500 pg/ml wieder auf 63,2 % ab.

Dabei fällt auf, dass 45/49 Präparaten über 500 pg/ml einer nEDK zugeordnet werden müssen. Im Bereich 300-500 pg/ml zeigen sich nur 3/9 Präparaten als nEDK, im Bereich 150-300 pg/ml nur 5/14 als nEDK und im Bereich  $< 150$  pg/ml 7/16 als nEDK, weswegen wir als Ursache hauptsächlich histologische Unterschiede in Erwägung ziehen, andere Mechanismen jedoch nicht sicher ausschließen können.

### **Schlussfolgerung:**

Aus unseren Daten ließ sich sowohl ein Einfluss von Größe und Gewicht, als auch vom präoperativen PTH-Level und der Histologie der erkrankten NSD auf die Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT ableiten.

Bezüglich der hohen Sensitivität der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT für erkranktes NSG-Gewebe finden sich in der Literatur größtenteils übereinstimmende Ergebnisse, wobei bei Diskrepanzen häufig eine unterschiedliche Zusammensetzung der Populationen (Grund- und Begleiterkrankung,

Histologie), die in dieser Arbeit erwähnten Einflussfaktoren oder eine unterschiedliche Definition der richtig positiven Befunde zu Grunde liegen.

Wir konnten im Vergleich zur Literatur eine klare Überlegenheit der Sensitivität der SPECT gegenüber statischen Verfahren inkl. der Subtraktionsszintigraphie feststellen. Der alleinige spätere Aufnahmezeitpunkt 2-3 Stunden p.i. wirkte sich in unserem Kollektiv nicht negativ auf die Sensitivität aus, bei deutlich erhöhtem Patientenkomfort und reduziertem ärztlichen Aufwand und somit gesteigerter Effektivität.

Abschließend kann aus unseren Daten klar die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT mit alleinigem spätem Aufnahmezeitpunkt 2-3 Stunden p.i. als primäres bildgebendes Verfahren bei HPT empfohlen werden.

Eine Einschränkung besteht lediglich bei der exakten Lokalisation von Hyperplasien, welche in unserem Kollektiv nur mit einer Sensitivität von 58,6 % identifiziert werden konnten, so dass in dieser Population eine erweiterte intraoperative Exploration oder zusätzliche präoperative Bildgebung erwogen werden können.

## 7 Summary

The aim of this retrospective study of a cohort of 68 patients treated at the Centre of Nuclear Medicine of the Justus Liebig University Gießen between July 12<sup>th</sup>, 2001 and February 15<sup>th</sup>, 2007 was to validate possible factors influencing the sensitivity and specificity of the <sup>99m</sup>Tc-MIBI. We analyzed the effect of the parathyroid's size and weight, the preoperative PTH level and the anatomic localization in the four quadrant model. The analysis also included a differentiation between adenoma and hyperplasia and the SPECT's ability to detect a single glandular disease in order to offer the possibility of a minimally invasive therapy.

For a more complex differentiation we compared right positive results concerning the gland's size and weight with false negative results in order to be able to assess a minimum of size and weight concerning the representation in the <sup>99m</sup>Tc-MIBI-SPECT. In addition we wanted to compare the sensitivity of pictures which had been taken 2 to 3 hours p.i. with previous results already published.

### Results:

Concerning the detection of hyperactive parathyroid tissue, we found a sensitivity of 98.5% and a specificity of 100 %. According to the four quadrant model the sensitivity and the specificity were 71 % respectively 92 %. Analyzing each of the four quadrants separately, we found a sensitivity of 58.1 % in the right cranial quadrant, of 86.7 % in the right caudal quadrant, of 57.7 % in the left cranial and of 78.8 % in the left caudal quadrant. There was no difference between the right side with a sensitivity of 72.1 % and the left side with a sensitivity of 69.5 %. Ectopic localization of parathyroid tissue showed the lowest sensitivity of only 42.9 %.

Concerning adenoma there was a sensitivity of 89.5 %, for hyperplasia of 58.6 % and for lesions of a transitional stage between hyperplasia and adenoma of 85.7 %. Considering our patient population as a representative group we are able to calculate a positive predictive value of 84.3 % for the right anatomic localization. In our patient collective a single glandular disease could be detected with a sensitivity of 86.5 % and a specificity of 71 %. The positive predictive value for a single glandular disease was 86.5 %.

In order to compare the right positive with the false negative results concerning the gland's size and weight we used the kruskal-wallis test. There was a statistically significant difference between the size and weight of the right positive and the false negative tissue samples ( $p \leq 0,00001$ ). Comparing the group of correctly detected hyperplasia with hyperplasia which were overlooked we found a significance of  $p = 0,004$  for the size and of  $p \leq 0,00001$  for the weight. As there was only a small number of false negative adenoma there was no special analysis of the group of adenoma.

Based on our collected data we could calculate a minimum concerning the gland's size and its weight, which you need in order to be able to detect a lesion in 95 % of all cases. This minimum is a weight of  $> 1$  g and a size of  $> 2$  cm in a group containing adenoma and hyperplasia. In the subgroup with hyperplasia only the minimum is a weight of  $> 0.8$  g and a size of  $> 2.4$  cm. Concerning the sensitivity we found the same figures.

The analysis of the connection between the detection in the SPECT and the preoperative PTH level showed a positive correlation of the sensitivity and a preoperative PTH level between 150 and 300 pg/ml. In patients with a preoperative PTH level lower than 150 pg/ml the sensitivity was 81 %, in patients with levels ranging from 150 to 300 pg/ml it was 92 % and in patients with levels ranging from 300 to 500 pg/ml 100 %. It is surprising that the sensitivity is reduced to 63.2 % when the PTH level is higher than 500 pg/ml.

We found out that 45/49 lesions with levels higher than 500 pg/ml had to be classified as a noSGD. Concerning a level between 300 and 500 pg/ml there were only 3/9 lesions classified as noSGD, at a level between 150 and 300 pg/ml only 5/14 lesions and in the range of  $< 150$  pg/ml only 7/16 lesions. We suppose that the reason for these results is histological differences but we cannot completely exclude other mechanism.

### **Conclusion:**

According to our data we could deduce an influence of the gland's size and weight and also of the preoperative PHT level and the histology of the ill parathyreoid on the sensitivity of the  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT. Concerning the high sensitivity of the  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT of diseased parathyreoid tissue, we mostly found corresponding results in literature, discordant results were often based on a different composition of the population (underlying or accompanying diseases, histology), the influencing factors which are mentioned in our study and a different definition of the right positive results.

In comparison with the previous literature we could confirm a clear superiority of the SPECT's sensitivity compared with static techniques including subtraction scintigraphy. Taking only images 2 to 3 hours p.i. did not have a negative effect on the sensitivity but lead to a greater comfort for patients, a reduced medical effort and therefore a higher effectiveness. All in all, according to our data we can recommend the  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT only with photographs taken 2 to 3 hours p.i. as the first-line imaging method for hyperparathyroidism. There is however a limitation when it comes to the exact localization of hyperplasia which could only be identified with a sensitivity of 58.6 % in our collective, so that a further intraoperative exploration or an additional preoperative imaging technique should be considered in this population.

## 8 Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Koronarer Schnitt einer MIBI-Szintigraphie mit der anatomischen Zuordnung der NSD im 4-Quadranten Model .....   | 9  |
| Abbildung 2: Szintigraphie Reihe mit SPECT-Aufnahmen in transversaler, sagitaler und coronarer Rekonstruktion (unten, von links nach rechts) einer nEDK. Dezentere Mehranreicherung rechts kaudal und deutlichere Mehranreicherung links kaudal (Fadenkreuz) ..... | 12 |
| Abbildung 3: SPECT-Aufnahme einer EDK, Mehranreicherungen links kaudal.....  | 16 |
| Abbildung 4: Sensitivität bezogen auf das Gewicht in g .....   | 24 |
| Abbildung 5: Sensitivität bezogen auf die maximal gemessene Ausdehnung in cm.....  | 25 |
| Abbildung 6: Sensitivität bezogen auf die Höhe des präoperativen PTH-Spiegels in pg/ml ..  | 26 |

## 9 Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Typische Laborkonstellation beim HPT (Quelle: Bildgebende Diagnostik des Hyperparathreoidismus, Der Radiologe 3.2013)..... | 4  |
| Tabelle 2: Charakteristika der Patienten .....  | 16 |
| Tabelle 3: 4-Felder-Tafel, Sensitivität für überaktives NSD-Gewebe.....   | 18 |
| Tabelle 4: 4-Felder-Tafel, Korrelation Histologie und Szintigraphie .....   | 19 |
| Tabelle 5: 4-Felder Tafel für rechts kranial gelegene Befunde.....  | 19 |
| Tabelle 6: 4-Felder Tafel für rechts kaudal gelegene Befunde .....  | 19 |
| Tabelle 7: 4-Felder Tafel für links kranial gelegene Befunde.....   | 20 |
| Tabelle 8: 4-Felder Tafel für links kaudal gelegene Befunde .....   | 20 |
| Tabelle 9: 4-Felder Tafel für rechtsseitige Befunde.....  | 20 |
| Tabelle 10: 4-Felder Tafel für linksseitige Befunde .....   | 21 |
| Tabelle 11: 4-Felder Tafel für ektope Lokalisationen.....   | 21 |
| Tabelle 12: Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität nach Lokalisation.....  | 21 |
| Tabelle 13: 4 Felder Tafel für das Vorliegen einer EDK .....  | 22 |
| Tabelle 14: Darstellung der histologischen Befunde in Bezug auf die szintigraphischen Befunde .....                                   | 23 |



## 10 Abkürzungsverzeichnis

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| $^{99m}\text{Tc}$ .....            | <i>Technetium</i>                                      |
| $^{99m}\text{Tc}$ -Sesta-MIBI..... | <i>Technetium-hexakis-2-methoxyisobutyl-isonitrile</i> |
| CT.....                            | <i>Computertomographie</i>                             |
| EDK.....                           | <i>Ein-Drüsenerkrankung</i>                            |
| FN.....                            | <i>falsch negativ</i>                                  |
| FP.....                            | <i>falsch positiv</i>                                  |
| HPT.....                           | <i>Hyperparathyreoidismus</i>                          |
| MBq.....                           | <i>Megabecquerel</i>                                   |
| MRT.....                           | <i>Magnetresonanztomographie</i>                       |
| nEDK.....                          | <i>nicht Ein-Drüsenerkrankung</i>                      |
| noSGD.....                         | <i>no single glandular disease</i>                     |
| NSD.....                           | <i>Nebenschilddrüse</i>                                |
| p.i.....                           | <i>post injectionem</i>                                |
| PET.....                           | <i>Positronenemissionstomographie</i>                  |
| pHPT.....                          | <i>primärer Hyperparathyreoidismus</i>                 |
| PTH.....                           | <i>Serumparathormon</i>                                |
| RN.....                            | <i>richtig negativ</i>                                 |
| RP.....                            | <i>richtig positiv</i>                                 |
| SD.....                            | <i>Schilddrüse</i>                                     |
| SGD.....                           | <i>single glandular disease</i>                        |
| sHPT.....                          | <i>sekundärer Hyperparathyreoidismus</i>               |
| SPECT.....                         | <i>single-photon emission computed tomographie</i>     |
| SSW.....                           | <i>Schwangerschaftswoche</i>                           |
| tHPT.....                          | <i>tertiärer Hyperparathyreoidismus</i>                |

## 11 Literaturverzeichnis

1. Parfitt AM: *Parathyroid growth: Normal and abnormal*, in Bilezikian JP (ed): *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts (ed 2)*, New York Raven Press, 2001. p. 293-329.
2. Yao K, Singer FR, Roth SI, et al: *Weight of normal parathyroid glands in patients with parathyroid adenomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: p. 3208-3213.
3. Dubose, J., T. Ragsdale, and J. Morvant, "*Bodies so tiny*": *the history of parathyroid surgery*. Curr Surg, 2005. 62(1): p. 91-5.
4. Pelizzo, M.R., et al., *Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: from bilateral neck exploration to minimally invasive surgery*. Minerva Endocrinol, 2008. 33(2): p. 85-93.
5. Bannister LH, Berry MM, Collins P, et al (eds): *Gray's Anatomy New York, Churchill Livingstone*, 1995, p 17.
6. Mansberger AR Jr, Wei JP: *Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands*. Surg Clin NorthAm, 1993. 73: p. 727-746.
7. Wang C: *The anatomic basis of parathyroid surgery*. Ann Surg, 1976. 183: p. 271-275.
8. Mariani, G., et al., *Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery*. J Nucl Med, 2003. 44(9): p. 1443-58.
9. Erbil, Y., et al., *The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism*. Am J Surg, 2008. 195(1): p. 34-9.
10. Palestro, C.J., M.B. Tomas, and G.G. Tronco, *Radionuclide imaging of the parathyroid glands*. Semin Nucl Med, 2005. 35(4): p. 266-76.
11. Goltzman, D., M. Mannstadt, and C. Marcocci, *Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis*. Front Horm Res, 2018. 50: p. 1-13.
12. Delorme, S., C. Zechmann, and U. Haberkorn, *[Imaging diagnostics of hyperparathyroidism]*. Radiologe, 2013. 53(3): p. 261-76.
13. Adami, S., C. Marcocci, and D. Gatti, *Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe*. J Bone Miner Res, 2002. 17 Suppl 2: p. N18-23.
14. Mandl F., *Therapeutic attempt of osteitis fibrosa generalisata by excision of an epithelial-corpuscle tumors [in German]*. Wien Klin Wochenschr. 1925.195: p. 1343-1344.

15. Niederle B, Roka R, Woloszczuk W, Klaushofer K, et al: *Successful parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A clinical follow up study of 212 consecutive patients*. Surgery, 1987. 102: p. 903-909.
16. Clark, O.H., *Surgical treatment of primary hyperparathyroidism*. Adv Endocrinol Metab 1995. 6: p. 1-16.
17. Moure, D., et al., *99mTc-sestamibi as sole technique in selection of primary hyperparathyroidism patients for unilateral neck exploration*. Surgery, 2008. **144**(3): p. 454-9.
18. Rubello, D., et al., *Minimally invasive (99m)Tc-sestamibi radioguided surgery of parathyroid adenomas*. Panminerva Med, 2005. **47**(2): p. 99-107.
19. Schumpelick, V., N. Bleese, and U. Mommsen, *Kurzlehrbuch Chirurgie*. Vol. 6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2004. p.362-365.
20. Estella, E., et al., *Parathyroid hormone venous sampling prior to reoperation for primary hyperparathyroidism*. ANZ J Surg, 2003. **73**(10): p. 800-5.
21. Schicha, H., O. Schober, and et al., *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. Vol. 6. Stuttgart: Schattauer GmbH. 2007. p.27-154.
22. Czerniak A, Zwas ST, Shustik O, et al: *The use of radioiodinated toluidine blue for preoperative localization of parathyroid pathology*. Surgery, 1991. 110: p. 832-838.
23. DiGuilo W, Beierwalters WH: *Parathyroid scanning with selenium-75 labeled methionine*. J Nucl Med, 1964. 5: p. 417.
24. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, et al: *New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan*. J Nucl Med, 1983. 24: p. 438-441.
25. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins REC. *99mTc-Sesta-mibi: a new agent for parathyroid imaging*. Nucl Med Commun. 1989. 10: p. 791-794.
26. Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica WD: *Effect of mitochondrial and plasma membrane potential on accumulation of Hexakis (2-Methoxyisobutyl isonitrile) Technetium in cultured mouse fibroblasts*. J Nucl Med, 1990. 31: p. 1646-1653.
27. Hetrakul, N., et al., *In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria*. Surgery, 2001. **130**(6): p. 1011-8.
28. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, et al: *Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study)*. J Nucl Med, 1992. 33: p. 1801-1807.

29. Spanu, A., et al., *The usefulness of neck pinhole SPECT as a complementary tool to planar scintigraphy in primary and secondary hyperparathyroidism*. J Nucl Med, 2004. **45**(1): p. 40-8.
30. Alabdulkarim, Y. and E. Nassif, *Sestamibi (99mTc) scan as a single localization modality in primary hyperparathyroidism and factors impacting its accuracy*. Indian J Nucl Med, Jan 2010. **25**(1): p. 6-9.
31. Lorberboym, M., et al., *Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma*. J Nucl Med, 2003. **44**(6): p. 904-8.
32. Schachter, P.P., et al., *Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy*. Arch Surg, 2004. **139**(4): p. 433-7.
33. Panzironi, G., et al., *Preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism: role of diagnostic imaging*. Chir Ital, 2002. **54**(5): p. 629-34.
34. Akbaba, G., et al., *A Comparative Study of Preoperative Imaging Methods in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Us, Mibi, Spect and Mri*. J Endocrinol Invest. 2011
35. Moka, D., et al., *Technetium 99m-MIBI-SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas*. Surgery, 2000. **128**(1): p. 29-35.
36. Tublin, M.E., et al., *Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy: are both studies really needed?* J Ultrasound Med, 2009. **28**(2): p. 183-90.
37. Thakur, A., et al., *Significance of biochemical parameters in differentiating uniglandular from multiglandular disease and limiting use of intraoperative parathormone assay*. World J Surg, 2009. **33**(6): p. 1219-23.
38. Sukan, A., et al., *Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging*. Ann Nucl Med, 2008. **22**(2): p. 123-31.
39. Gotthardt, M., et al., *Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature*. World J Surg, 2004. **28**(1): p. 100-7.

40. Weiss, M., et al., [*Can supplemental imaging with SPECT technique improve the diagnostic value of preoperative Tc-99m-MIBI scintigraphy in primary hyperparathyroidism?*]. *Med Klin (Munich)*, 2002. **97**(7): p. 389-95.
41. Ansquer, C., et al., *Preoperative localization of parathyroid lesions. Value of 99mTc-MIBI tomography and factors influencing detection*. *Nuklearmedizin*, 2008. **47**(4): p. 158-62.
42. Lomonte, C., et al., *Sestamibi scintigraphy, topography, and histopathology of parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism*. *Am J Kidney Dis*, 2006. **48**(4): p. 638-44.
43. Vulpio, C., et al., *Usefulness of the combination of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy in the preoperative evaluation of uremic secondary hyperparathyroidism*. *Head Neck*, 2010.
44. Lokey, J., et al., [*Radioguided surgery for primary hyperparathyroidism. Experience in 75 cases*]. *Ann Chir*, 2001. **126**(6): p. 535-40.
45. Ozcan, Z., et al., *Correlation of 99mTc-sestamibi uptake with blood-pool and osseous phase 99mTc-MDP uptake in malignant bone and soft-tissue tumours*. *Nucl Med Commun*, 2001. **22**(6): p. 679-83.
46. Pons, F., J.V. Torregrosa, and D. Fuster, *Biological factors influencing parathyroid localization*. *Nucl Med Commun*, 2003. **24**(2): p. 121-4.
47. Ruf, J., et al., *Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion*. *Nuklearmedizin*, 2004. **43**(3): p. 85-90.
48. Thomas, D.L., et al., *Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy*. *Clin Nucl Med*, 2009. **34**(10): p. 651-5.
49. Civelek, A.C., et al., *Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism*. *Surgery*, 2002. **131**(2): p. 149-57.
50. Ruda, J.M., C.S. Hollenbeak, and B.C. Stack, Jr., *A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005. **132**(3): p. 359-72.
51. Pons, F., et al., *Preoperative parathyroid gland localization with technetium-99m sestamibi in secondary hyperparathyroidism*. *Eur J Nucl Med*, 1997. **24**(12): p. 1494-8.

52. Hung, G.U., S.J. Wang, and W.Y. Lin, *Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy and intact parathyroid hormone levels in hyperparathyroidism*. Clin Nucl Med, 2003. **28**(3): p. 180-5.
53. Kasai, E.T., et al., *Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic parathyroid glands*. Rev Esp Med Nucl, 2008. **27**(1): p. 8-12.
54. Torregrosa, J.V., et al., *(99m)Tc-sestamibi scintigraphy and cell cycle in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism*. World J Surg, 2000. **24**(11): p. 1386-90.
55. Pham, T.H., et al., *Sensitivity and utility of parathyroid scintigraphy in patients with primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism*. World J Surg, 2006. **30**(3): p. 327-32.
56. Moka, D., et al., *Iterative reconstruction: an improvement of technetium-99m MIBI SPET for the detection of parathyroid adenomas?* Eur J Nucl Med, 2000. **27**(5): p. 485-9.
57. Biertho, L.D., et al., *Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism*. J Am Coll Surg, 2004. **199**(2): p. 229-33.
58. Calva-Cerqueira, D., et al., *Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH*. J Am Coll Surg, 2007. **205**(4 Suppl): p. S38-44.
59. Goldstein, R.E., et al., *Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement*. Ann Surg, 2003. **237**(5): p. 722-30; discussion 730-1.
60. Jorna, F.H., et al., *P-gp and MRP1 Expression in Parathyroid Tumors Related to Histology, Weight and 99 mTc-Sestamibi Imaging Results*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009.
61. Lo, C.Y., et al., *A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism*. Am J Surg, 2007. **193**(2): p. 155-9.
62. Parikshak, M., et al., *Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism*. Am Surg, 2003. **69**(5): p. 393-8; discussion 399.

63. Takeyama, H., et al., *Intraoperative 99mTc-MIBI-guided detection of ectopic glands in secondary hyperparathyroidism*. Int Surg, 2009. **94**(2): p. 154-63.
64. Lai, E.C., A.S. Ching, and H.T. Leong, *Secondary and tertiary hyperparathyroidism: role of preoperative localization*. ANZ J Surg, 2007. **77**(10): p. 880-2.
65. Kiratli, P.O., et al., *Impaired Tc-99m MIBI uptake in the thyroid and parathyroid glands during early phase imaging in hemodialysis patients*. Rev Esp Med Nucl, 2004. **23**(5): p. 347-51.
66. Krausz, Y., et al., *Diagnostic dilemmas in parathyroid scintigraphy*. Clin Nucl Med, 2001. **26**(12): p. 997-1001.
67. Arveschoug, A.K., et al., *Preoperative dual-phase parathyroid imaging with tc-99m-sestamibi: accuracy and reproducibility of the pinhole collimator with and without oblique images*. Clin Nucl Med, 2007. **32**(1): p. 9-12.
68. Turgut, B., et al., *Preoperative localization of parathyroid adenomas with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging: relationship with P-glycoprotein expression, oxyphilic cell content, and tumoral tissue volume*. Cancer Biother Radiopharm, 2006. **21**(6): p. 579-90.
69. Yamaguchi, S., et al., *Relation between technetium 99m-methoxyisobutylisonitrile accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands*. World J Surg, 2002. **26**(1): p. 29-34.
70. Sun SS, Shiau YC, Lin CC, et al: *Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings*. Nucl Med Biol, 2001. **28**: p. 929-933.
71. Kao, A., et al., *Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging for parathyroid adenoma: relationship to P-glycoprotein or multidrug resistance-related protein expression*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(8): p. 1012-5.
72. Oseka, T., et al., *[Imaging in parathyroid gland diseases with relation to surgery]*. Zentralbl Chir, 2004. **129**(2): p. 87-91.
73. Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, et al. *Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99m-MIBI uptake and oxyphil cell content*. J Nucl Med 1998; **39**: p. 1441±1444.
74. Ishibashi M, Nishida H, Okuda S, Suekane S, Hayabuchi N. *Localization of parathyroid glands in hemodialysis patients using Tc-99m sestamibi imaging*. Nephron 1998; **78**: p. 48±53.

75. Pinero A, Rodriguez JM, Ortiz S, et al. *Relation of biochemical, cytologic, and morphologic parameters to the result of gammagraphy with technetium 99m sestamibi in primary hyperparathyroidism*. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122: p. 851±855.
76. Friedman, K., et al., *Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative 99mTc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism*. Surgery, 2004. **136**(6): p. 1199-204.
77. Gomez Palacios, A., et al., *[Utility of methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) scintigraphy, ultrasound and computerized axial tomography in preoperative topographic diagnosis of hiperparathyroidism]*. Cir Esp, 2006. **80**(6): p. 378-84.
78. Masatsugu, T., et al., *Significant clinical differences in primary hyperparathyroidism between patients with and those without concomitant thyroid disease*. Surg Today, 2005. **35**(5): p. 351-6.
79. Kebapci, M., et al., *Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy*. J Endocrinol Invest, 2004. **27**(1): p. 24-30.
80. Krausz, Y., et al., *Preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with concomitant thyroid nodular disease*. World J Surg, 2000. **24**(12): p. 1573-8.
81. Royal, R.E., et al., *Improving the yield of preoperative parathyroid localization: technetium Tc 99m-sestamibi imaging after thyroid suppression*. Surgery, 2002. **132**(6): p. 968-74; discussion 974-5.
82. Witteveen, J.E., et al., *Limitations of Tc99m-MIBI-SPECT imaging scans in persistent primary hyperparathyroidism*. World J Surg. 2010 **35**(1): p. 128-39.
83. Karakas, E., et al., *Reoperations for primary hyperparathyroidism--improvement of outcome over two decades*. Langenbecks Arch Surg, 2012. **398**(1): p. 99-106.
84. Elaraj, D.M., et al., *Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results?* Arch Surg. 2010 **145**(6): p. 578-81.
85. Cheung, K., et al., *A Meta-analysis of Preoperative Localization Techniques for Patients with Primary Hyperparathyroidism*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(2): p. 577-83.
86. Nasiri, S., et al., *Parathyroid adenoma Localization*. Med J Islam Repub Iran. 2013 **26**(3): p. 103-9.
87. Falvo, L., et al., *Scintigraphy with 99mTc-MIBI and echography in the study of primitive hyperparathyroidism*. Panminerva Med, 2002. **44**(1): p. 3-6.



88. Mihai, R., D. Simon, and P. Hellman, *Imaging for primary hyperparathyroidism--an evidence-based analysis*. Langenbecks Arch Surg, 2009. **394**(5): p. 765-84.
89. Arora, S., et al., *Benefits of surgeon-performed ultrasound for primary hyperparathyroidism*. Langenbecks Arch Surg, 2009. **394**(5): p. 861-7.
90. Harari, A., et al., *Computed tomography can guide focused exploration in select patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scanning*. Surgery, 2008. **144**(6): p. 970-6; discussion 976-9.
91. Profanter, C., et al., *CT-MIBI image fusion: a new preoperative localization technique for primary, recurrent, and persistent hyperparathyroidism*. Surgery, 2004. **135**(2): p. 157-62.
92. Papathanassiou, D., et al., *SPECT/CT in localization of parathyroid adenoma or hyperplasia in patients with previous neck surgery*. Clin Nucl Med, 2008. **33**(6): p. 394-7.
93. Wimmer, G., et al., *CT-MIBI-SPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism*. Langenbecks Arch Surg. 2009. **395**(1): p. 73-80.
94. Pata, G., et al., *Clinical appraisal of 99m technetium-sestamibi SPECT/CT compared to conventional SPECT in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter*. Thyroid. 2010. **20**(10): p. 1121-7.
95. Shafiei, B., et al., *Preoperative (99m)Tc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter: comparison of SPECT-CT, SPECT, and planar imaging*. Nucl Med Commun, 2012. **33**(10): p. 1070-6.
96. Gotway, M.B., et al., *Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism*. Radiology, 2001. **218**(3): p. 783-90.
97. Gonzalez, V.G., et al., *Early parathyroid MIBI SPECT imaging in the diagnosis of persistent hyperparathyroidism*. Clin Nucl Med, 2008. **33**(7): p. 475-8.
98. Bural, G.G., et al., *Improved Benefit of SPECT/CT Compared to SPECT Alone for the Accurate Localization of Endocrine and Neuroendocrine Tumors*. Mol Imaging Radionucl Ther, 2013. **21**(3): p. 91-6.
99. Seehofer, D., et al., *Parathyroid hormone venous sampling before reoperative surgery in renal hyperparathyroidism: comparison with noninvasive localization procedures and review of the literature*. Arch Surg, 2004. **139**(12): p. 1331-8.

100. Rubello, D., D. Casara, and M.R. Pelizzo, *Optimization of peroperative procedures*. Nucl Med Commun, 2003. **24**(2): p. 133-40.
101. Ugur, O., M.F. Bozkurt, and D. Rubello, *Nuclear medicine techniques for radio-guided surgery of hyperparathyroidism*. Minerva Endocrinol, 2008. **33**(2): p. 95-104.
102. Gasparri, G., et al., *The usefulness of preoperative dual-phase 99mTc MIBI-scintigraphy and IO-PTH assay in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism*. Ann Surg, 2009. **250**(6): p. 868-71.
103. Casara, D., et al., *99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiters*. Thyroid, 2002. **12**(1): p. 53-61.
104. Rubello, D., et al., *Radioguided surgery of primary hyperparathyroidism using the low-dose 99mTc-sestamibi protocol: multiinstitutional experience from the Italian Study Group on Radioguided Surgery and Immunoscintigraphy (GISCRIS)*. J Nucl Med, 2005. **46**(2): p. 220-6.
105. Ogi, S., et al., *The usefulness of radio-guided surgery in secondary hyperparathyroidism*. Ann Nucl Med, 2004. **18**(1): p. 69-71.
106. Kipper MS, LaBarbera JJ, Krohn LD, et al: *Localization of a parathyroid adenoma by the addition of pinhole imaging to Tc-99m sestamibi dualphase scintigraphy. Report of a case and review of experience*. Clin Nucl Med, 1992. 22: p.73-75.
107. Carrier, T., et al., *99mTc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: comparison with conventional SPECT, planar scintigraphy and ultrasonography*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(3): p. 637-43.
108. Wei, J.P., G.J. Burke, and A.R. Mansberger, Jr., *Preoperative imaging of abnormal parathyroid glands in patients with hyperparathyroid disease using combination Tc-99m-pertechnetate and Tc-99m-sestamibi radionuclide scans*. Ann Surg, 1994. **219**(5): p. 568-72; discussion 572-3.
109. Fujii, H. and A. Kubo, *Parathyroid imaging with technetium-99m sestamibi*. Biomed Pharmacother, 2000. **54 Suppl 1**: p. 12s-16s.
110. Sekiyama, K., et al., *Usefulness of diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism*. Int J Urol, 2003. **10**(1): p. 7-11.
111. Jeanguillaume, C., et al., *Recent progress in radionuclide imaging of parathyroid glands*. Ann Endocrinol (Paris), 1997. **58**(2): p. 143-51.

112. Schmidt, M., et al., *99mTc-MIBI SPECT in primary hyperparathyroidism. Influence of concomitant vitamin D deficiency for visualization of parathyroid adenomas.* Nuklearmedizin, 2008. **47**(1): p. 1-7.
113. Perez-Monte, J.E., et al., *Parathyroid adenomas: accurate detection and localization with Tc-99m sestamibi SPECT.* Radiology, 1996. **201**(1): p. 85-91.

## 12 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist immer ein Prozess, den man zwar alleine bewältigen muss, auf dessen Weg man jedoch auch vielfach Unterstützung erfahren darf.

Daher möchte ich mich an dieser Stelle in aller erster Linie bei meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. med. Rigobert Klett für die gute Zusammenarbeit, den wissenschaftlichen Input, die Diskussionen und Denkanstöße und vor allem seine schier grenzenlose Geduld bedanken, welche ganz sicher nicht selbstverständlich ist. Ohne seinen akademischen Rat wäre dieser wissenschaftliche Exkurs meiner medizinischen Laufbahn nicht möglich gewesen.

Des Weiteren darf ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Bauer für die Möglichkeit einer Dissertation an seinem Institut und bei Herrn Dr. Martin Preiss für die Bereitstellung von einzelnen SPECT Bildern im digitalen Format bedanken.

Neben der akademischen Unterstützung möchte ich mich natürlich auch bei meiner Familie und meinem Mann für die fürsorgliche Unterstützung und die liebevolle Zuwendung bedanken. Sowie bei Katja Lottermann und Helmut Lottermann für die Unterstützung beim Erstellen der englischsprachigen Zusammenfassung.