

ABBOTT TIMES

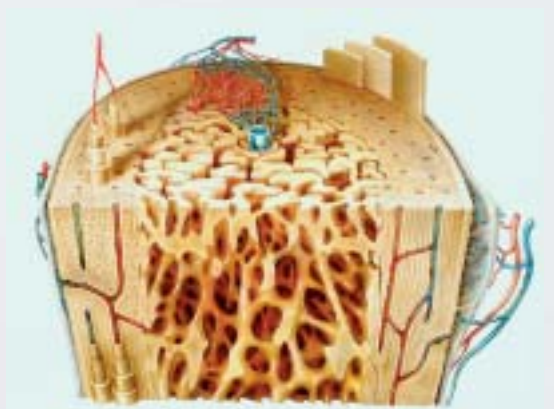
DAS FIRMENMAGAZIN DER ABBOTT GMBH & CO. KG DIAGNOSTIKA 15. JG. SONDERDRUCK

von
Prof. Dr. med.
Heinrich
Schmidt-Gayk
und
Heinz Jürgen
Roth

Abteilung
Endokrinologie
und Onkologie,
Labor Limbach,
Heidelberg

FOCUS

KLINISCHE WERTIGKEIT DER PARATHORMON- BESTIMMUNG



Sonderdruck

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden

 **ABBOTT**
DIAGNOSTICS

Die Bestimmung von intaktem Parathormon (PTH) stellt heute für die Diagnostik von Störungen im Calcium- und Knochenstoffwechsel in größeren Laboratorien und endokrinologischen Laboratorien ein Routineverfahren dar, das oft schon automatisiert durchgeführt wird. Zur Vermeidung von Fehlern und zur richtigen Interpretation von Ergebnissen sind Kenntnisse der Physiologie, Pathophysiologie und Präanalytik erforderlich. Darauf wird im Folgenden eingegangen. Ferner wird die Diagnostik des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT) dargestellt und diskutiert, ob man intaktes oder „true intact PTH“ messen soll.

Physiologie und Pathophysiologie, Regulation der PTH-Freisetzung, intaktes PTH

Aus den Nebenschilddrüsen wird überwiegend das 84 Aminosäuren lange intakte PTH neben PTH-Fragmenten ins Plasma abgegeben. Die PTH-Sekretion erfolgt in Abhängigkeit vom ionisierten Calcium und von den Konzentrationen an 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-Dihydroxy-Vitamin D3, Calcitriol), Magnesium und Phosphat. Ionisiertes Calcium unter etwa 1,2 mmol/l stimuliert die Parathormonsekretion, erhöhtes ionisiertes Calcium hemmt sie. Bei Calcitriolmangel wird relativ zum Serum-Calcium mehr PTH sezerniert. Eine leichte Hypomagnesiämie stimuliert – wie die Hypokalzämie – die PTH-Sekretion, bei starker Hypomagnesiämie reduziert sich die PTH-Sekretion. Eine hohe Phosphatkonzentration bei Urämie stimuliert direkt die PTH-Sekretion. Lithiumtherapie erhöht den „set-point“, d. h. diejenige Calciumkonzentration, bei der die halbmaximale PTH-Sekretion erfolgt, so dass höhere Calcium- und Parathormonspiegel bei Lithiumtherapie im Vergleich zu Gesunden beobachtet werden. Bei starker körperlicher Belastung werden Anstiege des Calcium- und des PTH-Spiegels beobachtet. Die Abbildung 1 zeigt die Abhängigkeit der PTH-Sekretion von der Calcium- und der Magnesiumkonzentration. Die Abbildung 1 zeigt, dass hohe Konzentrationen an Calcium oder Magnesium gleichermaßen die PTH-Freisetzung hemmen. Während niedrige Magnesiumkonzentrationen die PTH-Freisetzung hemmen, stimulieren extrem niedrige extrazelluläre Calciumkonzentrationen



Abb. 1: Schematische Darstellung: Konzentration an ionisiertem extrazellulärem Calcium und Magnesium (x-Achse) versus PTH-Freisetzung (y-Achse, in % der maximalen PTH-Freisetzung)

die PTH-Freisetzung maximal. Ebenso führt eine Absenkung erhöhter Serum-Calciumspiegel unter die untere Normgrenze bei Patienten mit Tumorhyperkalzämie durch ein Bisphosphonat zu einem PTH-Anstieg (Abbildung 2). Abbildung 2a zeigt, dass bei den Patienten mit Tumorhyperkalzämie die Spiegel an

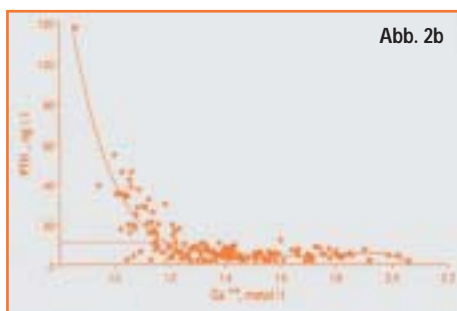
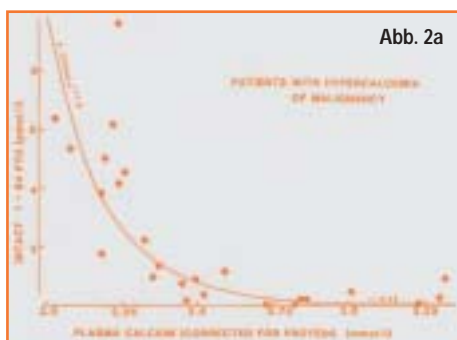


Abb. 2: Beziehung zwischen dem Serum-Calciumspiegel (korrigiert auf den Proteingehalt, x-Achse, 2a) bzw. dem ionisierten Calcium, 2b, und den Spiegeln an intaktem PTH (y-Achse, 2 pmol/l in 2a entsprechen 20 ng/l in 2b). Untersucht wurden Patienten mit Tumorhyperkalzämie vor und nach Gabe eines Bisphosphonats.

intaktem PTH während der Hyperkalzämie supprimiert sind. Nach Senkung des Serum-Calciumspiegels durch Gabe eines Bisphosphonats erfolgt ein starker (exponentieller) Anstieg der PTH-Sekretion und damit der PTH-Spiegel, besonders bei Unterschreiten des Gesamt-Calciumspiegels von etwa 2,20 mmol/l.

Die Auswertung der Daten von Abb. 2b zeigt, dass die Untergrenze der Norm von intaktem PTH (im hier verwendeten Nachweis 11 ng/l, etwa 1,1 pmol/l) bei einem ionisierten Calciumspiegel von 1,20 mmol/l erreicht wird. Oberhalb von 1,20 mmol/l sind die PTH-Spiegel supprimiert.

Pulsatilität und circadiane Rhythmik der PTH-Freisetzung

Die Freisetzung des intakten PTH erfolgt nicht ganz gleichmäßig. Es gibt eine geringe Pulsatilität bei Gesunden bis zu 0,5 pmol/l (= 5 pg/ml = 5 ng/l). Der Einfachheit halber wird hier bei der Umwandlung von pmol/l in ng/l mit dem Faktor 10 gerechnet. (Exakt muss mit dem Faktor 9,425 gerechnet werden, da das Molekulargewicht des intakten PTH 9425 Dalton beträgt.) Bei Patienten mit schwerem primärem HPT fanden wir eine ausgeprägtere Pulsatilität. Daher ist mit einer einzelnen Blutentnahme die Diagnose eines primären HPT nicht immer zu sichern. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Pulsatilität des intakten PTH bei Gesunden und bei Patienten mit primärem HPT. Neben einer geringfügigen Pulsatilität (Schwankungen von Minute zu Minute) sind auch Wellen (Berge und Täler) mit einem Abstand von 30 bis 45 Minuten zu beobachten. Bei Patienten mit primärem HPT empfiehlt sich daher vor einer Operation die Messung von drei unabhängigen Calciumwerten im Serum und zwei unabhängigen PTH-Werten (morgens nüchtern, z. B. an verschiedenen Tagen). Die Tagesrhythmik von intaktem PTH, gesamtem und ionisiertem Calcium geht aus der Abbildung 5 hervor. Abbildung 6 zeigt die Rhythmik von intaktem PTH und dem Phosphatspiegel im Serum. Abbildung 5 zeigt ein leichtes Absinken des ionisierten Calciums und ein Ansteigen des intakten PTH zum Abend hin. Die PTH-Werte sind nachmittags etwa 1 pmol/l höher als morgens. Die Abbildung 6 belegt, dass die Rhythmik des intakten PTH ähnlich der des Phosphats im Serum ist. Die circadiane Rhythmik wird beim intakten PTH und beim Phosphat von der Ernährung beeinflusst, beim Fasten zeigen sich nur geringe Änderungen. Es ist daher sinnvoll, Blut für Untersuchungen zum Calciumstoffwechsel morgens vor 9 Uhr am nüch-

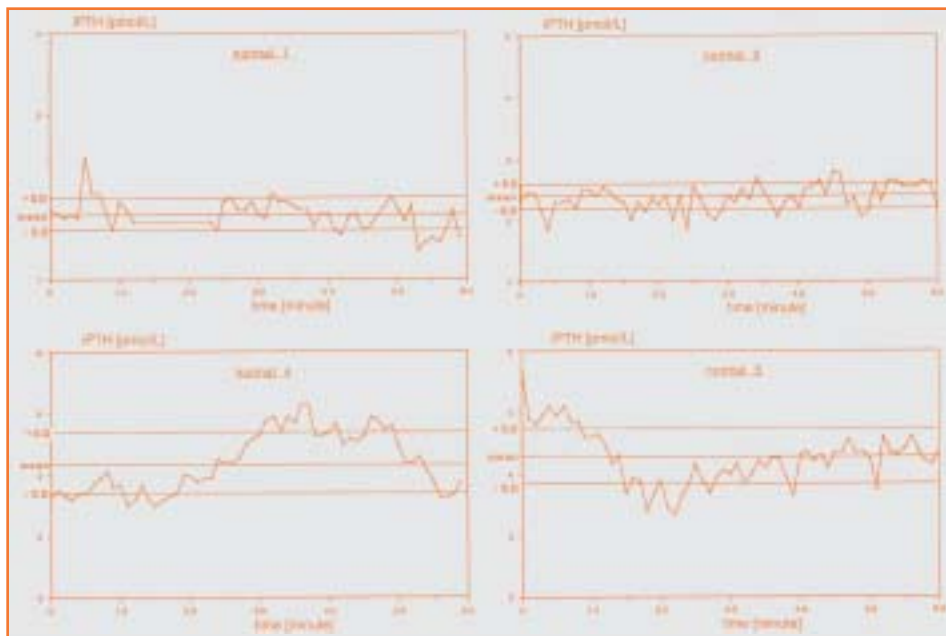


Abb. 3: Pulsatilität des intakten PTH im EDTA-Plasma bei Gesunden. Minütlich wurde über die Dauer einer Stunde eine Blutprobe (ein EDTA-Röhrchen) aus einer liegenden Verweilkanüle entnommen.

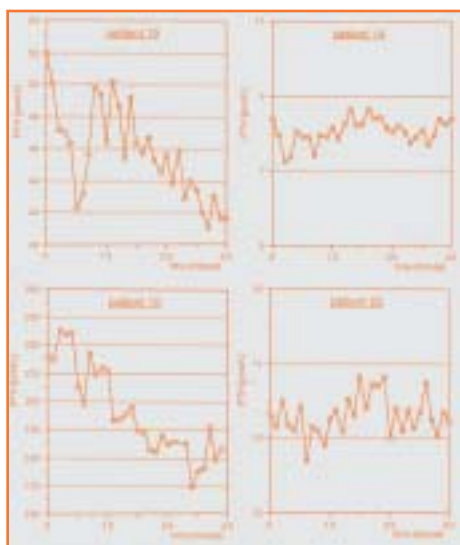


Abb. 4: Pulsatilität des intakten PTH im EDTA-Plasma bei Patienten mit gesichertem primärem HPT. Minütlich wurde über die Dauer von 30 Minuten eine Blutprobe (ein EDTA-Röhrchen) aus einer liegenden Verweilkanüle entnommen.

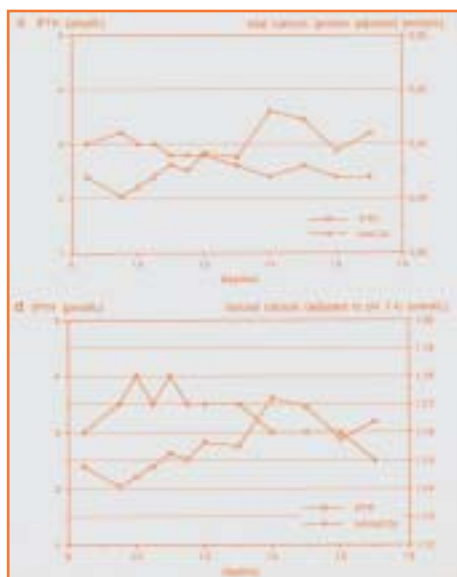


Abb. 5: Tagesverlauf der Konzentration von intaktem PTH, Gesamtcalcium (oben) und ionisiertem Calcium (unten) bei Gesunden (x-Achse Tageszeit, y-Achse links PTH-Konzentration, y-Achse rechts Calcium). Dargestellt sind die Mittelwerte von 12 gesunden Probanden unter normaler Ernährung. Die erste Blutentnahme morgens erfolgte nüchtern.

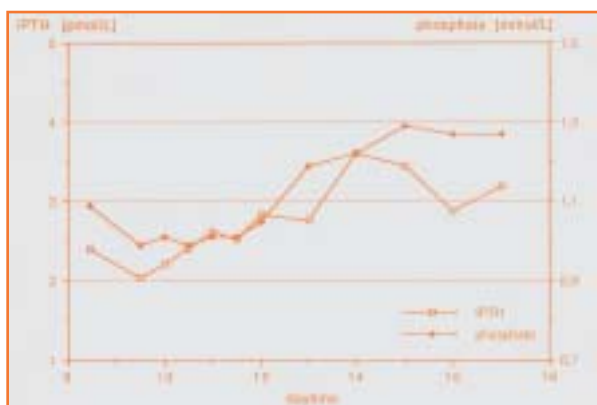


Abb. 6: Tagesverlauf der Konzentration von intaktem PTH und Phosphat im Serum (x-Achse Tageszeit, y-Achse links PTH-Konzentration, y-Achse rechts Phosphatkonzentration). Dargestellt sind die Mittelwerte von 12 gesunden Probanden unter normaler Ernährung. Die erste Blutentnahme morgens erfolgte nüchtern.

Grafiken 3–6: K. Herfarth et al.

ternen Patienten zu entnehmen (Ausnahme: Blutentnahme bei Dialysepatienten, s. u.).

Körperliche Aktivität

Bei körperlicher Belastung werden, vermutlich Sympathikus-vermittelt bzw. beim proteingebundenen Calcium durch Verschiebung von Wasser vom Intravasalraum ins Interstitium, Anstiege des Calcium- und des PTH-Spiegels beobachtet – siehe Abbildung 7.

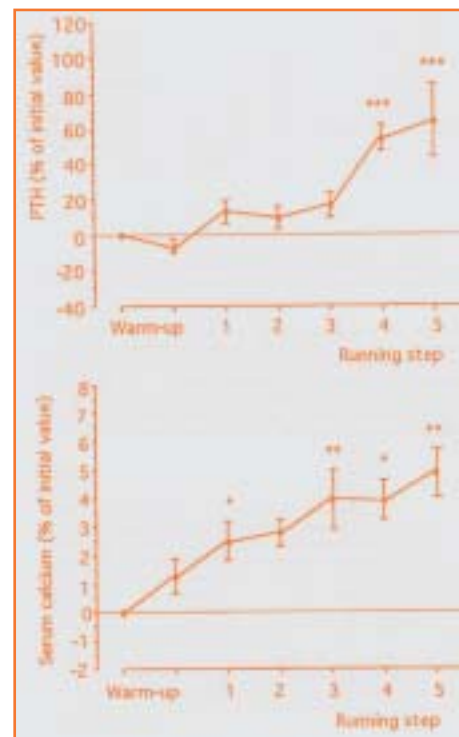


Abb. 7: Anstiege des Calcium- und des PTH-Spiegels bei starker körperlicher Belastung (Wettkampf, Laufen)

Methode der PTH-Bestimmung

Die früher verwendeten Nachweise (Radioimmunoassays, „RIA“, für mittelregionale oder C-terminale PTH-Fragmente, Nachweise der 1. Generation) waren nicht sehr sensitiv, d. h., eine Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (Hypoparathyreoidismus) war nicht sicher feststellbar. Ferner kumulierten die Fragmente bei eingeschränkter Nierenfunktion. Die Messung wird heute praktisch nur noch mit immunometrischen Nachweisen (two-site Immunoassays, z. B. immunoluminometrische Assays, „ILMA“, oder immunoradiometrische Assays, „IRMA“, oder immunoenzymometrische Assays, „IEMA“) für das intakte PTH vorgenommen (Nachweise der 2. und

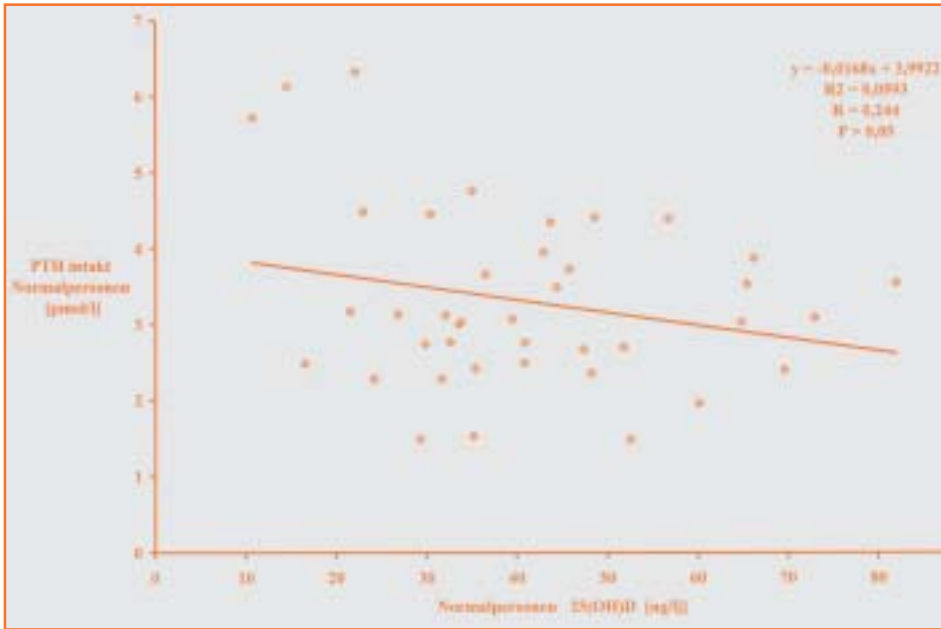


Abb. 8: Serumspiegel an 25-Hydroxy-Vitamin D (25(OH)D, x-Achse) und intaktem PTH in EDTA-Plasma (y-Achse)

3. Generation, s. u.). Die Ergebnisse der Nachweise für intaktes PTH sind relativ unabhängig von der glomerulären Filtrationsrate, da das intakte PTH überwiegend in der Leber abgebaut wird.

Referenzbereich

Der Referenzbereich für intaktes PTH wird für die meisten Nachweisverfahren um 1,5 bis 6,0 pmol/l (15–60 ng/l) angegeben. Der Referenzbereich ist abhängig von der Vitamin-D-Versorgung. Bei optimaler Versorgung mit Vitamin D (25-Hydroxy-Vitamin D = 25-Hydroxycalciferol = Calcidiol = 25(OH)D über 20 µg/l) liegt der Normbereich von PTH etwa bei 1,4 bis 4,5 pmol/l (14–45 ng/l). Die Referenzbereiche für die „true intact PTH“-Assays (s. u.) werden niedriger angegeben, etwa mit 1,0 bis 3,5 pmol/l.

Abbildung 8 zeigt den Einfluss der Vitamin-D-Versorgung auf die Parathormonkonzentration bei gesunden Kontrollpersonen. Der PTH-Spiegel bei Gesunden hängt deutlich von der Vitamin-D-Versorgung ab. Bei 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln unter 20 µg/l werden höhere PTH-Konzentrationen gefunden. Es tritt also ein leichter HPT im Winter bei vielen Personen in unseren Breiten auf. 25-OH-Vitamin-D-Spiegel unter 20 µg/l sind auch nach anderen Autoren als unzureichende Vitamin-D-Versorgung zu werten. Vermutlich ist die wiederholte Stimulation der Nebenschilddrüsen in jedem Winter

bei manchen Personen mit ein Grund für die Entstehung einer Adenombildung und ein Grund für die Entstehung einer Osteoporose.

Intaktes PTH, „true intact PTH“ und „total PTH“

Während einer Hypokalzämie schütten die Nebenschilddrüsen in erster Linie intaktes PTH aus, also das 84 Aminosäuren lange Hormon. Die Struktur ist in der Abbildung 9 wiedergegeben.

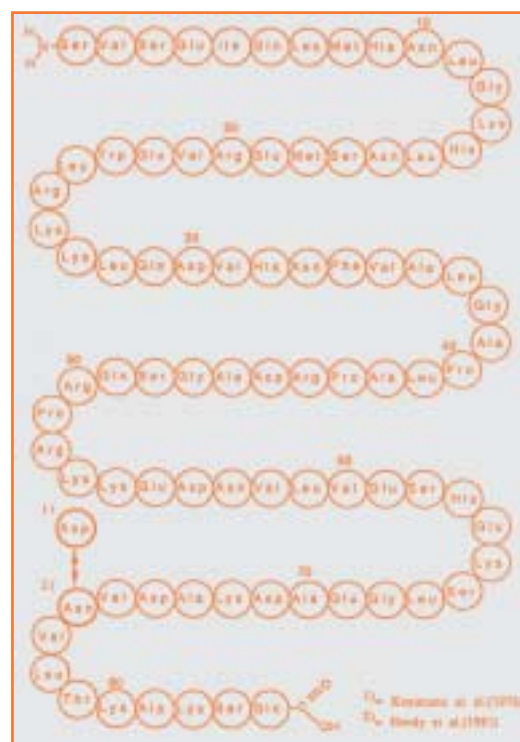


Abb. 9: Struktur des intakten PTH des Menschen (human PTH(1-84))

Bei ansteigendem Calcium im Blut wird ein Teil des intrazellulären PTH abgebaut, so dass die Drüsen zunehmend C-terminale Parathormonfragmente sezernieren. Auch durch periphere Metabolisierung entstehen PTH-Fragmente, die besonders bei Niereninsuffizienz akkumulieren. Durch HPLC-Trennung von Serum- oder EDTA-Plasma-Extrakten und Messung der Fraktionen mit immunometrischen Assays für intaktes PTH fand man, dass außer PTH(1-84) von einigen intakt-PTH-Assays (Assays der 2. Generation) ein zweiter Peak erfasst wird, der in der Polarität einem PTH entsprechen würde, dem z. B. die ersten sechs Aminosäuren fehlen. Als größtes Fragment wird also ein PTH(7-84) vermutet, das chemisch synthetisch hergestellt werden kann und in den bisherigen Nachweisen für intaktes PTH (2. Generation) in unterschiedlichem Ausmaß miterfasst wurde.

Es ist aber bisher nicht bewiesen, ob tatsächlich PTH(7-84) vorkommt oder ob nicht andere Fragmente oder oxidiertes PTH miterfasst werden. PTH kann an den Aminosäuren Methionin an Position 8 und 18 oxidiert werden. Über das Vorkommen von oxidiertem PTH wurde schon mehrfach berichtet. Oxidiertes PTH eluiert bei der HPLC-Trennung von Serumextrakten nahezu an der gleichen Stelle wie synthetisch hergestelltes PTH(7-84). Oxidiertes PTH ist biologisch nicht aktiv.

Außerdem wäre auch ein Vorkommen von phosphoryliertem, carbamylisiertem oder sonst wie verändertem PTH im Plasma denkbar. Neuerdings werden Nachweise für intaktes PTH, die einen Antikörper einsetzen, der an den ersten vier oder sechs Aminosäuren bindet, und die nicht durch das synthetische Fragment PTH(7-84) gestört werden und somit nur das wahre intakte Hormon erfassen, auch als Nachweise für „whole PTH“, „true intact PTH“, „full-length PTH“, „Bio-Intact PTH“, „Cyclase Activating PTH“ (CAP), PTH(1-84) oder „Assays der 3. Generation“ bezeichnet. Die Nachweise, die außer PTH(1-84) auch das vermutete große Fragment

(oder oxidiertes PTH?) erfassen, werden auch als Nachweise für „total PTH“ bezeichnet. Nach Calciuminjektion sinkt der Spiegel an „true intact PTH“ rascher als der Spiegel an „total PTH“ ab. Eine etwas bessere Erkennung des primären HPT mit einem Nachweis für „true intact PTH“ (3. Generation) als mit einem bisherigen Assay für intaktes PTH (2. Generation) wurde publiziert.

Wir haben verschiedene PTH-Bestimmungsverfahren für intaktes PTH (2. Generation) und „true intact PTH“ (3. Generation) miteinander verglichen und fanden hohe Korrelationen der Nachweise untereinander ($r = 0,94$ bis $0,98$), allerdings unterschiedliche Steigungen der Regressionsgeraden bei einigen Nachweisen, so dass zum Teil unterschiedliche Kalibrierungen die Ursache für unterschiedlich hohe Werte und unterschiedliche Normbereiche sein mögen.

Es wurden jedenfalls sehr stark korrespondierende Werte erzielt. Ferner wurden PTH-Spiegel mit den verschiedenen Methoden gemessen und zusätzlich Marker des Knochenanbaus und -abbaus. Wir fanden keine bessere Korrelation von „true intact PTH“-Nachweisen (3. Generation) zu den Knochenmarkern als von den „intact PTH“-Nachweisen (2. Generation) zu den Knochenmarkern. Würde tatsächlich ein großes zirkulierendes Fragment wie das PTH(7-84) bei Dialysepatienten und Nierenkranken in unterschiedlichen Konzentrationen existieren und wie diskutiert in bis zu 50 Prozent der Konzentration an intaktem PTH vorliegen, müsste die Korrelation der verschiedenen Assays untereinander schlechter ausfallen. Ferner dürfte die Korrelation zu den Knochenmarkern nicht gleich gut sein, da z. B. PTH(7-84) nicht die Adenylatcyclase am Knochen stimuliert, sondern sogar einen hemmenden Effekt ausübt („Cyclase Inhibiting PTH“, CIP), im Gegensatz zu PTH(1-84), das auch als „Cyclase Activating PTH“ (CAP) bezeichnet wurde. Die so genannte CAP/CIP-Ratio erlaubte es nach den Ergebnissen einer Arbeitsgruppe, bei Urämikern einen high turnover am Knochen von einem low turnover weitgehend zu trennen. Dies wurde durch andere Autoren jedoch nicht bestätigt. Die extrem hohe Korrelation ($r = 0,94-0,98$ in eigenen Untersuchungen, nach einer Publikation $r = 0,99$) der verschiedenen

Nachweise von intaktem (2. Generation) und „true intact PTH“ (3. Generation) schließt unterschiedliche klinische Wertigkeiten weitgehend aus, da sich die Ergebnisse der jeweils anderen Nachweise sehr gut vorherberechnen lassen. Auf diesem Gebiet wird wohl noch Grundlagenarbeit erforderlich sein, z. B. die Klärung, welche Fragmente im Plasma tatsächlich zirkulieren, um dann die optimalen Bestimmungsverfahren zu entwickeln.

Stabilität des intakten PTH

Da die Stabilität des intakten PTH (wie die aller Peptide) in EDTA-Plasma besser ist als in Serum, wird die Messung im EDTA-Plasma empfohlen. Im EDTA-Plasma ist bei Lagerung von 24 Stunden bei Raumtemperatur und 48 Stunden im Kühlschrank kein nennenswerter Abbau festzustellen (weniger als 5 %).

Im eingefrorenen Zustand bei -20 °C ist das intakte PTH über ein Jahr haltbar. Da im EDTA-Vollblut die Stabilität weniger gut ist, wird empfohlen, die Zentrifugation und Abtrennung des EDTA-Plasmas innerhalb von vier bis sechs Stunden nach der Probennahme vorzunehmen. Im Serum sind bei Raumtemperatur in vier Stunden zum Teil schon mehr als zehn Prozent des intakten PTH abgebaut, in einzelnen Serien fanden wir bei Raumtemperatur einen Abbau bis zu 50 Prozent in 24 Stunden.

Zeitpunkt der Blutentnahme

Als Untersuchungsmaterial ist EDTA-Plasma, morgens nüchtern gewonnen, optimal. Bei Dialysepatienten kann auch nachmittags Blut abgenommen werden. Die Spiegel sind dann geringfügig höher als morgens. Blutentnahme prädialytisch im langen Intervall (z. B. bei Dialysen montags, mittwochs, freitags, Blutentnahmen montags, aber nicht nach dem kurzen Intervall am Mittwoch).

Klinische Anwendung: Indikation zur Messung von intaktem PTH

Die Indikation zur Messung von intaktem PTH ist gegeben zur Differenzierung von Hyper- und Hypokalzämien, Abklärung bei Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, radiologischem Verdacht auf HPT, Malabsorptionssyndrom,

Osteoporose (oft sekundärer HPT bei Vitamin-D-Mangel oder ungenügender Vitamin-D-Aktivierung), Adenomlokalisierung bei primärem HPT durch Katheterblutentnahme und intraoperatives Monitoring (Op-Erfolgskontrolle).

Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Beim pHPT resultiert eine Hyperkalzämie aus den drei Angriffspunkten des PTH:

- Steigerung der ossären Calciumresorption (erhöhte Knochenabbau-marker)
- Steigerung der intestinalen Calciumabsorption (Calcitriol-vermittelt)
- Steigerung der tubulären Calciumreabsorption

Bei pHPT sollten drei erhöhte Calciumwerte und zwei erhöhte Werte des intakten PTH vorliegen, um eine Operationsindikation abzusichern. Nach Entfernung eines Nebenschilddrüsenadenoms fallen die Spiegel an intaktem PTH rasch ab. Die Halbwertszeit beträgt etwa 3 min (s. u.). Etwa 95 Prozent der Patienten mit pHPT zeigen erhöhte Spiegel an intaktem PTH. Bei einem Teil der Patienten liegen die Spiegel im oberen Normbereich. (Bei einer Hyperkalzämie beim Nebenschilddrüsen- gesunden sind die Konzentrationen an intaktem PTH unter die Norm supprimiert.)

Bei erfolglos voroperierten Patienten mit pHPT kann durch Katheterblutentnahme im Halsvenenbereich – unter radiologischer Kontrolle, ausgehend von einer Femoralvene – und Messung des intakten PTH der Sitz eines Adenoms eingegrenzt werden – siehe Abbildung 10 auf der nächsten Seite!

Sie zeigt,

- dass das Adenom vermutlich im unteren Schilddrüsenbereich liegt
- dass das intakte PTH besser diskriminiert als der Fragmentnachweis
- dass der Spiegel an intaktem PTH in der Lebervene am tiefsten ist, denn in der Leber wird der größte Teil des intakten PTH abgebaut.

Eine Zusammenstellung der bei Lokalisationsuntersuchungen gewonnenen Spiegel an intaktem PTH in der v. cava inferior, den Nierenvenen und der Lebervene zeigt die Abbildung 11. Im Mittel waren die Spiegel in den



Abb. 10: Katheterblutentnahmen und Messung des intakten PTH (hPTH(1-84), linke Zahlenwerte) und des mittelregionalen PTH-Fragments (hPTH(44-68), rechte Zahlenwerte)

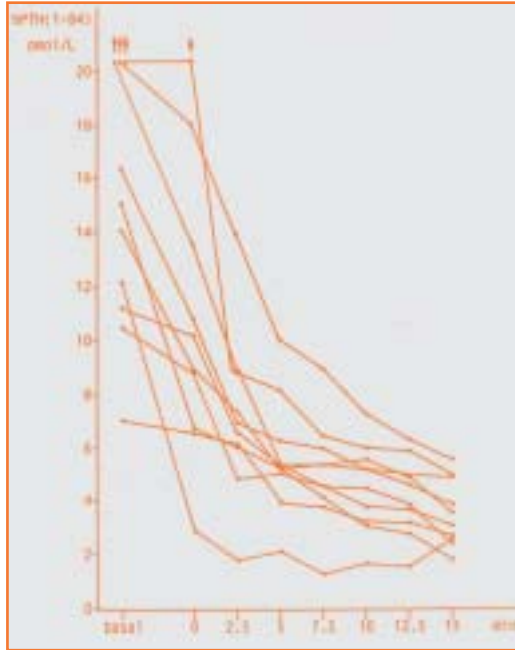


Abb. 12: Intraoperativ gewonnene Blutproben zur Messung von intaktem PTH bei 10 Patienten mit primärem HPT mit einem solitären Nebenschilddrüsenadenom. Die Blutentnahmen erfolgten vor, während und nach Abklemmen des Adenoms. Die Pfeile zeigen Werte außerhalb der Skala.

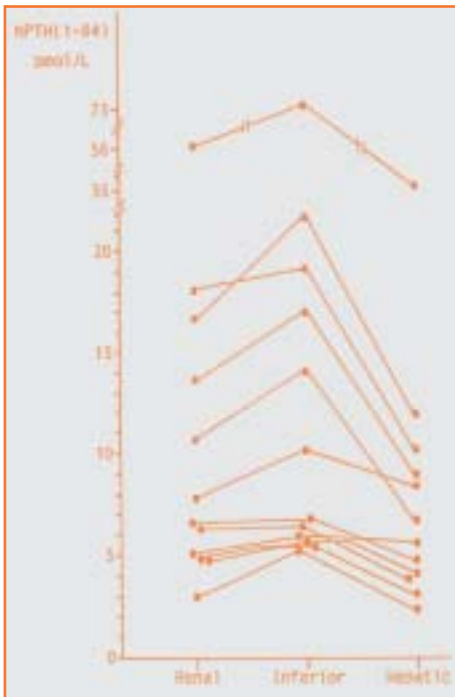


Abb. 11: Bei Lokalisationsuntersuchungen gemessene Spiegel an intaktem PTH in der v. cava inferior, den Nierenvenen und der Lebervene

Nierenvenen 17 Prozent und in der Lebervene 38 Prozent niedriger als in den peripheren Venen. Intaktes PTH wird also vorwiegend in der Leber abgebaut.

Halbwertszeit des intakten PTH in vivo und intraoperatives Monitoring

Wir haben bei Patienten mit primärem HPT, bedingt durch ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom, intraoperativ in Abständen von 150 Sekunden Blut abgenommen und die Halbwertszeit des

intakten PTH bestimmt. Das Ergebnis ist in der Abbildung 12 wiedergegeben. Ihr ist zu entnehmen, dass die Halbwertszeit des intakten PTH in vivo etwa 2,5 bis 5 Minuten beträgt. Die jetzigen Möglichkeiten der automatisierten PTH-Bestimmung ermöglichen damit auch ein intraoperatives Monitoring des Operationserfolgs. Eine erfolgreiche Operation führt innerhalb von zehn bis 15 Minuten zu einer Normalisierung des Spiegels an intaktem PTH. Durch eine Blutentnahme vor Anschlingen einer vergrößerten Nebenschilddrüse und weitere Blutentnahmen fünf und zehn Minuten (im Zweifel noch 15 Minuten) nach Entfernung z. B. eines Adenoms kann intraoperativ geprüft werden, ob auf eine weitere Suche nach vergrößerten Nebenschilddrüsen verzichtet werden kann oder ob die Suche fortgesetzt werden muss. Die Analysezeiten liegen bei 15 bis 20 Minuten, die Zentrifugation benötigt um fünf Minuten, so dass bei günstigem Transportweg etwa eine halbe Stunde nach Blutentnahme der Operateur über das Ergebnis informiert werden kann. Das Calcium im Serum spricht dagegen erst nach mehreren Stunden an, und oft werden 24 Stunden benötigt, um einen sicheren Operationserfolg mit der Messung des Calciums im Serum bestätigen zu können.

Tumorhyperkalzämie

Hier ist das intakte PTH regelmäßig supprimiert. In extrem seltenen Fällen können jedoch Tumoren auch intaktes PTH bilden. Wir sahen ein Karzinoid mit Metastasen und Tumorhyperkalzämie und extrem hohen Spiegeln an intaktem PTH (s. u.). Eine Schlüsselrolle spielt bei einer festgestellten Hyperkalzämie die Messung von intaktem PTH: hohe Werte sprechen stark für einen primären HPT, supprimierte Werte (unter 1,4 pmol/l oder 14 ng/l) für nichtparathyreogene Ursachen (s. o.).

Sekundärer HPT (sHPT)

Ein sHPT ist sehr häufig und in schwach ausgeprägter Form schon bei Gesunden zu beobachten. Gesunde haben z. B. im Winter höhere PTH-Spiegel als im Sommer, da die Versorgung mit Vitamin D im Winter auch bei uns nicht sehr gut ist (siehe auch Abbildung 8) und dadurch weniger Calcium aus der Nahrung aufgenommen wird. Ein sHPT setzt oft bei einer 25(OH)D-Plasmakonzentration unter 20 µg/l ein. Offenbar kann die Niere dann die aktive Vitamin-D-Form Calcitriol nicht mehr so gut bilden. Bei alten Personen ist die Vitamin-D-Versorgung oft schlechter als bei jungen, da sie sich weniger oft ans Sonnenlicht begeben und zum Teil ans Haus gebunden sind. Außerdem bilden sie bei gleicher Sonnenlichtexposition weniger Vitamin D in der Haut als jüngere Personen. Ferner ist die Nierenfunktion im Alter oft schlechter als in der Jugend, so dass weniger Calcitriol gebildet wird. Ein sekundärer HPT kann sich schon früh bei einer Niereninsuffizienz entwickeln. Wir fanden schon bei einer Kreatininclearance von 80 ml/min ansteigende Spiegel an intaktem PTH. Bei Dialysepatienten werden bei intaktem PTH bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze im Allgemeinen noch keine Knochenschäden beobachtet. Bei Nierengesunden und bei eingeschränkter Kreatininclearance erfolgt nach Gabe von Furosemid ein Anstieg des Parathormons durch einen therapiebedingten renalen Calciumverlust.

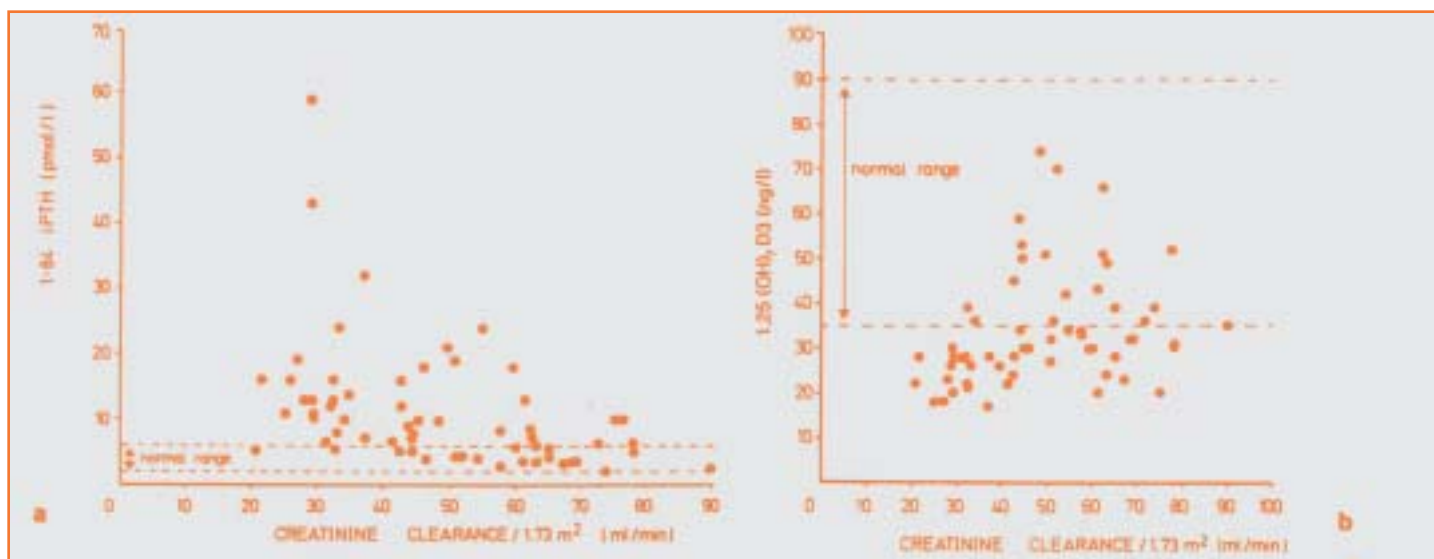


Abb. 13a: Intaktes Parathormon bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Dargestellt sind Kreatinin-clearance und die Spiegel an intaktem Parathormon. Abb. 13b: Rückgang der Produktion von Calcitriol (1,25 (OH)₂ D₃) bei abnehmender Kreatinin-clearance (Grafiken: H. Reichel et al.)

Die Entwicklung des sHPT bei eingeschränkter Nierenfunktion ist in Abbildung 13 zu sehen. Sie zeigt, dass schon relativ früh, etwa bei einer glomerulären Filtrationsrate von 80 ml/min, die Entwicklung eines sekundären HPT beginnt. Bei Niereninsuffizienz kommt es nicht nur zu einem Wachstum der Nebenschilddrüsen, sondern auch zu einer vermindernden Supprimierbarkeit der Nebenschilddrüsen bei einem Anstieg des Serum-Calciums unter der Dialyse (Abb. 14).

Es wurde ein calciumreiches Dialysat verwendet, so dass die Calciumkonzentration im Serum unter der Dialyse ansteigt. Es ist zu erkennen, dass nach der Dialyse einige Patienten hyperkalzämisch sind, ohne dass das PTH unter 1 pmol/l wie beim Gesunden supprimiert wird. Die Nebenschilddrüsen werden sehr stark durch aktives Vitamin D (1,25-Dihydroxy-Vitamin D, Calcitriol) gehemmt. Dieses ist bei Niereninsuffizienz im Plasma stark erniedrigt, so dass daher ein Dauerstimulus zur PTH-Produktion und auch zum Wachstum der Nebenschilddrüsen gegeben ist.

Es wurde gezeigt, dass bei Dialysepatienten durch i. v. Gabe von Calcitriol (Calcijex®) eine erfolgreiche Hemmung der PTH-Synthese möglich ist. Dabei wurde beobachtet, dass über einige Zeit das PTH im Plasma abfiel, ohne dass die Serum-Calcium-Konzentration anstieg. Calcitriol hat also einen starken eigenen Hemmeffekt auf die Nebenschilddrüsen (Abb. 15). Abbildung 15 zeigt, dass unter der Gabe von Calcitriol die PTH-Konzentration absinkt, noch bevor es zu einem Anstieg des ionisierten Calciums kommt. Zum Zeitpunkt „2 months“ sinkt das PTH weiter ab, weil dann auch das Calcium ansteigt.

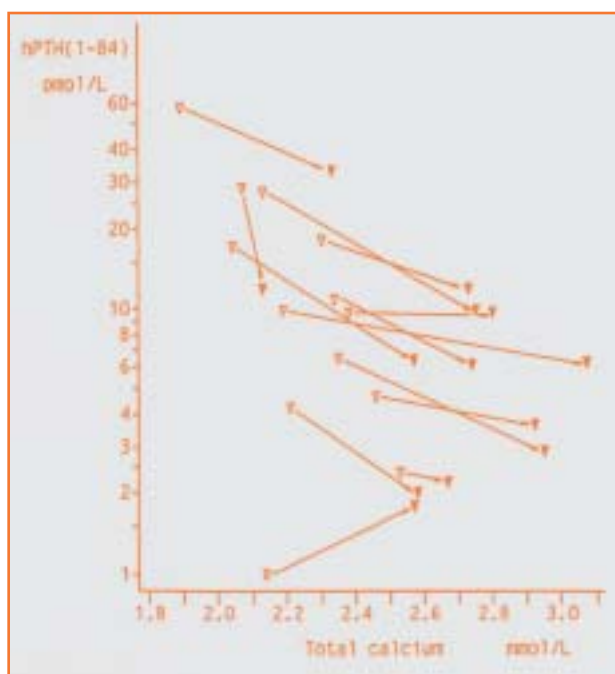


Abb. 14: Beziehung zwischen Calcium im Serum (x-Achse) und intaktem PTH (y-Achse) bei 13 Dialysepatienten. Die offenen Dreiecke zeigen PTH und Calcium vor der Dialyse, und die geschlossenen Dreiecke zeigen PTH und Calcium nach der Dialyse.

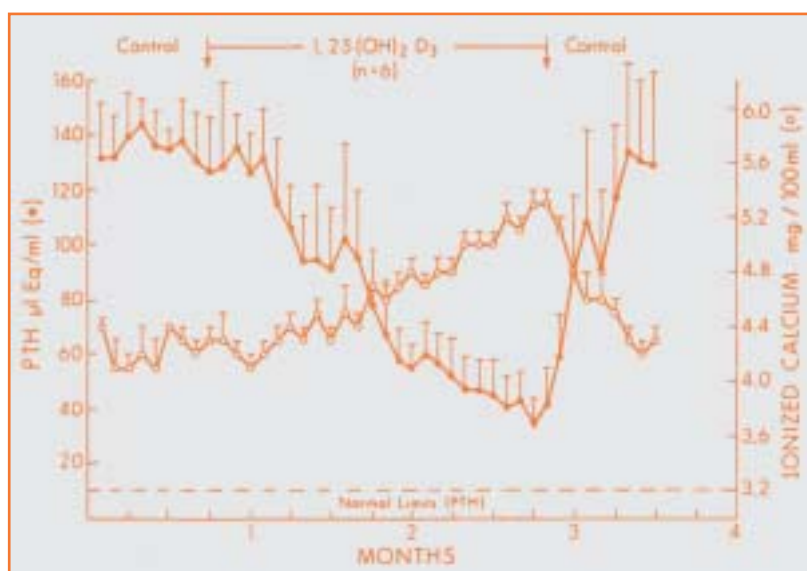


Abb. 15: Zeitliche Beziehung zwischen ionisiertem Calcium und Parathormon vor, während und nach der i. v. Gabe von aktivem Vitamin D (1,25(OH)₂D₃, Calcitriol)

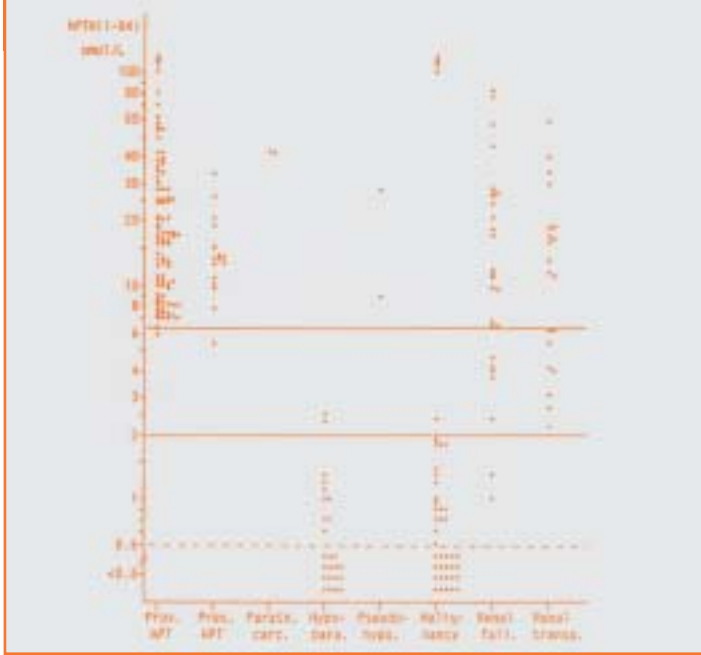


Abb. 16: Messung des intakten PTH bei 100 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (84 operativ gesichert = proven, 16 von den Laborwerten her höchstwahrscheinlich = pres.), 2 Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom (Parath. carc.), 25 Patienten mit Hypoparathyreoidismus (Hypo para), 2 Patienten mit Pseudohypoparathyreoidismus (Pseudo hypo), 40 Patienten mit Tumor-Hyperkalzämie (Malignancy), 27 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, darunter 17 unter Hämodialyse (Renal fail.), und 20 Patienten nach Nieren-transplantation (Renal transp.). Die durchgezogenen Linien zeigen den Referenzbereich, die gestrichelte Linie die Nachweisgrenze des verwendeten Tests. Die Pfeile markieren Werte außerhalb der Messwerteskala.

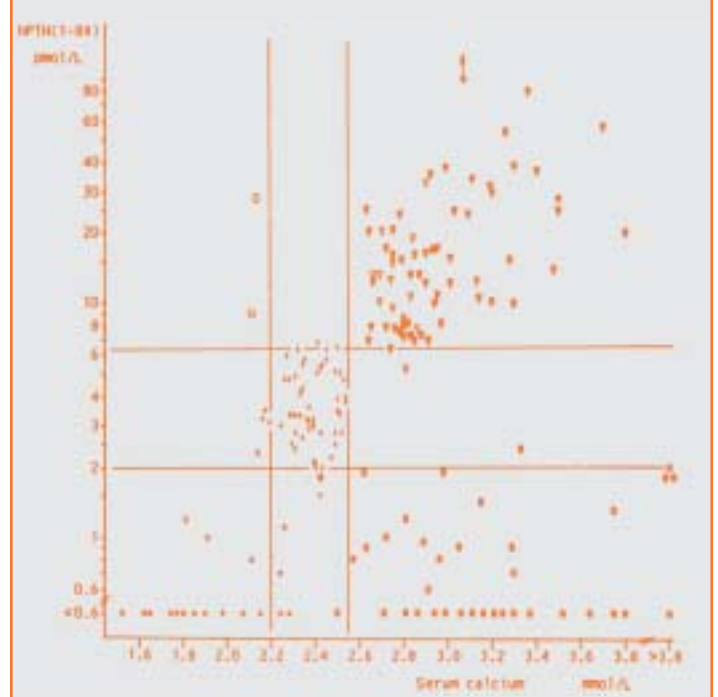


Abb. 17: Intaktes PTH (y-Achse) und Serum-Calcium (x-Achse) bei Gesunden und Patienten mit Störungen des Calciumstoffwechsels. Untersucht wurden 52 Normalpersonen (+), 67 Patienten mit gesichertem (▼) oder durch Laborwerte diagnostiziertem (▽) primärem HPT, 19 Patienten mit Hypoparathyreoidismus (*), 2 Patienten mit Pseudohypoparathyreoidismus (o), und 38 Patienten mit Tumorhyperkalzämie (■). Die durchgezogenen Linien zeigen den Normalbereich, die Pfeile zeigen Werte außerhalb der Messwerteskala. Grafiken 10–12, 14, 16, 17: E. Blind et al.

Eine Zusammenstellung von Messwerten an intaktem PTH bei den verschiedenen Erkrankungen stellen die Abbildungen 16 und 17 dar. Abb. 17 zeigt, dass sich mit der Bestimmung von Serum-Calcium und intaktem PTH im Allgemeinen eine saubere Trennung der Gruppen von Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen erzielen lässt. Ein diagnostisches Problem bleibt der eine Patient (siehe Pfeil in Abb. 17) mit Tumorhyperkalzämie und echter ekto-por Bildung von intaktem PTH. Hierbei handelt es sich um eine extreme Rarität.

Hyperkalzämische Krise

Bei Calciumkonzentrationen über 4,0 mmol/l drohen Bewusstlosigkeit, Nierenversagen, Koma und Tod. Bei diesen Calciumkonzentrationen ist schnelles Handeln angesagt. Da heute die Messung des intakten PTH weitestgehend verfügbar ist und die Resultate oft in weniger als 30 Minuten nach dem Beschicken der automatischen Analyser mit der Patientenprobe zur Verfügung stehen, kann die Ursache der hyperkalzämischen Krise im Regelfall schnell geklärt werden. Dies ist für die Therapie entscheidend.

Fehlerquellen bei der Messung von intaktem PTH

Eine Fehlerquelle können nur halb oder zum Teil gefüllte EDTA-Monovetten oder

EDTA-Gefäße sein, da eine überhöhte EDTA-Konzentration die Bestimmungen zum Teil stört. Eine weitere Fehlerquelle können hochtitrige Human-Anti-Maus-Antikörper (HAMA) in dem zu untersuchenden Plasma darstellen. Zur Erkennung kann man Proben mit sehr hohen Werten an intaktem PTH, z. B. mehr als das Zehnfache der oberen Norm, zusätzlich 1:2 und 1:4 verdünnt nachmessen. Hochtitrige HAMA-Proben verhalten sich nicht verdünnungsgerecht. Ferner können HAMA heute direkt nachgewiesen werden. Eine weitere Möglichkeit stellt die Messung von PTH vor und nach Fällung einer EDTA-Plasmaprobe mit Polyethylenglycol (20 %) dar. Wir hatten einen Fall von HAMA mit intaktem PTH von 60 pmol/l bei normalem Serum-Calcium, nach PEG-Fällung wurden 6 pmol/l gemessen.

Die PTH-Kits verschiedener Hersteller sind unterschiedlich empfindlich gegenüber HAMA, sodass stark diskrepante Werte, von verschiedenen Labors mit unterschiedlichen Kits ermittelt, schon ein Hinweis auf HAMA sein können.

Fazit

Blutentnahme morgens nüchtern und Gewinnung von EDTA-Plasma ist optimal. Referenzbereich: 1,5 bis 6,0 pmol/l

(15 bis 60 ng/l, „true intact PTH“-Assays, s. o.). Der Referenzbereich ist abhängig von der Vitamin-D-Versorgung. Bei optimaler Versorgung mit Vitamin D (25(OH)D über 20 µg/l) liegt der Referenzbereich etwa bei 1,4 bis 4,5 pmol/l (14 bis 45 ng/l). Es besteht eine leichte Tagesrhythmik mit etwas höheren Spiegel gegen Abend. Ferner werden minimale Pulsationen, meist unter 0,5 pmol/l, beobachtet. Eine wichtige Fehlerquelle sind nur zum Teil gefüllte EDTA-Monovetten, da überhöhte EDTA-Konzentration die Nachweise z. T. stört, sowie hochtitrige Human-Anti-Maus-Antikörper-Plasmen (HAMA).

Insgesamt muss man festhalten, dass die Einführung der Messung des intakten PTH und die automatisierte Durchführung ein enormer Fortschritt in der Erkennung von Über- oder Unterfunktionszuständen der Nebenschilddrüsen war.

Danksagung:
Ein großer Teil der Daten entstammt aus den Promotionsarbeiten oder gemeinsamen Publikationen von/mit Christine Albert, Eberhard Blind, Ping Gao, Klaus Herfarth, Markus John, Helmut Reichel, Heinz-Jürgen Roth, Stephan Scharla und Caroline von Gaudecker.

Literatur und Quellennachweise über Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt-Gayk
Abteilung für Endokrinologie und Onkologie
Labor Limbach
69126 Heidelberg, Im Breitspiel 15
E-Mail: prof.schmidt-gayk@docnet.de