



## Darstellung und Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen mit F-18 Cholin PET/CT

Gregor Schweighofer-Zwink · Lukas Hehenwarter · Gundula Rendl · Lukas Rettenbacher · Werner Langsteger · Mohsen Beheshti · Christian Pirich

Eingegangen: 11. Dezember 2017 / Angenommen: 27. August 2018 / Online publiziert: 27. September 2018  
 © Der/die Autor(en) 2018

### Zusammenfassung

**Grundlagen** Die Nebenschilddrüsenzintigrafie nimmt neben der Sonografie einen wichtigen Stellenwert in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen ein. Der nuklearmedizinische diagnostische Standard ist bislang die Technetium-99m-Sestamibi-Szintigrafie. Der Einsatz der Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) mit Markern des Phospholipidmembranmetabolismus (F-18 Cholin) verspricht auf Basis erster Studien höhere Genauigkeit für die Aufarbeitung des primären Hyperparathyreoidismus als die konventionelle MIBI-2-Phasen-Szintigrafie in planarer, SPECT oder SPECT/CT Technik. Diese Übersicht fasst die Ergebnisse jener Studien zusammen, die mit F-18 Cholin PET/CT durchgeführt wurden.

**Methodik** Es wurde eine selektive Literaturrecherche in PubMed mit den Stichworten „primary hyperparathyroidism and choline“, „primary hyperparathyroidism and PET“, „parathyroid adenoma and choline“ und „parathyroid adenoma and PET“ durchgeführt.

**Ergebnisse** Es wurden 6 Studien, die den Einsatz der F-18 Cholin PET/CT beim Hyperparathyreoidismus evaluierten, identifiziert. Diese schlossen 5 bis 151 Patienten ein. Die Studien belegen, dass die Cholin PET/CT hohe Nachweisraten (80 bis 96 %) für solitäre Nebenschilddrüsenadenome aufweist. Vorteile des

Verfahrens sind die hohe Sensitivität auch bei Rezidiveingriffen oder gleichzeitig bestehenden Knotenstrumen, sowie eine exakte anatomische Zuordnung auch von atypisch gelegenen Adenomen.

**Schlussfolgerungen** Die Cholin PET/CT ermöglicht bei der Mehrzahl der Patienten mit pHPT eine exakte Lokalisation solitärer Nebenschilddrüsenadenome und führt zu einer Verbesserung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik. Daraus folgt ein möglichst minimal-invasives chirurgisches Vorgehen mit verringerter Komplikationsrate bei gleichbleibender Erfolgsrate. Die Bewertung der Erfassung der Genauigkeit bei Mehrdrüsenenerkrankungen bedarf weiterer Studien.

**Schlüsselwörter** Primärer Hyperparathyreoidismus · Nebenschilddrüsenadenom · Cholin · Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie

### Imaging of parathyroid adenomas with F-18 choline PET-CT

#### Summary

**Background** Ultrasound and sestamibi scintigraphy are the recommended standard procedures for initial diagnosis in primary hyperparathyroidism (pHPT). Recently, F-18 choline positron emission tomography computed tomography (choline PET/CT) has been shown promising results for the diagnostic work up of primary hyperparathyroidism (pHPT) suggesting superiority over conventional scintigraphy using Tc99m sestamibi based protocols using planar dual-phase imaging, SPECT or SPECT/CT.

**Methods** This review presents the results of F-18 choline PET/CT on the basis of a literature search using the keywords “primary hyperparathyroidism and choline”, “primary hyperparathyroidism and PET”, “parathyroid adenoma and choline” und “parathyroid adenoma and PET”.

G. Schweighofer-Zwink (✉) · L. Hehenwarter · G. Rendl · L. Rettenbacher · M. Beheshti · C. Pirich  
 UK für Nuklearmedizin und Endokrinologie,  
 Universitätsklinikum Salzburg der Paracelus Medizinischen  
 Privatuniversität, Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg,  
 Österreich  
[g.schweighofer-zwink@salk.at](mailto:g.schweighofer-zwink@salk.at)

W. Langsteger · M. Beheshti  
 Abteilung für Nuklearmedizin und Endokrinologie,  
 Ordensklinikum Linz, Seilerstätte 4, 4010 Linz, Österreich

**Results** 6 studies were identified dealing with the diagnostic impact of choline PET/CT. The studies included 5 to 151 patients. Localization of single gland adenomas can be achieved with choline PET/CT in 80 up to 96% of cases. A high sensitivity and accuracy of choline PET/CT imaging is documented even in cases of repeated surgery for recurrent pHPT, in coexistent nodular goiter or in the detection of adenoma in atypical localization.

**Conclusions** Using choline PET/CT parathyroid adenoma and probably parathyroid hyperplasia can be exactly localized in most patients with pHPT. Thus, a minimal-invasive surgical procedure is feasible with decreased risk of complications but high success rate in terms of biochemical cure. The diagnostic accuracy in multiglandular disease remains to be established.

**Keywords** Primary hyperparathyroidism · Parathyroid adenoma · Choline · Positron emission tomography computed tomography

## Primärer Hyperparathyreoidismus

### *Epidemiologie, Diagnose und Symptomatik*

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist die häufigste Ursache einer Hyperkalziämie und stellt eine der häufigen endokrinen Erkrankungen dar [1]. Mit Ausnahme weniger genetisch bedingter Fälle multipler endokriner Neoplasien (MEN I und II) oder Zustand nach einer Halsbestrahlung bleibt die ätiologische Ursache des pHPT meist unbekannt. In ca. 90% der Fälle wird ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom nachgewiesen. Bei ca. 10% der Patienten besteht eine Mehrdrüsenenerkrankung in Form von 2 oder mehreren Adenomen oder einem Adenom kombiniert mit einer Hyperplasie einer weiteren oder mehrerer Nebenschilddrüsen. Eine Rarität stellt das Nebenschilddrüsenkarzinom dar [2].

Die Diagnose eines pHPT wird laborchemisch durch erhöhte Serumkalzium- und Parathormonwerte gestellt. Ein Vitamin-D-Mangel, der ebenfalls einen Parathormonanstieg verursachen kann, muss im Rahmen der Abklärung durch eine Bestimmung des 25-Dihydroxy-Vitamin D ausgeschlossen und gegebenenfalls behandelt werden [3]. Im 24-Stunden-Sammelurin sind beim pHPT im Gegensatz zur familiären hypokalziurischen Hyperkalziämie eine erhöhte Kalziumausscheidung nachweisbar [4].

Die Hyperkalziämie bleibt in der Mehrzahl der Patienten asymptomatisch, sodass die Diagnose häufig als Zufallsbefund oder im Rahmen der Abklärung einer sekundären Osteoporose gestellt wird [5].

Typische Symptome bzw. Folgen eines weiter fortschreitenden pHPT sind Nierensteine oder eine Nephrokalzinose, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, unspezifische Oberbauchbeschwerden und Osteoporose. Erhöhte Parathormonspiegel wurden in mehreren Studien als kardiovaskuläre Risiko-

faktoren identifiziert [6, 7]. Eine schottische Studie beschrieb bei 2097 Patienten mit unbehandeltem pHPT das erhöhte Parathormon als statisch signifikant prädiktiven Risikofaktor für das Auftreten und die Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen [8].

Hyperparathyreoidismus und Hyperkalziämie sind mit neurokognitiven und psychischen Symptomen wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen und Depressivität assoziiert [9]. In einer deutschen Multicenterstudie konnte bei Patienten mit einem pHPT im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten mit euthyreoten Knotenstrumen eine deutlich reduzierte Lebensqualität und vermehrt depressive Symptome nachweisen, die sich postoperativ signifikant zurückbildeten [10].

### *Therapie*

Eine kausale Therapie des pHPT ist nur durch eine Operation möglich. Beim symptomatischen Hyperparathyreoidismus besteht deshalb prinzipiell die Indikation zur chirurgischen Entfernung des hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen Gewebes. Neben der laborchemischen Normalisierung kommt es dadurch auch zu einer Rückbildung der mit pHPT assoziierten Symptome [11].

Alter, Ausmaß der Hyperkalziämie bzw. auch Hyperkalziurie, Nierenfunktion sowie Folge- und Begleiterkrankungen wie Osteoporose, arterielle Hypertonie oder eine klinisch manifeste koronare Herzkrankung bestimmen die Indikationsstellung und Dringlichkeit der Operation bei asymptomatischen Patienten [5].

Besteht eine absolute Kontraindikation für einen operativen Eingriff kann eine medikamentöse Therapie mit Cinacalcet die Hyperkalziämie bei Patienten mit pHPT normalisieren [12, 13].

Eine kurzfristige Senkung von stark erhöhten Kalziumspiegeln im Rahmen einer hyperkalziämischen Krise ist allgemein über die Steigerung der renalen Ausscheidung mittels Duretika und parenteraler Flüssigkeitsgabe bzw. auch Hämodialyse möglich. Weiters wird die Freisetzung von Kalzium aus den Knochen durch Antiresorptiva (Bisphosphonate sowie Denosumab) gesenkt [14]. Beides (Verminderung der Kalziumfreisetzung, Steigerung der renalen Ausscheidung) stellt jedoch eine rein symptomatische Therapie als Überbrückung bis zur Lokalisationsdiagnostik und chirurgischen Sanierung, oder Einsetzen der Wirkung von Cinacalcet dar.

Eine präoperative Lokalisationsdiagnostik ermöglicht heute, zusammen mit der intraoperativen Parathormonbestimmung, meist eine zielgerichtete Adenomresektion ohne weiterer zervikaler Exploration. Vorteile des fokussierten Zugangs, der erstmals 1982 von Tibblin [15] beschrieben wurde, sind neben einer kleineren, kosmetisch günstigeren Hautinzision auch in einer geringeren Morbidität durch eine potenzielle Schädigung benachbarter Strukturen (Rekurrenspare-

se, Hypoparathyreoidismus) zu sehen. In einer Vergleichsstudie der Operationsergebnisse von Patienten mit positiver und negativer Lokalisationsdiagnostik fanden sich bei Patienten mit negativen Befunden längere Operationszeiten und signifikant niedrigere Heilungsraten (87 % vs. 96 %) [16].

### Lokalisationsdiagnostik – Empfehlungen und Techniken

Es besteht eine starke Empfehlung vor einer chirurgischen Sanierung eines pHPT eine Bildgebung zur Lokalisationsdiagnostik vorzunehmen. Die Sonografie ist dabei das am weitesten verbreitete Verfahren zum Nachweis eines Nebenschilddrüsenadenoms. Sie zählt ebenso wie die Szintigrafie mit Technetium-99m-Sesta-Methoxy-Isobutyl-Isonitril (MIBI) (planare 2 Phasen Aufnahmen, planare Subtraktion einer Tc-99m-Perchnetataufnahme, ergänzende SPECT und SPECT/CT) und der KM-Computertomographie zu den Standardverfahren in der Aufarbeitung eines pHPT [17].

Die European Society of Endocrine Surgeons (ESES) empfiehlt beim Ersteingriff eine präoperative Lokalisationsdiagnostik mit Sonografie und Sestamibi-Szintigrafie [18]. Bei präoperativ positiver Bildgebung können bis zu 97–99 % der Patienten mit einem pHPT minimal-invasiv und biochemisch erfolgreich operiert werden [3]. Eine präoperativ negative oder inkonklusive Sonographie und MIBI-Szintigraphie sind keine Kontraindikation für einen operativen Eingriff. Es sollte jedoch dann eine bilaterale Exploration geplant und durchgeführt werden. Gemäß den Leitlinien sollten auch hier die Heilungsraten unter Einhaltung eines standardisierten Vorgehens bei bis zu 95 % bei akzeptablem zeitlichen Mehraufwand und weiterhin niedriger Komplikationsrate liegen [3]. Wobei dies in der Praxis zumindest unter Studienbedingungen nicht erreicht wird [16].

### Sonografie

Die zervikale Sonografie stellt die am leichtesten verfügbare, nicht invasive und kostengünstigste Methode zur Lokalisation pathologisch vergrößerter Nebenschilddrüsen dar. Ein positiver Nachweis gelingt vor allem bei einer Adenombildung der Nebenschilddrüse, wenn diese unmittelbar dem Schilddrüsengewebe benachbart liegt. Retrotracheal, retroösophageal oder ektop mediastinal gelegene Adenome entgehen jedoch schnell der Nachweisbarkeit [17].

Ein weiterer Nachteil der Sonografie ist zusätzlich die Abhängigkeit von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers. Gelingt jedoch der Nachweis einer hyperfunktionellen Nebenschilddrüse in mindestens einer Untersuchung (Sonografie/Szintigrafie) ist ein minimal-invasiver, unilateraler Zugang möglich [2]. Weitere Untersuchungen zeigten eine stark variierende Genauigkeit der hochauflösenden Sonografie,

die nicht alleine auf eine Untersucherabhängigkeit zurückgeführt werden kann. In einer Metaanalyse unter Patienten mit pHPT lag die Sensitivität ohne Berücksichtigung seiner Ätiologie bei 76 % [19]. Die Sensitivität für solitäre Adenome erreichte 79 %, während die Detektionsrate von bi- oder multiglandulären Erkrankungen nur mehr 35 bzw. 19 % betrug [2].

### Szintigrafie

Die konventionell nuklearmedizinische Bildgebung ist mit mehreren Radiopharmazeutika möglich [20], wobei Technetium 99m-Sestamibi (MIBI) am meisten verwendet wird. Die Aufnahme von MIBI ist proportional zur mitochondrialen Aktivität von Nebenschilddrüsenzellen, wobei beim primären Hyperparathyreoidismus eine erhöhte Aktivität gegenüber physiologischem Gewebe festzustellen ist [21].

Die Durchführung der MIBI-Szintigraphie erfolgte früher in planarer Aufnahmetechnik, heutzutage jedoch bevorzugt in einer dreidimensionalen Darstellung als Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT), oder als Hybridverfahren SPECT/CT. Eine rezente Metanalyse von 24 Studien mit 1276 Patienten unter Anwendung der MIBI-Szintigrafie ergab eine Sensitivität der SPECT/CT von 86 % [22]. Die SPECT/CT führt im Vergleich zu SPECT und planaren Aufnahmen zu einer verbesserten Sensitivität. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen u. a. in der Darstellung auch ektop gelegener Adenome, welche in bis zu 20 % der Patienten nachgewiesen werden konnten [2].

### CT und MR

Bei negativen Befunden in der Standarddiagnostik (Sonographie und MIBI-Szintigraphie) besteht, entsprechend den Empfehlungen der ESES, die Indikation zur Durchführung einer CT oder MRT [18]. Bei Verwendung von Schichtdicken von 2–3 mm und Anwendung spezieller Untersuchungsprotokolle (4DCT) werden in spezialisierten Kliniken in den USA für die 4DCT Nachweisraten im Rahmen der Primärdiagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen in Höhe von 89,4 % erreicht. Bei vorangegangener negativer Standarddiagnostik mit Ultraschall und MIBI liegen die Nachweisraten bei 71,8 % [19].

Ist ein Rezidiveingriff erforderlich, wird die Wiederholung von Sonografie und Szintigrafie empfohlen. Bei negativen Befunden werden ergänzende Untersuchungen wie Kontrastmittel-Computertomographie (als 4DCT) oder (dynamische) Magnetresonanztomographie (MRT) empfohlen [18]. CT und MRI sind für den Nachweis von ektop gelegenen Nebenschilddrüsenadenomen oder diagnostisch unklaren Situationen, nach Standardabklärung, reserviert. Die Sensitivität der MRT wird zwischen 64 bis 94 % angegeben [23, 24].

## PET/CT

Erste Berichte zum Einsatz der PET/CT zur Lokalisationsdiagnostik bei pHPT gab es nicht mit Cholin sondern mit C-11 Methionin. Die Studien zeigten eine höhere Sensitivität als konventionelle szintigrafische Verfahren. In einer Übersicht zu den 6 Beobachtungsstudien zur Lokalisationsdiagnostik beim pHPT durch Met-PET/CT mit insgesamt 187 Patienten aus 5 Ländern ergab sich eine mittlere patienten- bzw. läsionsbezogenen Sensitivität von 88 und 83% [25].

In einer weiteren Übersichtsarbeit über PET/CT-Tracer zur Darstellung der Nebenschilddrüsen wird für die C11-Methionin basierte PET eine gepoolte Sensitivität von 77% errechnet. Hier waren jedoch diagnostisch herausfordernde Patienten mit bereits erfolgter Nebenschilddrüsenoperation und persistierendem Hyperparathyroidismus sowie auch Patienten mit negativer Standard-MIBI-Bildgebung eingeschlossen. 13 von 14 untersuchten Kollektiven waren mit 8 bis 29 eingeschlossenen Patienten zudem sehr klein [26].

Nur eine in dieser Übersicht eingeschlossene Studie weist eine deutlich höhere Patientenzahl ( $n=102$ ) auf. Hier konnte für C-11-Methionin eine Sensitivität von 91% bei Eindrüsen-Erkrankungen und von 80% bei Mehrdrüsen-Erkrankungen erzielt werden. Zudem konnte bei szintigrafisch negativen Befunden in einer signifikanten Anzahl der Fälle ein C-11 PET/CT positiver Befund beobachtet werden [27]. Biologisch belegbar ist zudem eine klare Relation zwischen der Größe und dem Gewicht von Nebenschilddrüsenadenomen und einem positiven PET-Befund [25].

Der die Verbreitung am meisten limitierende Nachteil dieses diagnostischen Ansatzes ist die Notwendigkeit eines Zyklotrons zur Herstellung des Tracers vor Ort. Die C11-Methionin PET/CT bleibt somit nur wenigen Zentren vorbehalten. Sie ist im Vergleich zur Standardbildgebung teuer und die Sensitivität bei Mehrdrüsen-Erkrankungen ist ebenso eingeschränkt [25].

Neben C11-Methionin wurden weitere unterschiedliche PET Tracer auf ihre Möglichkeit der Darstellung von Nebenschilddrüsenadenomen untersucht [26]. Der Ansatz Cholin zur Bildgebung der Nebenschilddrüsen zu verwenden geht auf einen Fallbericht eines Nebenschilddrüsenadenoms zurück, welches als Zufallsbefund im Rahmen einer C11-Cholin PET/CT wegen eines Prostatakarzinoms detektiert wurde [28]. Als Neben- oder Zufallsbefund wurde im Rahmen einer Prostatakarzinombildgebung mittels Cholin PET/CT ein Nebenschilddrüsenadenom aufgedeckt und davon 2012 berichtet [28].

In einer Übersichtsarbeit zum Einsatz der PET/CT mit unterschiedlichen Tracern im Rahmen der Abklärung eines pHPT wird der Einsatz von F18- bzw. C11-markiertem Cholin als vielversprechender, möglicherweise überlegener diagnostischer Ansatz beschrieben [26]. Der Aufnahmemechanismus von Cholin ist auf

die gesteigerte Aktivität und Upregulation der Cholininkinase zurückzuführen. Diese „gain of number and function“ tritt bei verschiedensten (benignen wie malignen) Tumorerkrankungen sowie Tumorstufen auf [29].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse aus Anwendung und Erfahrung der Cholin PET/CT (vorwiegend mit F18- aber auch mit C11 markiert) zur Lokalisation hyperfunktioneller Nebenschilddrüsen zusammenzufassen und den Stellenwert dieser Untersuchung zu evaluieren.

## Methodik

Zur Evaluierung der Ergebnisse der F-18 Cholin PET/CT zur Lokalisationsdiagnostik beim primären Hyperparathyroidismus aufgrund eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgte bis 27.09.2017 eine selektive Literaturrecherche in PubMed mit den Stichwörtern:

- „primary hyperparathyroidism and choline PET“,
- „parathyroid adenomas and choline PET“

In die Auswertung wurden nur Studien einbezogen, bei denen eine kombinierte Anwendung der F-18 bzw. C-11 Cholin-PET mit einer CT erfolgte.

## Ergebnisse

Es wurden 6 Arbeiten im Zeitraum zwischen Juli 2014 und Oktober 2016 publiziert, welche sich mit dem Einsatz der Cholin PET/CT (5 mit F18-Cholin, 1 mit C11-Cholin) im Rahmen der Abklärung eines pHPT beschäftigen.

Tab. 1 gibt hierüber einen allgemeinen Überblick.

In 5 Arbeiten wurde dabei die Cholin-PET/CT zusätzlich zur Standardabklärung des pHPT eingesetzt und damit verglichen [30–34]. Es wurden zwischen 5 und 40 Patienten mittels Cholin-PET/CT untersucht. Die PET/CT wurde bei 2 Arbeiten ergänzend zu MIBI-Szintigrafie und Sonografie eingesetzt [30, 31], bei 3 Arbeiten nur bei Patienten eingesetzt, bei denen Sonografie und MIBI-Szintigrafie keine eindeutigen oder widersprüchlichen Ergebnisse lieferten [32–34].

Die patientenbezogene Sensitivität für den Nachweis von hyperfunktionellem Nebenschilddrüsengewebe lag zwischen 80 und 94%. Die läsionsbezogene Sensitivität lag zwischen 80 und 96%.

Die höchsten Sensitivitätsraten wurden durch Verblindung der Befunder bezüglich der Ergebnisse der vorangegangenen Standardabklärung erreicht [34]. Die niedrigste Sensitivitätsrate lag bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv ( $n=5$ ) vor [33].

Solitäre Läsionen wurden mit Sensitivitätsraten zwischen 80 und 94% detektiert, bei Mehrdrüsen-Erkrankungen wurde eine Sensitivität bis zu 91,7% erreicht.

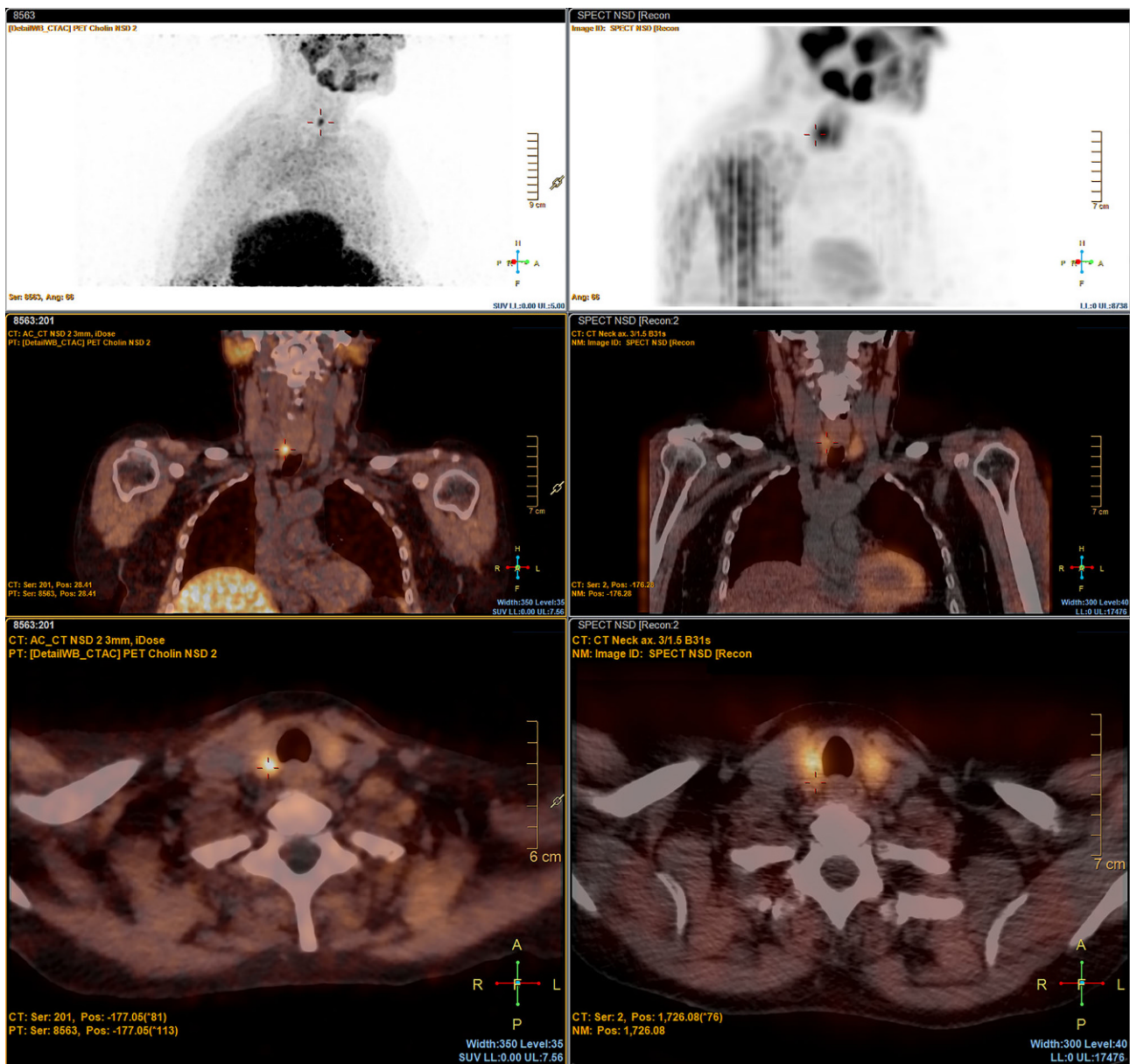
Insgesamt wurden in diesen 5 Arbeiten 98 Patienten mittels Cholin-PET/CT untersucht und es wur-

**Tab. 1** Überblick Studien Nebenschilddrüse PET

Studie	Patientenzahl	Selektionskriterium	Sensitivität patientenbezogen Gesamt Kollektiv (%)	Sensitivität läSIONsbezogen Gesamt Kollektiv (%)	Sensitivität solitäre Läsion (%)	Sensitivität bei Mehrdrüsenkrankung (%)	Falsch negativ (%)	Falsch positiv (%)
Cholin (F18/C11) Vergleich oder Ergänzung zu MIBI-Szintigrafie und Ultraschall								
Lezaic et al. 2014 [30]	24	Präoperative Patienten im Vergleich zu Standard MIBI/Tc-Scan	92 <sup>a</sup>	92	94	91	12,5 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
Orevi et al. 2014 [31]	40	Präoperative Patienten im Vergleich zu MIBI-Scan	92,5 <sup>a</sup>	92,3	Keine Angabe	Keine Angabe	11 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>
Michaud et al. 2014 [32]	12	Präoperative Patienten mit inkonklusiver MIBI/US-Bildgebung	92	89	89 <sup>a</sup>	90 <sup>a</sup>	10,5	5,3
Kluijffhout et al. 2015 [33]	5	Präoperative Patienten mit negativer oder inkonklusiver MIBI/US-Bildgebung	80	80	80	Keine im Kollektiv	20 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
Michaud et al. 2015 [34]	17	Präoperative Patienten mit inkonklusiver MIBI/US-Bildgebung	94 <sup>b</sup>	96 <sup>b</sup>	91,7 <sup>a</sup>	91,7 <sup>a</sup>	4,6 <sup>a</sup>	14,3 <sup>a</sup>
Gepoolte Daten	98	–	91,8 <sup>a</sup>	–	–	–	–	–
F18-Cholin als einzige präoperative Bildgebung								
Hocevar M et al. 2016 [35]	151	Aleilige Bildgebung; postoperativer Outcome	–	–	–	–	–	–
			95,2% für Einzelläsionen		94% <sup>a</sup> unter Berücksichtigung von Mehrdrüsenkrankungen			

<sup>a</sup>Keine direkte Angabe in Publikation, berechnet aus den publizierten Daten

<sup>b</sup>Angabe der Sensitivität bei verblindeter Befundung der PET-Bilder



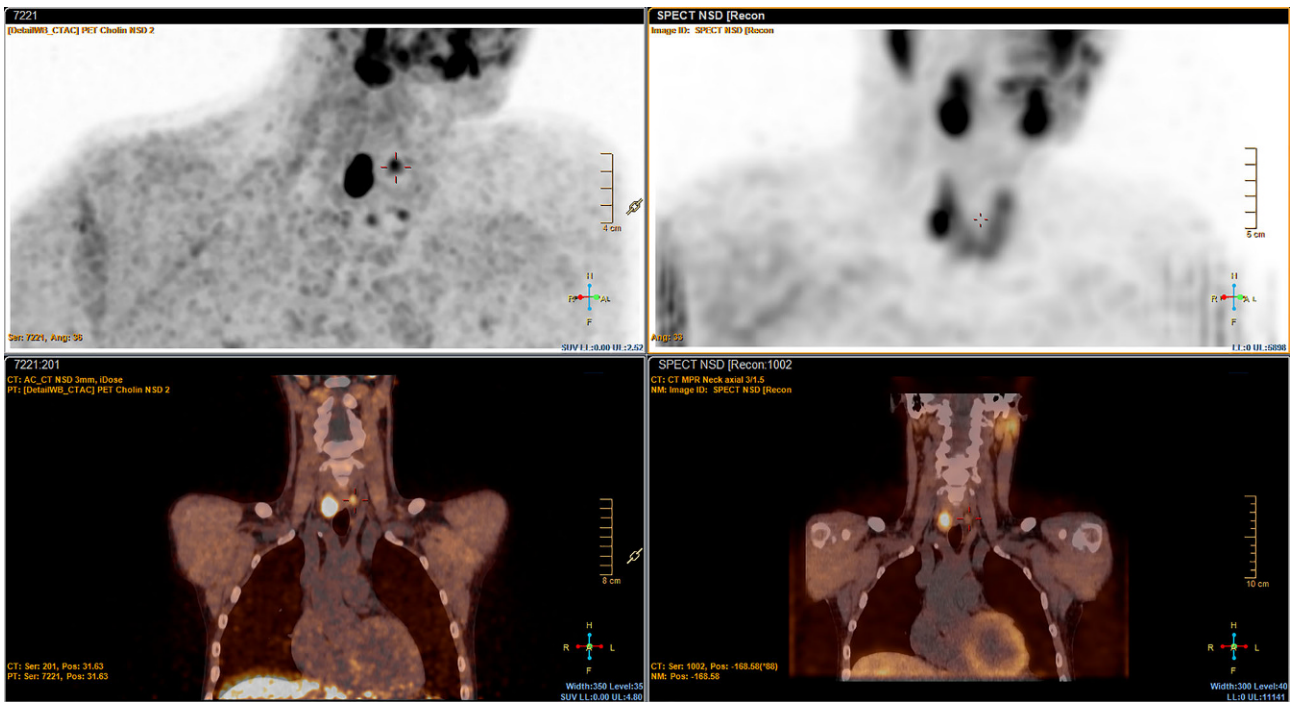
**Abb. 1** Bild einer 71-jährigen Patientin, Zuweisung wegen Laborconstellation des primären Hyperparathyroidismus, asymptomatisch, Kalzium 2,83 mmol/l (Normbereich 2,13–2,63), PTH 137 pg/ml (Normbereich 15–65), eGFR 59 ml/min/KO; fokussierte Parathyreoidektomie re kaudal nach positiver Lokalisationsdiagnostik: Histologie Nebenschilddrüsenadenom; in Folge biochemische Remission, steigende Knochendichte im Verlauf. *Linke Bildreihe:* F18-Cholin-PET/CT: von oben nach unten 3-dimensionale MIP (maximum intensity projection – Übersichtsdarstellung), frontaler

und horizontaler Schnitt PET/CT Fusionsbild. Dabei zeigt sich ein hypermetaboler Herdbefund rechts kaudal entsprechend dem Nebenschilddrüsenadenom (mit Fadenkreuz markierter schwarzer Punkt in der MIP, oranger Herd im Fadenkreuz in den Fusionsbildern). *Rechte Bildreihe:* MIBI-SPECT/CT: von oben nach unten: MIP, korrespondierender frontaler und horizontaler Schnitt an Fusionsbildern der SPECT/CT, am MIP hot spot (schwarzer Punkt vor dem Fadenkreuz) – dieser jedoch intrathyroidal gelegen, keine Traceranreicherung im Nebenschilddrüsenengewebe (mit Fadenkreuz markiert)

de eine gepoolte, patientenbezogene Sensitivität von 91,8% erreicht.

Die Spezifität der Cholin-PET/CT, sofern angegeben, lag bei bis zu 100%. Ebenso Cholin-anreichernd und somit als falsch positive Läsionen nachgewiesen wurden Lymphknoten, benigne Schilddrüsenknoten bzw. auch papilläre Schilddrüsenkarzinome [31, 32, 34].

Eine rezente Arbeit aus 2016 umfasst ein Kollektiv von 151 Patienten, bei denen die Cholin-PET/CT als alleinige Lokalisationsdiagnostik vor Operation eingesetzt wurde. Der Endpunkt der Studie beurteilte die Erfolgsrate einer minimal invasiven, bildgebend geführten Operation im Sinne einer biochemischen Remission des pHPT. Diese wurde bei 95,2% der Patienten mit einem einzelnen Nebenschilddrüsenadenom



**Abb. 2** Bild eines 26jährigen Patienten mit Laborkonstellation des tertiären Hyperparathyroidismus, Z. n. Nierentransplantation, Labor zum Zeitpunkt der Bildgebung: Kalzium 2,70 mmol/l (Normbereich 2,13–2,63), PTH 512 pg/ml (Normbereich 15–65), eGFR 36 ml/min/KO, Histologie nach erfolgter OP: Nebenschilddrüsenadenom re kranial, Nebenschilddrüsenhyperplasie li kranial, li kaudal und re kaudal, nach OP biochemische Remission. *Linke Bildreihe:* F18-Cholin-PET/CT: oben 3-dimensionale MIP („maximum intensity projection“ – Übersichtsdarstellung), unten frontaler Schnitt am PET/CT Fusionsbild. Dabei zeigt sich ein großer hypermetaboler Fokus rechts kranial (Nebenschilddrüsenadenom); je ein weiterer kleiner hypermetaboler Fokus links kranial und bds kaudal (hyperplastisches Nebenschilddrüsenengewebe). Mit dem Faden-

kreuz markiert ist der Herd links kranial (Nebenschilddrüsenhyperplasie). *Rechte Bildreihe:* MIBI-SPECT/CT: oben MIP, unten zur PET/CT korrespondierender frontaler Schnitt am Fusionsbild der SPECT/CT: Mehrspeicherung nur rechts kranial erkennbar entsprechend dem Nebenschilddrüsenadenom; inkompletter wash-out aus dem Schilddrüsenengewebe (somit Darstellung der Schilddrüsenlappen); kein Nachweis weiterer Foci – insbesondere links kranial kein Traceruptake. Mit dem Fadenkreuz ist wiederum die hyperplastische Nebenschilddrüse links kranial markiert – diese im CT als Weichteilläsion erkennbar, szintigrafisch jedoch negativ. Auch die hyperplastischen kaudal gelegenen Nebenschilddrüsen in der SPECT/CT nicht erkennbar

erreicht. Bei diesen Patienten wurde auch nur eine gezielte Adenomresektion ohne zervikaler Exploration durchgeführt. Auch unter Berücksichtigung von Patienten mit Mehrdrüsenenerkrankung (sowohl multilokuläre Adenome als auch Hyperplasien) lag die biochemische Erfolgsrate immer noch bei 94 %. Es wurde jedoch in diesen Fällen zusätzlich eine ein- oder beidseitige Exploration je nach präoperativem PET/CT-Befund durchgeführt [35].

## Diskussion

Patienten mit pHPT können kausal nur durch eine operative Entfernung des hyperfunktionellen Nebenschilddrüsenengewebes behandelt werden. Als Erfolgsparameter der Behandlung können dabei die biochemische Remission, das Sistieren von Beschwerden als auch die Vermeidung von chirurgischen Komplikationen definiert werden [3, 18, 35].

Um ein möglichst minimal-invasives, komplikationsarmes chirurgisches Prozedere zu ermöglichen, ist eine exakte Lokalisationsdiagnostik präoperativ un-

umgänglich und in Leitlinien wie Positionspapieren auch gefordert [3, 17, 18].

Hyperfunktionelles Nebenschilddrüsenengewebe ist einer funktionell orientierten, nuklearmedizinischen Bildgebung zugänglich. Derzeit werden noch szintigrafische Techniken unter Verwendung von Technetium-99m-Sesta-MIBI als Standard definiert. [17]. Dabei liegen jedoch die Sensitivitätsraten gemäß einer rezenten Meta-Analyse je nach verwendetem Protokoll zwischen 63–84 % bei isolierter Betrachtung der Szintigrafie [36]. In einer weiteren Meta-Analyse wird eine gepoolte Sensitivität von 78,9 % angegeben (64–90,6 %). [19].

Die Verwendung von PET-Radiopharmazeutika lässt aus physikalischer Sicht höhere Detektionsraten durch ein verbessertes Auflösungsvermögen im Vergleich zur Szintigrafie erwarten.

Es wurde eine Pilotstudie 2014 mit 24 Patienten mit pHPT publiziert bei der die F18-Cholin-PET/CT mit der MIBI-Szintigrafie verglichen wurde. Für die Cholin basierte Bildgebung ergab sich eine 92 %ige Nachweisrate bzw. patientenbezogene Sensitivität,

**Tab. 2** Schritt-für-Schritt-Anleitung zur Abklärung des Hyperparathyroidismus an der Universitätsklinik für Nuklearmedizin und Endokrinologie Salzburg

Biochemische Konstellation des primären Hyperparathyroidismus		
Schritt 1	<b>Anamnese</b> und endokrinologische <b>Untersuchung</b> zur Klärung ob ein symptomatischer oder asymptomatischer Hyperparathyroidismus vorliegt	Zur Klärung, ob eine OP-Indikation vorliegt. Liegt ein asymptomatischer Hyperparathyroidismus vor, welcher gemäß Guidelines [5] konservativ/observierend zu betreiben ist, wird keine Indikation zur Lokalisationsdiagnostik über die Sonografie hinaus gestellt
Schritt 2	<b>Laborkontrolle</b> inklusive Kalzium, Phosphor, PTH, Kreatinin, Albumin, Vitamin D, AP, TSH, 24 h- <b>Sammelharn</b> Kalziumausscheidung und Kalzium/Kreatinin-Ratio, <b>Sonografie</b> Hals, <b>DXA</b> an LWS, Hüfte und Radius inklusive TBS	
Schritt 3	Bei intrathyroidalen Knoten <b>Schilddrüsenszintigrafie</b> mit Tc-99m-Pertechnetat und ggf. <b>FNP</b> von Schilddrüsenknoten	Vermeidung eines mehrzeitigen operativen Eingriffes an Schild- und Nebenschilddrüse
Schritt 4	Lokalisationsdiagnostik mittels <b>Cholin-PET/CT</b>	<b>Wenn</b> für Sie <b>nicht verfügbar</b> ist eine Abklärung mittels <b>MIBI-Szintigrafie</b> unverändert leitliniengerecht – die Aufnahme in SPECT Technik, besser noch als SPECT/CT ist jedoch zu fordern. Bei <b>inkonklusiver Befundlage</b> an eine ergänzende <b>Cholin-PET/CT</b> denken
Schritt 5	<b>OP/postoperative Laborkontrolle</b> /Überprüfung der <b>Histologie/DXA</b> frühestens 1 a postoperativ	Bei persistierendem oder rezidivierendem Hyperparathyroidismus neuerlich Schritte 1 und Labor Schritt 2 sowie als primäre Bildgebung Cholin-PET/CT

Dieser Abklärungsalgorithmus beschreibt den klinischen Alltag und die abteilungsspezifische Vorgangsweise der Autoren; der Algorithmus spiegelt Leitlinien und die aktuelle Studienlage wider, erhebt jedoch keinen Anspruch eine Handlungsempfehlung im Sinne einer Leitlinie zu sein

bei 100 % Spezifität. Die Sensitivität der konventionellen MIBI-Szintigrafie auch unter Ausnützung unterschiedlicher Protokolle inklusive SPECT/CT lag in dieser Studie bei nur 64 % [30].

Auch eine nachfolgende Untersuchung zeigte im Vergleich zur Standardbildgebung eine höhere Sensitivität und Detektionsrate für die Cholin-basierte Bildgebung (92,5 % Cholin zu 82,5 % MIBI) [31]. Der Vorteil der Cholin-basierten PET/CT verdeutlicht sich in den weiteren Studien, bei denen die PET/CT nur bei negativer oder inkonklusiver MIBI-Bildgebung +/- Sonografie zum Einsatz kam und die Sensitivität für den Nachweis patientenbezogen bei 80 bis 94 % lag [32–34].

Der Einsatz der F-18 Cholin PET/CT führt insgesamt zu verbesserten Detektionsraten von Nebenschilddrüsenadenomen, wobei die Sensitivität patientenbezogen gepoolt bei 91,8 % liegt.

In einer weiterführenden Arbeit wurde die Cholin-PET/CT schließlich als alleinige Lokalisationsdiagnostik eingesetzt. Auch unter Verzicht eines intraoperativen PTH-Monitorings ist ein zuverlässiges postoperatives Ergebnis mit 96,7 % biochemischer Erfolgsrate bei singulären Adenomen möglich [35]. Dies steht in Einklang mit der in einer chirurgischen Leitlinie geforderten Erfolgsrate [3].

Die niedrigste Detektionsrate von Nebenschilddrüsenadenomen mittels Cholin PET/CT (80 %) lag bei einem Kollektiv von nur 5 Patienten vor. In diesem Kollektiv blieb die zuvor durchgeführte Standardbildgebung negativ [33]. Die höchste Detektions- bzw. patientenbezogene Sensitivitätsrate (95,2 %) wurde bei einem Kollektiv von 151 Patienten erreicht [35]. Als zu vermutende Ursachen für dieses Phänomen kann neben einem Selektionsbias (Patienten mit negativer Standardbildgebung gegenüber unselektioniertem Patientengut) eine Lernkurve mitdiskutiert werden. Mit zunehmender Patientenzahl steigt die Genauigkeit der

Interpretation der erhobenen Bilder. Auch zeigt eine Arbeit auf, dass eine Verblindung des Befunders gegenüber vorab erhobenen Befunden (Sonografie, MIBI) die Nachweisrate steigern kann [34].

Eindrüsen-Erkrankungen bleiben bei weitem die häufigste Ursache eines pHPT, auch unter Verwendung der modernen PET-Radiopharmaka. Diese Häufigkeit steht in Kongruenz zu einer Metaanalyse früherer Studien unter Verwendung konventioneller bildgebender Verfahren, die den Anteil der Eindrüsen-Erkrankungen mit etwa 90 % angegeben haben [2]. Auch unter alleiniger Verwendung der Cholin PET/CT zur Lokalisationsdiagnostik kann damit bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten ein minimalinvasives Verfahren der Parathyreoidektomie Anwendung finden [35] (Abb. 1).

Patienten mit einer Mehrdrüsen-Erkrankung stellen in der Betreuung eine größere Herausforderung dar. (Abb. 2) Gemäß einer systematischen Aufarbeitung von über 20.000 Fällen sind bei ca. 10 % der Patienten mit Hyperparathyroidismus zwei Adenome oder Hyperplasien mehrerer Nebenschilddrüsen gefunden worden [2]. Unter Verwendung der Cholin-PET/CT fanden sich in einer nicht selektionierten Population in 14,5 % der untersuchten Patienten mehr als eine Cholin-positive Läsionen [35].

Die hohe Sensitivität wird jedoch nicht zwingend um den Preis einer geringeren Spezifität erreicht. Die errechnete Spezifität für den Nachweis von hyperfunktionellem Nebenschilddrüsengewebe liegt bei bis zu 100 % [30]. Bei der Interpretation hilft die Hybridbildgebung mit morphologischer Zuordnung durch die CT. Als Differentialdiagnose für Cholin-anreichernde Weichteilläsionen stellten sich Lymphknoten, benigne Schilddrüsenknoten sowie auch Schilddrüsenkarzinome heraus [31, 32, 34].

Die Cholin-PET/CT wird daher im Rahmen der Lokalisationsdiagnostik nach endokrinologischer Dia-



gnosestellung eines primären Hyperparathyroidismus und Indikationsstellung zur Operation insbesondere in Fällen inkonklusiver Standardbildgebung aber auch in der Planung des minimal-invasiven operativen Vorgehens einen zunehmenden Stellenwert einnehmen. Zukünftige Studien sollten die Aussagekraft dynamischer Aufnahmen sowie den Zeitpunkt der statischen Aufnahmen sowie die Kosten-Effektivität der Methode untersuchen.

### Schlussfolgerung

In den aktuellen Leitlinien wird derzeit zur Lokalisationsdiagnostik primär die Sonografie sowie MIBI-Szintigrafie empfohlen. Voraussetzung zur Durchführung jeder nuklearmedizinischen Bildgebung ist das Vorliegen einer therapeutischen Konsequenz. Einen möglichen Abklärungsalgorithmus bei primären Hyperparathyroidismus zeigt Tab. 2.

Auf Basis der zunehmenden Evidenz zur additiven Aussagekraft der Cholin PET/CT gegenüber den diagnostischen Standardverfahren kann in folgenden Fällen der Einsatz der Cholin PET/CT empfohlen werden: nicht konklusiver Befund in der Standardbildgebung (Sonografie/MIBI); biochemisches Rezidiv oder persistierender Hyperparathyroidismus nach erfolgter OP, erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mehrdrüsenkrankung (MEN-Syndrom, tertiärer Hyperparathyroidismus)

Bei Fragen zum diagnostischen Algorithmus beziehungsweise zur Verfügbarkeit der unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten (SPECT/PET) kontaktieren sie die nächst gelegene nuklearmedizinische Abteilung.

**Danksagung** Die Autoren danken den MitarbeiterInnen und KollegInnen der UK für Nuklearmedizin und Endokrinologie sowie für Chirurgie des Universitätsklinikums Salzburg, die sich mit der klinischen Anwendung der Cholin PET/CT beim primären Hyperparathyroidismus beschäftigt haben.

**Funding** Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

**Interessenkonflikt** G. Schweighofer-Zwink, L. Hehenwarter, G. Rendl, L. Rettenbacher, W. Langsteger, M. Beheshti und C. Pirich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

### Literatur

1. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(4):485–93.
2. Ruda JM, Hollenbeck CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):359–72.
3. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *Jama Surg*. 2016;151(10):959–68.
4. Shinall MC Jr., Dahir KM, Broome JT. Differentiating familial hypocalciuric hypercalcemia from primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2013;19(4):697–702.
5. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561–9.
6. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappe DL, et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J*. 2011;162(2):331–339e2.
7. Bosworth C, Sachs MC, Duprez D, Hoofnagle AN, Ix JH, Jacobs DR Jr., et al. Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin Endocrinol (oxf)*. 2013;79(3):429–36.
8. Yu N, Leese GP, Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (oxf)*. 2013;79(1):27–34.
9. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Thomas DC, Udelsman R, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011;253(1):131–7.
10. Weber T, Eberle J, Messelhauser U, Schiffmann L, Nies C, Schabram J, et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. *Jama Surg*. 2013;148(2):109–15.
11. Pasiaka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2002;26(8):942–9.
12. Khan A, Bilezikian J, Bone H, Gurevich A, Lakatos P, Misiorowski W, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):527–35.
13. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):135–41.
14. Kasperk C. Hyperkalzämische Krise und hypokalzämische Tetanie. *Hypercalcemic crisis and hypocalcemic tetany*. *Internist (Berl)*. 2017;58(10):1029. <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0311-3>.
15. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg*. 1982;195(3):245–52.
16. Harari A, Allendorf J, Shifrin A, DiGorgi M, Inabnet WB. Negative preoperative localization leads to greater resource use in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Am J Surg*. 2009;197(6):769–73.
17. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and manage-

- ment. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1–19.
18. Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H, European Society of Endocrine S. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(5):761–4.
  19. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):577–83.
  20. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med.* 2005;35(4):266–76.
  21. Biertho LD, Kim C, Wu HS, Unger P, Inabnet WB. Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2004;199(2):229–33.
  22. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2015;36(4):363–75.
  23. Grayev AM, Gentry LR, Hartman MJ, Chen H, Perlman SB, Reeder SB. Presurgical localization of parathyroid adenomas with magnetic resonance imaging at 3.0 T: an adjunct method to supplement traditional imaging. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(3):981–9.
  24. Michel L, Dupont M, Rosiere A, Merlan V, Lacrosse M, Donckier JE. The rationale for performing MR imaging before surgery for primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Belg.* 2013;113(2):112–22.
  25. Weber T, Luster M. Localization of parathyroid adenomas with C11-methionine PET-CT. *Chirurg.* 2014;85(7):601–6.
  26. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(7):925–35.
  27. Weber T, Maier-Funk C, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Cammerer G, Barth TF, et al. Accurate preoperative localization of parathyroid adenomas with C-11 methionine PET/CT. *Ann Surg.* 2013;257(6):1124–8.
  28. Mapelli P, Busnardo E, Magnani P, Freschi M, Picchio M, Gianolli L, et al. Incidental finding of parathyroid adenoma with 11C-choline PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2012;37(6):593–5.
  29. Cuccurullo V, Di Stasio GD, Evangelista L, Castoria G, Mansi L. Biochemical and pathophysiological premises to positron emission tomography with choline radiotracers. *J Cell Physiol.* 2017;232(2):270–5.
  30. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Feticich J. (1)(8)F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(11):2083–9.
  31. Orevi M, Freedman N, Mishani E, Bocher M, Jacobson O, Krausz Y. Localization of parathyroid adenoma by (1)(1)C-choline PET/CT: preliminary results. *Clin Nucl Med.* 2014;39(12):1033–8.
  32. Michaud L, Burgess A, Huchet V, Lefevre M, Tassart M, Ohnona J, et al. Is 18F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4531–6.
  33. Kluijfhout WP, Vorselaars WM, Vriens MR, Borel Rinkes IH, Valk GD, de Keizer B. Enabling minimal invasive parathyroidectomy for patients with primary hyperparathyroidism using Tc-99m-sestamibi SPECT-CT, ultrasound and first results of (18)F-fluorocholine PET-CT. *Eur J Radiol.* 2015;84(9):1745–51.
  34. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism: Influence of Thyroid Anomalies. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(41):e1701.
  35. Hocevar M, Lezaic L, Rep S, Zaletel K, Kocjan T, Sever MJ, et al. Focused parathyroidectomy without intraoperative parathormone testing is safe after pre-operative localization with 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(1):133–7.
  36. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, Qiu ZL, Luo QY. Comparison of SPET/CT, SPET and planar imaging using 99mTc-MIBI as independent techniques to support minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Hell J Nucl Med.* 2015;18(2):127–35.