

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Visceral-, und Gefäßchirurgie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Direktor: Prof. Dr. H. Dralle

**Die Bedeutung der Lokalisationsdiagnostik für das operative
Vorgehen beim primären Hyperparathyreoidismus**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Florian Mendel

geboren am: 02.09.1979

in: Halle (Saale)

Betreuer: Frau OÄ PD Dr. med. habil. K. Lorenz

Gutachter: Frau OÄ PD Dr. med. habil. K. Lorenz
Frau Prof. Dr. med. habil. T. Weber
Herr Prof. Dr. med. habil. F. Mottaghy

05.08.2010

23.05.2011

Referat

Der lange Zeit geltende Standard für die Nebenschilddrüsenoperation bei primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist die Zervikotomie in Verbindung mit der bilateralen Exploration und der makroskopischen Darstellung aller Nebenschilddrüsen (NSD). Die Verbesserung und Entwicklung neuer Methoden präoperativer Lokalisationsdiagnostik sowie die Möglichkeit der intraoperativen Parathormonbestimmung haben dazu geführt, dass sich die limitierte intraoperative Darstellung und neu entwickelte minimal-invasive Operationstechniken für die Therapie von NSD-Erkrankungen verbreiten und etablieren konnten.

Die vorliegende Arbeit analysiert retrospektiv das vom 01.01.1995 bis 31.12.2005 auf Grund von NSD-Erkrankungen im Sinne des Hyperparathyreoidismus (HPT) an der Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg operierte Patientengut mit dem Ziel der Evaluierung der präoperativ durchgeführten lokalisationsdiagnostischen Maßnahmen. Die statistische Auswertung erfolgt hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert sowie der positiven und negativen Vorhersagewahrscheinlichkeit an Hand des histologischen Endbefundes. Einflussfaktoren, wie präoperative Parathormonkonzentration, begleitende Schilddrüsenerkrankungen, zervikale Voroperationen oder bestehende Mehrdrüsenerkrankungen der Nebenschilddrüsen, werden analysiert. Die daraus resultierenden Operationsverfahren und die intra- und postoperativen Ergebnisse bei Patienten mit pHPT, sekundärem (sHPT) und tertiärem Hyperparathyreoidismus (tHPT) sowie Nebenschilddrüsenkarzinomen (NSD-CA) werden dargestellt.

Die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik des pHPT sind abhängig von der präoperativen PTH-Konzentration. Voroperationen und Schilddrüsenerkrankungen beeinflussen von allem die Ergebnisse der Sonografie. Die Kombination von Sonografie und die Szintigrafie verbessert die Ergebnisse des positiven Vorhersagewertes und vor allem der positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit. Negative lokalisationsdiagnostische Ergebnisse können eine NSD-Vergrößerung nicht sicher ausschließen. Minimal-invasive Operationen werden erfolgreich bei Patienten ohne Schilddrüsenerkrankung und zervikalen Voroperationen durchgeführt. sHPT-Patienten profitieren nur vor Re-Operationen von Sonografie und Szintigrafie, wenn der Verdacht auf ektopes oder überzähliges NSD-Gewebe besteht. Die Operationsmethode der subtotalen Parathyreoidektomie erzielt hier gute Ergebnisse. Nebenschilddrüsenkarzinome rezidivieren häufig, wachsen zunächst jedoch lokal oder entwickeln regionale Lymphknotenmetastasen. Die komplette Tumorsektion mit Entfernung der regionalen Lymphknotenstationen sind wichtige Faktoren für die Rezidivfreiheit.

Mendel, Florian: Die Bedeutung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik für das operative Vorgehen beim Hyperparathyreoidismus.
Halle (Saale), Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät, Dissertation, 80 Seiten, 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Historisches zum Hyperparathyreoidismud	1
1.2.	Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie der NSD	2
1.2.1.	Makroskopische und mikroskopische Anatomie der NSD, Lageanomalien	2
1.2.2.	Physiologie	3
1.2.3.	Pathophysiologie.....	3
1.2.4.	Histologie pathologischer NSD	4
1.3.	Diagnostik.....	5
1.3.1.	Laborchemische Diagnostik des HPT.....	5
1.3.2.	Klinik und Epidemiologie des HPT	6
1.3.3.	Lokalisationsdiagnostik	7
1.4.	Therapie der HPT.....	9
1.4.1.	Therapie des pHPT	9
1.4.2.	Therapie des renalen und tertiären HPT	11
1.4.3.	Therapie des NSD-CA	12
2.	Patienten und Methoden	13
2.1.	Datenerfassung.....	13
2.2.	Patienten.....	13
2.2.1.	Erkrankungszuordnung und Untergruppenerstellung	14
2.2.2.	Anamnese	14
2.3.	Methoden.....	14
2.3.1.	Präoperative Lokalisationsdiagnostik.....	14
2.3.2.	Operationsverfahren	15
2.3.3.	Histologische Befunde.....	15
2.3.4.	Intraoperative Befunde	15
2.3.5.	Auswertung und Statistik.....	16
3.	Ergebnisse.....	18
3.1.	Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)	18
3.1.1.	Präoperative epidemiologische Daten	18
3.1.2.	Lokalisationsdiagnostik	21
3.1.3.	Operationsergebnisse	36
3.1.4.	Postoperative Ergebnisse	40
3.2.	Renaler Hyperparathyreoidismus (sHPT)	41
3.2.1.	Präoperative epidemiologische Daten	41
3.2.2.	Lokalisationsdiagnostik	42
3.2.3.	Operationsergebnisse	45

3.2.4.	Postoperative Ergebnisse	46
3.3.	Tertiärer Hyperparathyreoidismus	47
3.3.1.	Präoperative epidemiologische Daten	47
3.3.2.	Lokalisationsdiagnostik	47
3.3.3.	Operationsergebnisse	48
3.3.4.	Postoperative Ergebnisse	49
3.4.	Nebenschilddrüsenkarzinome.....	49
3.4.1.	Präoperative epidemiologische Daten	49
3.4.2.	Lokalisationsdiagnostik	50
3.4.3.	Operationsergebnisse	50
3.4.4.	Postoperative Ergebnisse	51
4.	Diskussion	52
4.1.	pHPT	52
4.2.	sHPT und tHPT	58
4.3.	Nebenschilddrüsenkarzinom	61
5.	Zusammenfassung	62
6.	Literaturverzeichnis	65
7.	Anhang.....	78
8.	Thesen	79

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Aa.	Arterien
and.	andere
AP	alkalische Phosphatase
Ca ²⁺	Kalzium
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CT	Computertomografie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EDE	Eindrüsenerkrankung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
HRPT2	Parafibromin
ILMA	immunluminometrischer Assay
IRMA	immunradiometrischer Assay
iPTH	intaktes Parathormon
i.S.	im Serum
lo	links oben
LR-	negative Vorhersagewahrscheinlichkeit
LR+	positive Vorhersagewahrscheinlichkeit
lu	links unten
Konv.	Konversion
m	männlich
MDE	Mehrdrüsenerkrankung
med.	mediastinal
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MIBI	MIBI-Szintigrafie
MIP	minimal-invasive Parathyreoidektomie
MIPLA	minimal-invasive Parathyreoidektomie in Lokalanästhesie
MIVAP	minimal-invasive-video-assistierte Parathyreoidektomie
MRT	Magnetresonanztomografie
n.a.	nicht auswertbar
Nn.	Nervi
npv	negative predictive value
NSD	Nebenschilddrüse(n)
NSDA	Nebenschilddrüsenadenom(e)

NSD-CA	Nebenschilddrüsenkarzinom
OBDRF	osteoblast derived resorption factor
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomografie
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon
PTX	Parathyreoidektomie
ppv	positive predictive value
qPTH	quick Parathormon
RET	Rezeptor-Thyrosinkinase
ro	rechts oben
ru	rechts unten
s	Standardabweichung
SK	selektiver venöser Stufenkatheter
SPECT	single photon emission computed tomography
US	Ultraschall
vs.	versus
w	weiblich

1. Einleitung

1.1. Historisches zum Hyperparathyreoidismus

Die erste anatomische Beschreibung von glandulären Strukturen, die an den Venenaustrittspunkten der Schilddrüse angelagert waren, erfolgte durch Owen im Jahre 1862 bei der Obduktion eines im Londoner Zoo verstorbenen Rhinozeros [1]. Makroskopische und mikroskopische Beschreibungen der Epithelkörperchen eines Menschen durch den schwedischen Medizinstudenten Ivar Sandström im Jahr 1880 blieben zunächst unbeachtet [2]. Der französische Physiologe Gley berichtete 1891 über die Darstellung der NSD und die Folgen deren Entfernung bei Hunden. Er entdeckte Sandströms Arbeit wieder und machte diese bekannt. Erste Vermutungen über einen Zusammenhang von Epithelkörperchentumoren und einer von von Recklinghausen geschilderten metabolischen Knochenerkrankung, die dieser unter der Bezeichnung Ostitis fibrosa cystica generalisata zusammenfasste, stellte der Pathologe Askanazy an [3]. Die zunächst vertretene Meinung, dass die Epithelkörperchenvergrößerung Folge und nicht Ursache der Knochenveränderungen sei, konnte durch die Entfernung eines solitären Epithelkörperchentumors bei einem Patienten mit charakteristischem Bild einer Ostitis fibrosa cystica generalisata durch Mandl im Jahre 1925 widerlegt werden [4]. Die Genesung des Patienten konnte die NSD-Vergrößerung als primäre Ursache der Erkrankung beweisen. Auch wurde erkannt, dass mehr als eine NSD erkranken konnte und dass diese sogenannte Vierdrüsenhyperplasie sowohl bei chronisch niereninsuffizienten Patienten, als auch beim pHPT auftreten konnte. Mandl fasste bereits 1933 die Grundregeln der Epithelkörperchenchirurgie zusammen: „Der Chirurg sollte möglichst alle Epithelkörperchen intraoperativ darstellen, pathologische von nicht pathologischen NSD unterscheiden können und durch Erhalt von NSD-Gewebe Hypokalziämien vermeiden“ [5]. Für die operative Therapie des sHPT bei chronisch niereninsuffizienten Patienten entwickelte Cope 1935 die Technik der subtotalen Parathyreoidektomie [6].

Die Erforschung biochemischer Zusammenhänge und Methoden zum Nachweis von Kalzium (Ca^{2+}) und Parathormon (PTH) erfolgte hauptsächlich in den USA. 1909 beobachteten Mac Callum und Voegtlin nach Parathyreoidektomien auftretende Hypokalziämien, welche sie mit einer von ihnen entwickelten Methode zur Serumkalziumbestimmung nachweisen konnten [7]. Hanson 1924 und Collip 1925 zeigten, dass intramuskulär applizierte Parathyreoideaextrakte den Serumkalziumspiegel anheben können [8,9]. Diese Methode wurde genutzt, um den Kalziumspiegel bei Patienten mit postoperativen Tetanien nach Schilddrüsenoperationen anzuheben. Rosalyn Yalow erhielt 1978 für ihre Arbeiten den Nobelpreis für Medizin. Sie entwickelte unter anderem einen Radioimmunoassay für PTH und beschrieb die biochemische Struktur des PTH-Moleküls sowie dessen Vorkommen in drei Formen im peripheren Blut [10]. Im Jahre 1961 wurde von Copp das Kalzium senkende Hormon Kalzitinin und dessen

Herkunftsort, die C-Zellen der Schilddrüse, beschrieben [11]. Chase und Aurbach wiesen 1968 nach, dass die Wirkung von PTH an Niere und Knochen durch cAMP vermittelt wird [12]. Keutmann und Mitarbeitern gelang es 1978, die Aminosäuresequenz des humanen PTH vollständig zu entschlüsseln, nachdem dieses bereits 1970 von Arnaud und Mitarbeitern aus NSD-Tumoren erstmalig extrahiert werden konnte. Mit der Entwicklung eines Verfahrens zur automatisierten Kalziumbestimmung in den frühen 1970er Jahren kam es zu einer 5-fachen Steigerung der Inzidenz des pHPT der europäischen Bevölkerung, da viele Patienten somit auch in einem asymptomatischem Krankheitsstadium neu diagnostiziert werden konnten [13].

In Folge der ersten minimal-invasiv endoskopisch durchgeführten Parathyreoidektomie (PTX) durch Gardner im Jahre 1996 wurden zahlreiche minimal-invasive Operationsverfahren entwickelt. Da für den Operationserfolg die Ergebnisse der präoperativen Lokalisationsdiagnostik von entscheidender Bedeutung sind, wurden bereits zahlreiche retrospektive und prospektive Studien durchgeführt, um die Aussagekraft der Lokalisationsdiagnostik zu optimieren und Einflussfaktoren aufzuzeigen.

1.2. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie der NSD

1.2.1. Makroskopische und mikroskopische Anatomie der NSD, Lageanomalien

Die vier NSD des Menschen sind paarig angeordnet. Im Durchschnitt wiegen alle vier Drüsen zusammen zwischen 80 und 150 mg. Ihre Größe ist formabhängig und beträgt ungefähr je 5 mal 4 mal 2 mm [14]. Normale Epithelkörperchen sind von rehbrauner Farbe, verändern ihre Farbe im Alter durch den zunehmenden Fettgehalt überwiegend zu gelblichbraun. Die reguläre Lage des oberen Drüsenpaares, welches sich aus dem Entoderm der vierten Schlundtasche entwickelt, ist die dorsale Seite der Schilddrüse oberhalb der A. thyroidea inferior und dorsal des N. recurrens. Die beiden unteren NSD, hervorgegangen aus dem Entoderm der dritten Schlundtasche, liegen im Bindegewebe dorsal des kaudalen Schilddrüsenpols, kaudal der A. thyroidea inferior und ventral des N. recurrens. Mikroskopisch zeigen die NSD einen soliden epithelialen Aufbau mit gleichmäßig verteilten trabekulären und lobulären Wachstumsmustern. Sie sind von einer dünnen Bindegewebskapsel umgeben, von der einzelne Septen ins Parenchym einstrahlen. Die zwei Zelltypen des Parenchyms sind die Hauptzelle und die sog. Onkozyten. Hauptzellen können endokrin aktiv mit eosinophilem Zytoplasma und runden euchromatischen Zellkernen oder endokrin weniger aktiv als wasserhelle Hauptzelle mit vergrößertem Zelleib, kleinen Zellkernen und glykogenreichem Zytoplasma vorkommen. Die Onkozyten sind mitochondrienreiche oxyphile Zellen, mit vermehrt basophilem, feingranuliertem Zytoplasma und kleinen runden Zellkernen. Ihre Funktion konnte bisher nicht geklärt werden [14].

Die Lage der Epithelkörperchen ist auf Grund ihrer embryonalen Entwicklungsgeschichte variabel. Selten können die oberen NSD kaudal der A. thyroidea inferior, retropharyngeal oder

retroösophageal liegen. Auch ist eine intrathyreoidale Lage beschrieben. Da die kaudalen NSD entwicklungsgeschichtlich der 3. Schlundtasche entstammen, können sie im Rahmen ihres Deszensus an den unteren Schilddrüsenpol, sogar oberhalb der oberen NSD, in Höhe der Karotidgabel zu finden sein. Häufige Lageanomalien sind mediastinal, retroösophageal, im Aortenbogen oder in der Karotisscheide [15]. Lageanomalien in Assoziation mit dem Thymus, mediastinal oder auch dem Perikard aufliegende NSD sind ebenfalls beschrieben [16].

1.2.2. Physiologie

Die NSD sind der Bildungsort des Parathormons, ein Proteohormon, welches aus 84 Aminosäuren besteht und an der Regulation der Kalziumhomöostase beteiligt ist. Die mittlere Kalziumplasmakonzentration beträgt 2,50 mmol/l. Auf Grund der Plasmaalbuminbindung, die ca. 45 % beträgt und der Bildung von ca. 5 % anorganischen löslichen Kalziumkomplexen, liegen nur 1,25 mmol/l Kalziumionen in freier Form vor. Die Aufnahme und Ausscheidung von Kalzium im Darm und in der Niere sowie die Absorption und die Resorption im Knochen werden hormonell gesteuert. Daran sind mindestens 3 Hormone beteiligt: PTH, Kalzitriol und Kalzitonin. Die Wirkung des PTH beschränkt sich hauptsächlich auf Niere und Knochen. Durch erhöhte PTH-Konzentrationen wird in der Niere die Phosphatresorption gehemmt, was zu einem Abfall der Phosphatkonzentration im Blut führt und die Kalziumreabsorption in den Nierentubuli steigert [17,18]. Weiterhin wird die Umwandlung von 25-OH-Vitamin D zu 1,25-(OH)₂-Vitamin D in der Niere durch PTH gesteigert. Am Knochen wirkt PTH indirekt über die Osteoblasten mit Hilfe des Osteoblast Derived Resorption Factor (OBDRF) aktivierend auf die Osteoklasten und damit erhöhend auf die Serumkalziumkonzentration. Vitamin D, welches durch pflanzliche oder tierische Produkte in verschiedenen Formen und Vorstufen vom Körper aufgenommen wird oder aus 7-Dehydrocholesterin unter UV-Licht-Einwirkung synthetisiert werden kann, wird in Leber und Niere in seine aktive Form überführt. Es erhöht die Kalziumkonzentration durch Steigerung der Kalzium- und Phosphatabsorption im Darm und der Kalziumfreisetzung aus dem Knochen. Das Kalzitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse hemmt sowohl die basale und die stimulierte Skelettresorption, als auch die Kalziumaufnahme über den Magen-Darm-Trakt durch Reduzierung der Magen-, Pankreas- und Insulinsekretion.

1.2.3. Pathophysiologie

Pathophysiologisch kann der HPT in autonome und regulative Formen der PTH-Überproduktion gegliedert werden. Die autonomen Formen unterteilen sich in den pHPT, den tHPT, parathormonproduzierende NSD-CA und den paraneoplastischen HPT. Zu den regulativen Formen der PTH-Überproduktion zählen der sHPT sowie die auftretende Endorganresistenz für PTH, der sog. Pseudohyperparathyreoidismus.

Pathophysiologisch wurden für die Parathyrinämie beim pHPT verschiedene Modelle entwickelt. Auf Grund erworbener genetischer Defekte (PRAD1-Gen, MEN1-Gen) sind die

Proteinsynthese und Zellteilungsrate erhöht [19,20]. Weiterhin wird eine Kalziumresistenz der Zellen auf Grund verminderter Kalziumrezeptorexpression und daraus folgendem intrazellulärem Kalziummangel mit resultierender erhöhter PTH-Ausschüttung diskutiert. Mutationen renaler und parathyreoidaler Kalziumrezeptoren kommen bei der familiären hypokalziurischen Hyperkalziämie vor, konnten aber für Patienten mit pHPT nicht nachgewiesen werden [21]. Insgesamt ist die PTH-Produktion weiterhin abhängig von der extrazellulären Kalziumkonzentration und damit nicht vollständig autonom.

NSD-CA können hormonaktiv sein, d.h. PTH sezernieren, oder sehr selten hormoninaktiv sein [22]. Verschiedene Studien konnten für ca. 80 % der auftretenden NSD-CA eine Mutation des HRPT2 Tumorsuppressorgens nachweisen [23,24]. Andere genetische Defekte, wie die abnormale Expression von Retinoblastom- oder p53-Protein werden ebenfalls beschrieben.

Die regulative PTH-Überproduktion des sHPT ist Folge einer dauerhaften Hypokalziämie, wie sie im Rahmen einer Niereninsuffizienz oder eines Malabsorptionssyndroms vorkommen kann, ohne dass eine Störung der Epithelkörperchenfunktion vorliegt. Bei Niereninsuffizienz entsteht durch die abnehmende Filtrationsrate eine Hyperphosphatämie mit Hemmung der Vitamin D₃ Synthese, abfallenden Kalziumwerten und regulativer Stimulation der PTH-Sekretion. Nach langjährig bestehendem renalem HPT scheint die PTH-Sekretion durch niedrige Serumkalziumkonzentration und die fehlende Suppression der PTH-Produktion auf Grund verminderter renaler Bildung von Vitamin D₃ eine adenomatöse Transformation des Epithelkörperchengewebes mit Verlust der Kalzium vermittelten Supprimierbarkeit der PTH-Sekretion bewirken zu können. Weiterhin besteht durch die Hyperplasie und Hypertrophie der NSD eine erhöhte basale PTH-Produktion. Dies erklärt die fortbestehenden erhöhten PTH-Werte bei Patienten mit tHPT nach z.B. Nierentransplantation.

1.2.4. Histologie pathologischer NSD

Der pHPT kann sporadisch, familiär oder im Rahmen multipler endokriner Neoplasien (MEN) auftreten. Der PTH-Überproduktion können NSD-Adenome, primäre Hauptzellhyperplasien, primäre Wasserhelle-Zellen-Hyperplasien und NSD-CA zugrunde liegen. Am häufigsten sind PTH-produzierende NSD-Adenome. Diese bestehen aus soliden, gutartigen Proliferationen der Hauptzellen. Histologisch sind sie durch einen Anteil an normalem NSD-Gewebe, welcher durch die Adenomkapsel abgegrenzt wird, gekennzeichnet. Weiterhin ist in den adenomatösen Hauptzellen kein oder nur sehr wenig Fett nachzuweisen. Regressive Veränderungen, die mit Einblutungen und Zystenbildung einhergehen, können auftreten. Verschiedene Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Adenomgewicht und Serumparathormonkonzentration nachweisen [25,26,27]. Weiterhin zu erwähnen sind sehr seltene, kaum oder nicht PTH-produzierende Adenome wie das oxyphile Adenom, das Klarzelladenom und das Lipoadenom. Die primäre Hauptzellhyperplasie tritt in 10 bis 30 % der pHPT-Fälle auf und betrifft alle vier NSD, wobei die einzelne NSD makroskopisch nur schlecht von einem Adenom unterschieden

werden kann [28,29]. Differentialdiagnostisch können häufiger vorkommende Fettgewebsinseln und ein fehlender Randsaum aus normalem NSD-Gewebe helfen, die Hauptzellhyperplasie von einem NSD-Adenom abzugrenzen. Die primäre Wasserhelle-Zellen-Hyperplasie betrifft ebenfalls alle NSD. Histologisch finden sich große Zellen mit einem wasserhellen oder schaumig hellen, leer erscheinenden Zytoplasma.

Die selten auftretenden NSD-CA können histologisch lediglich durch den Nachweis von invasivem Wachstum in Blutgefäße, Infiltration von Lymphknoten und benachbarten Organen oder Metastasierung abgegrenzt werden.

Die sekundäre NSD-Hyperplasie betrifft alle NSD und ist makroskopisch und histologisch mit der primären Hauptzellhyperplasie vergleichbar.

1.3. Diagnostik

1.3.1. Laborchemische Diagnostik des HPT

Bestandteil von Vorsorge- oder Routineuntersuchungen des Knochenstoffwechsels ist die Bestimmung des Serumgesamtkalziums mit Hilfe von photometrischen Farbttests. Liegt eine Hyperkalziämie vor, muss ursächlich zwischen pHPT, der Tumorhyperkalziämie und der seltenen hypokalziurischen familiären Hyperkalziämie unterschieden werden. Dazu erfolgt zunächst die Bestimmung des intakten Parathormons (iPTH) in EDTA-Plasma oder Serum mittels immunradiometrischem Assay (IRMA, nur noch selten durchgeführt) oder immunluminometrischem Assay (ILMA). Die Blutentnahme sollte morgens erfolgen, da die PTH-Ausschüttung zirkadian mit erhöhten Hormonkonzentrationen am Abend erfolgt. Zur weiteren Differenzierung des HPT können Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin, ionisiertes Kalzium sowie die Serumphosphatkonzentration herangezogen werden. PTH-Werte im unteren Konzentrationsbereich weisen darauf hin, dass eine Hyperkalziämie nicht von den NSD ausgeht [30]. Tabelle 1 zeigt typischerweise anzutreffende Laborkonstellationen für die verschiedenen Formen des HPT, wobei in der Routinediagnostik zunächst nur Kalzium- und PTH-Konzentration, ggf. mehrfach, bestimmt werden.

Tabelle 1: laborchemische Differenzierung des HPT

Laborparameter	pHPT	sHPT	tHPT
iPTH	↑	↑	↑
Kalzium i.S.	↑	↓ / ↔	↑ / ↔
Phosphat i.S.	↓	↑ / ↔	↓
Kalzium/ 24 h	↑	↓ / ↔	↑ / ↔
Phosphat/ 24 h	↑	↓ / ↔	↑
Kreatininclearance	↔	↓	↓
Kalzitriol	↑	↓	↓ / ↔
Gesamt-AP	↑	↑	↑
Knochen-AP	↑	↑	↑
Osteokalzin	↑	↑	↑

↑ = erhöht, ↓ = vermindert, ↔ = unverändert, i.S. = im Serum, AP = alkalische Phosphatase

1.3.2. Klinik und Epidemiologie des HPT

Die für den pHPT auf Grund der auftretenden Symptome früher umgangssprachlich verwendete Bezeichnung „Stein-, Bein- und Magenpein“ trifft nur noch selten zu, da bereits bis zu 50 % der Patienten in einem noch asymptomatischen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden können [31,32]. Typische Symptome sind Nephrolithiasis oder Nephrokalzinose, welche ca. 40 % bis 50 % der symptomatischen Patienten betreffen. Weiterhin gehören Knochenmanifestationen, wie Akroosteolysen oder diffuse Osteopenien und Knochenschmerzen ebenfalls in ca. 50 % der symptomatischen Fälle zum Krankheitsbild [33,34]. Die Hälfte der symptomatisch erkrankten Patienten leidet an gastrointestinalen Manifestationen, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Meteorismus, Gewichtsabnahme, seltener gastrointestinalen Ulzera oder Pankreatitiden [35,36]. Muskelschwäche und -atrophie, rasche Ermüdbarkeit und EKG-Veränderungen werden als neuromuskuläre Symptome zusammengefasst und können ebenso wie die depressiven Verstimmungen beim pHPT auftreten. Selten (weniger als 5 % der Erkrankten) kann der pHPT in eine hyperkalzämische Krise übergehen. Mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie, Erbrechen, Exsikkose bis hin zum Koma und Herzrhythmusstörungen stellt diese eine lebensbedrohliche Situation dar [37].

Für das Auftreten des pHPT wird eine Gesamtprävalenz von 25 : 100000 angegeben, wobei die Prävalenz bei den 55 bis 75 jährigen Frauen bei 21 : 1000 liegt [38,39,40]. Aktuell haben mehr als 50 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine oder nur unspezifische Beschwerden und die Hyperkalziämie wird zufällig entdeckt [31,32]. Der pHPT wird in 80 % der Fälle durch solitäre Adenome verursacht, Doppeladenome finden sich in 5 % der Fälle. Eine Hyperplasie der Epithelkörperchen ist bei 10 bis 30 % der Patienten Ursache der PTH-Erhöhung. Selten (ca. 1 : 50.000) wird als Ursache für den pHPT eine MEN beobachtet. Verantwortlich sind Mutationen im Menin-Gen (MEN I) oder im RET-Protoonkogen (MEN IIa), welche autosomal-dominant vererbt werden und unter anderem eine Hyperplasie der NSD verursachen [41,42,43,44]. Das Wermer-Syndrom (MEN I) ist unter anderem durch regelhaft auftretende (97 % der Fälle) 4-Drüsen-Hyperplasien gekennzeichnet. Bei dem Sippel-Syndrom (MEN IIa) sind die NSD in ca. 20 % der Fälle in Form einer primären Hyperplasie beteiligt, sehr selten finden sich NSDA. Die MEN IIb (Elleberg-Syndrom) zeigt keine NSD-Beteiligung. Bei 0,1 bis 5 % der Patienten ist für den HPT ein NSD-CA ursächlich [45,46,47].

Der sHPT tritt bei Patienten mit erniedrigter Serumkalziumkonzentration reaktiv auf und betrifft alle NSD. Auslöser des Kalziummangels können Malabsorption, Mangel an Vitamin D3, Schwangerschaft, Laktation, kalziumarme Ernährung, Steatorrhoe sowie Hyperphosphatämie bei Niereninsuffizienz sein. Symptome des sHPT sind zum einen die der Grunderkrankung (Symptome der Niereninsuffizienz oder der Malabsorptionserscheinungen), aber auch ein Mischbild aus der Fibroosteoklasie des HPT und der Rachitis bzw. Osteomalazie auf Grund mangelhafter Kalzifizierung der Knochen. Bei der häufigsten Form des sHPT, dem renalen

HPT, kommt es infolge einer bestehenden Niereninsuffizienz zu einer gestörten Synthese von Vitamin D₃. Dieser Vitaminmangel führt zum einen über eine Verminderung der intestinalen Kalziumabsorption, zum anderen direkt durch eine verminderte Hemmung der PTH-Sekretion zu einer Aktivierung der PTH-Synthese und damit zur Hyperplasie des NSD-Gewebes, um den normalen Kalziumspiegel aufrecht zu erhalten [48].

1.3.3. Lokalisationsdiagnostik

Ursprünglich wurden lokalisationsdiagnostische Methoden zur Darstellung von ektope NSD-Gewebe bei Patienten mit rezidivierendem oder persistierendem HPT vor Re-Operationen eingesetzt. Häufig verwendete Verfahren sind die hochauflösende Sonografie (US), die Technetium-99m-Sestamibi-Szintigrafie (MIBI), die Computertomografie (CT), die Magnetresonanztomografie (MRT). Die Positronenemissionstomografie (PET). Invasive Untersuchungsverfahren, wie die selektive venöse Venenblutentnahme (Stufenkatheter (SK)), die selektive Arteriografie sowie Ultraschall- oder CT-gestützte Feinnadelaspiration, können zur weiteren Abklärung negativer oder nicht eindeutiger Untersuchungsergebnisse insbesondere auch bei PTH-Persistenz oder Rezidiven, eingesetzt werden [49,50]. Die am häufigsten angewandte Lokalisationsdiagnostik ist die Sonografie. Diese ist kostengünstig, fast überall verfügbar und beliebig oft wiederholbar, da sie die Patienten keiner Strahlenbelastung aussetzt. Verwendet werden sowohl Dopplertechnik, als auch B-Mode mit 7,5 oder 10 MHz Linear-Schallköpfen. Begrenzende Faktoren der US sind jedoch die Auflösung, die Eindringtiefe und die damit verbundene schlechte Darstellung substernaler, retrotrachealer, und retroösophagealer Epithelkörperchen. Eine Darstellung mediastinaler NSD ist mit der US nicht möglich. Dennoch erzielen erfahrene Untersucher mit genauer Kenntnis über Anatomie und Lage der NSD eine hohe Genauigkeit und gute Reproduzierbarkeit ihrer Ergebnisse [51]. Die NSD-Darstellung mittels Technetium-99m-Sestamibi-Szintigraphie und die Thallium-201-chlorid-99mTc-Perthentat-Subtraktionsszintigraphie basiert auf der zeitlich unterschiedlichen Tracerkonzentration in Schilddrüse und Epithelkörperchen nach Applikation des Radiopharmakons [52]. Weiterentwicklungen, wie die Subtraktionszintigrafie, die Anwendung von Kollimatoren sowie die SPECT-Technik (single photon emission computed tomography), haben die Qualität und Auflösung der Nebenschilddrüsenszintigrafie verbessert. Es werden Vorhersagewerte von 90 % bis 100 % für die Lokalisationsdiagnostik vor Erstoperationen solitärer Adenome angegeben [53,54]. Die szintigrafische Untersuchung ist mit einer Strahlenbelastung verbunden, welche im Bereich der jährlichen natürlichen Strahlenbelastung liegt. Sie ist Methode der Wahl vor Reoperationen bei persistierendem pHPT und zur Darstellung mediastinaler NSDA. Die Sensitivität dieser Untersuchungstechnik wird durch bestehende Schilddrüsenerkrankungen und multiple NSD-Vergrößerungen sowie Hyperplasien verringert [55,56]. Die CT ist ein weiteres geeignetes Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik, insbesondere mediastinaler NSD. Es können angrenzende anatomische Strukturen identifiziert

werden, welche die intraoperative Orientierung erleichtern. Ähnlich verhält es sich bei der NSD-Darstellung mittels MRT. Diese hat den Vorteil, die Patienten keiner Strahlenbelastung auszusetzen. Die Methode der intraoperativen Radionuklid-detektion verwendet das gleiche Radiopharmakon wie die MIBI-Szintigrafie. Da dies im NSD-Gewebe akkumuliert, kann es intraoperativ mit einem sehr empfindlichen Detektor aufgespürt werden [57,58,59,60,61]. Ein neues Verfahren, bei dem Bilder mit einer Gamma-Kamera von der Halsregion und des Mediastinums 15 bis 45 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 bis 800 MBq L-[Methyl-11C]-Methionin angefertigt werden, ist die PET. Dieses Verfahren kann hormonaktive NSD bereits ab einem Gewicht von 200 mg nachweisen und erreicht eine Sensitivität von über 90 % [62,63], kann jedoch Mehrdrüsen-erkrankungen nicht zuverlässig erkennen [64]. Invasive radiologische Verfahren zur Darstellung der NSD sind die selektive Venenblutentnahme (SK) zur PTH-Bestimmung aus den drainierenden zervikalen und mediastinalen Gefäßen und die sehr selten verwendete Arteriografie der NSD. Bei der SK werden nach einem bestimmten Schema venöse Blutproben aus dem Abstromgebiet der NSD auf ihre PTH-Konzentration untersucht. Arteriografische Methoden versuchen, die Gefäßversorgung der NSD unter Durchleuchtung mittels arteriell applizierten Kontrastmittels darzustellen. Abbildungen 1 und 2 zeigen typische sonografische und szintigrafische Befunde von solitären NSD-Adenomen.

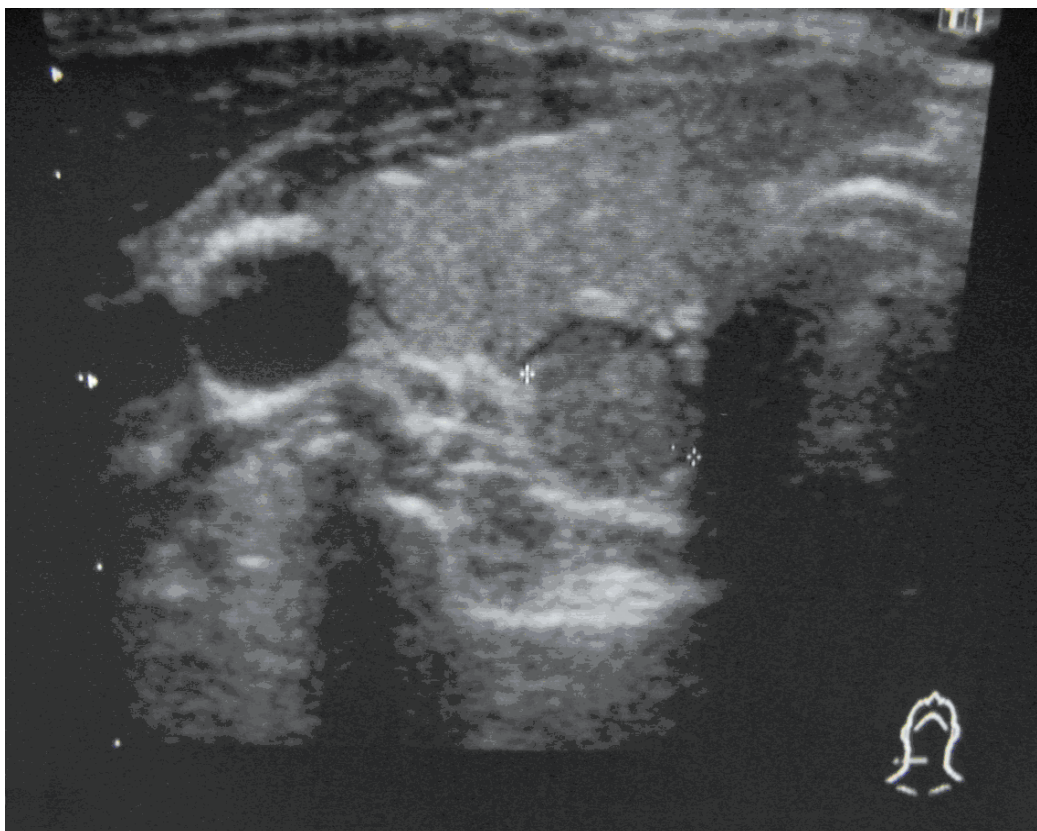


Abbildung 1: Sonografiebefund NSD-Vergrößerung rechts kaudal

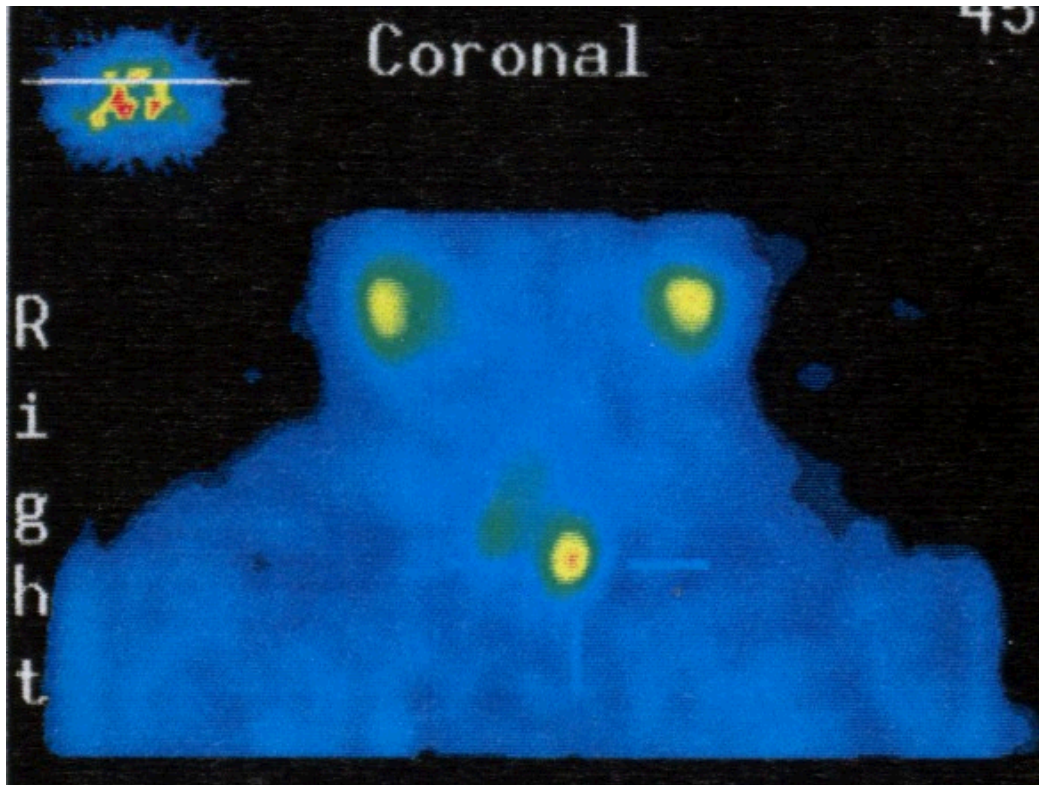


Abbildung 2: Szintigrafiebefund NSD-Adenom links kranial

1.4. Therapie des HPT

1.4.1. Therapie des pHPT

Zu welchem Zeitpunkt eine elektive operative Therapie des asymptomatischen pHPT durchgeführt werden sollte, wird kontrovers diskutiert [65,66,32]. Es konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Operation im asymptomatischen Stadium für das Allgemeinbefinden und den psychischen Zustand der Patienten am günstigsten ist, kardiale und ossäre Marker jedoch zu nicht operierten Vergleichsgruppen unverändert bleiben [67,68,69]. Andere prospektive Studien ergaben, dass durch die Operation im asymptomatischen Stadium pHPT-assoziierte Folgeerkrankungen und damit verbundene Komplikationen vermeidbar sind [70,71,72,73,74]. Aktuell wird Patienten mit eingeschränkten medikamentösen Therapieoptionen, Kalziumkonzentrationen 0,25 mmol/l über der Normwertobergrenze, einer GFR < 60 ml/min, Verringerung der Knochendichte von Hüfte, Wirbelsäule oder des distalen Radius um mehr als 2,5-fache Standardabweichung und einem Alter < 50 Jahren die operative Therapie empfohlen [75]. Die Therapie der Wahl des symptomatischen pHPT ist die operative Entfernung des oder der parathormonüberproduzierenden Epithelkörperchen. Bis in die neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts favorisierte man die offene konventionelle Operationsmethode, mit intraoperativer, visueller Darstellung aller 4 NSD. So konnte der Chirurg die vergrößerten oder veränderten Epithelkörperchen direkt identifizieren und im Bedarfsfalle Biopsien entnehmen. Bei solitären Adenomen erfolgten die Entfernung des Adenoms und die makroskopische,

gelegentlich auch histologische Kontrolle der restlichen NSD. Bei einer sporadischen 4-Drüsen-Hyperplasie wird eine subtotale 3½-Resektion mit Clipmarkierung oder Autotransplantation des verbliebenen Nebenschilddrüsengewebes durchgeführt [76,77,78], bei familiären pHPT-Erkrankungen oder MEN-Syndromen wird eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe empfohlen [79]. Re-Operationen auf Grund von persistierendem oder rezidivierendem pHPT sollten von einem erfahrenen Chirurgen [80], bevorzugt an einem Referenzzentrum, durchgeführt werden. Nach Möglichkeit sollten mindestens 2 lokalisationsdiagnostische Verfahren übereinstimmende Ergebnisse erzielen [81], wird ein solitäres Adenom dargestellt, können auch minimal-invasive Operationsverfahren erfolgreich eingesetzt werden [82].

Durch die Häufigkeit des Auftretens solitärer Adenome bei ca. 80 bis 90 % der pHPT-Patienten konnten sich verschiedene minimal-invasive Operationstechniken etablieren. Diese reichen von Minizervikotomien mit ausschließlicher Exploration und Entfernung der pathologischen NSD über minimal-invasiv-videoassistierte oder endoskopische Operationsverfahren, bis hin zu ausgefallenen, kosmetisch besonders vorteilhaften Zugängen zu den NSD via Axilla [83]. Zu dieser Entwicklung haben die Einführung der intraoperativen Parathormon-Schnellbestimmung [84,85] und die Weiter- und Neuentwicklung von lokalisationsdiagnostischen Methoden beigetragen. Die Abbildungen 3 und 4 aus der Bilddatenbank der chirurgischen Universitätsklinik Halle/Saale zeigen je einen Operationssitus der konventionellen Parathyreoidektomie und einen minimal-invasiven Zugangsweg im Sinne der MIP.

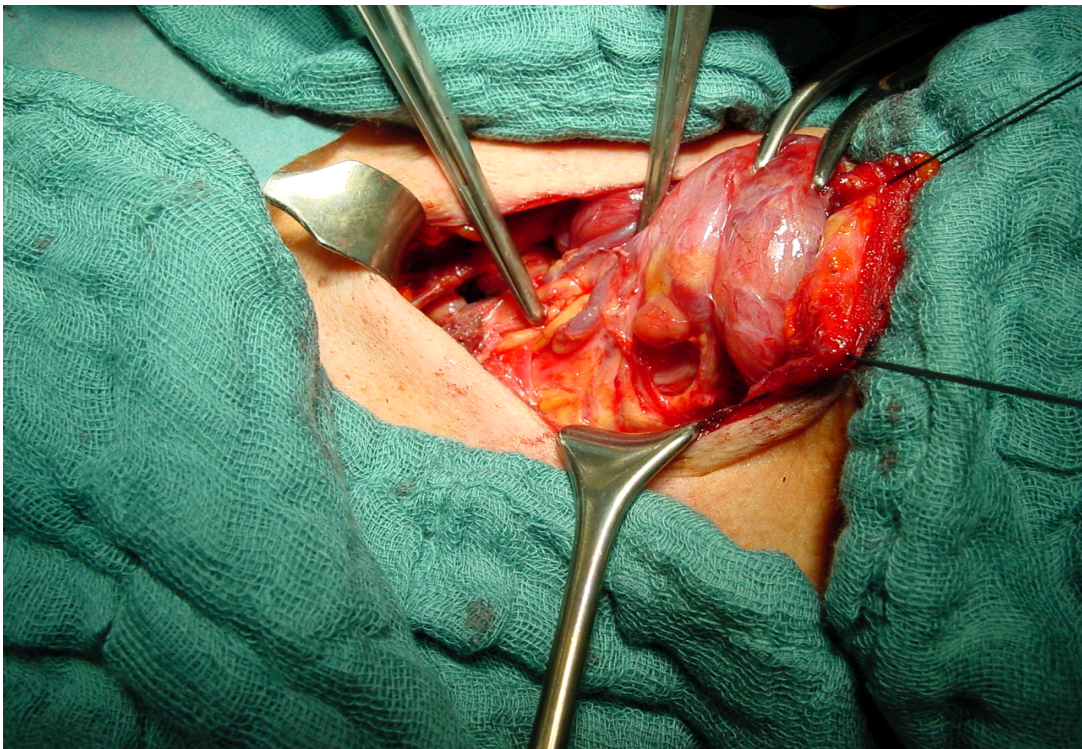


Abbildung 3: Operationssitus bei konventioneller Parathyreoidektomie

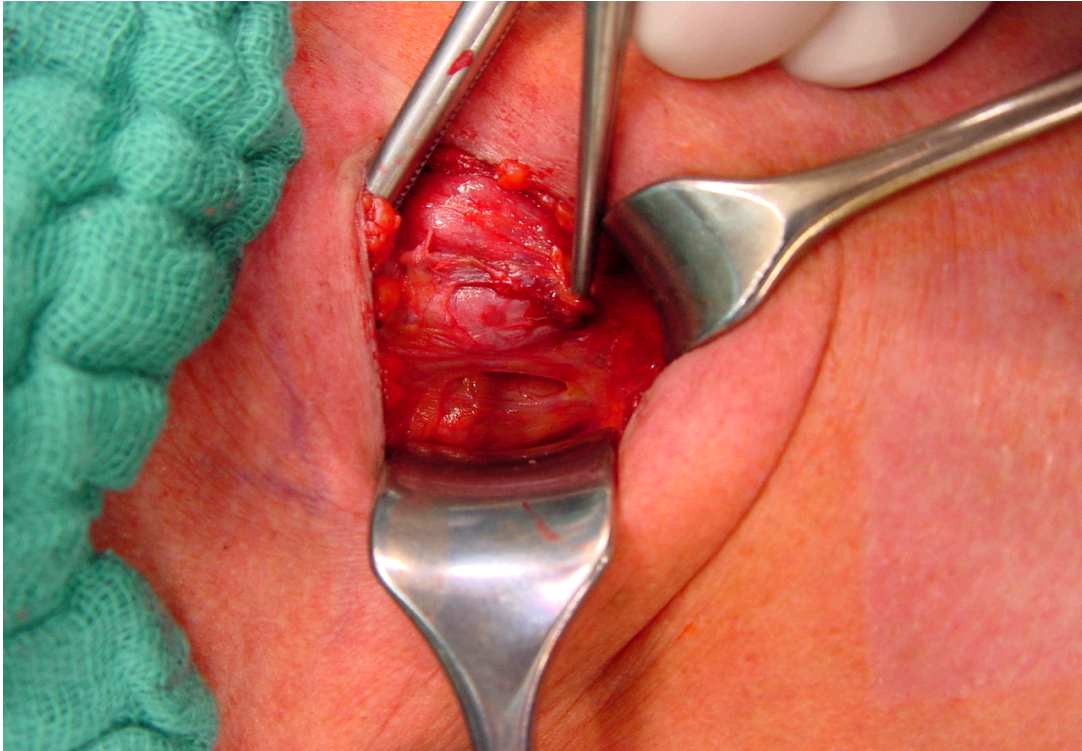


Abbildung 4: Operationssitus bei minimal-invasiver Parathyreoidektomie (MIP)

1.4.2. Therapie des renalen und tertiären HPT

Patienten mit renalem HPT werden zunächst medikamentös therapiert. Ziel ist es, mit Kalzium- und Vitamin D3-Präparaten die Kalziumkonzentration im Normbereich zu halten und damit die vermehrte PTH-Produktion zu vermeiden. Mit Phosphat Spiegel senkenden Medikamenten und phosphatarmer Diäten werden Kalziumphosphatausfällungen in den Nieren und anderen Geweben verhindert. Weiterhin ist die Kalziumbilanzierung im Rahmen der Dialyse möglich. Treten Komplikationen wie schwere, symptomatische Hyperkalzämien, progrediente Knochenveränderungen im Sinne der renalen Osteodystrophie, medikamentös nicht beherrschbarer Pruritus sowie progrediente extraskeletale Verkalkungen durch therapierefraktäre Kalzium- und Phosphatanstiege auf, muss die Parathyreoidektomie erwogen werden. Es wurden drei verschiedene Operationsverfahren entwickelt:

- die subtotale PTX,
- die totale PTX mit Autotransplantation von NSD-Gewebe,
- die totale PTX ohne Autotransplantation von NSD-Gewebe.

Weiterhin wird zusätzlich die zervikale Thymektomie empfohlen, da hier häufig überzählige oder ektople NSD zu finden sind. Ziel der subtotalen und totalen PTX mit Autotransplantation ist es, gerade so viel NSD-Gewebe zu erhalten (40 bis 60 mg), dass eine physiologische PTH-Konzentration erreicht wird [86]. Die Autotransplantation sollte in den Musculus brachioradialis eines Unterarms erfolgen, um bei einer PTH-Peristenz oder bei einem erneuten PTH-Anstieg zum einen die zervikale Diagnostik auf überzählige NSD nicht zu erschweren und

zum anderen die mögliche Reoperation des Autotransplantates zu vereinfachen. Die Reoperationsrate auf Grund von erhöhten PTH-Werten liegt zwischen 6 % und 14 % [87,88,89]. In Studien von Gagne et al. und Tominaga et al. fiel jedoch auf, dass ein Autotransplantat, welches aus nodulärem NSD-Gewebe besteht, eine deutlich höhere Tendenz zur PTH-Überproduktion aufweist, als NSD-Gewebe mit diffusen Hyperplasien [87,90]. Alternativ kann die totale Resektion der NSD ohne Autotransplantation von Gewebe durchgeführt werden [91]. Mögliche Nachteile dieser Variante sind die Entwicklung einer hartnäckigen Osteomalazie, ein permanenter Hypoparathyreoidismus, beeinträchtigte Knochenheilung durch fehlende anabole PTH-Effekte und notwendige Langzeittherapie mit Kalzium und Vitamin D. Studien beschreiben jedoch auch Patienten mit persistierenden PTH-Konzentrationen nach totaler PTX, die sich nicht nur durch nicht identifizierte, überzählige NSD erklären lassen [92,91]. Für tHPT-Patienten wird, wie beim renalen HPT die subtotale NSD-Resektion empfohlen. Eine aktuelle Studie von Pitt et al. konnte jedoch zeigen, dass postoperativ normale PTH-Werte auch nach limitierter Entfernung von nur 1 oder 2 pathologischen NSD erzielt werden können [93]. Abbildung 5 zeigt vier entfernte makroskopisch vergrößerte NSD.



Abbildung 5: Hyperplastische NSD nach totaler Parathyreoidektomie

1.4.3. Therapie des NSD-CA

Lokal begrenzte, nicht metastasierte NSD-CA werden durch operative R0-Resektion mit Ausräumen der zugehörigen Lymphknotenstationen und Entfernung von angrenzendem,

infiltriertem Gewebe therapiert [94]. Ggf. wird postoperativ eine Bestrahlung durchgeführt. Metastasierte oder rezidivierende NSD-CA werden ebenfalls durch Tumorresektion (tumor debulking) bzw. Metastasenresektion therapiert. Anschließend besteht die Möglichkeit einer Bestrahlung und/oder Chemotherapie [95]. Durch Medikamente kann supportiv die Kalziumkonzentration der Patienten reguliert werden [96,97].

2. Patienten und Methoden

2.1. Datenerfassung

Die erforderlichen Patientendaten wurden aus den Patientenakten mit Hilfe des im Anhang abgebildeten Datenerfassungsbogens dokumentiert und in eine elektronische Datenbank übertragen. Diese Daten wurden als Microsoft Office Excel-Datei (Microsoft Corporation, Redmond, USA) bearbeitet und die verschiedenen Fragestellungen ausgewertet. Falls Daten nicht erhoben werden konnten oder nicht in den Patientenakten verfügbar waren, wird dies im weiteren Verlauf der Auswertung an entsprechender Stelle erwähnt.

2.2. Patienten

Die vorliegende retrospektive Analyse umfasst 665 Patienten mit gesichertem HPT, welche im Zeitraum vom 01.01.1995 bis 31.12.2005 in der Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums in Halle/Saale auf Grund ihrer NSD-Erkrankung operiert wurden. Patienten, bei denen die NSD-Vergrößerung einen intraoperativen Zufallsbefund, z.B. bei Schilddrüsenoperationen, darstellte, wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen. Ebenso wurden Autotransplantationen von NSD-Gewebe nicht mit berücksichtigt. Jeder durchgeführte Eingriff wurde als eigenständiger Fall in die Datenbank aufgenommen, mit der Folge, dass Patienten, welche auf Grund eines Rezidivs oder einer Parathormonpersistenz mehrfach operiert wurden, auch mehrfach in der Datenbank geführt werden. Bei einem Zweit- oder Dritteingriff wurde jedoch nur die Lokalisationsdiagnostik, welche vor der entsprechenden Operation durchgeführt wurde, als präoperative Lokalisationsdiagnostik gewertet. Insgesamt sind die Daten von 665 Operationen für diese Bedingungen in die Datenbank übertragen worden. Die Patienten stammen aus dem gesamten Bundesgebiet und in Einzelfällen auch aus dem Ausland. Von den 665 Operationen erfolgten 518 Eingriffe bei pHPT-Patienten, 114 wegen eines sHPT, 21 bei bestehendem tHPT und 12 auf Grund eines Nebenschilddrüsenkarzinoms. Die Gruppe der pHPT-Patienten besteht aus 381 (74 %) Frauen und 137 (26 %) Männern. Das Durchschnittsalter der pHPT-Patienten betrug 58 Jahre mit einer Standardabweichung von 15 Jahren. Die sHPT-Patienten setzen sich aus 50 (44 %) Frauen und 64 (56 %) Männern zusammen, mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren und einer Standardabweichung von 12 Jahren. Das Durchschnittsalter der 21 tHPT-Patienten, 10 (48 %) weiblich und 11 (52 %) männlich, betrug 45 Jahre mit einer Standardabweichung von 11

Jahren. Die 12 NSD-CA-Patienten, von denen 50 % weiblich waren, hatten im Durchschnitt 48 ± 13 Lebensjahre erreicht.

2.2.1. Erkrankungszuordnung und Untergruppenerstellung

Die Zuordnung der einzelnen Patienten zu pHPT, sHPT, tHPT und Nebenschilddrüsenkarzinom erfolgte durch den jeweiligen diagnosestellenden Arzt und wurde aus den Patientenakten übernommen. Die Einteilung der pHPT-Patienten erfolgt in drei durch Miccoli et al. vorgeschlagene Untergruppen [98]. Gruppe 1 schließt alle pHPT-Patienten ohne begleitende operationspflichtige Schilddrüsenenerkrankungen, ohne MENI/IIa, mit lokalisationsdiagnostischer Eindrüsenenerkrankung und ohne bisherige zervikale Vor-Operation ein ($n = 186$). Die Gruppe 2 umfasst alle pHPT-Patienten mit präoperativ festgestellter operationspflichtiger Schilddrüsenenerkrankung ($n = 245$). In der Gruppe 3 sind alle Patienten mit pHPT-Persistenz oder -Rezidiv oder sonstiger zervikaler Voroperation ($n = 67$) zusammengefasst. Die sHPT-, tHPT- und NSD-CA-Patienten werden nicht in weitere Untergruppen unterteilt.

2.2.2. Anamnese

Die mit dem Datenerfassungsbogen ermittelten anamnestischen Patientendaten, wie Symptome oder Voroperationen, wurden aus den Patientenakten übernommen. Für die vorliegende Arbeit sind die Angaben der präoperativen Symptome und der Voroperationen ausgewertet worden. Die angegebenen Symptome wurden in die Kategorien vegetative Symptome (Müdigkeit, Schwäche, Unruhe), Juckreiz, Nephrolithiasis, gastrointestinales Ulkus und ossäre Symptome (Knochenschmerzen) eingeteilt. Auch Symptome, die zum OP-Zeitpunkt nicht mehr bestanden, wurden gewertet, wenn sie zur Diagnosestellung geführt haben.

2.3. Methoden

2.3.1. Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Die präoperativ durchgeführte Lokalisationsdiagnostik wurde mit Hilfe des Datenerfassungsbogens in die einzelnen Untersuchungsmethoden, Ultraschall (US), MIBI-Szintigrafie (MIBI), Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), venöser Stufenkatheter (SK) und in sechs verschiedene Lokalisationen, rechts oben (ro), links oben (lo), rechts unten (ru), links unten (lu), mediastinal (med) und andere (and) aufgeschlüsselt. Die in den Patientenakten dokumentierten Untersuchungsbefunde wurden entsprechend in diese Maske übertragen. Bei mehrfach durchgeführten Untersuchungen mit der gleichen Methode, was fast ausschließlich bei Sonografiebefunden der Fall war, wurde der Befund der präoperativ von den Chirurgen der Universitätsklinik in Halle/Saale durchgeführten Untersuchung in die Datenbank übernommen.

2.3.2. Operationsverfahren

An der chirurgischen Universitätsklinik in Halle/Saale wurde die erste minimal-invasive Nebenschilddrüsenentfernung am 18.12.1997 durchgeführt. Neben der konventionellen Parathyreoidektomie (konv. PTX), wurden die minimal-invasive-videoassistierte Parathyreoidektomie (MIVAP), modifiziert nach Miccoli [99], die minimal-invasive Parathyreoidektomie in Intubationsnarkose (MIP) sowie die minimal-invasive Parathyreoidektomie in Lokalanästhesie (MIPLA) durchgeführt. Minimal-invasive Eingriffe, bei denen im Verlauf eine offene Nebenschilddrüsendarstellung notwendig wurde, sind als Konversionen (Konv.) in die Datenbank aufgenommen. Patienten mit bekanntem Nebenschilddrüsenkarzinom wurden bis auf einen Fall, bei dem eine solitäre Lymphknotenmetastase mittels MIP entfernt wurde, mit der konventionellen Operationsmethode, die ggf. auf die zervikalen Lymphknotenkompartimente und angrenzende Organe, Gefäße und Muskeln ausgedehnt wurde, operiert. Patienten mit sekundärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus wurden ausschließlich konventionell, mit der Darstellung aller Nebenschilddrüsen, operiert. Die Methode der Wahl war hier die subtotale Parathyreoidektomie, bei der ein Nebenschilddrüsenrest clipmarkiert belassen wurde. Weiterhin wurde für den sHPT und den tHPT auch die Methode der totalen Parathyreoidektomie mit synchroner oder metachroner Autotransplantation von Nebenschilddrüsen-Gewebe in Muskeltaschen des Halses oder des Unterarms angewandt.

2.3.3. Histologische Befunde

Sämtliche, bei den Operationen entnommenen nebenschilddrüsenverdächtigen Strukturen wurden durch das Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg histologisch aufgearbeitet. Die endgültigen histologischen Befunde, die in normales Nebenschilddrüsen-Gewebe, Nebenschilddrüsenadenom, Nebenschilddrüsenhyperplasie, Nebenschilddrüsenkarzinom und kein nachweisbares Nebenschilddrüsen-Gewebe eingeteilt wurden, wurden zur Auswertung verwendet. Eventuell vorhandene Größenangaben konnten aufgrund der mehrheitlich nichtmetrischen Beschreibung der Nebenschilddrüsen schlecht reproduziert werden und gingen nicht in die statistische Auswertung ein.

2.3.4. Intraoperative Befunde

Die Angaben über die Lage der vergrößerten Nebenschilddrüsenkörperchen, Anzahl der resezierten Nebenschilddrüsen, OP-Dauer und Begleiteingriffe an Schilddrüse oder Lymphknoten wurden aus den Operationsberichten übernommen und in den Datenerfassungsbogen übertragen. Weiterhin wurden der Operateur, Angaben zur intraoperativen Parathormonbestimmung und zum Neuromonitoring des N. recurrens, Angaben über Autotransplantationen von NSD-Gewebe und intraoperativ aufgetretene Komplikationen dokumentiert.

2.3.5. Auswertung und Statistik

Die vorliegenden Daten wurden mit Hilfe der Datenverarbeitungsprogramme Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ausgewertet. Gleichfalls wurden mit dieser Software Diagramme, Tabellen und Abbildungen erstellt und mit Microsoft Word 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) weiterverarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte über Kreuztabellen, wobei die präoperativen lokalisationsdiagnostischen Angaben mit den intraoperativen Lokalisationen und den histologischen Ergebnissen verglichen wurden. Es wurde davon ausgegangen, dass die chirurgische intraoperative Lokalisationsangabe der erkrankten Nebenschilddrüsen und die histologische Klassifizierung durch die Pathologen richtig und fehlerfrei sind. Als richtig positiv wurde die quadrantengenaue Übereinstimmung von präoperativer Lokalisationsdiagnostik und intraoperativer Lage bei pathologischem Histologiebefund definiert. Als falsch positiv wurde der histologische Nachweis von normalem Nebenschilddrüsengewebe oder die intraoperative Darstellung einer nicht vergrößerten oder keiner Nebenschilddrüse, bei präoperativem, lokalisationsdiagnostischem Nachweis einer vergrößerten Nebenschilddrüse im entsprechenden Quadranten, definiert. Als richtig negativ wurde die Darstellung einer nicht vergrößerten Nebenschilddrüse, eine histologisch unauffällige, sog. normale Nebenschilddrüse oder die intraoperative Nichtdarstellung der Nebenschilddrüse bei adäquatem Abfall des intraoperativ bestimmten $qPTH$ und präoperativ negativer Lokalisationsdiagnostik für den entsprechenden Quadranten definiert. Nebenschilddrüsen, die intraoperativ zwar vergrößert erschienen aber histologisch als normales Nebenschilddrüsengewebe diagnostiziert wurden, galten auch statistisch als normale Nebenschilddrüsen. Ein falsch negatives Ergebnis war definitionsgemäß das intraoperative Auffinden vergrößerter Nebenschilddrüsen oder der histologische Nachweis pathologischer Nebenschilddrüsen, bei präoperativ negativem Ergebnis der Lokalisationsdiagnostik für den entsprechenden Quadranten.

Durch Auswertung der entsprechenden Befunde konnten Spezifität, Sensitivität, positiver Vorhersagewert, negativer Vorhersagewert sowie die positive und negative Likelihood Ratio berechnet werden. Die Sensitivität berechnet sich aus dem Quotienten der als richtig positiv erkannten Erkrankten und den insgesamt tatsächlich Erkrankten. Sie sagt aus, welche der erkrankten Nebenschilddrüsen auch richtig als solche erkannt wurden. Die Spezifität ist der Quotient aus den richtig negativ erkannten und der Summe der richtig negativ und falsch positiv erkannten NSD. Sie sagt für die entsprechende Untersuchungsmethode aus, wie wahrscheinlich es ist, keine falsch positiven Ergebnisse zu erhalten. Der positive Vorhersagewert gibt den Anteil der richtig positiven Ergebnisse an den gesamten positiven Ergebnissen an und berechnet sich aus dem Quotienten der als richtig positiv dargestellten NSD und der Summe der richtig und falsch positiven NSD. Der negative Vorhersagewert gibt analog darüber Auskunft, wie sicher ein negatives Untersuchungsergebnis eine normale NSD identifiziert und ist als Quotient

aus den richtig negativ erkannten und der Summe der richtigen und falschen negativ diagnostizierten Nebenschilddrüsen definiert. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio) gibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten wieder, dass bei einer erkrankten Person ein positives oder negatives Testergebnis beobachtet wird, im Vergleich zur entsprechenden Wahrscheinlichkeit bei einer gesunden Person. Das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis (LR+) ist definiert als Quotient aus der Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses bei erkrankten Personen und der Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses bei gesunden Personen. Es wird berechnet aus dem Quotienten von Sensitivität und 1-Spezifität. Das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis (LR-) ist definiert als Quotient aus Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei erkrankten Personen und der Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei gesunden Personen. Es wird berechnet aus dem Quotienten von 1-Sensitivität und der Spezifität. Tabelle 2 zeigt die Interpretation der Ergebnisse der Wahrscheinlichkeitsverhältnisse. Der Vergleich einzelner Patientengruppen erfolgte zum einen durch den Chi-Quadrat-Test mit einem Konfidenzintervall von 95 %. Dieser Test beinhaltet eine Prüfung der Abhängigkeit qualitativer Merkmale. Er untersucht die Güte der Anpassung von beobachteten und erwarteten Häufigkeiten in der betreffenden Kategorie. Hierbei können geordnete oder nicht geordnete numerische kategoriale Variablen in Beziehung gesetzt werden. Dementsprechend werden sich zwei unabhängige Gruppen, jede charakterisiert durch ein kategoriales (hier zweistufiges) Merkmal, gegenübergestellt. Die Daten werden als zufällige Stichprobe betrachtet. Die Prüfgröße χ^2 genügt einer Chi-Quadrat-Verteilung mit einem Freiheitsgrad. Zum anderen wird der T-Test für unabhängige Variablen, ebenfalls mit einem Konfidenzintervall von 95 % verwendet. Hier werden die Mittelwerte von zwei Fallgruppen miteinander verglichen. Dieses Verfahren nimmt an, dass die Mittelwerte zweier Stichproben unterschiedlich sind. Somit kann festgestellt werden, ob es wahrscheinlich ist, dass zwei unabhängige Stichproben aus Grundgesamtheiten mit gleichen Mittelwerten stammen. Patientengruppen, bei denen eine zu geringe Fallzahl keine statistische Auswertung zulässt, werden deskriptiv dargestellt.

Tabelle 2: Interpretation der positiven und negativen Wahrscheinlichkeitsverhältnisse

Wahrscheinlichkeitsverhältnisse	Interpretation
LR+ > 10 bzw. LR- < 0,1	überzeugende diagnostische Evidenz
LR+ 5 – 10 bzw. LR- 0,1 – 0,2	hohe diagnostische Evidenz
LR+ 2 – 5 bzw. LR- 0,2 – 0,5	schwache diagnostische Evidenz
LR+ 1 – 2 bzw. LR- 0,5 – 1	kaum relevante diagnostische Evidenz

LR+ = positive Likelihood Ratio

LR- = negative Likelihood Ratio

3. Ergebnisse

3.1. Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

3.1.1. Präoperative epidemiologische Daten

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2005 518 Patienten, davon 137 Männer (26 %) und 381 Frauen (74 %), mit der Diagnose primärer Hyperparathyreoidismus operiert. Das Durchschnittsalter betrug insgesamt 58 Jahre, für die Männer 55 Jahre und für die Frauen 59 Jahre. Zum Operationszeitpunkt war der jüngste Patient 14 Jahre alt, der älteste Patient hatte das 88. Lebensjahr vollendet. Eine grafische Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung gibt Abbildung 6. Sie zeigt ein Altersmaximum für das Auftreten des pHPT zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Patienten dieser Altersgruppe machen 37 % der pHPT-Patienten aus. Weiterhin besteht ein deutlich höherer Frauenanteil von 52 bis 90 % ausser in der Gruppe der 20 bis 25-jährigen. Hier lag der Frauenanteil nur bei 45 %. Die Entwicklung des Durchschnittsalters der pHPT-Patienten ist in Abbildung 7 dargestellt. Es können Schwankungen des Durchschnittsalters von fast 20 Jahren (Vergleich 1997 und 1999) für verschiedene Operationsjahrgänge festgestellt werden. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich jedoch eher eine Zunahme des Durchschnittsalters ohne geschlechtsspezifische Unterschiede.

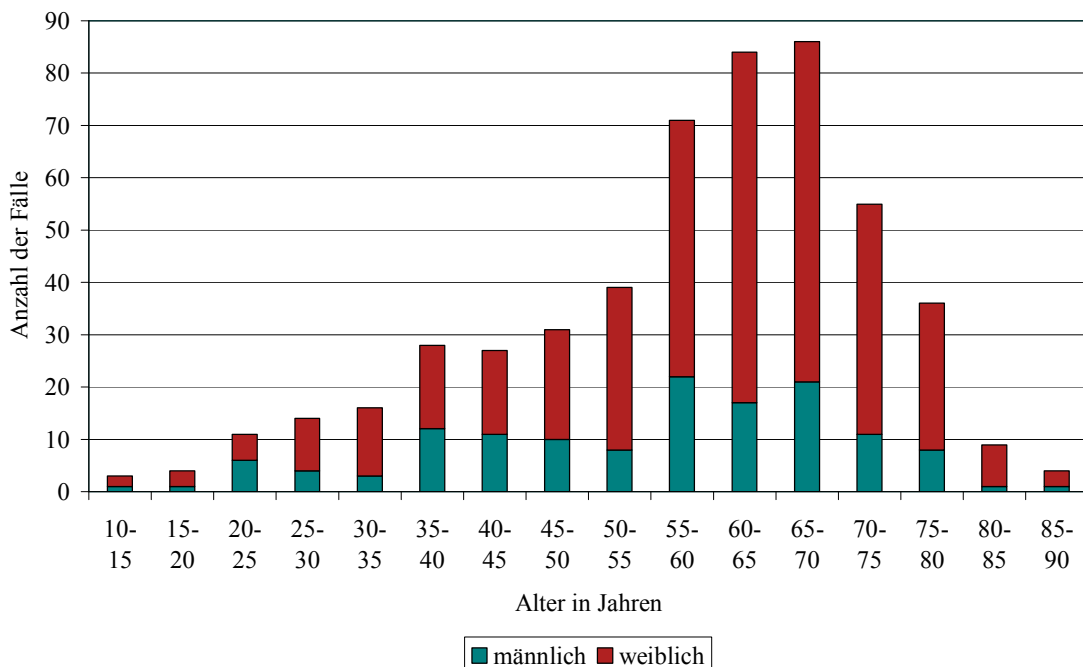


Abbildung 6: Alters- und Geschlechtsverteilung aller pHPT-Patienten (n = 518)

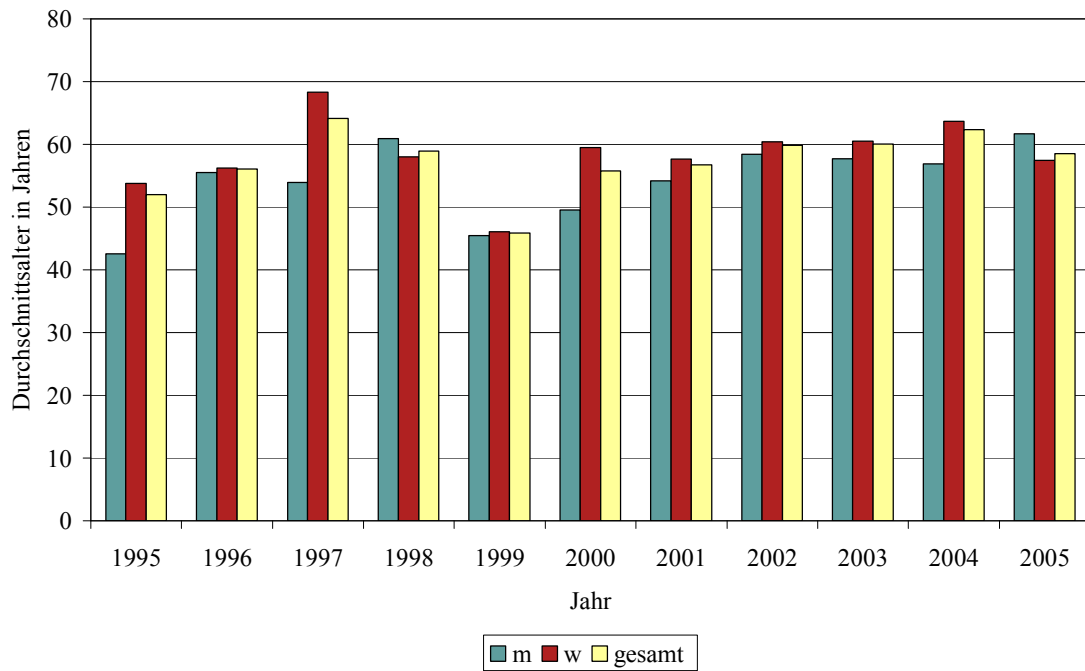


Abbildung 7: Entwicklung des Durchschnittsalters der pHPT-Patienten im Verlauf

Von 516 Patienten konnte ein präoperativer Kalziumwert aus den Patientenakten ermittelt werden. Für 2 Patienten wurde eine Hyperkalziämie beschrieben, doch lag kein metrischer Kalziumwert vor. Die Normwerte für das Gesamtkalzium des Zentrallabors der Universitätsklinik Halle/Saale betragen im Untersuchungszeitraum 2,25 bis 2,75 mmol/l. Die präoperativen Kalziumwerte der pHPT-Patienten lagen zwischen 2,13 und 4,70 mmol/l mit einem Mittelwert \pm Standardabweichung von $2,89 \pm 0,3$ mmol/l. Bei den Männern war der durchschnittliche präoperative Kalziumwert \pm Standardabweichung mit $2,93 \pm 0,3$ mmol/l signifikant höher als der der Frauen mit $2,87 \pm 0,3$ mmol/l ($p = 0,04$). Präoperative PTH-Werte konnten von 510 Patienten ermittelt werden, wobei der höchste Wert die technische Grenze der Bestimmungsmethode von 2500 pg/ml erreichte und der niedrigste Wert 51 pg/ml, bei einer Kalziumkonzentration von 2,89 mmol/l, betrug. Der Normbereich für die Bestimmung des intakten Parathormons des Zentrallabors der Universitätsklinik in Halle/Saale lag für den Untersuchungszeitraum zwischen 12 und 72 pg/ml. Der durchschnittliche präoperative Parathormonwert \pm Standardabweichung betrug 303 ± 324 pg/ml, der Median lag bei 204 pg/ml. Die durchschnittliche PTH-Konzentration war mit 310 ± 349 pg/ml bei den Frauen nicht signifikant höher ($p = 0,19$) als bei den Männern mit 286 ± 241 pg/ml. Eine präoperativ normwertige, hochnormale Kalziumkonzentration wurde bei 158 Patienten bestimmt. Hochnormale Parathormonkonzentrationen wiesen 12 Patienten auf. In 8 Fällen konnte den Akten trotz gesichertem pHPT kein präoperativer Parathormonwert entnommen werden. Bei 3 Patienten lagen die Kalzium- und Parathormonkonzentrationen zum Operationszeitpunkt im oberen Normbereich. Die Abbildung 8 zeigt die Entwicklung der präoperativen

Jahresdurchschnittswerte für Kalzium und Parathormon bei allen pHPT-Patienten. Nach einer deutlichen Verminderung der Parathormonkonzentrationen im Jahr 1996 verglichen zum Vorjahr und zu den Folgejahren ist ersichtlich, dass die präoperativen Kalzium- und Parathormonkonzentrationen im Verlauf des Untersuchungszeitraums abnehmen.

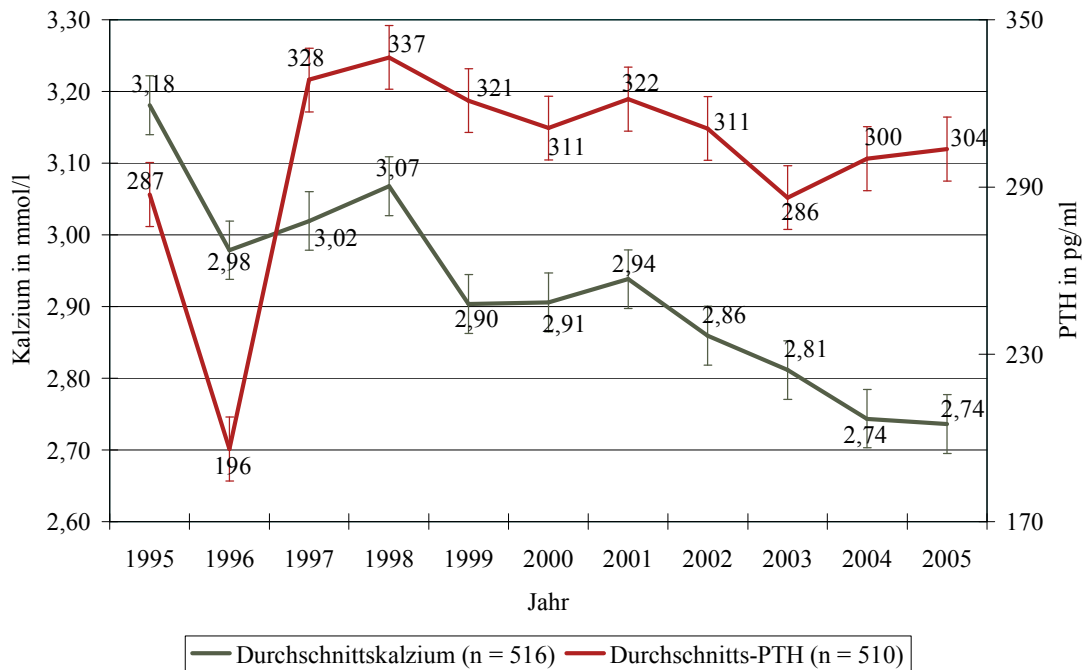


Abbildung 8: Entwicklung der durchschnittlichen Kalzium- und Parathormonkonzentration mit Standardfehler aller pHPT-Patienten (n = 518) im Beobachtungszeitraum

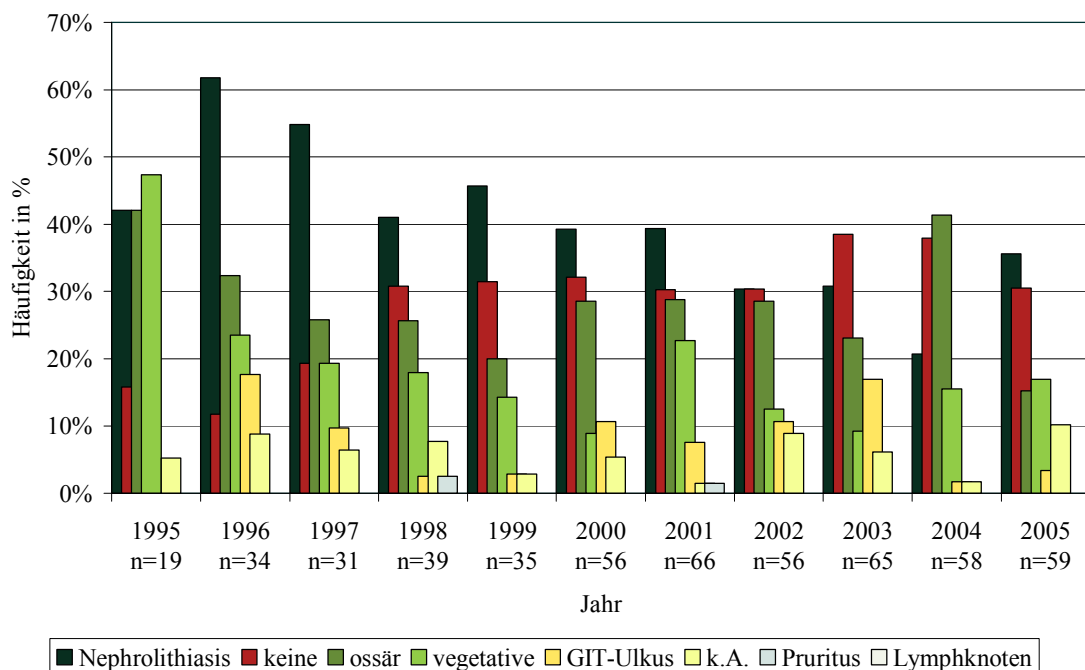


Abbildung 9: Symptommhäufigkeit der pHPT-Patienten (n = 518) im Beobachtungszeitraum

Die mit dem Datenerfassungsbogen dokumentierten präoperativen Symptome, zu denen Nephrolithiasis, Pruritus, gastrointestinale Ulzera, Lymphknotenvergrößerungen, ossäre und vegetative Symptome gehören, sind in Abbildung 9 dargestellt. Tendenziell sind mit Ausnahme der ossären Symptome, eine Abnahme der klinischen Symptome (Nephrolithiasis von ca. 60 % auf ca. 30 %, vegetative Symptome von ca. 30 % auf ca. 18 %) sowie eine Zunahme der Angabe keiner Krankheitssymptome von 16 % auf 31 % im Beobachtungszeitraum ersichtlich. Wie schon in den Ausführungen zur Methodik erläutert, wurden die pHPT-Patienten zur differenzierten Auswertung in die Untergruppen 1,2 und 3 unterteilt. In diesen Untergruppen sind hinsichtlich der präoperativen epidemiologischen Daten die folgenden Ergebnisse ermittelt worden. Die Anzahl der Patienten ohne Schilddrüsenerkrankung, ohne Verdacht auf Mehrdrüsenerkrankung und ohne zervikale Voroperation (Gruppe 1) betrug 186, davon waren 64 (34 %) Männer und 122 (66 %) Frauen. Die Gruppe 2, Patienten mit zusätzlicher Schilddrüsenerkrankung, schließt 245 Fälle ein. Der Anteil der Männer war mit 45 Patienten (18 %) deutlich kleiner und der der Frauen mit 200 Patienten (82 %) deutlich größer als in der Gruppe 1. Die Gruppe 3, Patienten mit zervikaler Voroperation, schließt 67 Fälle ein, 18 Männer und 49 Frauen. Das Durchschnittsalter \pm Standardabweichung in Gruppe 1 betrug 53 ± 17 Jahre, das der Gruppe 2 62 ± 12 Jahre und das in Gruppe 3 58 ± 13 Jahre. Die Kalzium- und Parathormonkonzentrationen \pm Standardabweichungen betragen für Gruppe 1 durchschnittlich $2,94 \pm 0,3$ mmol/l und 319 ± 329 pg/ml, für die Gruppe 2 $2,87 \pm 0,3$ mmol/l sowie 297 ± 330 pg/ml und für die Gruppe 3 $2,82 \pm 0,28$ mmol/l und 307 ± 330 pg/ml. Signifikante Unterschiede bestehen für die Kalziumkonzentrationen zwischen Gruppe 1 und 2 ($p = 0,01$) und Gruppe 1 und 3 ($p = 0,001$). Für die Parathormonkonzentrationen der Untergruppen konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

3.1.2. Lokalisationsdiagnostik

Vor den insgesamt 518 Eingriffen wurden 1159 lokalisationsdiagnostische Untersuchungen durchgeführt. Das entspricht 2,2 Untersuchungen pro Patient. Die Abbildung 10 zeigt die Verteilung der einzelnen pro Jahr durchgeführten Untersuchungen und Eingriffe. Bei 505 Operationen (98 %) konnte der Krankenakte der Befund einer präoperativen Nebenschilddrüsenultraschalluntersuchung entnommen werden. Mit absteigender Häufigkeit folgen die MIBI-Szintigrafie, welche vor 386 Operationen (74 %) durchgeführt wurde, die Magnetresonanztomografie, die in 124 Fällen (24 %) erfolgte, die Computertomografie mit einer Anzahl von 76 (15 %) und die venöse Stufenkatheteruntersuchung bei 69 Patienten (13 %).

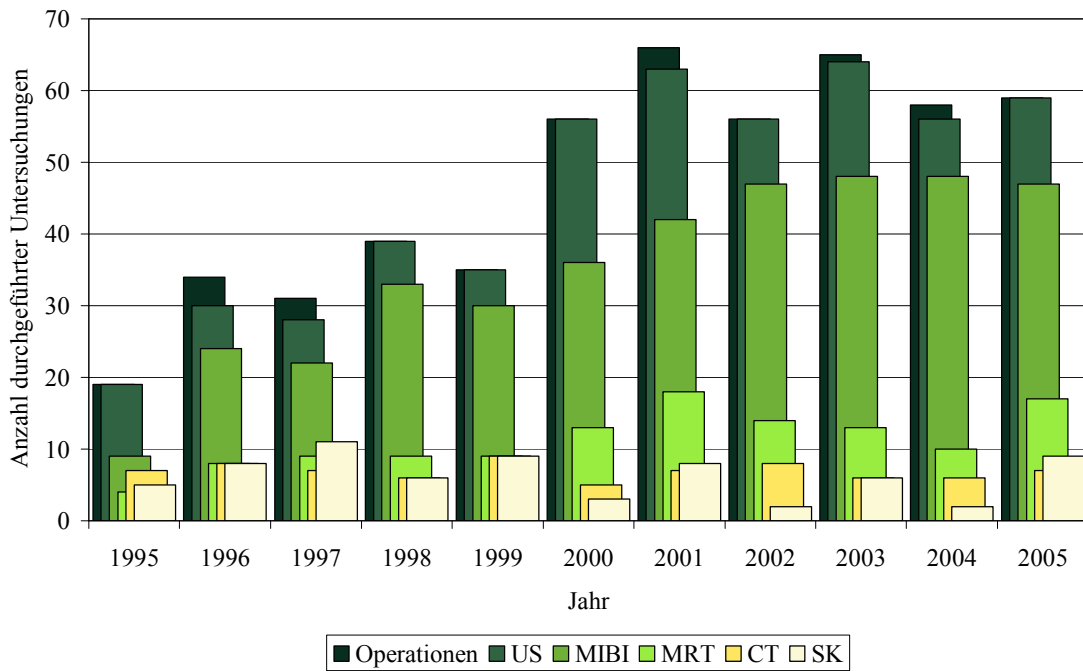


Abbildung 10: pHPT - Operations- und Untersuchungshäufigkeit im Untersuchungszeitraum

In den Untergruppen betrug die Untersuchungshäufigkeit in der Gruppe 1 2,2, in der Gruppe 2 2,1 und in Gruppe 3 3,0 Untersuchungen pro Patient. Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Untersuchungen in den Untergruppen. Auffällig ist der Anstieg der Stufenkatheteruntersuchungen von 5 % auf 52 % bei den Patienten der Gruppe 3 gegenüber Patienten der Gruppe 1.

Tabelle 3: durchgeführte Lokalisationsdiagnostik bei Patienten der Gruppen 1, 2 und 3

Gruppen	US	MIBI	CT	MRT	SK
1 (n = 186)	99 %	75 %	15 %	24 %	5 %
2 (n = 245)	99 %	72 %	13 %	17 %	9 %
3 (n = 67)	85 %	82 %	25 %	52 %	52 %

Der Einsatz und Erfolg minimal-invasiver Operationsverfahren ist vom präoperativen lokalisationsdiagnostischen Auffinden der NSD abhängig. Wie schon erläutert, sind richtig positive Untersuchungsergebnisse diejenigen, bei denen die präoperative Lokalisationsdiagnostik exakt mit dem histologischen Endbefund übereinstimmt. Bei der Kombination zweier Untersuchungsmethoden müssen beide Ergebnisse den Quadranten des pathologisch veränderten NSD-Gewebes vorhersagen. Dies führt zu einem Sensitivitätsverlust und zu einer Steigerung der Spezifität. Für das diagnostische Auffinden der richtigen Seite genügt die Übereinstimmung der Seitenangabe der jeweiligen Lokalisationsdiagnostik mit dem histologisch-pathologischen Befund. Bei Kombination zweier Untersuchungsmethoden genügt das gleichzeitige Auffinden der korrekten Seite. Eine Differenzierung in kranial und kaudal

erfolgt nicht. Die richtig positiven, falsch positiven, falsch negativen und richtig negativen Ergebnisse wurden über Kreuztabellen ausgewertet, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert berechnet und die Ergebnisse mit dem Chi-Quadrat-Test (Konfidenzintervall 95 %) auf signifikante Unterschiede zwischen der Sonografie und den anderen lokalisationsdiagnostischen Methoden geprüft. Die Quadranten-genauen Ergebnisse sind für alle 518 pHPT-Patienten in Tabelle 4 dargestellt. Die einzelnen diagnostischen Methoden werden jeweils mit der Sonografie verglichen und signifikante Unterschiede im Vergleich zur Sonografie fett hervorgehoben. Auffallend ist eine sehr geringe Sensitivität aller Untersuchungsmethoden, insbesondere für die kranialen NSD. Für den rechten kranialen Quadranten erreicht die chirurgisch durchgeführte Sonografie eine Sensitivität von 35 %. Das bedeutet, dass 35 % der pathologischen Nebenschilddrüsen in diesem Quadranten mit Hilfe der Sonografie präoperativ identifiziert werden konnten. Dies ist signifikant besser verglichen mit den Ergebnissen der MIBI-Szintigrafie (Sensitivität 23 %, $p = 0,036$), der MRT (Sensitivität 19 %, $p = 0,018$) und der Kombination von MIBI-Szintigrafie und Sonografie (Sensitivität 16 %, $p = 0,001$). Die Computertomografie (Sensitivität 36 %) und die Stufenkatheteruntersuchung (Sensitivität 33 %) erreichen im rechten oberen Quadranten Ergebnisse, welche sich nicht signifikant von denen der Sonografie unterscheiden. Vergleicht man im linken oberen Quadranten die Sonografie (Sensitivität 51 %) mit den anderen Untersuchungsverfahren ergeben sich signifikante Unterschiede zur MIBI-Szintigrafie (Sensitivität 37 %, $p = 0,029$), CT (Sensitivität 19 %, $p = 0,002$), MRT (Sensitivität 21 %, $p < 0,001$) und für die Kombination von Sonografie und Szintigrafie (Sensitivität 30 %, $p = 0,002$). Kein signifikanter Unterschied besteht zur Stufenkatheterdiagnostik (Sensitivität 38 %). Die Sensitivität der Sonografie im rechten kaudalen Quadranten beträgt 61 %. Signifikante Unterschiede bestehen hier zur CT (Sensitivität 38 %, $p = 0,029$) und zur Kombination von Sonografie und Szintigrafie (Sensitivität 47 %, $p = 0,039$). Die Unterschiede zur MIBI-Szintigrafie (Sensitivität 57 %), MRT (Sensitivität 57 %) und zur Stufenkatheterdiagnostik (Sensitivität 42 %) sind im Vergleich mit der Sonografie im rechten unteren Quadranten nicht signifikant. Im linken unteren Quadranten fällt der signifikante Unterschied der Stufenkatheterdiagnostik (Sensitivität 85 %) zur chirurgisch durchgeführten Sonografie (Sensitivität 66 %, $p = 0,038$) auf. Weitere signifikante Unterschiede bestehen für den Vergleich von Sonografie mit der CT (Sensitivität 26 %, $p < 0,001$) und der MRT (Sensitivität 24 %, $p < 0,001$).

Die Spezifität der chirurgisch durchgeführten Sonografie liegt zwischen 87% und 96% und ist geringer als die der anderen Untersuchungsverfahren. Es bestehen signifikante Unterschiede vor allem für den Vergleich mit der Kombination von Sonografie und Szintigrafie. Weiterhin fällt für alle Untersuchungsmethoden eine geringere Spezifität für die kaudalen NSD auf.

Die Ergebnisse des positiven Vorhersagewertes ergeben für die MRT- und die SK-Untersuchung 100 % für den rechten oberen Quadranten. Hier traten bei 124 MRT- bzw. 69 SK-Untersuchungen keine falsch positiven Untersuchungsergebnisse auf. Weitere signifikante Unterschiede im Vergleich der Sonografie hinsichtlich des positiven Vorhersagewertes mit den anderen Verfahren bestehen zur Stufenkatheterdiagnostik im rechten unteren Quadranten (US 64 %, SK 31 %, $p = 0,003$) und zur MRT-Diagnostik im linken unteren Quadranten (US 69 %, MRT 43 %, $p < 0,001$). Hervorzuheben sind außerdem die besseren Ergebnisse des positiven Vorhersagewertes für die Darstellung der kranialen Nebenschilddrüsen.

Der negative Vorhersagewert liegt für die Sonografie zwischen 81 % und 86 %. Signifikante Unterschiede bestehen für den rechten oberen und linken unteren Quadranten. Rechts kranial beträgt der negative Vorhersagewert für die Sonografie 81 %, der der Computertomografie 87 %, $p = 0,024$ und der der Magnetresonanztomografie 75 %, $p = 0,04$. Links kaudal erreicht die Sonografie einen negativen Vorhersagewert von 86 %. Signifikante Unterschiede bestehen zur Computertomografie (npv 69 %, $p < 0,001$), zur Magnetresonanztomografie (npv 72 %, $p = 0,001$) und zur Stufenkatheteruntersuchung (npv 93 %, $p = 0,013$).

Betrachtet man die Gesamtergebnisse für alle 518 pHPT-Patienten (Tabelle 4), ist die Sensitivität der chirurgisch durchgeführten Sonografie mit 53 % allen anderen Methoden außer der Stufenkatheteruntersuchung (Sensitivität 50 %, $p = 0,523$) signifikant überlegen. Die Spezifität erhöht sich durch die Kombination von Sonografie und Szintigrafie signifikant im Vergleich zur alleinigen Ultraschalluntersuchung von 94 % auf 97 % ($p = 0,001$). Der positive Vorhersagewert verbessert sich durch die Kombination beider Methoden nicht signifikant von 70 % auf 76 % ($p = 0,112$). Für den negativen Vorhersagewert verringert sich das Ergebnis signifikant von 87 % auf 85 % ($p = 0,01$), vergleicht man die Ergebnisse der Sonografie mit der Kombination von Sonografie und Szintigrafie.

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die Darstellung der Ergebnisse für die positive und negative Likelihood Ratio für alle pHPT-Patienten bezogen auf die einzelnen Lokalisationen. Die positive Likelihood Ratio war für die MRT- und SK-Untersuchung der rechten kranialen NSD auf Grund von fehlenden falsch positiven Ergebnissen nicht zu berechnen. Sie zeigt für die dargestellten Lokalisationsverfahren der kranialen NSD eine hohe bis sehr hohe diagnostische Evidenz. Die kaudalen NSD können nur noch von der Sonografie und der Kombination der Sonografie mit der Szintigrafie mit hoher diagnostischer Evidenz lokalisiert werden. Die Ergebnisse der negativen Likelihood Ratio ergeben mit Ausnahme der Sonografie, Szintigrafie und der Stufenkatheterdiagnostik für die linke kaudale NSD keine Ergebnisse von diagnostisch relevanter Evidenz.

Tabelle 4: Lokalisationsbezogene Untersuchungsergebnisse für alle pHPT-Patienten

Ergebnisse der Diagnostik für alle Patienten mit pHPT (n = 518)				
	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
US ro	35 %	95 %	70 %	81 %
MIBI ro	23 %	96 %	70 %	78 %
CT ro	36 %	98 %	83 %	87 %
MRT ro	19 %	100 %	100 %	75 %
SK ro	33 %	100 %	100 %	77 %
US+MIBI ro	16 %	98 %	73 %	77 %
US lo	51 %	96 %	83 %	84 %
MIBI lo	37 %	98 %	87 %	80 %
CT lo	19 %	97 %	60 %	82 %
MRT lo	21 %	98 %	75 %	81 %
SK lo	38 %	98 %	86 %	84 %
US+MIBI lo	30 %	99 %	94 %	79 %
US ru	61 %	87 %	64 %	86 %
MIBI ru	57 %	83 %	53 %	85 %
CT ru	38 %	92 %	55 %	85 %
MRT ru	57 %	87 %	50 %	90 %
SK ru	42 %	81 %	31 %	87 %
US+MIBI ru	47 %	91 %	65 %	83 %
US lu	66 %	88 %	69 %	86 %
MIBI lu	65 %	90 %	71 %	87 %
CT lu	26 %	92 %	64 %	69 %
MRT lu	24 %	86 %	43 %	72 %
SK lu	85 %	82 %	65 %	93 %
US+MIBI lu	58 %	94 %	79 %	85 %
US gesamt	53 %	94 %	70 %	87 %
MIBI gesamt	46 %	95 %	66 %	88 %
CT gesamt	29 %	96 %	62 %	87 %
MRT gesamt	28 %	95 %	55 %	85 %
SK gesamt	50 %	92 %	59 %	89 %
US+MIBI gesamt	38 %	97 %	76 %	85 %

ro = rechts oben lo = links oben ru = rechts unten lu = links unten

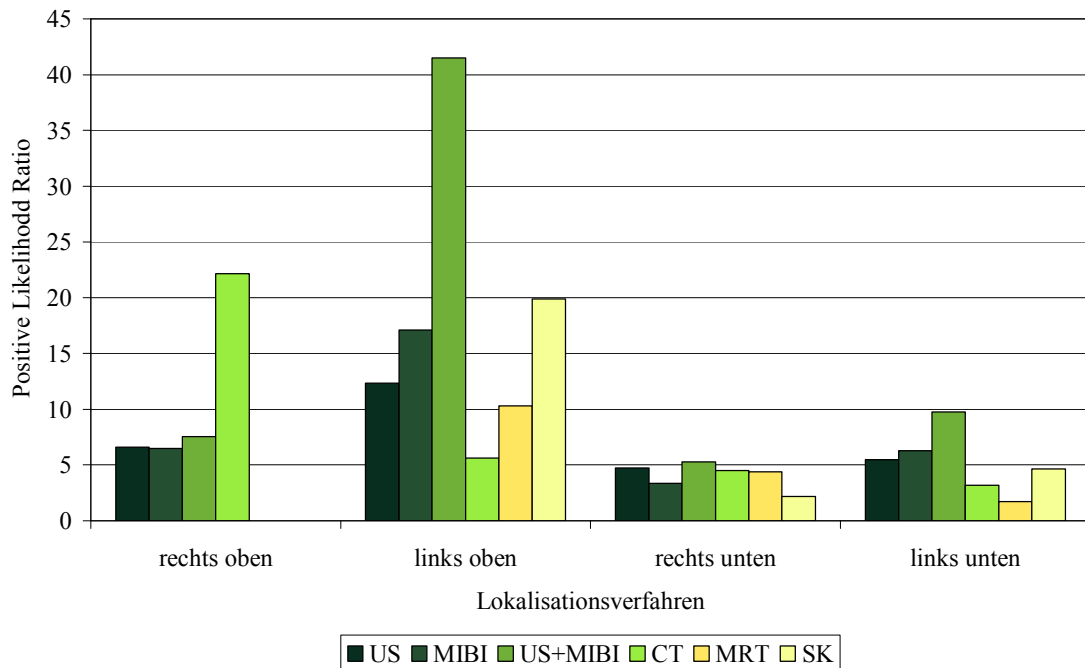


Abbildung 11: Positive Likelihood Ratio der einzelnen Lokalisationen aller pHPT-Patienten

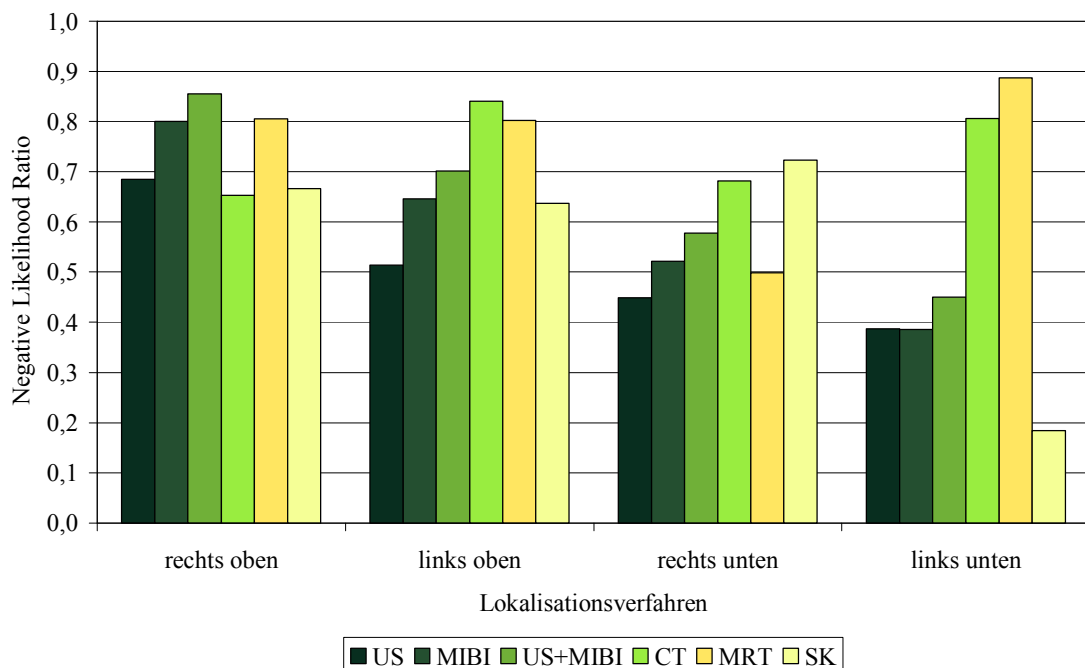


Abbildung 12: Negative Likelihood Ratio der einzelnen Lokalisationen aller pHPT-Patienten

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Diagnostik nur für das Auffinden der richtigen Seite. Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Sonografie sind wiederum fett hervorgehoben. Insgesamt tritt eine deutliche Verbesserung für die Ergebnisse der Sensitivität und des positiven Vorhersagewertes ein, betrachtet man nur das Auffinden der richtigen Seite ohne exakte Lokalisation. Die Sensitivität der Sonografie für die rechte Seite beträgt 66 %, für die linke

Seite 70 %. Signifikante Unterschiede der Sonografie bestehen für die rechte und linke Seite zur Computertomografie (Sensitivität rechts 48 % ($p = 0,030$), links 30 % ($p < 0,001$)), zur Magnetresonanztomografie (Sensitivität rechts 47 % ($p = 0,004$), links 35 % ($p < 0,001$)) und zur Kombination von Sonografie und Szintigrafie (Sensitivität rechts 49 % ($p < 0,001$), links 55 % ($p = 0,001$)). Die Kombination von Sonografie und Szintigrafie zeigt für den positiven Vorhersagewert die günstigsten Ergebnisse. Hier besteht jedoch nur für die linke Seite ein signifikanter Unterschied zur Sonografie. Die negativen Vorhersagewerte verschlechtern sich für das Auffinden der richtigen Seite, da durch die Zusammenfassung der jeweiligen kranialen und kaudalen NSD die Zahl der richtig negativ diagnostizierten NSD abnimmt.

Tabelle 5: Lateralisation der Lokalisationsdiagnostik für alle pHPT-Patienten

Ergebnisse der Diagnostik für alle Patienten mit pHPT (n = 518)				
	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
US rechts	66 %	89 %	85 %	73 %
MIBI rechts	60 %	88 %	83 %	70 %
CT rechts	48 %	96 %	88 %	75 %
MRT rechts	47 %	91 %	81 %	68 %
SK rechts	63 %	92 %	86 %	77 %
US+MIBI rechts	49 %	94 %	88 %	66 %
US links	70 %	86 %	85 %	72 %
MIBI links	64 %	93 %	90 %	71 %
CT links	30 %	92 %	80 %	54 %
MRT links	35 %	92 %	81 %	59 %
SK links	80 %	88 %	88 %	81 %
US+MIBI links	55 %	95 %	92 %	67 %

In den Abbildungen 13 bis 16 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik für Sonografie, Szintigrafie und der Kombination beider Untersuchungsmethoden für alle pHPT Patienten in Abhängigkeit von der Höhe des präoperativen Parathormonwertes. Weiterhin werden die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik aller Patienten und der Patienten mit Eindrüsenerkrankung (EDE) verglichen. Es konnten den einzelnen Parathormonkonzentrationsbereichen mindestens 33 Fälle ($PTH \leq 100$ pg/ml) und maximal 114 Fälle ($PTH > 100 \leq 150$ pg/ml) zugeordnet werden. Betrachtet man die Ergebnisse für die Gruppe aller pHPT-Patienten, ist ein Anstieg der Sensitivität, der Spezifität und des positiven Vorhersagewertes bis zu einer Parathormonkonzentration von 300 pg/ml zu beobachten. Der negative Vorhersagewert ändert sich bis zu einer PTH-Konzentration von 300 pg/ml nicht. Zwischen Parathormonkonzentrationen von 300 pg/ml und 600 pg/ml fallen Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert stark ab, steigen dann bei PTH-Konzentrationen oberhalb von 600 pg/ml wieder deutlich an. Die Gruppe der Patienten mit

Eindrüsenerkrankungen erzielt im Vergleich zu allen pHPT-Patienten eine Verbesserung der Sensitivität um 5 % bis 15 % bei sonst ähnlichem Kurvenverlauf. Für den positiven Vorhersagewert können bessere Ergebnisse im Bereich niedriger Parathormonkonzentrationen in der Gruppe der Eindrüsenerkrankungen, im hohen Konzentrationsbereich nahezu keine Ergebnisunterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden. Die Ergebnisunterschiede für den negativen Vorhersagewert liegen im Konzentrationsbereich unter 200 pg/ml bei 1 % bis 5 %, zwischen 400 bis 600 pg/ml werden bis zu 12 % bessere Ergebnisse für die Patienten mit Eindrüsenerkrankungen bestimmt. Die Spezifität erreicht in beiden Gruppen mit Ausnahme der Sonografie, die im Konzentrationbereich von 100 bis 150 pg/ml um 10 % (von 81 % auf 91 %) bessere Ergebnisse für die Eindrüsenerkrankungen erzielt, gleiche Ergebnisse.

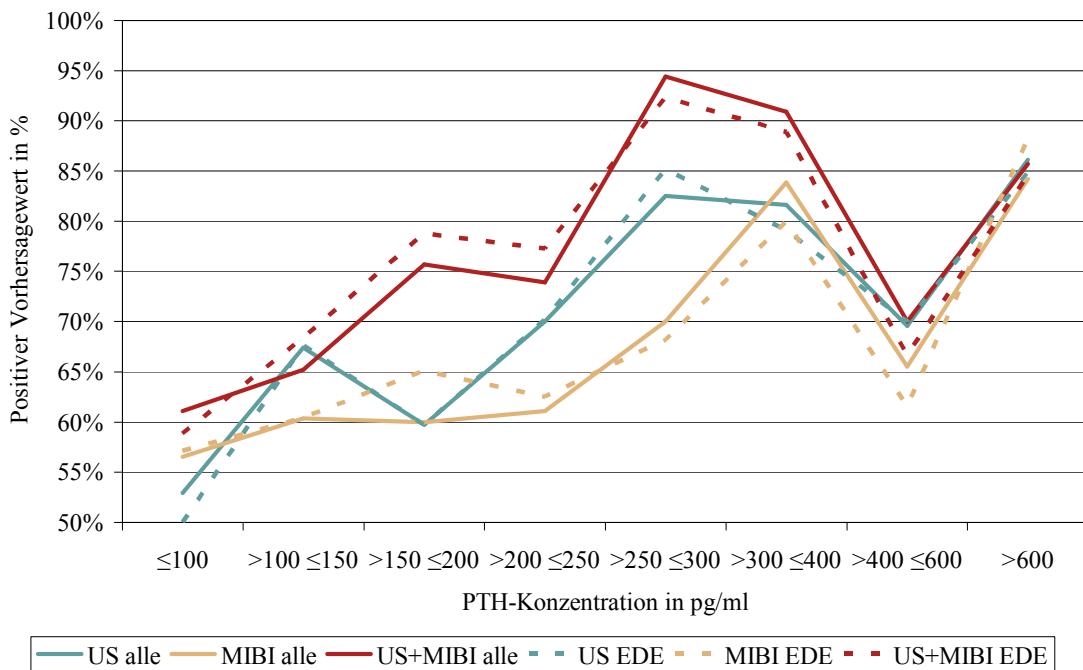


Abbildung 13: Vergleich des positiven Vorhersagewertes aller PTH-Patienten mit den Patienten mit Eindrüsenerkerankung bei steigender PTH-Konzentration

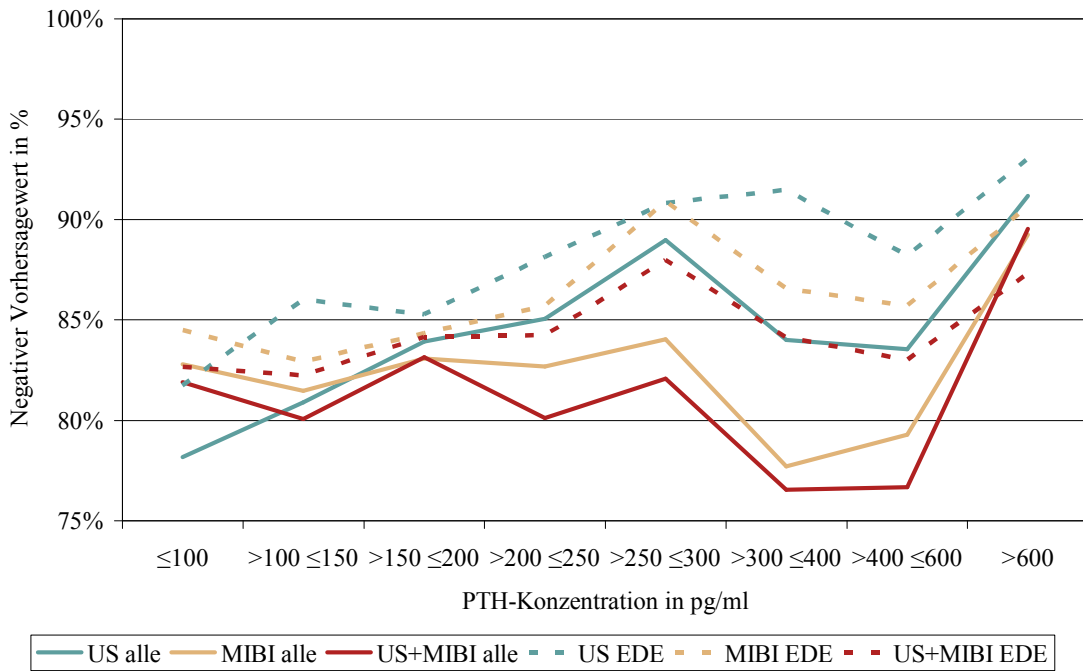


Abbildung 14: Vergleich des negativen Vorhersagewertes aller pHPT-Patienten mit den Patienten mit Eindrüsenerkrankung bei steigender PTH-Konzentration

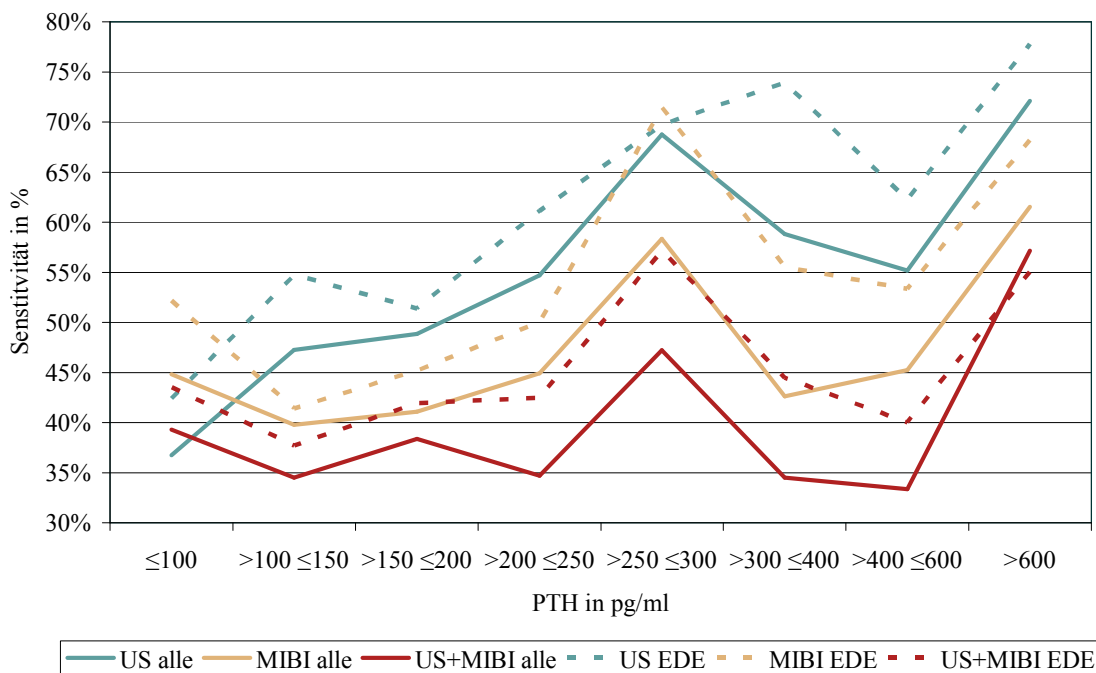


Abbildung 15: Vergleich der Sensitivität aller pHPT-Patienten mit den Patienten mit Eindrüsenerkrankung bei steigender Parathormonkonzentration

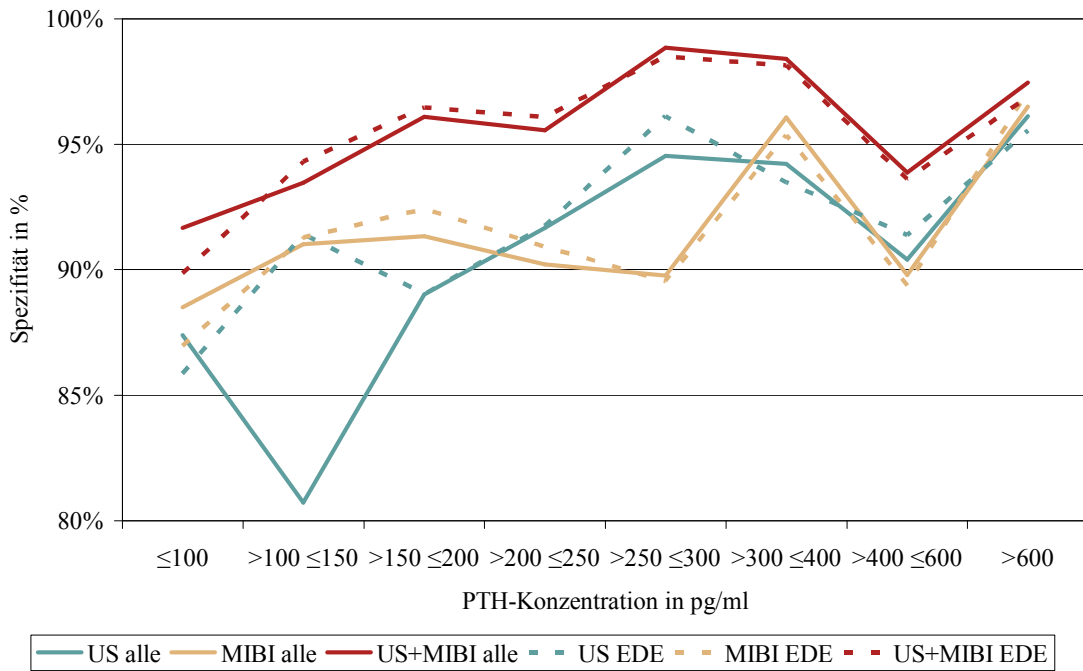


Abbildung 16: Vergleich der Spezifität aller pHPT-Patienten mit den Patienten mit Eindrüsenerkrankung bei steigender Parathormonkonzentration

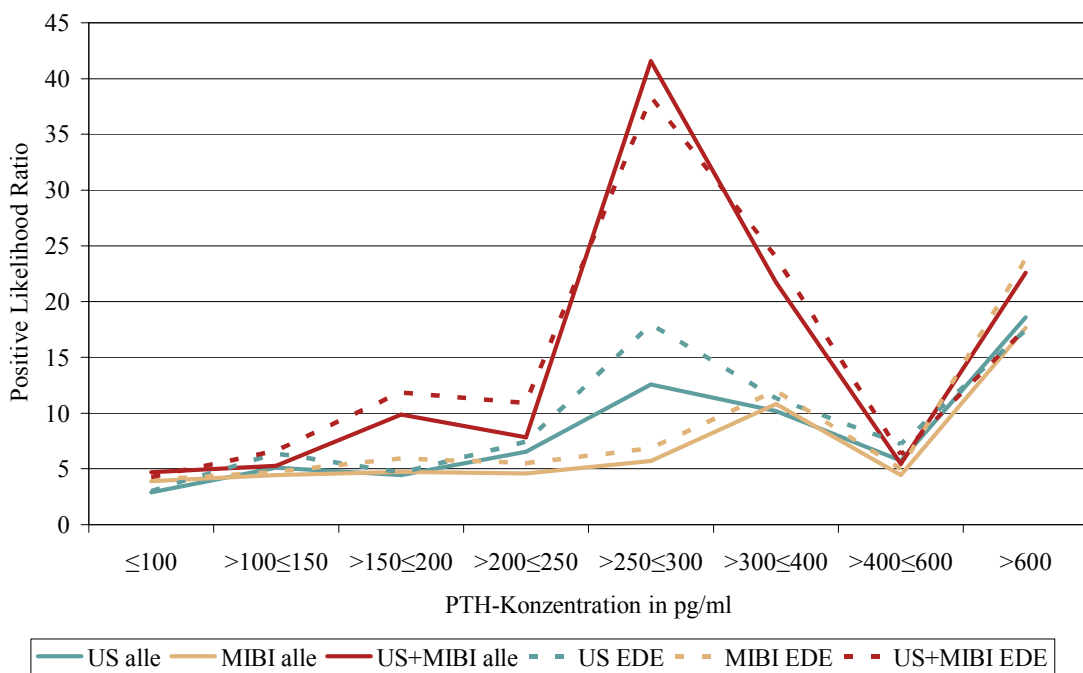


Abbildung 17: Positive Likelihood-Ratio bei steigendem PTH für alle pHPT-Patienten

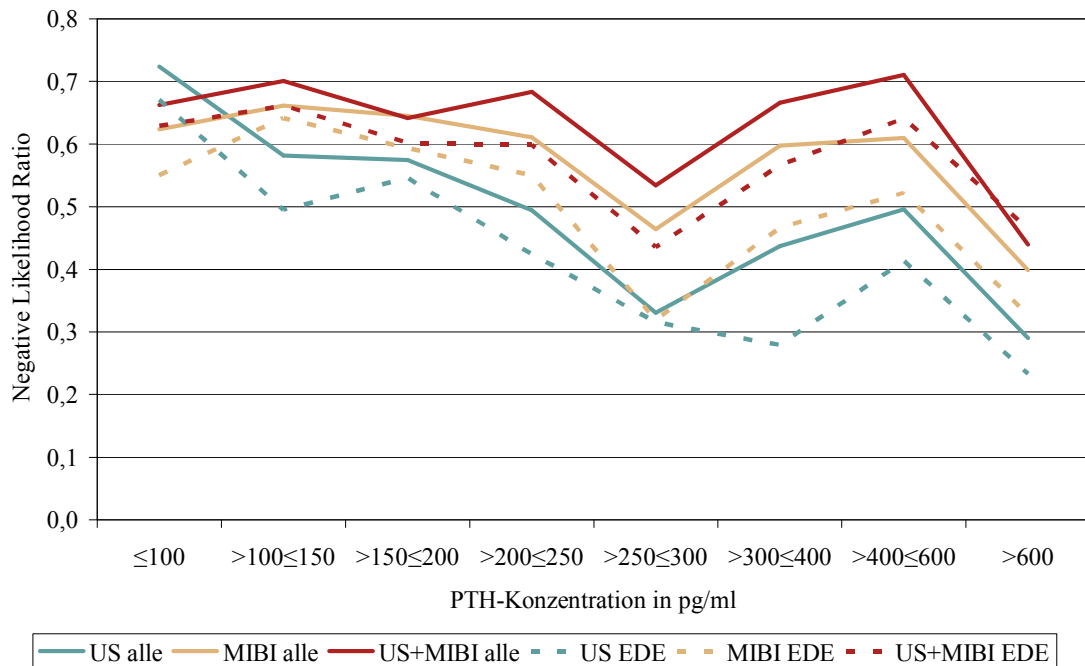


Abbildung 18: Negative Likelihood-Ratio bei steigendem PTH für alle pHPT-Patienten

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die Ergebnisse der positiven und negativen Likelihood Ratio bei steigenden Parathormonkonzentrationen für alle pHPT-Patienten. Hinsichtlich der positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit (LR+) konnte für die Kombination von Sonografie und Szintigrafie die höchste diagnostische Evidenz (LR+ 42) für eine PTH-Konzentration von 250 bis 300 pg/ml ermittelt werden. Die LR+ für die alleinige Sonografie zeigt ein Maximum von 13 (alle pHPT-Patienten) bzw. 18 (Eindrüsenerkrankungen) bei PTH-Konzentrationen zwischen 250 und 300 pg/ml und ein weiteres Maximum für PTH-Konzentrationen > 600 pg/ml. Die LR+ für die Szintigrafie erreicht Maxima bei PTH-Konzentrationen zwischen 300 und 400 pg/ml und > 600 pg/ml. Die übrigen Werte der positiven Likelihood Ratio liegen für die Kombination von Sonografie und Szintigrafie zwischen 5 und 10, für beide Diagnostik-Verfahren einzeln betrachtet bei 5. Die negative Vorhersagewahrscheinlichkeit (LR-) erreicht für die Sonografie ab PTH-Konzentrationen > 250 pg/ml Werte < 0,5. Die LR- für die Szintigrafie aller Patienten und von der Kombination von Sonografie und Szintigrafie für die Patienten mit Eindrüsenerkrankung erreicht nur für den Konzentrationsbereich zwischen 250 und 300 pg/ml und bei PTH-Konzentrationen > 600 pg/ml Werte < 0,5.

Nachfolgend wird die Fragestellung, ob eine begleitende Schilddrüsenerkrankung oder eine zervikale Voroperation einen Einfluss auf die Lokalisationsdiagnostik hat, untersucht. Die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik für Patienten mit Vor-OP (Gruppe 3) oder Schilddrüsenerkrankung (Gruppe 2) im Vergleich zu Patienten mit Primär-OP ohne Schilddrüsenerkrankungen (Gruppe 1) sind in Tabelle 6 dargestellt, die Häufigkeit der angewandten Untersuchungsverfahren in Tabelle 3. Die Gruppe mit begleitender,

operationspflichtiger Schilddrüsenerkrankung zählt 245 Patienten. Der Gruppe mit zervikalen Voroperationen konnten 67 Patienten zugeordnet werden, davon bestand bei 60 ein pHPT-Rezidiv oder eine pHPT-Persistenz. Auf Grund der geringen Fallzahl in Gruppe 3, wurde auf die statistische Auswertung der einzelnen Quadranten verzichtet. Die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik sind für das Auffinden der richtigen Seite sowie für die gesamte Lokalisationsdiagnostik in Tabelle 6 dargestellt. Wie bisher werden signifikante Unterschiede innerhalb einer Gruppe im Vergleich zur Sonografie fett hervorgehoben. Innerhalb der Gruppe 1 erzielt die Sonografie hinsichtlich Sensitivität, ppv und npv die besten Ergebnisse. Signifikante Sensitivitätsunterschiede bestehen zwischen Sonografie (Sens = 66 %) und Szintigrafie (Sens = 52 %, $p = 0,008$), Sonografie und CT (Sens = 35 %, $p < 0,001$), Sonografie und MRT (Sens = 28 %, $p < 0,001$) und Sonografie verglichen mit US+MIBI (Sens = 45 %, $p < 0,001$). Signifikante Unterschiede beim positiven Vorhersagewert erzielt die Sonografie (ppv = 75 %) gegenüber der MRT (ppv = 52 %, $p = 0,01$) und dem SK (ppv = 45 %, $p = 0,025$). Für den negativen Vorhersagewert bestehen signifikante Unterschiede zwischen US (npv = 92 %) und CT (npv = 89 %, $p = 0,011$), US und MRT (npv = 86 %, $p < 0,001$) und zwischen US und US+MIBI (npv = 88%, $p = 0,004$). Innerhalb der Gruppe 2 erzielt die Sonografie nur hinsichtlich Sensitivität die besten Ergebnisse. Hier bestehen signifikante Unterschiede zur CT (US = 47 %, CT = 20 %, $p < 0,001$), zur MRT (US = 47 %, MRT = 22 %, $p < 0,001$) und zur Kombination von Sonografie und Szintigrafie (US = 47 %, US+MIBI = 34%, $p = 0,002$). Innerhalb der Gruppe 3 können für die Sensitivität, Spezifität, den positiven und negativen Vorhersagewert keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden. Vergleiche zwischen den Gruppen werden jeweils für die gleiche lokalisationsdiagnostische Methode durchgeführt. Ergebnisse der Sensitivität, Spezifität, des positiven und negativen Vorhersagewertes der Gruppen 2 und 3 werden mit denen der Gruppe 1 verglichen und signifikante Unterschiede mit einem Sternchen (*) markiert. Hinsichtlich der Sensitivität erzielt die Sonografie in der Gruppe 1 (US = 66 %) signifikant bessere Ergebnisse als in Gruppe 2 (US = 47 %, $p < 0,001$) und Gruppe 3 (US = 44 %, $p < 0,001$). Alle anderen Untersuchungsverfahren weisen für die Sensitivität keine signifikanten Unterschiede auf. Es fällt jedoch auf, dass die Stufenkatheteruntersuchungen der Gruppen 2 und 3 sowie die MRT- und CT-Untersuchungen der Gruppe 3 bessere Sensitivitätsergebnisse erzielen als die der Gruppe 1. Spezifitätsunterschiede bestehen für die Sonografie in Gruppe 1 (US = 94 %) und Gruppe 3 (US = 97 %, $p = 0,007$) und für die Kombination von Sonografie und Szintigrafie ebenfalls zwischen der Gruppe 1 (US+MIBI = 96 %) und der Gruppe 3 (US+MIBI = 98 %, $p = 0,006$). Für den positiven Vorhersagewert lassen sich zwischen den 3 Gruppen, auch für die Prädiktion der richtigen Seite, keine signifikanten lokalisationsdiagnostischen Unterschiede nachweisen. Auffallend sind hier jedoch die Ergebnisse der Gruppe 3, die bei allen Untersuchungsverfahren höhere Werte erzielen als die der Gruppe 1. Der negative Vorhersagewert zeigt signifikante

Unterschiede zwischen der Sonografie der Gruppe 1 (US = 92 %) und der Gruppe 3 (US = 88 %, p = 0,002), zwischen der Szintigrafie der Gruppe 1 (MIBI = 91 %) und der Gruppe 2 (MIBI = 87 %, p = 0,02) sowie zwischen der Kombination von Sonografie und Stintigrafie der Gruppe 1 (US+MIBI = 88 %) und der Gruppe 2 (US+MIBI = 83 %, p = 0,019).

Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik für pHPT Untergruppen

Ergebnisse der Diagnostik für alle Patienten mit Primär-OP (Gruppe 1, n = 186), SD-Erkrankung (Gruppe 2, n = 245), zervikale Vor-OP (Gruppe 3, n = 67)												
	Sensitivität in %			Spezifität in %			ppv in %			npv in %		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
US	66	47*	44*	94	93	97*	75	67	77	92	85	88*
MIBI	52	42	47	94	96	95	64	71	68	91	87*	89
CT	35	20	44	96	96	97	64	54	70	89	84	90
MRT	28	22	39	94	96	95	52	53	63	86	85	88
SK	44	47	61	90	92	95	44	61	72	90	86	92
US+MIBI	45	34	41	96	97	98*	73	79	86	88	83*	88
US rechts	73	65	40*	92	86	92	90	82	73	77	71	74
MIBI rechts	69	58	42*	87	89	94	82	85	80	76	66	76
CT rechts	67	38	33	93	94	100	89	83	100	78	68	88
MRT rechts	50	31	50	88	88	95	77	80	88	68	44*	74
SK rechts	40	79	60	100	78	96	100	85	86	63	70	86
US+MIBI rechts	57	51	18*	93	94	97	88	90	75	71	64	68
US links	89	60*	56*	90	85	92	90	82	90	89	64*	62*
MIBI links	74	54*	70	94	93	96	93	89	95	79	64*	73
CT links	31	11	75*	93	83	100	80	50	100	59	37	82
MRT links	50	24	44	96	95	89	91	83	78	70	56	65
SK links	100	73	84	71	92	94	67	89	94	100	79	83
US+MIBI links	69	42*	63	96	98	95	94	95	94	76	60*	67

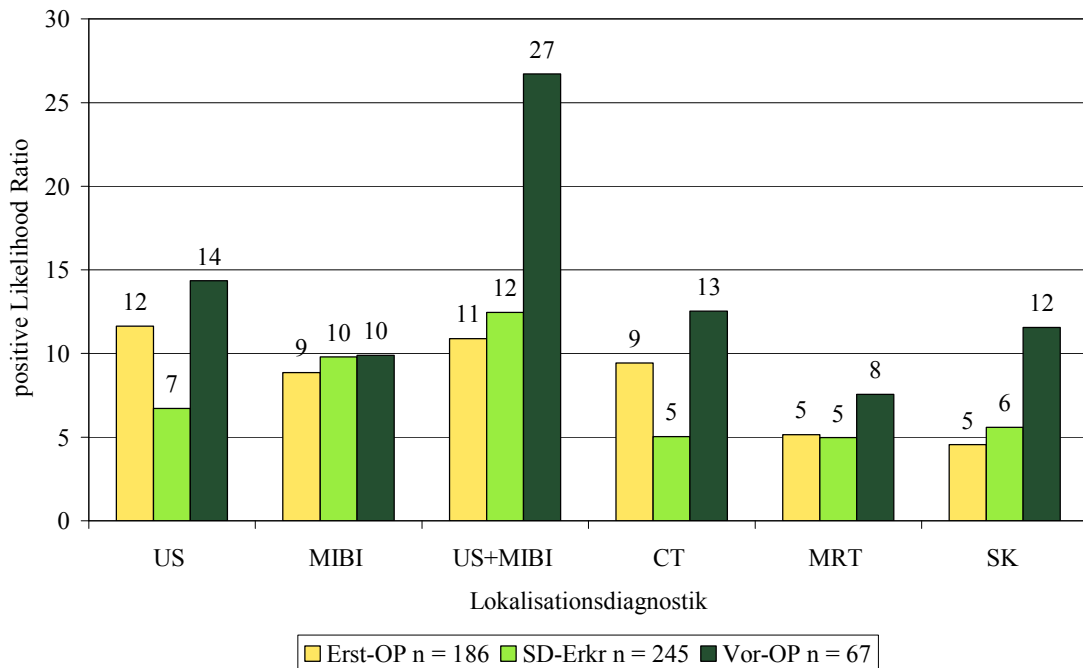


Abbildung 19: Positive Likelihood Ratio bei Erst-OP, SD-Erkrankung und Vor-OP

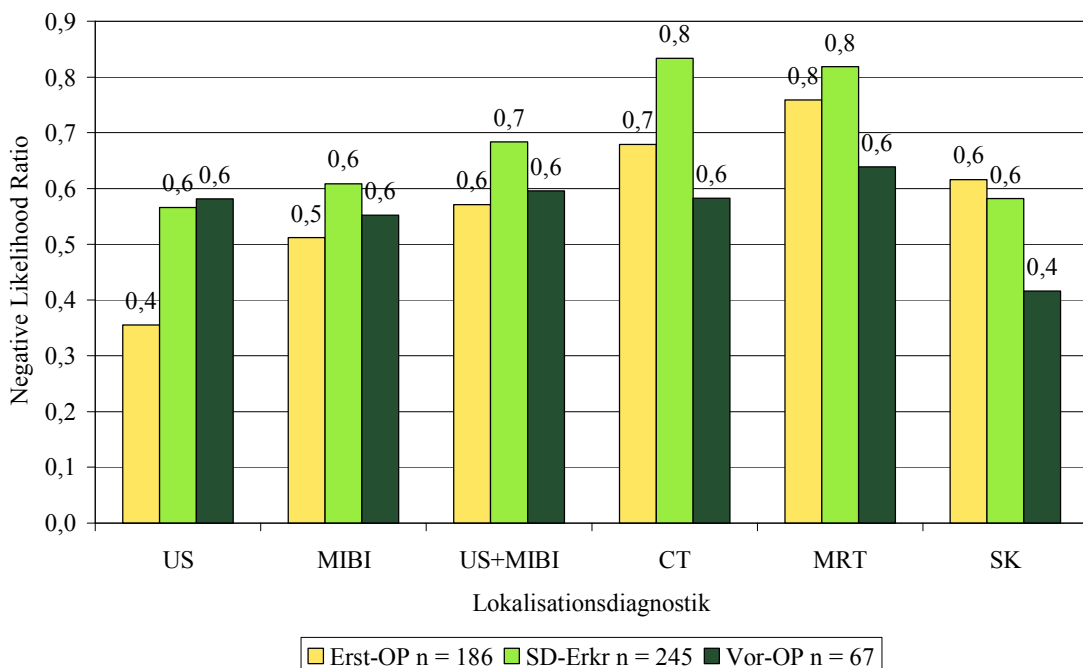


Abbildung 20: Negative Likelihood Ratio bei Erst-OP, Vor-OP und SD-Erkrankung

Die positiven und negativen Likelihood Ratios sind für die Untersuchungsverfahren der Untergruppen ermittelt worden und in Abbildung 19 und 20 dargestellt. Die positive Likelihood Ratio ist bei allen ausgewerteten Lokalisationsverfahren für die Patienten der Gruppe 3 (zervikale Vor-Operation) am größten, erreicht für alle Untersuchungsverfahren mit Ausnahme der MRT-Untersuchung > 10 und zeigt damit eine hohe Evidenz der Ergebnisse. Auffallend ist

außerdem die hohe positive Vorhersagewahrscheinlichkeit für die Kombination von Sonografie und Szintigrafie der Gruppen 2 und 3 im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1. Die negative Vorhersagewahrscheinlichkeit erbringt nur für die Sonografie der Gruppe 1 und für die Stufenkatheteruntersuchung der Gruppe 3 diagnostisch evidente Ergebnisse von $< 0,5$.

Im Folgenden sollen nun die lokalisationsdiagnostischen Ergebnisse für das Auffinden von Mehrdrüsenerkrankungen untersucht werden. Patienten mit Mehrdrüsenerkrankungen waren bisher der Gruppe 3 zugeordnet und werden hier noch einmal separat analysiert. Präoperativ bestand in 56 Fällen (11 %) der Verdacht auf eine Mehrdrüsenerkrankung. Davon war bei 12 Patienten eine MEN I oder MEN IIa Erkrankung molekularbiologisch bestätigt worden. 3 Patienten wurden auf Grund ihrer Anamnese als familiärer Hyperparathyreoidismus eingestuft. Andere Gründe für den Verdacht einer bestehenden Mehrdrüsenerkrankung waren die negative Lokalisationsdiagnostik oder die Darstellung mehrerer vergrößerter Epithelkörperchen in der Lokalisationsdiagnostik. Verglichen mit dem histologischen Befund bestätigte sich bei 27 (48 %) der 56 Patienten der Mehrdrüsenerkrankungsverdacht. 35 weitere Mehrdrüsenerkrankungen konnten erst intraoperativ durch Darstellung mehrerer makroskopisch vergrößerter NSD oder mangelnden intraoperativen qPTH-Abfall erkannt werden, ohne dass präoperativ der Verdacht einer Mehrdrüsenerkrankung bestand. Davon mussten 11 Patienten auf Grund der fehlenden intraoperativen Identifizierung weiterer vergrößerter Epithelkörperchen und einer postoperativ bestehenden Parathormonpersistenz reoperiert werden. Insgesamt entspricht dies einem positiven Vorhersagewert von 33 %, einer Sensitivität von 44 %, einer Spezifität von 88 % und einem negativen Vorhersagewert von 92 % für das präoperative Auffinden von Mehrdrüsenerkrankungen. Tabelle 7 vergleicht die durchschnittlichen präoperativen Kalzium- und Parathormonkonzentrationen der Patienten mit histologisch bestätigter Mehrdrüsenerkrankung (n = 62) mit denen der Patienten mit Eindrüsenerkrankungen (n = 424). Mittels T-Test wurden nicht signifikant höhere präoperative Parathormonkonzentrationen und signifikant niedrigere Kalziumkonzentrationen für die Patienten mit Mehrdrüsenerkrankung ermittelt.

Tabelle 7: Vergleich der durchschnittlichen PTH- und Ca^{2+} -Konzentration MDE und EDE

		Anzahl n	Mittelwert	Varianz	P
Parathormon	EDE	419	308,57 pg/ml	105572 pg/ml	0,13
	MDE	59	271,96 pg/ml	47017pg/ml	
Kalzium	EDE	424	2,92 mmol/l	0,086 mmol/l	0,01
	MDE	62	2,82 mmol/l	0,099 mmol/l	

EDE = Patienten mit Eindrüsenerkrankung MDE = Patienten mit Mehrdrüsenerkrankung

Abbildung 21 zeigt das prozentuale Auftreten histologisch bestätigter Mehrdrüsenerkrankungen bei allen pHPT-Patienten in Abhängigkeit von der präoperativen Parathormonkonzentration.

25 % der Mehrdrüsenerkrankungen hatten präoperative Parathormonwerte unter 150 pg/ml. Ein zweiter Peak mit 18 % der Mehrdrüsenerkrankungen ließ sich für Parathormonkonzentrationen zwischen 300 pg/ml und 400 pg/ml feststellen.

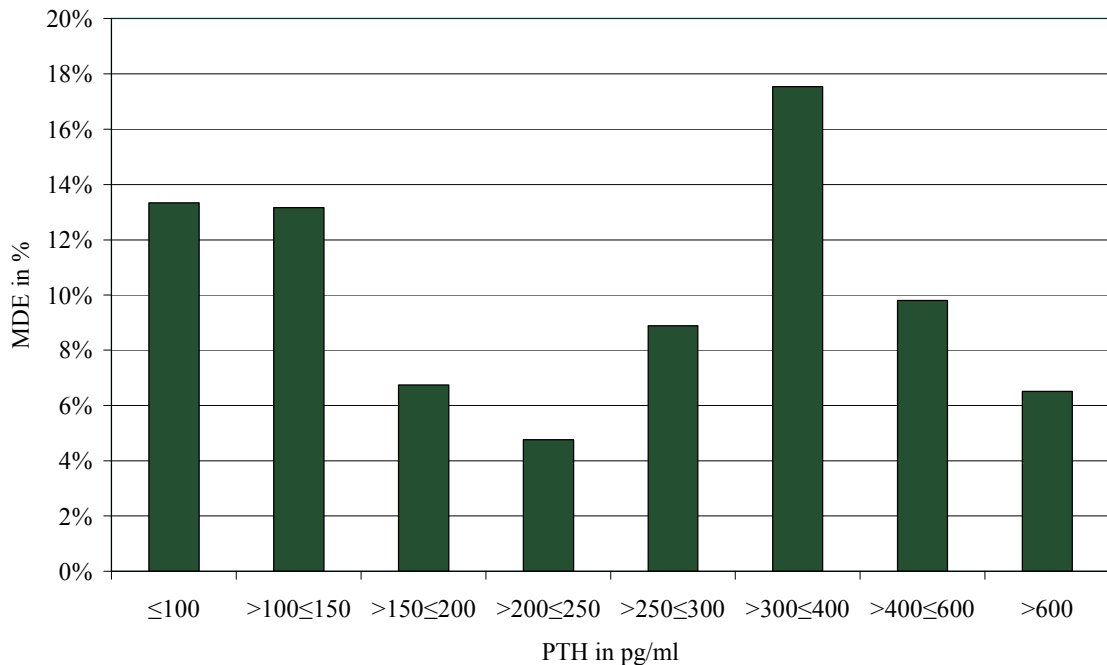


Abbildung 21: Häufigkeit von Mehrdrüsenerkrankungen verschiedener PTH-Konzentrationen

3.1.3. Operationsergebnisse

516 der 518 Operationen wurden elektiv durchgeführt. Zwei Patienten mussten auf Grund von hyperkalzämischen Krisen notfallmäßig operiert werden. 503 Patienten wurden in Intubationsnarkose operiert, 15 Patienten unterzogen sich der Parathyreoidektomie in Lokalanästhesie. 60 Patienten hatten auf Grund von NSD-Erkrankungen vorausgegangene zervikale Eingriffe mit anamnestisch bereits entfernten 67 Nebenschilddrüsen. Intraoperativ wurden durch die Chirurgen 1284 Strukturen makroskopisch als Nebenschilddrüsen identifiziert, von denen 636 makroskopisch unauffällig waren. 612 Nebenschilddrüsen sind intraoperativ nicht exploriert worden und in 168 Fällen erfolgte trotz ausgiebiger Exploration keine Identifikation von NSD-Gewebe. Nach Auswertung der OP-Berichte wurden 722,5 Nebenschilddrüsen reseziert. Histologisch waren jedoch nur 684 Nebenschilddrüsen nachzuweisen. Pathologische Veränderungen im Sinne einer Hyperplasie oder eines Adenoms zeigten 589 NSD. Bei 95 OP-Präparaten konnte histologisch normales Nebenschilddrüsen-gewebe identifiziert werden. Tabelle 8 zeigt die dargestellten, entfernten, pathologischen und normalen NSD im Überblick. Von der rechten kranialen Position wurde insgesamt 136-mal (26 %) pathologisches NSD-Gewebe entfernt, links kranial 146-mal (28 %), rechts kaudal 139-mal (27 %), links kaudal 150-mal (29 %) und mediastinal wurde in 10 Fällen

(2 %) pathologisches NSD-Gewebe reseziert. Andere Lokalisationen pathologischer NSD, wie in der Karotisscheide sowie an der Pharynx- oder Ösophaguswand wurden 8-mal (1,5 %) histologisch bestätigt.

Tabelle 8: Darstellung, Entfernung und Histologie der Nebenschilddrüsen beim pHPT

Lokalisation	Dargestellte NSD	Makroskopisch vergrößerte	Pathologische NSD	Histologisch unauffällige NSD
rechts oben	323	152	136	21
links oben	326	157	146	17
rechts unten	309	158	139	31
links unten	308	163	150	25
mediastinal	8	8	8	0
andere	10	10	10	1
gesamt	1284	648	589	95

Die statistische Auswertung der chirurgischen Ergebnisse der konventionellen Parathyreoidektomie ist in Tabelle 9 dargestellt. Es wurde die makroskopische, intraoperative Bewertung der entsprechenden Nebenschilddrüse mit dem histologischen Ergebnis verglichen. Als richtig positiv ist die Übereinstimmung der intraoperativ, makroskopisch vergrößerten Nebenschilddrüse mit der histologischen Diagnose Nebenschilddrüsenadenom oder -hyperplasie definiert. Falsch positive Ergebnisse sind als histologisch unauffällige Nebenschilddrüsen, Lymphknoten oder anderes Gewebe bei intraoperativ entfernter, makroskopisch vergrößerter NSD definiert. Falsch negative Ergebnisse sind definiert als histologisch pathologischer Befund im Sinne von Nebenschilddrüsenadenom oder -hyperplasie bei intraoperativ, makroskopisch unauffälliger Nebenschilddrüse. Im Fall von nicht resezierten Nebenschilddrüsen wird davon ausgegangen, dass histologisch normales NSD-Gewebe belassen wurde und somit diese Lokalisation als richtig negativ gewertet. Im rechten oberen Quadranten wurden intraoperativ 109 NSD vergrößert dargestellt, davon histologisch jedoch in 19 Fällen normales oder kein NSD-Gewebe nachgewiesen (ppv 83 %). In 26 Fällen konnte trotz Exploration makroskopisch kein NSD-Gewebe nachgewiesen werden, hier wurde erst histologisch ein Adenom bestätigt. 61-mal wurde der rechte obere Quadrant nicht exploriert. Von den makroskopisch unauffälligen NSD wurde ein nach kaudal disloziertes kraniales NSD-Adenom reseziert. In einem Fall konnte durch die intraoperative Schnellschnittuntersuchung, bei makroskopisch unauffälligen NSD eine Mehrdrüsenerkrankung diagnostiziert werden. Damit ergeben sich 3 falsch negative (Sensitivität 97 %) und 245 richtig negative Befunde (Spezifität 93 %, npv 99 %). Im linken oberen Quadranten stehen 118 richtig positiv identifizierten NSD 11 falsch positive Befunde gegenüber (ppv 91 %). In 2 Fällen wurden die pathologischen NSD erst histologisch bestätigt, davon in einem Fall eine Mehrdrüsenerkrankung und in einem Fall ein nach kaudal disloziertes kraniales Epithelkörperchen (Sensitivität 98 %). 237 Fälle gelten als richtig negativ identifiziert (ppv 99 %, Spezifität 96 %). Im rechten unteren Quadranten wurden 88 richtig positive und 20

falsch positive Ergebnisse erzielt (ppv 81%). 3-mal wurde trotz makroskopisch unauffälligem NSD-Gewebe im intraoperativen Schnellschnitt eine Mehrdrüsenerkrankung festgestellt und in 2 Fällen konnte rechts kaudal bei nur histologischem Nachweis pathologischer NSD kein NSD-Gewebe identifiziert werden. Damit ergeben sich 5 falsch negative Befunde (Sensitivität 95 %) und 244 richtig negative Befunde (Spezifität 92 %, npv 98 %). Im linken unteren Quadranten wurden intraoperativ 121 vergrößerte NSD dargestellt, davon 14 mit Nachweis von normalem oder keinem NSD-Gewebe (ppv 88 %). Falsch negative Ergebnisse traten in 6 Fällen auf, 4-mal konnte intraoperativ kein NSD-Gewebe identifiziert werden und 2-mal wurde im intraoperativen Schnellschnitt eine Mehrdrüsenerkrankung festgestellt (Sensitivität 95 %). Die Exploration mediastinaler NSD erzielte in 8 Fällen richtig positive Ergebnisse, falsch positive und falsch negative Befunde traten nicht auf (Sensitivität, Spezifität, ppv, npv je 100%). Andere Lokalisationen der NSD betrafen die intrathyreoidale Lage, die paratracheale oder retroösophageale Lage sowie die Darstellung von mehr als 4 NSD. Hierfür wurde eine Sensitivität und einen ppv von 90 % sowie eine Spezifität und einen npv von 99,7 % erreicht.

Tabelle 9: Intraoperative Ergebnisse der konventionell operierten, makroskopisch vergrößerten NSD verglichen mit der Histologie

Chirurgische Ergebnisse aller konventionellen pHPT-Operationen (n=357)				
	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
Rechts oben	97 %	93 %	83 %	99 %
Links oben	98 %	96 %	91 %	99 %
Rechts unten	95 %	92 %	81 %	98 %
Links unten	95 %	94 %	88 %	97 %
mediastinal	100 %	100 %	100 %	100 %
Andere Lokalisation	90 %	100 %	90 %	100 %
Gesamtergebnisse	96 %	94 %	86 %	98 %

Mit der konventionellen OP-Methode sind 357 der pHPT-Operationen durchgeführt worden. Seit der ersten minimal-invasiven-videoassistierten Parathyreoidektomie (MIVAP) am 18.12.1997 wurden insgesamt 161 Operationen minimal-invasiv begonnen. 128 Operationen wurden als MIVAP, 6 als MIP und 5 als MIPLA beendet. 22-mal musste zur konventionellen Parathyreoidektomie konvertiert werden. Die Gründe hierfür waren: notwendige Begleiteingriffe an Schilddrüse (n = 5) oder Lymphknoten (n = 1), vermutete Malignität (n = 1), kein Nachweis von NSD-Gewebe im Schnellschnitt (n = 2), Mehrdrüsenerkrankung (n = 3), keine Darstellung einer vergrößerten NSD an vermuteter Lokalisation (n = 11). Damit konnten 86 % der minimal-invasiv durchgeführten Operationen erfolgreich beendet werden. Von den 357 primär konventionell operierten Patienten bestand bei 20 Patienten postoperativ eine Parathormonpersistenz. Das entspricht einer Erfolgsquote dieses Operationsverfahrens zum Entlassungszeitpunkt von 94 %. In der Untergruppe 1 wurden insgesamt 54 der 186 Patienten

konventionell operiert, davon bereits 36 (67 %) vor der Einführung minimal-invasiver Techniken im Dezember 1997. Die Konversionsrate lag mit 17 von 132 minimal-invasiv begonnenen Eingriffen bei 13 %. Hauptgründe für die Konversion zur offenen Operation waren mangelnder intraoperativer Parathormonabfall auf Grund von nicht darstellbarem oder makroskopisch unauffälligem NSD-Gewebe, ungenaue Lokalisationsdiagnostik sowie operationspflichtige Begleiterkrankungen der Schilddrüse.

Insgesamt wurden bei 16 Patienten der Gruppe 1 Begleiteingriffe an Lymphknoten und/oder Schilddrüse durchgeführt. Bei 3 Patienten fehlen Angaben zu intraoperativen Begleiteingriffen. Abbildung 24 zeigt eine Zunahme der minimal-invasiven Eingriffe bei Patienten der Gruppe 1 im Beobachtungszeitraum. Weiterhin ist im Zeitverlauf eine Abnahme der Konversionsrate zu verzeichnen. Von den 245 Patienten der Gruppe 2 wurden 221 (90 %) mit der konventionellen Methode der Parathyreoidektomie operiert. Bei 24 Patienten (10 %) wurde die Operation minimal-invasiv begonnen und davon in 20 Fällen (83 %) erfolgreich beendet. Intraoperative Komplikationen in Form von schwer stillbaren Blutungen beschränken sich auf einen Fall. Von den 67 Patienten der Gruppe 3 wurden 65 (97 %) mit der konventionellen Methode der Parathyreoidektomie operiert. Bei 2 Patienten (3 %) wurde die Operation minimal-invasiv video-assistiert (MIVAP) erfolgreich durchgeführt, wobei in einem Fall ein solitäres NSD-Adenom und in dem anderen Fall 3 hyperplastische NSD entfernt wurden. Intraoperative Komplikationen traten nicht auf.

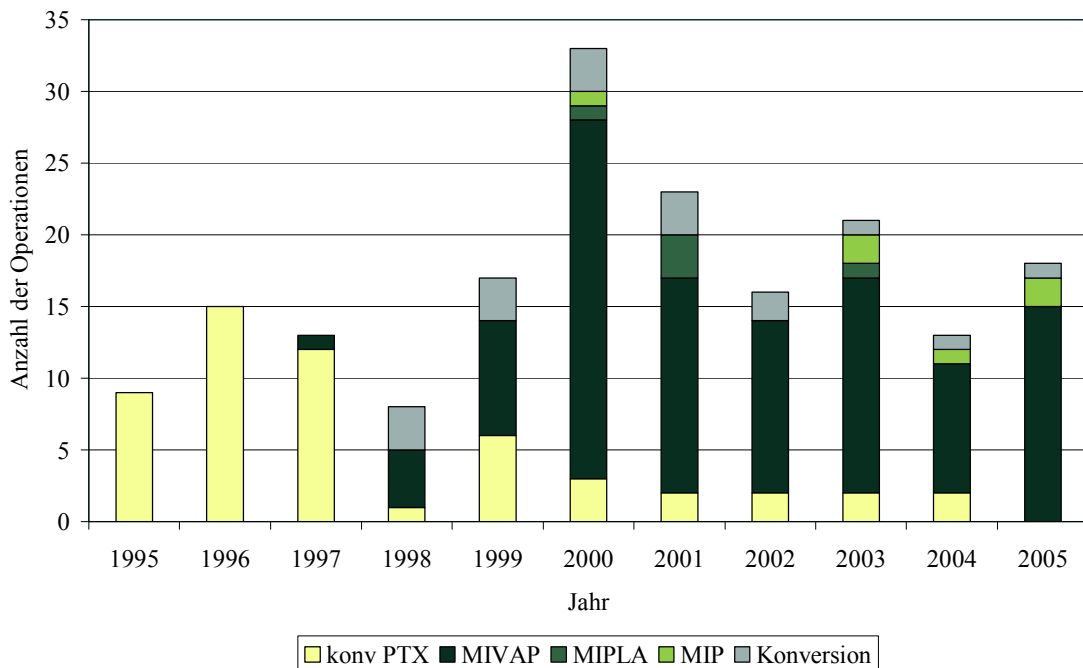


Abbildung 22: Operationsverfahren bei Primäroperationen (Gruppe 1) des pHPT 1995-2005

Intraoperative Parathormonbestimmungen wurden bei 436 der 518 (84 %) der Patienten durchgeführt. Der durchschnittliche intraoperative PTH-Abfall betrug 85 %. Ein PTH-Abfall unter 35 pg/ml trat nach 344 (79 %) Eingriffen ein, wovon 2 Patienten (0,6 %) postoperativ eine PTH-Persistenz entwickelten. Von den 92 verbliebenen Patienten (21 %) mit intraoperativen PTH-Konzentrationen > 35 pg/ml konnten in 13 Fällen (14 %) PTH-Persistenzen ermittelt werden, von denen bei 10 Patienten das intraoperativ bestimmte Parathormon nicht einmal in den Normbereich abfiel. In Gruppe 1 standen von 151 (81 %) Operationen intraoperative PTH-Werte zur Verfügung. PTH-Konzentrationen bis 35 pg/ml wurden für 112 (74 %) Patienten 15 Minuten nach Resektion der vergrößerten NSD dokumentiert, davon bestand in keinem Fall eine postoperative PTH-Persistenz. Ein PTH-Abfall in den Normbereich jedoch > 35 pg/ml erfolgte bei 34 Patienten, von denen bei einem eine postoperative PTH-Persistenz nachgewiesen wurde. Die übrigen 5 Patienten hatten keinen PTH-Abfall in den Normbereich, in 4 Fällen persistierten hohe PTH-Konzentrationen und in einem Fall wurde postoperativ ein normwertiges PTH dokumentiert. 219 (89 %) Patienten der Gruppe 2 erhielten eine intraoperative PTH-Bestimmung. Bei 180 (82 %) fiel die intraoperativ gemessene PTH-Konzentration unter 35 pg/ml, bei einem Patienten persistierte der pHPT postoperativ. Von den 29 Patienten mit einem PTH-Abfall in den Normbereich, jedoch > 35 pg/ml wies ebenfalls einer eine PTH-Persistenz auf. 2 Patienten der Gruppe 2 ohne intraoperative PTH-Reduktion in den Normbereich hatten auch postoperativ persistierend hohe PTH-Werte. 48 (72 %) Patienten der Gruppe 3 hatten intraoperative PTH-Bestimmungen. In 38 (79 %) Fällen konnte ein Abfall unter 35 pg/ml dokumentiert werden, davon wies kein Patient eine postoperative PTH-Persistenz auf. Von den übrigen 11 Patienten der Gruppe 3 hatten 8 einen PTH-Abfall in den Normbereich aber > 35 pg/ml, darunter ein Patient mit PTH-Persistenz. 3 Operationen wurden ohne PTH-Abfall in den Normbereich beendet mit auch postoperativ persistierenden PTH-Werten. Da mit dem Datenerfassungsbogen nur die Werte vor Entfernung der ersten Nebenschilddrüse und 15 Minuten nach Entfernung des mutmaßlich letzten pathologischen NSD-Gewebes der intraoperativen PTH-Bestimmung dokumentiert werden konnten, sind Aussagen über eine Verlängerung der OP-Dauer durch fortgeführte zervikale Exploration auf Grund des ungenügenden intraoperativen PTH-Abfalls nicht möglich.

3.1.4. Postoperative Ergebnisse

Postoperativ konnten 494 (95 %) Patienten als erfolgreich operiert entlassen werden. Diese Ergebnisse stützen sich auf die Zusammenschau von intraoperativem Parathormonabfall, Entfernung von pathologischem Nebenschilddrüsengewebe und postoperativen Kalzium- und Parathormonkonzentrationen. Ein Patient verstarb an vorbestehenden kardiopulmonalen Begleiterkrankungen während des stationären Aufenthaltes. Die durchschnittlichen postoperativen Parathormon- und Kalziumkonzentrationen betrugen $47,72 \pm 132,83$ pg/ml bzw. $2,19 \pm 0,23$ mmol/l. Bei 23 Patienten wurde postoperativ zum Entlassungszeitpunkt eine

Parathormonpersistenz festgestellt. Davon wurden 11 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie in Halle im Beobachtungszeitraum reoperiert.

3.2. Renaler Hyperparathyreoidismus (sHPT)

3.2.1. Präoperative epidemiologische Daten

Insgesamt wurden vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2005 114 Patienten, davon 64 Männer (56 %) und 50 Frauen (44 %), mit der Diagnose des renalen Hyperparathyreoidismus an den Nebenschilddrüsen operiert. Von ihnen waren 99 (87 %) zum Operationszeitpunkt dialysepflichtig. Die durchschnittliche Dialysedauer betrug 5,8 Jahre, wobei die kürzeste Nierenersatztherapie 0,5 Jahre und die längste 17,0 Jahre andauerte. Bei 6 Patienten bestand eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention und 9 Patienten waren zum Operationszeitpunkt nicht dialysepflichtig, hatten anamnestisch jedoch eine vorausgegangene Dialysepflichtigkeit bzw. ein funktionstüchtiges Nierentransplantat erhalten. Der präoperative Kalziumwert lag in einem Bereich von 1,95 bis 3,10 mmol/l, im Mittel bei $2,52 \pm 0,20$ mmol/l, bei den Männern mit $2,49 \pm 0,21$ mmol/l signifikant niedriger als bei den Frauen mit $2,57 \pm 0,17$ mmol/l ($p = 0,01$). Der durchschnittliche Parathormonwert betrug für alle sHPT-Patienten $1265,2 \pm 738,7$ pg/ml, wobei hier die Männer mit im Durchschnitt $1325,2 \pm 684,2$ pg/ml gegenüber den Frauen mit $1189,0 \pm 810,6$ pg/ml nicht signifikant höhere Werte aufwiesen ($p = 0,81$). Das Durchschnittsalter zum Operationszeitpunkt betrug 51 ± 12 Jahre, bei Männern 48 ± 11 Jahre und bei Frauen 54 ± 13 Jahre. In Abbildung 23 ist die Operationshäufigkeit im Altersverlauf insgesamt und geschlechtsspezifisch dargestellt. Diese zeigt ein Altersmaximum zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr mit einem höheren Männeranteil.

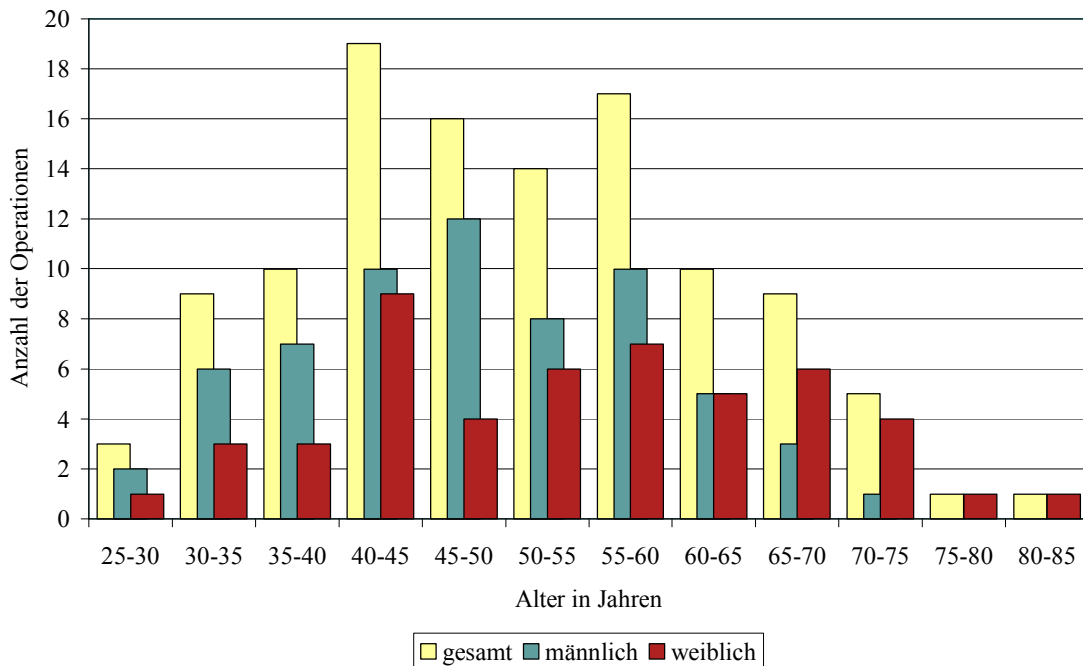


Abbildung 23: Altersverteilung aller operierten sHPT-Patienten (n=114)

Bei 43 (38 %) Patienten bestanden zum Operationszeitpunkt spezifische Symptome des Hyperparathyreoidismus. Das häufigste Symptom, Knochenbeschwerden, wurde 40-mal (35 %) angegeben, gefolgt von Nephrolithiasis (8 %) und gastrointestinalen Ulzera (5 %).

19 Patienten (17 %) gaben eine zervikale Voroperation an. Es waren 5 kombinierte Schilddrüsen- und Nebenschilddrüseneingriffe, 4 Schilddrüseneingriffe und 10 reine NSD-Operationen erfolgt. In 13 Fällen war die Resektion hyperplastischer Epithelkörperchen, in einem Fall die eines NSD-Adenoms vorangegangen. Bei einem Patienten konnten keine Angaben über die Histologie der entnommenen NSD gemacht werden.

3.2.2. Lokalisationsdiagnostik

Für die operative Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus, welche in der subtotalen Entfernung mit Belassen eines Restes der hyperplastischen NSD besteht, ist die präoperative Lokalisationsdiagnostik von geringer Bedeutung. Hier ist es wichtig, überzählige oder ektope NSD präoperativ aufzufinden oder auszuschließen bzw. vor Re-Operationen die hyperplastischen NSD-Reste zu lokalisieren. Die Häufigkeit der für die Lokalisationsdiagnostik der vergrößerten Nebenschilddrüsen eingesetzten Untersuchungsverfahren zeigt Abbildung 26. Bei 110 von 114 Patienten (96 %) wurde eine präoperative Nebenschilddrüsenultraschalluntersuchung durchgeführt, 47 Patienten (41 %) erhielten eine Nebenschilddrüsenzintigrafie, 16-mal (14 %) wurde eine MRT-Untersuchung, 4-mal (4 %) der venöse Stufenkatheter und 3-mal (3 %) die Computertomografie zur präoperativen Nebenschilddrüsendarstellung eingesetzt. Im Schnitt waren dies pro Patient 1,6 Untersuchungen. Bei den 19 Patienten mit zervikaler Voroperation

wurden insgesamt 49 Untersuchungen vorgenommen, was einer Untersuchungshäufigkeit von 2,6 pro Patient entspricht. Betrachtet man die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik unter dem Aspekt, dass alle histologisch bestätigten, hyperplastischen NSD eines Patienten auch präoperativ dargestellt wurden, erzielte die Sonografie eine Erfolgsrate von 24 % (26 von 110 Untersuchungen) und die Szintigrafie 15 % (7 von 47 Untersuchungen).

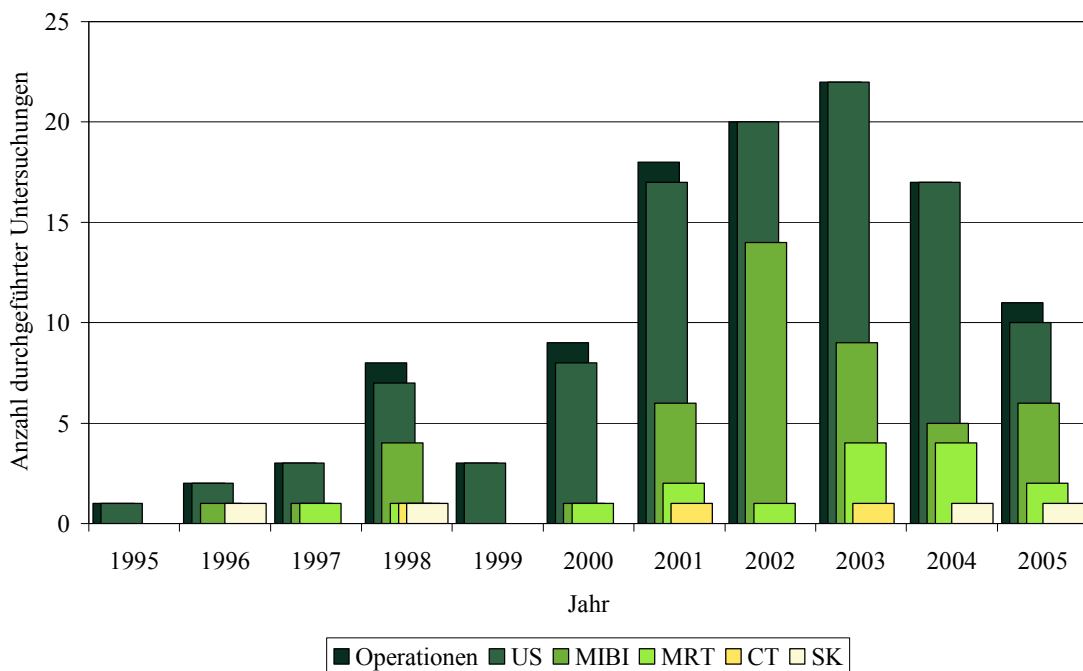


Abbildung 24: sHPT: Operations- und Untersuchungshäufigkeit im Untersuchungszeitraum

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik für alle sHPT-Patienten. Wie bei den pHPT-Patienten wird auch hier die Ultraschalluntersuchung jeweils mit den anderen Untersuchungsmethoden verglichen und signifikante Unterschiede werden fett hervorgehoben. Auf Grund der zu geringen Fallzahl, wurden die CT- (n = 3), MRT- (n = 16) und Stufenkatheteruntersuchungen (n = 4) statistisch nicht über Kreuztabellen ausgewertet. Die Gesamtergebnisse der Sensitivität zeigen eine signifikante Überlegenheit der Sonografie (Sensitivität 54 %) gegenüber der Szintigrafie (Sensitivität 37 %, $p < 0,001$) und gegenüber der Kombination beider Untersuchungsverfahren (Sensitivität 26 %, $p < 0,001$). Auch für den rechten oberen sowie den linken unteren Quadranten bestehen diese Unterschiede. Im linken oberen und rechten unteren Quadranten ergeben sich signifikante Sensitivitätsunterschiede zwischen der Sonografie und der Kombination von Sonografie und Szintigrafie. Für die Spezifität und den positiven Vorhersagewert können durch die Kombination von Sonografie und Szintigrafie die besten Ergebnisse erzielt werden. Der negative Vorhersagewert erzielt auf Grund der wenigen richtig negativen Ergebnisse nur sehr niedrige Werte. Die Abbildungen 25 und 26 zeigen die Darstellung der positiven und negativen Likelihood Ratio für die Patienten

mit renalem Hyperparathyreoidismus. Die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit erreicht für die Kombination von Sonografie und Szintigrafie (LR+ = 11,7) die Ergebnisse mit der höchsten diagnostischen Evidenz. Die negative Vorhersagewahrscheinlichkeit erreicht für die Sonografie (LR- = 0,49) die Ergebnisse mit der höchsten diagnostischen Evidenz.

Tabelle 10: Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik aller sHPT-Patienten (n = 114)

Ergebnisse der Diagnostik für alle Patienten mit sHPT (n = 114)				
	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
US ro	47 %	94 %	98 %	26 %
MIBI ro	23 %	91 %	89 %	27 %
US+MIBI ro	14 %	100 %	100 %	27 %
US lo	44 %	95 %	98 %	28 %
MIBI lo	29 %	92 %	91 %	31 %
US+MIBI lo	15 %	100 %	100 %	29 %
US ru	64 %	75 %	92 %	32 %
MIBI ru	50 %	75 %	85 %	35 %
US+MIBI ru	38 %	83 %	87 %	32 %
US lu	63 %	72 %	92 %	28 %
MIBI lu	42 %	90 %	94 %	30 %
US+MIBI lu	39 %	100 %	100 %	31 %
US gesamt	54 %	93 %	94 %	50 %
MIBI gesamt	37 %	93 %	85 %	58 %
US+MIBI	26 %	98 %	95 %	46 %

ro = rechts oben lo = links oben ru = rechts unten lu = links unten

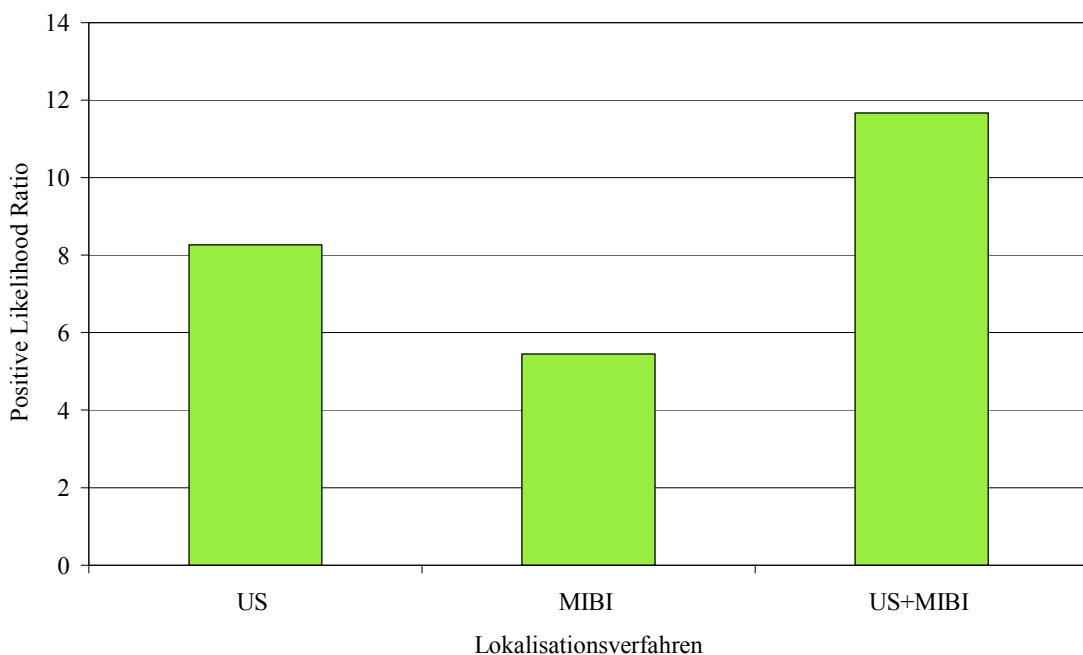


Abbildung 25: Positive Likelihood Ratio der Lokalisationsdiagnostik des sHPT (n = 114)

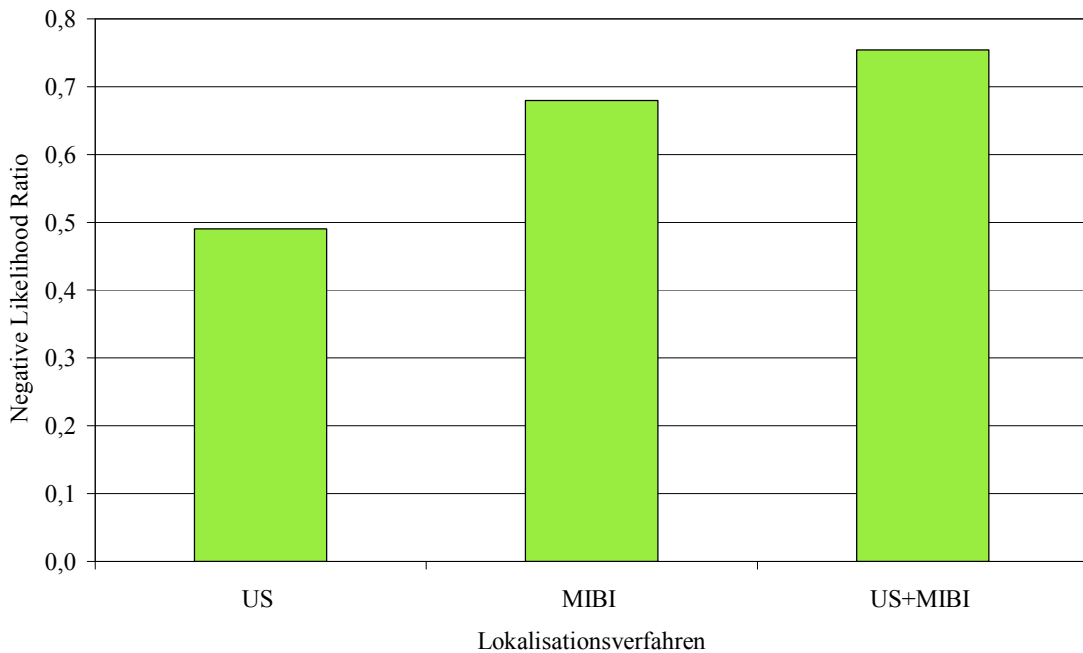


Abbildung 26: Negative Likelihood Ratio der Lokalisationsdiagnostik des sHPT (n = 114)

3.2.3. Operationsergebnisse

Alle 114 Patienten wurden mit der konventionellen Methode zur Darstellung aller Nebenschilddrüsen operiert. 113 Patienten wurden in Intubationsnarkose operiert, ein Patient unterzog sich der Operation in Lokalanästhesie. 15 Patienten wurden schon einmal wegen Nebenschilddrüsenhyperplasien oder -adenomen voroperiert, davon 2 Patienten mehrfach. Dabei entfernte man insgesamt 38 Nebenschilddrüsen. Tabelle 11 zeigt die intraoperativen chirurgischen und histologischen Ergebnisse im Überblick.

Tabelle 11: Intra- und postoperative Ergebnisse der NSD-Exploration

Lokalisation	dargestellt	entfernt	pathologisch	normale NSD
rechts oben	102	89	96	3
links oben	103	87	94	4
rechts unten	94	94,5	94	3
links unten	99	98	96	3
mediastinal	1	1	1	0
andere	2	3	3	0
gesamt	401	372,5	384	13

Intraoperativ konnten 401 Nebenschilddrüsen identifiziert werden. Davon waren 27 makroskopisch unauffällig. Nach den histologischen Befunden wurden 397 Drüsen zum Teil komplett reseziert oder anteilig Gewebe entnommen, davon 342 NSD komplett und 61

Nebenschilddrüsen nur anteilig, um funktionstüchtiges NSD-Gewebe in situ zu belassen. Von den zur histologischen Untersuchung eingesandten NSD oder NSD-Anteilen konnte in 384 Fällen pathologisches Nebenschilddrüsengewebe im Sinne einer Hyperplasie (n = 380) oder eines Adenoms (n = 4) verifiziert werden. 13-mal wurde normales und 6-mal kein Nebenschilddrüsengewebe nachgewiesen. Die seit Mitte 1997 verfügbare intraoperative Parathormonschnellbestimmung (qPTH) wurde bei 103 Patienten angewendet. Davon waren bei insgesamt 101 Patienten periphere PTH-Werte vor und nach Resektion des Nebenschilddrüsengewebes verfügbar. Der durchschnittliche intraoperative PTH-Abfall betrug 91 ± 13 %. Bei 76 Patienten (74 %) konnte ein intraoperativer Parathormonabfall in den Normbereich verzeichnet werden. Einen mindestens 50 %igen Parathormonabfall wiesen 96 (93%) Patienten auf. Der minimale intraoperative Parathormonabfall betrug 20 % und der maximale 99,8 %. Bei 80 Patienten (70 %) wurden im Zuge der Nebenschilddrüsenoperation Begleiteingriffe an der Schilddrüse oder den Lymphknoten durchgeführt. 28 Patienten wurden total parathyreoidektomiert, ein Patient erhielt eine synchrone Autotransplantation von NSD-Gewebe in den Musculus sternocleidomastoideus, bei den restlichen Patienten konnte funktionstüchtiges NSD-Gewebe in situ belassen werden. Von 54 Patienten wurde entnommenes NSD-Gewebe kryokonserviert, um dieses ggf. bei auftretendem Hypoparathyreoidismus autotransplantieren zu können. Intraoperativen Komplikationen traten bei 2 Patienten auf. Es kam zu stärkeren Blutungen des Gewebes, die allerdings gestillt werden konnten und nicht transfusionsbedürftig waren. Einer dieser beiden Patienten wurde sternotomiert, um ein mediastinales Nebenschilddrüsenkörperchen zu entfernen. Die optische Darstellung der Nn. recurrentes erfolgte bei 98 Patienten beidseitig. Bei 7 Patienten wurde nur der Nervus recurrens einer Seite optisch dargestellt, bei 4 Patienten wurden die Nerven nicht optisch, sondern nur mittels Neuromonitoring dargestellt und 5-mal konnte den Akten keine Angabe zur Recurrensdarstellung entnommen werden. Das intraoperative Neuromonitoring, erstmalig am 23.07.1998 eingesetzt, wurde bei 99 Patienten durchgeführt. In 2 Fällen, beides Ersteingriffe, kam es intraoperativ zum Signalverlust des linken N. recurrens, wobei die frühpostoperative Stimmlippenfunktion in beiden Fällen regelhaft war.

3.2.4. Postoperative Ergebnisse

Die postoperativen Parathormonwerte waren zum Entlassungszeitpunkt bei 86 der 114 Patienten (75 %) im oder unterhalb des Normbereiches (12 bis 72 pg/ml). Sie lagen im Durchschnitt bei $86,61 \pm 194,10$ pg/ml, bei den Männern $110,41 \pm 215,39$ pg/ml und bei den Frauen $56,48 \pm 162,79$ pg/ml ($p = 0,09$). Die postoperativen Kalziumkonzentrationen betragen im Mittel $1,92 \pm 0,27$ mmol/l, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Männern $1,94 \pm 0,25$ mmol/l und den Frauen $1,90 \pm 0,29$ mmol/l ($p = 0,20$). 46 Patienten mussten frühpostoperativ Kalzium-substituiert werden, davon 3 per os und intravenös, die restlichen 43 nur mittels oraler Kalziumgabe. Bei einem Patienten fehlen Angaben zur postoperativen

Kalziumsubstitution. Reoperationen erfolgten bei 8 Patienten: 5-mal auf Grund von Nachblutungen, ein Patient hatte nach der ersten Operation einen thrombotischen Shuntverschluss und bei einem Patienten wurde simultan autotransplantiertes NSD-Gewebe auf Grund postoperativ fortbestehender Parathyrinämie wieder entfernt. Die Re-OP-Ursache eines weiteren Patienten konnte nicht aus der Patientenakte ermittelt werden. Weiterhin bestanden postoperativ pulmonale (2 Fälle), kardiale (2 Fälle), thrombembolische (2 Fälle) und septische (1 Fall) Komplikationen. Die frühpostoperative Stimmlippenfunktion war bei einem Patienten trotz regelhaften intraoperativen Neuromonitoringbefunden linksseitig eingeschränkt. 2 Patienten hatten bereits präoperativ einseitig immobile Stimmlippen, je einmal links- und einmal rechtsseitig.

3.3. Tertiärer Hyperparathyreoidismus (tHPT)

3.3.1. Präoperative epidemiologische Daten

Insgesamt wurde bei 21 Patienten, davon 11 Männer (52 %) und 10 Frauen (48 %) die Diagnose des tHPT gestellt. Das Durchschnittsalter betrug 45 ± 11 Jahre. Geschlechtsspezifische Altersunterschiede lagen nicht vor. Von allen Patienten konnten den Unterlagen präoperative Kalziumwerte entnommen werden. Diese lagen zwischen 2,36 und 3,10 mmol/l, im Durchschnitt bei $2,63 \pm 0,20$ mmol/l. Bei den Männern lag der Mittelwert bei $2,58 \pm 0,16$ mmol/l und bei den Frauen bei $2,69 \pm 0,23$ mmol/l, ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,10$). Präoperative Parathormonwerte waren bei 19 der 21 Patienten verfügbar. Diese lagen in Bereichen von 196 bis 2459 pg/ml. Der mittlere Parathormonwert betrug 1101 ± 661 pg/ml, bei den Männern 1167 ± 737 pg/ml und bei den Frauen 1042 ± 617 pg/ml, ebenfalls ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,27$). Die präoperativ aufgetretenen Symptome waren in 18 Fällen Knochenschmerzen (ossäre Symptome). Bei 2 Patienten bestanden vegetative Symptome, 2 Patienten hatten keine Symptome und in je einem Fall wurden gastrointestinale Ulzera bzw. Juckreiz angegeben. 6 Patienten waren zervikal bereits voroperiert, davon 4 Patienten mit ausschließlichen Nebenschilddrüseneingriffen sowie ein Patient mit kombiniertem Nebenschilddrüsen- und Schilddrüseneingriff. Bei einem Patienten lagen keine näheren Angaben zur Voroperation vor. 18 der 21 tHPT-Patienten waren vor oder sind zum Operationszeitpunkt dialysepflichtig mit durchschnittlich 7,5 Jahren andauernder Nierenersatztherapie.

3.3.2. Lokalisationsdiagnostik

20 Patienten hatten präoperativ eine Nebenschilddrüsenonografie erhalten, 7 Patienten eine MIBI-Szintigrafie, 3 Patienten einen selektiven venösen Stufenkatheter und je 2 Patienten eine CT- oder MRT-Diagnostik. Demzufolge erhielt jeder Patient im Durchschnitt 1,7 Untersuchungen. Die Ergebnisse der präoperativen Lokalisationsdiagnostik wurden auf Grund

der geringen Patientenzahl nur für die Sonografie, Szintigrafie und die Kombination beider Verfahren über Kreuztabellen ausgewertet, wobei hier die Patientenzahlen für die Quadrantengenaue Auswertung zu gering waren. Eine Darstellung der Ergebnisse zeigt Tabelle 12. Signifikante Unterschiede im Vergleich der Ultraschalluntersuchung mit der MIBI-Szintigrafie bzw. der Kombination beider Methoden wurden fett hervorgehoben. Für die Sensitivität wird deutlich, dass die Sonografie (Sensitivität 74 %) der Szintigrafie (Sensitivität 35 %, $p = 0,002$) und der Kombination von Sonografie und Szintigrafie (Sensitivität 24 %, $p < 0,001$) überlegen ist. Hinsichtlich der Spezifität und des negativen Vorhersagewertes bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsverfahren. Auch für den positiven Vorhersagewert erreicht die Sonografie (ppv 96 %) die besten Ergebnisse, mit signifikanten Unterschieden zur Szintigrafie (ppv 67 %, $p = 0,005$), jedoch nicht zur Kombination von Sonografie und Szintigrafie (ppv 80%, $p = 0,14$). Betrachtet man nur das Auffinden der korrekten Seite, erreicht die Sonografie für die Sensitivität (rechts 95 %, links 94 %) die besten Ergebnisse mit signifikanten Unterschieden zur Szintigrafie der linken Seite (Sensitivität 40 %, $p = 0,009$). Signifikante Unterschiede für die Spezifität, den positiven oder negativen Vorhersagewert bestehen trotz deutlicher Ergebnisunterschiede zwischen Sonografie und Szintigrafie nicht.

Tabelle 12: Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik für alle tHPT-Patienten (n = 21)

Ergebnisse der Diagnostik für alle Patienten mit tHPT (n = 21)				
	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
US gesamt	74 %	95 %	96 %	69 %
MIBI gesamt	35 %	88 %	67 %	67 %
US+MIBI gesamt	24 %	94 %	80 %	57 %
US rechts	95 %	100 %	100 %	50 %
MIBI rechts	67 %	0 %	80 %	0 %
US+MIBI rechts	67 %	100 %	100 %	33 %
US links	94 %	67 %	94 %	67 %
MIBI links	40 %	50 %	67 %	25 %
US+MIBI links	20 %	50 %	50 %	20 %

3.3.3. Operationsergebnisse

Alle Eingriffe wurden elektiv in Intubationsnarkose mit der konventionellen Operationsmethode, d.h. die offene Darstellung möglichst aller Nebenschilddrüsen, durchgeführt. Insgesamt wurden intraoperativ 70 Epithelkörperchen identifiziert, von denen 5 makroskopisch normal erschienen. Alle identifizierten NSD lagen in orthotoper Position. 7 Epithelkörperchen wurden nicht exploriert und weitere 7 NSD konnten intraoperativ nicht identifiziert werden. Begleiteingriffe an der Schilddrüse oder an Lymphknoten waren in 8 Fällen notwendig. Zervikale Thymektomien sind 11-mal beidseits und 3-mal unilateral vorgenommen worden. 56 Nebenschilddrüsen wurden vollständig entfernt, 13 nur teilweise

reseziert, um einen hormonproduzierenden NSD-Rest zu belassen. Bei 10 Patienten wurde die intraoperative Parathormon-Schnellbestimmung durchgeführt. Der mittlere intraoperative Parathormonabfall betrug 88 %. Bei einem Patienten betrug die PTH-Reduktion nach Entfernung der vergrößerten Nebenschilddrüsen nur 38 %. Intraoperative Komplikationen traten in Form einer nicht transfusionsbedürftigen Blutung auf.

3.3.4. Postoperative Ergebnisse

66 der 69 eingesandten Präparate waren pathologisch verändert, 2-mal konnte histologisch normales und einmal kein NSD-Gewebe identifiziert werden. Histologisch wurden 57 der entfernten Nebenschilddrüsen als Hyperplasien, 9 als Adenome und 2 als histologisch normales Nebenschilddrüsenengewebe befundet. Postoperative Komplikationen traten bei 3 Patienten auf. Ein Patient entwickelte, zusätzlich zu einem Serom, pulmonale Beschwerden. 2 weitere Patienten litten an nicht näher genannten sonstigen Komplikationen. Ein Patient wurde 2 Jahre nach Erst-OP reoperiert. Die postoperativen Kalziumwerte lagen mit durchschnittlich $2,00 \pm 0,31$ mmol/l unter dem Normbereich von 2,25 bis 2,75 mmol/l. Insgesamt musste bei 9 Patienten Kalzium oral, in 2 Fällen zusätzlich intravenös substituiert werden. Die postoperativen Parathormonwerte betragen im Mittel 212 ± 297 pg/ml. Frühpostoperativ hatten 9 Patienten noch erhöhte Parathormonwerte. In 2 Fällen war bis zum Entlassungszeitpunkt noch kein Parathormonwert bestimmt worden.

3.4. Nebenschilddrüsenkarzinome

3.4.1. Präoperative epidemiologische Daten

Insgesamt wurden 12 Eingriffe bei 7 Patienten auf Grund eines Nebenschilddrüsenkarzinoms vom 01.01.1995 bis 31.12.2005 durchgeführt. Davon ist ein Patient insgesamt 4-mal und eine Patientin 3-mal im Beobachtungszeitraum operiert worden. Von den übrigen 5 Patienten sind keine Folgeeingriffe dokumentiert. Das Durchschnittsalter der Patienten mit NSD-Karzinom betrug $47,9 \pm 10,3$ Jahre. Die Männer waren mit $50,5 \pm 4,5$ Jahren im Mittel 5 Jahre älter als die Frauen mit einem Durchschnittsalter von $45,2 \pm 14,3$ Jahren. Die präoperativen Kalziumkonzentrationen lagen zwischen 2,20 und 4,10 mmol/l, im Durchschnitt bei $3,10 \pm 0,39$ mmol/l. Bei den Männern lag mit $3,34 \pm 0,25$ mmol/l die mittlere Kalziumkonzentration signifikant über der der Frauen mit $2,85 \pm 0,51$ mmol/l ($p = 0,04$). Die durchschnittlichen Parathormonwerte betragen insgesamt $481,58 \pm 377$ pg/ml, bei den Männern $676,50 \pm 557,83$ pg/ml und bei den Frauen $286,65 \pm 264,35$ pg/ml, ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,15$). Der niedrigste präoperative PTH-Wert betrug 1 pg/ml, der höchste 2350 pg/ml. Eine Patientin, die 3-mal operiert wurde, war an einem hormoninaktiven Nebenschilddrüsenkarzinom ohne erhöhte Parathormon- und Kalziumwerte erkrankt.

Die präoperative Symptomatik beschränkte sich bei 2 Patienten auf Nephrolithiasis, je einmal traten vegetative bzw. ossäre Symptome auf. Alle Patienten hatten sich bereits einer Voroperation auf Grund eines Nebenschilddrüsenkarzinoms (8 Patienten) oder eines Nebenschilddrüsenadenoms (4 Patienten) unterzogen.

3.4.2. Lokalisationsdiagnostik

Insgesamt wurden vor den 12 Eingriffen 28 lokalisationsdiagnostische Untersuchungen durchgeführt, davon 7-mal Ultraschall, 7-mal MRT- Diagnostik, 6-mal MIBI-Szintigraphie, 5-mal selektive venöse Stufenvenenblutentnahme und 3-mal CT-Diagnostik. Das entspricht 2,33 Untersuchungen pro Patient. Die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik sind nur für die einzelne Methode in Tabelle 13 zusammengefasst. Für die Auswertung der einzelnen Quadranten über Kreuztabellen sind die Patientenzahlen zu gering. Dies führt auch dazu, dass trotz erheblicher Differenzen statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Lokalisationsmethoden nachweisbar sind. Hinsichtlich der Sensitivität erbringt die venöse Stufenkatheterdiagnostik mit 75 % die besten Ergebnisse. Bei der Spezifität und dem positiven Vorhersagewert erreicht die Computertomografie mit jeweils 100 % die besten Ergebnisse. Allerdings wurden insgesamt nur 3 Untersuchungen durchgeführt

Tabelle 13: Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik für alle NSD-Karzinom-Patienten

	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
US	50 %	91 %	60 %	87 %
MIBI	50 %	95 %	67 %	91 %
CT	67 %	100 %	100 %	94 %
MRT	60 %	96 %	60 %	87 %
SK	75 %	88 %	60 %	93 %
US+MIBI	50 %	94 %	67 %	88 %

3.4.3. Operationsergebnisse

Von 5 Patienten, welche an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie in Halle/Saale nur einmal operiert wurden, hatten sich 4 bereits einer oder mehreren Operationen in auswärtigen Krankenhäusern auf Grund von Nebenschilddrüsenenerkrankungen, mit jetzt persistierendem Parathormon, unterzogen. Bei 4 dieser 5 Patienten war bereits in der präoperativ durchgeführten Videolaryngoskopie der Stillstand einer Stimmlippe zu verzeichnen. Alle 5 Patienten wurden mit der konventionellen Operationsmethode in Intubationsnarkose operiert. Bei 2 Patienten wurde zusätzlich, bei bestehendem lokalitionsdiagnostischem Verdacht auf ein mediastinales NSD-Karzinom und nach erfolgloser zervikaler Exploration, eine totale Sternotomie durchgeführt. Die intraoperative Parathormonschnellbestimmung konnte bei 3 dieser 5 Patienten durchgeführt werden und erbrachte nur in einem Fall ein Abfall des PTH in den Normbereich. In einem weiteren Fall fiel das Parathormon zwar intraoperativ um

95 % ab, erreichte jedoch mit 130 pg/ml nicht den Normbereich. Bei einem dritten Patienten fiel das Parathormon nur um 26 %. Zwei Patienten unterzogen sich im Beobachtungszeitraum insgesamt 7 Operationen des NSD-Karzinoms. Dabei handelt es sich um einen Mann mit insgesamt 4 Operationen eines Nebenschilddrüsentumors rechts kranial, welcher hormonaktiv war und trotz mehrfacher radikaler Resektion mit Lymphadenektomie und intraoperativem Parathormonabfall in den Normbereich mehrfach rezidierte sowie um eine Frau mit einem hormoninaktiven NSD-Karzinom, welches insgesamt 3-mal operativ angegangen wurde, 2-mal mit der Methode der konventionellen Parathyreoidektomie und einmal minimal-invasiver Lymphadenektomie bei Verdacht auf zervikale Lymphknotenmetastase. Insgesamt wurde bei 8 der 12 Operationen die intraoperative Parathormonschnellbestimmung durchgeführt mit einem durchschnittlichen Parathormonabfall von 65 %, bei einem minimalen Abfall von 5 % und einem maximalen Abfall von 97 %. Begleiteingriffe in Form von Lymphknoten- und Schilddrüsenresektionen wurden in 11 von 12 Fällen durchgeführt. Intraoperative Komplikationen wie Gefäßverletzungen, Blutungen oder Trachealverletzungen wurden nicht dokumentiert.

3.4.4. Postoperative Ergebnisse

Die intraoperative Schnellschnittdiagnostik erbrachte in 8 Fällen den Nachweis eines Nebenschilddrüsenkarzinoms. Die komplette histologische Aufarbeitung konnte in 10 Fällen Nebenschilddrüsenkarzinome nachweisen. Bei 2 Operationen konnte histologisch weder normales, noch im Sinne eines Karzinoms oder Adenoms verändertes NSD-Gewebe ermittelt werden. Ein Parathormonabfall in den Normbereich war in 5 Fällen dokumentiert. 2 postoperative Parathormonwerte stammen allerdings von einem Patienten, bei welchem im Verlauf mehrfach Nebenschilddrüsenkarzinomrezidive mit erhöhten Parathormonwerten auftraten. Bei 5 Patienten konnte kein postoperativer Abfall des PTH in den Normbereich verzeichnet werden. Allerdings ist, außer bei einer Patientin, welche nach Sternotomie bei mediastinaler Exploration eine Wundinfektion bekam und im Verlauf auf Grund multipler Komplikationen noch während des Aufenthaltes verstarb, über den weiteren Krankheitsverlauf der übrigen 4 Patienten nichts bekannt. Die postoperativen Komplikationen betrafen 2 der 12 Operationen. Ein Patient musste wegen kardiopulmonaler Insuffizienz in die internistische Klinik verlegt werden, ein weiterer Patient verstarb in Folge einer schweren Wundinfektion nach Sternotomie. Die postoperative Parathormonkonzentration betrug im Durchschnitt 148 pg/ml bei einem Minimum von 5,20 pg/ml und einem Maximum von 696 pg/ml. Der Mittelwert der Kalziumkonzentration nach der Operation betrug 2,26 mmol/l mit einem Höchstwert von 3,00 mmol/l und einem Tiefstwert von 1,60 mmol/l. Insgesamt mussten 4 Patienten auf Grund einer symptomatischen postoperativen Hypokalziämie substituiert werden, davon 3 Patienten per os und ein Patient mit schwerer Hypokalziämie intravenös.

4. Diskussion

Die Therapie des primären Hyperparathyreoidismus besteht in der frühzeitigen operativen Entfernung des Parathormon-überproduzierenden Gewebes, um Folgeerkrankungen zu vermeiden [71,72]. Minimal-invasive Operationstechniken konnten sich unter anderem durch die Verbesserung präoperativer Lokalisationsdiagnostik und die Entwicklung der intraoperativen Parathormonassays etablieren. Ab Mitte der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts berichteten zahlreiche Studien über die Ergebnisse präoperativer Lokalisationsdiagnostik, minimal-invasiver Operationsmethoden, des intraoperativen Parathormonmonitorings, der kosmetischen Vorteile, der verkürzten Dauer des Krankenhausaufenthaltes und möglicher finanzieller Einsparungen. Für Patienten mit Verdacht auf oder mit nachgewiesenem Nebenschilddrüsenkarzinom wird in der Literatur ein radikales Vorgehen, einschließlich Lymphknotenentfernung und gegebenenfalls Thyreoidektomie empfohlen [100,101,102]. Bei den sHPT- und tHPT-Erkrankten ist auf Grund der zu erwartenden Vergrößerung mehrerer Epithelkörperchen die konventionelle Darstellung aller 4 Nebenschilddrüsen notwendig.

4.1. pHPT

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der pHPT-Patienten, dargestellt in Abbildung 6, entspricht den von Adami et al. und Ruda et al. in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten [103,38,38,104]. Der Frauenanteil beträgt 74 %. Betroffen sind vor allem die postmenopausalen Frauen, bei denen der Hyperparathyreoidismus häufig im Rahmen von Knochendichtemessungen und Osteoporosescreeing mit erhöhten Kalziumspiegeln auffällt [105]. Die präoperativen Kalziumbestimmungen ergaben einen Durchschnittswert von $2,89 \pm 0,30$ mmol/l. Abbildung 8 zeigt einen signifikanten Abfall des Kalzium-Jahresdurchschnittswertes im Beobachtungszeitraum von 3,19 mmol/l im Jahr 1995 auf 2,74 mmol/l im Jahr 2005 ($p < 0,001$). Die mittleren jährlichen präoperativen Parathormonkonzentrationen erreichen im Jahr 1996 ein Minimum von 196,02 pg/ml, im Zeitraum von 1997 bis 2005 kann eine nicht signifikante Abnahme der präoperativen Parathormonkonzentration von 328,43 pg/ml auf 303,65 pg/ml verzeichnet werden ($p = 0,41$). Mögliche Erklärungen sind die zeitigere Erkennung der asymptomatischen Patienten durch eine Zunahme des Osteoporosescreeings und auch die frühere elektive operative Therapie dieser Patienten, da hier verschiedene, teilweise prospektive Studien positive Effekte auf auftretende neuropsychologische und kardiovaskuläre Komplikationen darstellen konnten [67,68,72,70,69,71]. Argumente, die diese Theorie stützen, sind die Zunahme der zum Operationszeitpunkt asymptomatischen Patienten, die Zunahme von Patienten mit präoperativen ossären Symptomen und die Abnahme der Patienten mit Nephrolithiasis. Weiterhin besteht eine gleichzeitige Abnahme der pHPT-Patienten mit Kalziumstoffwechsel-relevanter Medikation

von 35 % bis 40 % in den Jahren 1995/1996 auf 20 % bis 25 % im Zeitraum 2004/2005. Die in Abbildung 9 dargestellte Symptommhäufigkeit und die asymptomatischen Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes sind mit den ermittelten Häufigkeiten der Studien von Abbas et al., Alcaraz et al. und Mazzaglia et al. vergleichbar [106,107,108]. Mazzaglia et al. berichten in einer 2008 veröffentlichten retrospektiven Auswertung über die pHPT-Patienten aus 3 Dekaden [108]. Hier konnte zum einen eine signifikante Abnahme der präoperativen Kalziumkonzentrationen sowie eine Zunahme der ossären Symptomatik und zum anderen eine Abnahme der Dauer von Diagnosestellung bis zur Operation ermittelt werden. Ein Argument gegen die Theorie der früheren Erkennung und Operation von pHPT-Patienten durch Osteoporosescreeing ist allerdings ein leichtes Ansteigen des Durchschnittsalters der einzelnen Operationsjahrgänge im Beobachtungszeitraum, wie in Abbildung 7 dargestellt.

Die lokalisationsdiagnostischen Untersuchungen wurden, mit Ausnahme der zervikalen Sonografie sowie der selektiven venösen Stufenkatheteruntersuchung, ambulant durchgeführt. Da das Einzugsgebiet der Patienten das gesamte Bundesgebiet ist, haben eine Vielzahl von Radiologen und Nuklearmedizinern die MIBI-Szintigrafie-, die CT- und die MRT-Untersuchungen durchgeführt. Betrachtet man zunächst die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik für alle pHPT-Patienten fallen die Ergebnisse für die Sensitivität (US 53 %, MIBI 46 %, CT 29 %, MRT 28 %, SK 50 %, US+MIBI 38 %) und den positiven Vorhersagewert (US 70 %, MIBI 66 %, CT 62 %, MRT 55 %, SK 59 %, US+MIBI 76 %), verglichen mit Studien der neunziger Jahre des 20. Jahrhunderts, deutlich niedriger aus [109,110,111]. Mögliche Ursachen sind die Ausrichtung dieser Studien als Single-Center-Studien, bei denen radiologische Untersuchungsergebnisse von einem oder wenigen Radiologen erhoben wurden und man Patienten mit negativer Lokalisationsdiagnostik, Schilddrüsenerkrankungen und Voroperationen ausschloss. Neuere Studien erzielen ähnlich heterogene lokalisationsdiagnostische Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit [103,112,113,114]. Eine Studie von Aarum et al. aus dem Jahr 2007 teilte die pHPT-Patienten in 2 Gruppen ein, eine Gruppe mit durchgeführter präoperativer Lokalisationsdiagnostik (Sonografie und Szintigrafie) und anschließender minimal-invasiven Operation sowie eine Gruppe ohne Lokalisationsdiagnostik mit nachfolgender konventioneller NSD-Operation. Sie konnten zeigen, dass durch die Lokalisationsdiagnostik mit nachfolgender minimal-invasiver Operation keine besseren Operationsergebnisse bei höheren Kosten erreicht werden. Für das eigene Patientengut zeigt die Auswertung der Lokalisationsdiagnostik nach einzelnen Quadranten für die Gesamtergebnisse und für die Lateralisation mit Ausnahme der selektiven venösen Stufenkatheterdiagnostik in fast allen Fällen eine signifikante Überlegenheit der chirurgisch durchgeführten präoperativen Sonografie hinsichtlich der Sensitivität. Dies konnte in jüngerer Vergangenheit auch durch andere Studien bestätigt werden [115,116,117,51,118]. Eine 65 Patienten umfassende Studie von Kairys et al. aus dem Jahr 2006 konnte zeigen, dass vom

Chirurgen durchgeführten Ultraschalluntersuchungen signifikant bessere Ergebnisse erzielten als die Szintigrafie (60 % vs. 46 %) [51]. Solorzano et al. berichteten 2005 über signifikante Verbesserungen der Darstellung pathologischer Nebenschilddrüsen durch vom Chirurgen durchgeführte Sonografie bei negativen Nebenschilddrüsenzintigrafiebefunden [115]. Eine Studie von Siperstein et. al. aus dem Jahr 2008 [119], welche insgesamt 1407 pHPT-Operationen untersuchte, konnte in 916 Fällen Eindrüsenenerkrankungen mit folgenden lokalisationsdiagnostischen Ergebnissen nachweisen: Die Sensitivität der chirurgischen Sonografie betrug 80%, die Sensitivität der Szintigrafie betrug 74 %, übereinstimmende Ergebnisse beider Untersuchungsmethoden bestanden in 64 % der Fälle. Eine weitere Studie von Steward et al. aus dem Jahr 2006 [120], in welche 106 pHPT-Patienten eingeschlossen waren und bei der die Auswertung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik Quadranten-genau erfolgte, erzielte für die Sensitivität und den ppv der von demselben Untersucher durchgeführten, chirurgischen Sonografie 87 % bzw. 85 % und für die Sensitivität und den ppv der Szintigrafie 58 % bzw. 78 %. Die ebenfalls berechnete Lateralisation ergab für die Sensitivität der chirurgischen Sonografie 91 % und der Szintigrafie 74 %. Die eigenen Daten, dargestellt in Tabelle 4 und 5, ergaben für die Sensitivität der chirurgischen Sonografie 53 %, der Szintigrafie 46 % ($p = 0,018$) und der Kombination beider Verfahren 38 % ($p < 0,001$), einen ppv von 70 % für die chirurgische Sonografie, einen ppv von 66 % ($p = 0,212$) für die Szintigrafie und einen ppv von 76 % ($p = 0,112$) für die Kombination beider Verfahren. Die Quadrantenauswertung zeigt, dass für die Nebenschilddrüsendarstellung der kranialen Quadranten die chirurgisch durchgeführte Sonografie der Szintigrafie hinsichtlich der Sensitivität signifikant überlegen ist und für die kaudalen Quadranten keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonografie und Szintigrafie bestehen. Die nur noch geringen Unterschiede der Ergebnisse der Szintigrafie und der Sonografie für Sensitivität und ppv, betrachtet man nur das Auffinden der korrekten Seite (Tabelle 5), lassen eine falsche Zuordnung der befundenden Radiologen von kranialen vergrößerten NSD zu den jeweiligen kaudalen Quadranten vermuten. Als ursächlich für die erschwerte szintigrafische Zuordnung zu kranial oder kaudal, ist die fehlende Darstellung angrenzender anatomischer Strukturen sowie die häufig variable Lage der kaudalen NSD anzunehmen. Eine weitere mögliche Erklärung für die schlechteren eigenen Ergebnisse ist, dass die zervikale Sonografie von den Chirurgen der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie unabhängig von Untersuchungserfahrung und Weiterbildungsstand durchgeführt wurde.

Der Vergleich der gebildeten Untergruppen 1, 2 und 3 (Tabelle 6) zeigt signifikante Unterschiede der lokalisationsdiagnostischen Ergebnisse innerhalb der Gruppe der Erst-OP (Gruppe 1) und der Gruppe der SD-Begleiterkrankungen (Gruppe 2), nicht jedoch für die Patienten mit zervikaler Voroperation (Gruppe 3). Die Sonografie erzielt in der Gruppe 1 hinsichtlich Sensitivität, positivem und negativem Vorhersagewert die besten Ergebnisse.

Innerhalb der Gruppe 2 weist die Sonografie zwar hinsichtlich der Sensitivität die besten Ergebnisse auf, für den ppv erweist sich die Kombination von Sonografie und Szintigrafie und für den npv die Szintigrafie als beste Untersuchungsmethode. Zwischen den Gruppen bestehen signifikante Unterschiede für die Sensitivität, die Spezifität und den negativen Vorhersagewert. Die Sensitivitätsergebnisse der Sonografie der Gruppe 1 sind signifikant höher, als die der Gruppen 2 und 3. Die Ergebnisse der Sonografie und Kombination von Sonografie und Szintigrafie in Gruppe 3 fallen signifikant besser aus, als die der Gruppe 1. Für den npv erzielt die Sonografie der Gruppe 1 bessere Ergebnisse als die der Gruppe 3, die Szintigrafie der Gruppe 1 bessere Ergebnisse als die der Gruppe 2 und die Kombination von Sonografie und Szintigrafie der Gruppe 1 bessere Ergebnisse als die der Gruppe 2. Für die Untersuchungsverfahren in Gruppe 3 fallen für die Sensitivität, den positiven und negativen Vorhersagewert für die CT-, MRT- und SK-Untersuchungen die besseren, wenn auch nicht signifikanten, Ergebnisse im Vergleich zur Gruppe 1 auf. Eine Erklärung hierfür könnte die verstärkte Durchführung und Beurteilung der Untersuchungen durch Spezialisten auf Grund der Voroperation sein. 46 der 67 (69 %) Voroperationen waren Nebenschilddrüseneingriffe. Die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit, dargestellt in Abbildung 19, bestätigt diese Annahme. Für alle Untersuchungsverfahren weisen die Patienten der Gruppe 3 die höchste LR+ auf. Die negative Vorhersagewahrscheinlichkeit, in Abbildung 20 dargestellt, erzielt für alle Untersuchungsverfahren in allen Gruppen nur Ergebnisse mit ohne oder schwacher Evidenz. Auf Grund dieser Ergebnisse ist anzunehmen, dass Einflussfaktoren, wie Voroperation oder bestehende Schilddrüsenerkrankungen, die Darstellung der pathologischen NSD stören und ein negatives lokalisationsdiagnostisches Ergebnis eine pathologische Nebenschilddrüse nicht sicher ausschließen kann. Der Einfluss von Schilddrüsenerkrankungen oder Voroperation betrifft insbesondere die NSD-Sonografie. Kebapci et al veröffentlichten 2004 die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik einer 52 Patienten umfassenden Studie [121]. Sie konnten zeigen, dass die Sonografie für Patienten mit Erst-OP ohne Begleiterkrankungen die besten Ergebnisse erzielt. Bei zusätzlich bestehenden Schilddrüsenerkrankungen empfahlen sie die Kombination von Sonografie und Szintigrafie als präoperative Lokalisationsdiagnostik. Alexandrides et al sehen in ihrer Studie die Sonografie, auf Grund der Möglichkeit der Mitbeurteilung der Schilddrüse, in Kombination mit der Szintigrafie, welche die besten lokalisationsdiagnostischen Ergebnisse erzielte, als die diagnostischen Methoden der Wahl, vor allem in Regionen mit hoher Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen [122]. Weiterhin ist anzunehmen, dass eine gleichzeitig bestehende Schilddrüsenerkrankung zum einen durch die strukturellen Veränderungen zervikaler Strukturen die Ergebnisse der Sonografie und zum anderen durch funktionelle Veränderungen, die in Zusammenhang mit der Radionuklidspeicherung stehen, die Ergebnisse der Szintigrafie beeinträchtigt. Bei Patienten mit Voroperationen könnte als Erklärung die veränderte Lage in Folge von Narbenbildung und damit eine nicht korrekte

Zuordnung zum entsprechenden Quadranten die Ursache sein. Diese Annahme wird gestützt durch die deutliche Verbesserung der Ergebnisse des ppv und der Sensitivität, wenn, wie in Tabelle 6 erläutert, nur das Auffinden der richtigen Seite betrachtet wird. Ein weiterer Grund wäre das Vorliegen von ektopem NSD-Gewebe, welches bei der Primär-OP nicht entfernt wurde und nun zur PTH-Persistenz oder zum Rezidiv führte.

Die Abbildungen 13 bis 18 zeigen die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik in Abhängigkeit von der präoperativen Parathormonkonzentration. Es wurde eine Verbesserung der lokalisationsdiagnostischen Ergebnisse mit steigender PTH-Konzentration bis 300 pg/ml dargestellt. Sehr gute Prädiktion von vergrößerten NSD ergibt die Kombination von Sonografie und Szintigrafie. Vor allem in PTH-Konzentrationsbereichen zwischen 250 pg/ml und 400 pg/ml kann hier ein Maximum von 42 für die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit ermittelt werden. Das Ansteigen der Sensitivität, der Spezifität und des negativen Vorhersagewertes mit steigenden Parathormonkonzentrationen wurde in einer Studie von Bandeira et al. nachgewiesen [123]. Weiterhin sind in der Literatur zum einen die Abhängigkeit der präoperativen Parathormon- und Kalziumkonzentrationen von der Größe des Nebenschilddrüsenadenoms und zum anderen die besseren lokalisationsdiagnostischen Ergebnisse für das Auffinden in Abhängigkeit von der NSD-Adenomgröße beschrieben [124,125,126]. Demzufolge kann die Verbesserung der Lokalisationsdiagnostik mit steigenden Parathormonkonzentrationen bei Eindrüsenerkrankungen durch die Zunahme der NSD-Größe erklärt werden. Auffällig ist eine Verschlechterung der lokalisationsdiagnostischen Ergebnisse ab PTH-Konzentrationen > 300 pg/ml. Die Ergebnisse von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert fallen bei PTH-Konzentrationen zwischen 400 und 600 pg/ml ab. Dies kann teilweise durch die Ergebnisse der Abbildung 21 erklärt werden. Sie zeigt ein gehäuftes Auftreten von Mehrdrüsenerkrankungen, mit einem Maximum von 18 % in einem Konzentrationsbereich zwischen 300 und 400 pg/ml. Durch das gehäufte Auftreten der MDE in diesem Konzentrationsbereich vermindern sich die richtig positiven Ergebnisse und es kommt zu einer Zunahme der falsch negativen Ergebnisse. Diese Faktoren wirken sich insbesondere auf die Sensitivität und den positiven Vorhersagewert aus. Diese Abnahme der richtig positiven und die Zunahme der falsch negativen Ergebnisse wird durch Chiu et al. [127] in einer Studie aus dem Jahr 2006 mit der gehäuften negativen Lokalisationsdiagnostik bei Mehrdrüsenerkrankungen erklärt. Es wird angenommen, dass die Gesamtdrüsenmasse bei Mehrdrüsenerkrankungen zwar deutlich vermehrt ist und damit erhöhte Parathormonspiegel entstehen, die Masse und damit die Größe der einzelnen hyperplastischen Drüse jedoch im Vergleich zu solitären Adenomen deutlich geringer ausfällt und damit die Lokalisation erschwert ist. Weitere 27 % der Mehrdrüsenerkrankungen treten bei PTH-Konzentrationen unter 150 pg/ml (Abbildung 20) auf. Der Vergleich der durchschnittlichen PTH-Konzentrationen der Patienten mit Eindrüsenerkrankung und Mehrdrüsenerkrankung ergab nicht signifikant

niedrigere mittlere PTH-Werte für Patienten mit Mehrdrüsenerkrankungen ($p = 0,13$). Für die präoperativen Kalziumwerte wurde eine signifikant niedrigere Konzentration für Patienten mit MDE nachgewiesen ($p = 0,01$). Da auch in diesem niedrigen PTH-Konzentrationsbereich die Ergebnisse der Sensitivität, Spezifität, des negativen und positiven Vorhersagewertes sehr niedrig sind, kann hier zum einen wieder der erhöhte Anteil an MDE für diese Ergebnisse verantwortlich gemacht werden. Zum anderen sind auch die Größen der NSD bei Eindrüsenerkrankungen bei diesen niedrigen PTH-Konzentrationen geringer und damit deren Lokalisierung schwieriger. Allerdings zeigt der Vergleich der Patienten mit Eindrüsenerkrankungen mit allen pHPT Patienten, dass das gehäufte Auftreten von Mehrdrüsenerkrankungen in diesen Konzentrationsbereichen nur teilweise die Ursache für die schwachen Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik sein kann, da sich auch bei der Gruppe der EDE in diesen Konzentrationsbereichen die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik verschlechtern. Demzufolge besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass bei PTH-Konzentrationen unter 150 pg/ml und zwischen 300 und 400 pg/ml in Verbindung mit negativer oder nicht eindeutiger Lokalisationsdiagnostik Mehrdrüsenerkrankungen vorliegen.

Die Anwendung minimal-invasiver Operationsverfahren wird in einigen Studien von verschiedenen präoperativen Faktoren abhängig gemacht [98]. Patienten mit nicht eindeutiger Lokalisationsdiagnostik, zervikaler Voroperation und operationspflichtigen Begleiterkrankungen der Schilddrüse werden mit der konventionellen Parathyreoidektomie therapiert. Zusätzlich behandlungsbedürftige Schilddrüsenerkrankungen bestehen bei 47 % aller pHPT-Operationen. In vergleichbarer Literatur wird von Häufigkeiten zwischen 52 % und 59 % berichtet [122,121,128]. Zervikal voroperierte Patienten machen im eigenen Patientengut 13 % aller pHPT-Operationen aus. Ihre Häufigkeit wird in der Literatur mit ca. 10 % der Fälle angegeben [129]. Multiple endokrinen Neoplasien, im Sinne einer MEN I/IIa, oder eine nicht eindeutige Lokalisationsdiagnostik traten mit einer Häufigkeit von 4% auf. Demzufolge eigneten sich im dargestellten Patientengut nur 186 (36 %) der Patienten für minimal-invasive Operationsverfahren. Insgesamt konnten 139 (86 %) minimal-invasiv begonnenen Operationen erfolgreich beendet werden. Vergleichbare Studien erreichten mit minimal-invasiven Operationsverfahren 94 bis 98 %ige Heilungsraten [130,131]. In der Gruppe 1 wurden 132 Operationen (71 %) minimal-invasiv begonnen, davon 104 (79 %) minimal-invasiv video-assistiert, 6-mal (4 %) minimal-invasiv in Intubationsnarkose, 5-mal (4 %) minimal-invasiv in Lokalanästhesie und in 17 (13 %) Fällen musste zur konventionellen, offenen Methode der NSD-Darstellung konvertiert werden. 221 (90 %) der Patienten der Gruppe 2 wurden mit der konventionellen Technik der NSD-Darstellung operiert. Minimal-invasive Operationverfahren wurden in 24 (10 %) Fällen eingesetzt, von denen 20 (83 %) erfolgreich beendet werden konnten und in 4 (17 %) Fällen erfolgte die Konversion zur offenen NSD-Darstellung. In der Gruppe 3 wurden 2 Operationen (3 %) erfolgreich (Erfolgsquote 100%) minimal-invasiv als

MIVAP durchgeführt. Diese Daten legen nahe, dass minimal-invasive Operationstechniken unter bestimmten Voraussetzungen auch bei Schilddrüsenerkrankungen oder nach zervikalen Voroperationen erfolgreich durchgeführt werden können.

Die Ergebnisse der intraoperativen Parathormonschnellbestimmung dokumentieren den PTH-Abfall vor OP-Beginn und 15 Minuten nach Resektion des letzten NSD-Gewebes. In der Literatur wurden verschiedene Kriterien zum intraoperativen PTH-Abfall entwickelt [132,133]. Das sog. Halle Kriterium fordert einen PTH-Abfall vom unmittelbaren präoperativen Wert auf unter 35 pg/ml innerhalb von 15 Minuten nach Exzision, um weitere pathologische NSD auszuschließen. Das sog. Wien Kriterium soll bei einem PTH-Abfall von mindestens 50 % (präoperativ und 10 Minuten nach Exzision) weitere pathologische NSD ausschließen und das sog. Miami Kriterium fordert zum Ausschluß weiterer pathologischer NSD einen mindestens 50 %igen PTH-Abfall 10 Minuten nach Exzision gegenüber der höchsten gemessenen intraoperativen PTH-Konzentration. Der für die eigenen Patienten ermittelte durchschnittliche intraoperative PTH-Abfall von 85% kann auch in einer Studie von Smith et al. reproduziert werden [134]. Heller et al. haben gezeigt, dass ein erhöhtes Risiko für PTH-Persistenz bei intraoperativen PTH-Konzentrationen > 40 pg/ml nach Resektion des pathologischen NSD-Gewebes besteht [135]. Im eigenen Patientengut betrifft dies 70 Patienten. Damit wären 87 % der dann aufgetretenen PTH-Persistenzen erfasst worden, betrachtet man nur die Patienten bei denen intraoperatives PTH-Monitoring durchgeführt wurde. Bei einem geforderten intraoperativen PTH-Abfall unter 35 pg/ml ändert sich dies nicht. Somit scheint für einen Vergleich mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur hinsichtlich Prädiktion von Mehrdrüsenerkrankungen oder postoperativer Parathormonpersistenz das Halle Kriterium die besten Ergebnisse zu erzielen. Allerdings wären hier Nachfolgestudien mit genauerer Aufschlüsselung des intraoperativen Parathormonverlaufs erforderlich. Studien von Smith et al. und Morris et al. aus dem Jahr 2009 [134,136] kommen zu dem Schluss, dass intraoperative PTH-Bestimmungen keinen zusätzlichen Nutzen für die Operationsergebnisse bringen, sondern nur Kosten und OP-Dauer erhöhen. Da eine postoperative Nachbeobachtung nur bis zum Entlassungszeitpunkt dokumentiert ist, sind z.B. postoperative Parathormonpersistenzen oder Hypokalzämien

4.2. sHPT und tHPT

Die konservative Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus besteht in der Vermeidung einer negativen Kalziumbilanz, Substitution von Vitamin D oder eines aktiven Metaboliten und der Therapie einer Hyperphosphatämie. Hinsichtlich der erhöhten Phosphatretention werden die diätetische Phosphatbeschränkung sowie orale Phosphatbinder eingesetzt. Die Kalziumbilanz wird durch orale Kalziumgabe oder durch Änderung der Kalziumkonzentration in der Dialysatflüssigkeit beeinflusst. Die Indikationen zur Operation beim sekundären Hyperparathyreoidismus sind Nierentransplantation, therapierefraktäre Hyperkalzämien,

therapieresistente Hyperphosphatämien, radiologischer oder histologischer Nachweis einer schweren Ostitis fibrosa, Weichteilverkalkungen, Frakturen, Epiphysenlösungen, nicht beherrschbarer Pruritus sowie stark hyperplastische Nebenschilddrüsen, da diese nicht rückbildungsfähig sind [137,138,139]. Von den 1995 bis Ende 2005 operierten 114 sHPT-Patienten hatten 12 Patienten eine Hyperkalziämie mit Werten oberhalb von 2,75 mmol/l, 56 Patienten hatten eine Hyperphosphatämie. 40 Patienten litten an ossären Symptomen, 3 Patienten an starkem Pruritus. 19 der 114 (17 %) Operierten hatten bereits eine zervikale Voroperation, davon 15 auf Grund von Nebenschilddrüsenerkrankungen. Diese 15 Patienten erhielten insgesamt 42 Untersuchungen (2,8 pro Patient). Die übrigen 99 Patienten wurden nur 137-mal untersucht, was 1,4 Untersuchungen pro Patient entspricht. 211 NSD waren in der präoperativen Sonografie als vergrößert identifiziert worden. Als präoperative Lokalisationsdiagnostik vor Ersteingriffen wird in der älteren Literatur auf Grund der Tatsache, dass bei sHPT- und tHPT-Erkrankten alle Drüsen betroffen sind und exploriert werden müssen, nur die zervikale Sonografie empfohlen [139]. Vor sHPT-Reoperationen wird zum Ausschluss von überzähligem oder ektopem NSD-Gewebe eine intensiviertere Lokalisationsdiagnostik vorgeschlagen [140,141,142,143]. In der Literatur liegen die Angaben für die Ergebnisse der Sensitivität der Sonografie zwischen 24 % und 63 % sowie zwischen 56 % und 86 % für die Ergebnisse der Spezifität [144,145,139,146]. Für die an der Universitätsklinik Halle/Saale diagnostizierten und operierten Patienten konnten 55 % (sHPT) und 71 % (tHPT) für die Sensitivität sowie 86 % (sHPT) und 83 % (tHPT) für die Spezifität in der präoperativen Sonografie erreicht werden. Allerdings wurden bei nur 25 % der sHPT-Patienten und bei 33 % der tHPT-Patienten alle vergrößerten Nebenschilddrüsen sonografisch lokalisiert. Die in Tabelle 10 dargestellten sehr guten Ergebnisse für den positiven Vorhersagewert und die schlechten Ergebnisse für den negativen Vorhersagewert sind der Tatsache geschuldet, dass nur 6 (5 %) Patienten eine Eindrüsenerkrankung hatten und bei 108 (95 %) Patienten mindestens 2 (7 %), 3 (13 %) oder alle (75 %) NSD pathologisch waren und damit die Zahl der richtig positiven und falsch negativen Ergebnisse für die einzelne Lokalisation deutlich ansteigt. Neuere Studien versuchen auch, die primäre Durchführung szintigrafischer Nebenschilddrüsendarstellungen für das operative Vorgehen vor allem in Bezug auf ektopes Gewebe zu bewerten [147,144,148,149]. In einer Studie, welche sowohl eigenes Patientengut beschreibt, als auch eine Metaanalyse der bisherigen Literatur durchführt, schwanken die Sensitivitätswerte für die MIBI-Szintigrafie für den sHPT zwischen 44 % und 83 % [146]. Im eigenen sHPT-Patientengut beträgt die Sensitivität für die Szintigrafie 36 % und die Spezifität 88 %, bei 48 durchgeführten präoperativen MIBI-Szintigrafien. Bei persistierendem oder rezidivierendem sHPT wird ähnlich dem pHPT die präoperative Diagnostik um Szintigrafie, CT, MRT und Stufenkatheterdiagnostik erweitert. Die empfohlenen Operationsmethoden sind zum einen die subtotale Parathyreoidektomie und zervikale Thymektomie mit Belassen eines markierten

Nebenschilddrüsenrestes zur Aufrechterhaltung der physiologischen Parathormonsekretion [150] und zum anderen die totale Parathyreoidektomie ebenfalls mit zervikaler Thymektomie, ggf. Kryokonservierung von NSD-Gewebe und simultaner Autotransplantation von Nebenschilddrüsenengewebe in den Unterarm oder in eine Muskeltasche des M. sternocleidomastoideus [139]. Eine aktuelle Studie von Stracke et al. schlägt die totale Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation vor [151]. Falls keine 4 NSD dargestellt werden können, werden alle identifizierten Epithelkörperchen entfernt ohne eine Autotransplantation vorzunehmen, da davon ausgegangen wird, dass noch NSD-Gewebe in situ verblieben ist.

Seit Einführung der intraoperativen Parathormonschnellbestimmung wurde auch versucht, anhand des intraoperativen Parathormonabfalls bei totaler Parathyreoidektomie eine Vorhersage über eventuelles Restgewebe bzw. suffiziente Resektion zu treffen [152,153,154,91,155]. Die Ergebnisse sind verschieden. Eine prospektive Studie mit 35 Patienten [153] konnte zeigen, dass die intraoperative Parathormonschnellbestimmung keine Vorhersage über verbliebenes hormonaktives Nebenschilddrüsenengewebe machen kann. Allerdings wurde Patienten dieser Studie Nebenschilddrüsenengewebe simultan autotransplantiert. Autoren einer anderen Studie hingegen sehen die intraoperative Parathormonschnellbestimmung als wichtigen Indikator für die komplette Entfernung des Nebenschilddrüsenengewebes [152]. Die Interpretation einer postoperativen Parathormonerhöhung als Persistenz ist jedoch schwierig, da hier auch das chirurgische bzw. histologische Operationsergebnis, Autotransplantationen und belassene Nebenschilddrüsenreste berücksichtigt werden müssen. Auch wurde von PTH-Persistenzen trotz makroskopischer totaler Parathyreoidektomie berichtet. Im eigenen Patientengut bestand bei 7 von 8 Patienten mit einem durchschnittlichen intraoperativem Parathormonabfall von weniger als 65 % eine postoperative Parathormonpersistenz. Biegelmayr et al. zeigen eine Abhängigkeit der Genauigkeit der Vorhersage für übersehene NSD von der Methode der intraoperativen Parathormonbestimmung [155]. Hier ist der PTH-1-84-Assay dem iPTH-Assay überlegen. Eine andere Studie von Müller-Stich et al. hat untersucht, ob der intraoperative Parathormonabfall eine Entscheidungshilfe zur simultanen Autotransplantation sein kann und kommt zu dem Schluss, dass dies nicht möglich ist [156]. Eine subtotale NSD-Resektion wurde bei 57 Patienten durchgeführt. 30 Patienten wurden total parathyreoidektomiert, in einem Fall mit synchroner NSD-Gewebe-Autotransplantation in den M. sternocleidomastoideus. Bei 27 Patienten resezierte man 3 oder weniger NSD. Von 54 Patienten konnte NSD-Gewebe kryokonserviert werden.

Für die Vorhersage einer postoperativen Hypokalziämie ist die Schwere der präoperativen Knochenveränderungen von Bedeutung. So ist noch am Operationstag mit einem substitutionspflichtigen Kalziumabfall, welcher mit dem Ausmaß der Knochenveränderungen korreliert, zu rechnen [139]. Insgesamt wurden 46 Patienten frühpostoperativ mit Kalzium substituiert. Bei 43 genügte die orale Kalziumgabe, 3 Patienten mussten zusätzlich intravenös

mit Kalzium versorgt werden. Über den Verlauf der postoperativen Symptomatik kann keine Aussage gemacht werden.

4.3. Nebenschilddrüsenkarzinom

Das Auftreten von Nebenschilddrüsenkarzinomen wird mit 1 bis 2 % der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus angegeben [157,158,159,102,160]. Höhere Inzidenzen wurden aus Japan und Italien berichtet [159]. Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus, verursacht durch eine Keimbahnmutation des HRPT2-Gens, entwickeln in 10 bis 15 % der Fälle ein Nebenschilddrüsenkarzinom [161]. Das klinische Erscheinungsbild des Nebenschilddrüsenkarzinoms beruht hauptsächlich auf den Folgen der gesteigerten Parathormonsekretion und weniger auf den Folgen durch das Tumorwachstum selbst. Eine sehr seltene Form ist das hormoninaktive Nebenschilddrüsenkarzinom. Bis 2009 wurde über weniger als 30 solcher Fälle berichtet [22,162]. Im eigenen Patientengut wurden 12 Operationen auf Grund eines NSD-Karzinoms bei 7 Patienten durchgeführt, was einer Häufigkeit von 2,3 % bezogen auf alle operierten pHPT-Patienten entspricht. Eine Patientin litt an einem hormoninaktiven Nebenschilddrüsenkarzinom und wurde im Beobachtungszeitraum 3-mal operiert. Alle Patienten hatten bereits eine oder mehrere Voroperationen, 4 auf Grund eines NSD-Adenoms und 8 auf Grund eines NSD-Karzinoms. Mit Hilfe präoperativer Lokalisationsdiagnostik können die Nebenschilddrüsenkarzinome nicht identifiziert werden. Sie werden erst intraoperativ, durch infiltratives Wachstum oder histologisch erkannt. Bei einem NSD-CA-Rezidiv wird die Diagnostik wie beim rezidivierenden oder persistierenden Hyperparathyreoidismus erweitert, um das Tumorausmaß und mögliche Metastasen darzustellen. Die Ergebnisse der durchgeführten Lokalisationsdiagnostik sind in Tabelle 18 dargestellt, erreichen jedoch weniger genaue Ergebnisse als vergleichbare Literatur [163]. Iacobone et al. konnten in einer 19 NSD-CA-Rezidiv-Patienten umfassenden Studie für die Sensitivität der Sonografie 100%, die der Szintigrafie 86 % und die Sensitivität der CT 79 % ermitteln. Für die Sensitivität der eigenen NSD-CA-Patienten erzielten die Sonografie und die Szintigrafie sowie deren Kombination jeweils 50 %. Die besten Ergebnisse, mit einer Sensitivität von 75 %, konnten durch den selektiven venösen Stufenkatheter, bei insgesamt 5 durchgeführten Untersuchungen, erreicht werden. Für die Spezifität und den positiven Vorhersagewert der Stufenkatheteruntersuchung sind in Tabelle 15 100 % angegeben. Dies ist jedoch dem Umstand geschuldet, dass in dieser Gruppe nur 2 Patienten untersucht wurden und dabei keine falsch negativen Ergebnisse auftraten. Signifikante Unterschiede für die verschiedene Lokalisationsdiagnostik der NSD-CA-Patienten können auf Grund der zu niedrigen Untersuchungszahlen nicht ermittelt werden. Die Operationsindikation war bei allen Patienten die komplette Tumorentfernung. Die in der Literatur beschriebenen Verfahren der kompletten en bloc Tumorsektion mit Entfernung des ipsilateralen Schilddrüsenlappens ohne Verletzung des Tumorgewebes und selektiver Lymphadenektomie [159,102], bzw. das Tumordebulking

oder die Metastasenentfernung wurden bei allen Eingriffen durchgeführt. In einem Fall konnte eine solitäre Lymphknotenmetastase minimal-invasiv entfernt werden. 2 Patienten mussten auf Grund mediastinaler NSD-Karzinome sternotomiert werden. Die intraoperative Parathormonschnellbestimmung erbrachte bei 5 Operationen einen intraoperativen Abfall von mehr als 50 %, davon in 4 Fällen in den Normbereich. Sie kann jedoch nicht als Prädiktor einer erfolgreichen Operation eingesetzt werden, da in 4 Fällen das erhöhte Parathormon postoperativ persistierte. In einem Fall lagen keine Informationen über den weiteren Verlauf vor. Insgesamt kann in Übereinstimmung mit der Literatur festgestellt werden, dass nicht erfolgreiche Primäroperationen der Nebenschilddrüsenkarzinome eine hohe Rezidivrate aufweisen und eine Reoperation zwar die Tumormasse und Parathormonproduktion verringert, dann aber nur noch in sehr wenigen Fällen kurativ möglich ist [163].

5. Zusammenfassung

Der pHPT wird in 80 % bis 90 % der Fälle durch solitäre Adenome ausgelöst. In 5 % bis 15 % werden Doppeladenome oder diffuse Hyperplasien nachgewiesen und in 1 % bis 2 % sind für eine autonome PTH-Erhöhung Nebenschilddrüsenkarzinome verantwortlich. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist eine Folgeerkrankung verminderter Serumkalziumkonzentrationen und geht mit hyperplastischer Vergrößerung aller Nebenschilddrüsen einher.

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv die vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2005 an der Poliklinik für Allgemein-, Vizeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle/Saale auf Grund eines HPT operierten Patienten. Ziel ist die Evaluierung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik, insbesondere der MIBI-Szintigrafie (MIBI) und der chirurgisch durchgeführten Sonografie (US) hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert sowie der positiven und negativen Likelihood Ratio. Berücksichtigte Faktoren sind: präoperative Parathormon- und Kalziumkonzentrationen, zervikale Voroperationen und begleitende Schilddrüsenenerkrankungen.

Für den Beobachtungszeitraum sind dies 665 Operationen, wovon 518 auf Grund eines pHPT, 114 auf Grund eines sHPT, 21 wegen eines tHPT und 12 wegen eines NSD-Karzinoms durchgeführt wurden. Die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik für alle 518 pHPT-Operationen erzielen für die Sensitivität: US 53 % (n = 505), MIBI 46 % (n = 386), CT 29 % (n = 76), MRT 28 % (n = 124), SK 50 % (n = 69), US+MIBI 38 % (n = 375), für den ppv: US 70 %, MIBI 66 %, CT 62 %, MRT 55 %, SK 59 %, US+MIBI 76 % und für die Spezifität: US 87 %, MIBI 88 %, CT 87 %, MRT 85 %, SK 89 %, US+MIBI 85 %. Hinsichtlich der Sensitivität ist die chirurgisch durchgeführte Sonografie den anderen Untersuchungsverfahren mit Ausnahme der venösen Stufenkatheteruntersuchung signifikant überlegen. Für die Sensitivität und den positiven Vorhersagewert erzielt die Kombination von Sonografie und Szintigrafie die besten Ergebnisse, wenn auch ohne statistisch nachweisbaren Unterschied zur

alleinigen Sonografie. Die Quadranten-genaue Auswertung konnte Vorteile für die Sensitivität aller Untersuchungsverfahren für die kaudalen NSD zeigen. Die positiven Vorhersagewerte aller lokalisationsdiagnostischen Verfahren erzielten für die kranialen NSD die besseren Ergebnisse. Eine Verbesserung der Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik kann mit steigenden präoperativen Parathormonkonzentrationen bis zu einem Konzentrationsbereich von 300 pg/ml gezeigt werden. Bei PTH-Konzentrationen zwischen 400 und 600 pg/ml verschlechtern sich die lokalisationsdiagnostischen Ergebnisse. Als mögliche Ursache könnte das gehäufte Auftreten von Mehrdrüsenerkrankungen in diesem Konzentrationsbereich gewertet werden. 186 Eingriffe waren Operationen ohne begleitende Schilddrüsenerkrankung und ohne zervikale Voroperation. In dieser Gruppe erreicht die chirurgisch durchgeführte Sonografie für die Sensitivität signifikant bessere Ergebnisse als in den anderen Gruppen. Begleitende Schilddrüsenerkrankungen bestanden in 245 Fällen. Hier erbrachte die Sonografie bei dieser Patientengruppe hinsichtlich mit einer Sensitivität von 47 % die besten Ergebnisse. Für den positiven Vorhersagewert erzielte die Kombination von Sonografie und Szintigrafie mit 79 % die besten Ergebnisse. Die 67 Operationen, welche auf Grund von rezidivierendem oder persistierendem Hyperparathyreoidismus durchgeführt wurden bedurften im Durchschnitt 3,2 lokalisationsdiagnostischer Untersuchungen. 52 % der Patienten in dieser Gruppe erhielten eine präoperative Stufenkatheterdiagnostik. Die Lokalisationsdiagnostik erbrachte hier für die Sensitivität 57 % und den negativen Vorhersagewert 91 % die signifikant besseren Ergebnisse für die Stufenkatheteruntersuchung. Die besten Ergebnisse für den positiven Vorhersagewert in Gruppe 3 erzielt die Kombination von Sonografie und Szintigrafie 86%. Die Einflüsse von Schilddrüsenerkrankungen und Voroperationen betreffen in signifikantem Maße nur die Sensitivität der Sonografie. Für alle anderen Untersuchungsverfahren sind die besseren, wenn auch nicht signifikanten, Ergebnisse der voroperierten Patienten auffällig. Hier wird auf Grund der Voroperation eine intensivere bzw. spezialisiertere Lokalisationsdiagnostik angenommen. Insgesamt konnten 139 der pHPT-Operation erfolgreich minimal-invasiv durchgeführt werden, 22-mal musste zur konventionellen Parathyreoidektomie konvertiert werden. Das entspricht einer minimal-invasiven Operationserfolg von 87%. Insgesamt waren 494 der 518 (95 %) Operationen erfolgreich.

Bei den Patienten mit renalem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus konnten in nur 25 % (sHPT) bzw. 33 % (tHPT) der Fälle lokalisationsdiagnostisch alle intraoperativ identifizierten pathologischen Nebenschilddrüsen präoperativ dargestellt werden. Die am häufigsten angewandte lokalisationsdiagnostische Methode war hier die Sonografie. Sie erzielt auch hinsichtlich der Sensitivität die besten Ergebnisse. Bei 19 Rezidivoperationen wurden im Durchschnitt 2,8 Untersuchungen pro Patient durchgeführt. Alle Patienten wurden mit der Operationsmethode der offenen, konventionellen Darstellung aller 4 NSD operiert und in 70 %

Begleiteingriffe an Schilddrüse oder Lymphknoten vorgenommen. 75 % der Patienten hatten postoperativ Parathormonkonzentrationen im oder unterhalb des Normbereiches.

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 12 Operationen auf Grund von NSD-CA durchgeführt. Alle Patienten waren bereits voroperiert. Die häufigsten lokalisationsdiagnostischen Untersuchungen waren die chirurgisch durchgeführte Sonografie und die MRT. Die Auswertung der lokalisationsdiagnostischen Verfahren erzielt auf Grund der sehr geringen Untersuchungszahlen keine signifikanten Ergebnisunterschiede, so dass Aussagen über die Bewertung der einzelnen Methoden nicht gemacht werden können. Trotz ausgedehnter Resektionen von Tumorgewebe, angrenzenden Strukturen und Lymphknotenstationen, kam es bei 2 Patienten mehrfach zu Lokalrezidiven. In einem Fall wurde sogar ein mediastinales NSD-CA reseziert. Intraoperative Parathormonbestimmungen können eine vollständige Tumorentfernung nicht vorhersagen.

6. Literaturverzeichnis

1. Owen R: On the anatomy of the indian rhinoceros. *Trans Zool Soc* 4 (1862) 31-31
2. Sandström J: On a new gland in man and several mammals (glandulae parathyroideae). *Upsala Läk -Fören* 15 (1880) 441-441
3. Askanazy M: Über Ostitis deformans ohne Osteoides Gewebe. *Arb Geb Path Anath Inst zu Tübingen (Leipzig)* 4 (1903) 398-398
4. Chaouat Y, Chaouat D: [Primary hyperparathyroidism. History]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 55 (1988) 475-478
5. Mandl F: Zur Technik der Parathyreoidektomie bei Ostitis fibrosa aufgrund neuer Beobachtungen. *Dtsch Z Chir* 240 (1933) 362-362
6. Rothmund M: Geschichte und Entwicklung des Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M (Hrsg): *Hyperparathyreoidismus*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991, S. 1-8
7. MacCallum WG, Voegtlin C: On the relation of tetany of the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J exp Med* 11 (1909) 118-118
8. Hanson AM: The hydrochloric X Sicca: A parathyroid preparation for intramuscular injection. *Milit Surgn* 54 (1924) 218-218
9. Collip JB: The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J Biol Chem* 63 (1925) 293-293
10. Yalow RS: Clinical significance of the heterogeneity of parathyroid hormone. *Contrib Nephrol* 20 (1980) 15-20
11. Copp DH: The discovery of calcitonin. *Bone Miner* 16 (1992) 157-159
12. Chase LR, Aurbach GD: Renal adenyl cyclase: anatomically separate sites for parathyroid hormone and vasopressin. *Science* 159 (1968) 545-547
13. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ, III: The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 126 (1997) 433-440
14. Dietel M: Normale und pathologische Anatomie der Nebenschilddrüsen. In: Rothmund M (Hrsg): *Hyperparathyreoidismus*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991, S. 61-87
15. Wang CA: Parathyroid re-exploration. A clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg* 186 (1977) 140-145

16. Dubost C, Ferry J, Brun JG: [High ectopia of a parathyroid adenomas of the "parathyimus". 2 cases]. *J Chir (Paris)* 119 (1982) 563-565
17. Friedman PA, Coutermarsh BA, Kennedy SM, Gesek FA: Parathyroid hormone stimulation of calcium transport is mediated by dual signaling mechanisms involving protein kinase A and protein kinase C. *Endocrinology* 137 (1996) 13-20
18. Gesek FA, Friedman PA: On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 90 (1992) 749-758
19. Farnebo F, Teh BT, Kytola S, Svensson A, Phelan C, Sandelin K, Thompson NW, Hoog A, Weber G, Farnebo LO, Larsson C: Alterations of the MEN1 gene in sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 83 (1998) 2627-2630
20. Hemmer S, Wasenius VM, Haglund C, Zhu Y, Knuutila S, Franssila K, Joensuu H: Deletion of 11q23 and cyclin D1 overexpression are frequent aberrations in parathyroid adenomas. *Am J Pathol* 158 (2001) 1355-1362
21. Hosokawa Y, Pollak MR, Brown EM, Arnold A: Mutational analysis of the extracellular Ca(2+)-sensing receptor gene in human parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 80 (1995) 3107-3110
22. Ashkenazi D, Elmalah I, Rakover Y, Luboshitzky R: Concurrent nonfunctioning parathyroid carcinoma and parathyroid adenoma. *Am J Otolaryngol* 27 (2006) 204-206
23. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Dipollina G, Cianferotti L, Ambrogini E, Gazzerri E, Colussi G, Berti P, Miccoli P, Pinchera A, Marcocci C: Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004) 5583-5591
24. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME, Tojo K, Robbins CM, Carpten JD, Farnebo LO, Larsson C, Arnold A: Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 349 (2003) 1722-1729
25. Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostetler ML, Lal G, Menda Y, O'Dorisio TM, Howe JR: Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. *J Am Coll Surg* 205 (2007) S38-S44
26. Mozes G, Curlee KJ, Rowland CM, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Farley DR: The predictive value of laboratory findings in patients with primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 194 (2002) 126-130
27. Piraneo S, Galimberti A, Guzzetti S, Leopaldi E, Poggi L, Vitri P, Bastagli A: [Asymptomatic hyperparathyroidism. Influence of PTH values on the therapeutic decision]. *Minerva Chir* 49 (1994) 497-501
28. Berger AC, Libutti SK, Bartlett DL, Skarulis MG, Marx SJ, Spiegel AM, Doppman JL, Alexander HR: Heterogeneous gland size in sporadic multiple gland parathyroid hyperplasia. *J Am Coll Surg* 188 (1999) 382-389

29. Das K, Stone N, Kendall C, Fowler C, Christie-Brown J: Raman spectroscopy of parathyroid tissue pathology. *Lasers Med Sci* 21 (2006) 192-197
30. Thomas L.: Knochenstoffwechsel. In: Thomas L. (Hrsg): *Labor und Diagnose*. TH-Books-Verl.Ges.,1998, Frankfurt/Main, 2000, S. 237-247
31. Lopez JM, Sapunar J, Campusano C, Arteaga E, Rodriguez JA, Leon A, Claire R, Zuniga J, Campino C: [Changes in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism. Analysis of 84 cases]. *Rev Med Chil* 121 (1993) 265-272
32. Silverberg SJ, Bilezikian JP: The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2 (2006) 494-503
33. Wagner PK: Klinik des primären Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M (Hrsg): *Hyperparathyreoidismus*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991, S. 29-48
34. Favia G, Lumachi F, Reale F, Sommariva A, D'Amico DF: [Primary hyperparathyroidism. Critical analysis of a 20-year experience]. *Ann Ital Chir* 70 (1999) 399-403
35. Abdullah M: Pancreatitis in primary hyperparathyroidism. *Med J Malaysia* 58 (2003) 600-603
36. Agarwal A, George RK, Gupta SK, Mishra SK: Pancreatitis in patients with primary hyperparathyroidism. *Indian J Gastroenterol* 22 (2003) 224-225
37. Ziegler R: Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* 12 Suppl 17 (2001) S3-S9
38. Adami S, Marcocci C, Gatti D: Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 17 Suppl 2 (2002) N18-N23
39. Bardin T: [Primary hyperparathyroidism. Clinical, epidemiological and histological aspects]. *Ann Endocrinol (Paris)* 55 (1994) 143-146
40. Lundgren E, Rastad J, Thruffjell E, Akerstrom G, Ljunghall S: Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 121 (1997) 287-294
41. Gertner ME, Kebebew E: Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol* 5 (2004) 315-325
42. Juodele L, Juozaityte E, Zindzius A, Pundzius J: [Multiple endocrine neoplasia syndromes. Type 2]. *Medicina (Kaunas)* 41 (2005) 281-294
43. Juodele L, Krasauskas V, Zindzius A, Juozaityte E, Pundzius J: [Multiple endocrine neoplasia type 2A]. *Medicina (Kaunas)* 42 (2006) 215-224
44. Karges W, Jostarndt K, Maier S, Flemming A, Weitz M, Wissmann A, Feldmann B, Dralle H, Wagner P, Boehm BO: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene

- mutations in a subset of patients with sporadic and familial primary hyperparathyroidism target the coding sequence but spare the promoter region. *J Endocrinol* 166 (2000) 1-9
45. Barbier J, Kraimps JL, Denizot A, Henry JF: [Primary hyperparathyroidism. Results of a French multicenter study]. *Bull Acad Natl Med* 176 (1992) 1033-1047
 46. Barbier J, Kraimps JL, Denizot A, Henry JF: [Current surgical aspect of primary hyperparathyroidism (100 years after F. D. Von Recklinghausen)]. *Chirurgie* 118 (1992) 439-447
 47. Bartsch D, Reimund KP, Hasse C, Schwerk W, Rothmund M: [Parathyroid gland cancer. Problems in diagnosis and therapy]. *Chirurg* 64 (1993) 114-121
 48. Ziegler R: Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M (Hrsg): *Hyperparathyreoidismus*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991, S. 10-28
 49. MacFarlane MP, Fraker DL, Shawker TH, Norton JA, Doppman JL, Chang RA, Skarulis MC, Marx SJ, Spiegel AM, Alexander HR: Use of preoperative fine-needle aspiration in patients undergoing reoperation for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 116 (1994) 959-964
 50. Shen W, Duren M, Morita E, Higgins C, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH: Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 131 (1996) 861-867
 51. Kairys JC, Daskalakis C, Weigel RJ: Surgeon-performed ultrasound for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 30 (2006) 1658-1663
 52. Bugis SP, Berno E, Rusnak CH, Chu D: Technetium-99m-sestamibi scanning before initial neck exploration in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252 (1995) 149-152
 53. Grant CS, Thompson G, Farley D, van HJ: Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 140 (2005) 472-478
 54. Hindie E, Melliere D, Perlemuter L, Jeanguillaume C, Galle P: Primary hyperparathyroidism: higher success rate of first surgery after preoperative Tc-99m sestamibi-I-123 subtraction scanning. *Radiology* 204 (1997) 221-228
 55. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R: Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 131 (2002) 149-157
 56. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP: Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg* 30 (2006) 697-704

57. Burkey SH, van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Curlee KJ: Will directed parathyroidectomy utilizing the gamma probe or intraoperative parathyroid hormone assay replace bilateral cervical exploration as the preferred operation for primary hyperparathyroidism? *World J Surg* 26 (2002) 914-920
58. Farley DR: Technetium-99m 2-methoxyisobutyl isonitrile-scintigraphy: preoperative and intraoperative guidance for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 28 (2004) 1207-1211
59. Goldstein RE, Martin WH, Richards K: Minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP). *Minerva Chir* 58 (2003) 269-279
60. Lumachi F, Iacobone M, Favia G: Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *Ann Ital Chir* 74 (2003) 413-416
61. Rubello D, Giannini S, Martini C, Piotto A, Rampin L, Fanti S, Armigliato M, Nardi A, Carpi A, Mariani G, Gross MD, Pelizzo MR: Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy. *Biomed Pharmacother* 60 (2006) 134-138
62. Hessman O, Stalberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson LG, Hellman P, Akerstrom G: High Success Rate of Parathyroid Reoperation may be Achieved with Improved Localization Diagnosis. *World J Surg* (2008)
63. Sundin A, Johansson C, Hellman P, Bergstrom M, Ahlstrom H, Jacobson GB, Langstrom B, Rastad J: PET and parathyroid L-[carbon-11]methionine accumulation in hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 37 (1996) 1766-1770
64. Weber T, Cammerer G, Schick C, Solbach C, Hillenbrand A, Barth TF, Henne-Bruns D, Blagieva R, Bohm BO, Reske SN, Luster M: C-11 Methionine Positron Emission Tomography/Computed Tomography Localizes Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* (2009)
65. Mihai R, Wass JA, Sadler GP: Asymptomatic hyperparathyroidism--need for multicentre studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68 (2008) 155-164
66. Kouvaraki MA, Greer M, Sharma S, Beery D, Armand R, Lee JE, Evans DB, Perrier ND: Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery. *Surgery* 139 (2006) 527-534
67. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, Oppo A, Miccoli P, Berti P, Bilezikian JP, Pinchera A, Marcocci C: Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007) 3114-3121
68. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Topping O, Varhaug JE, Baranowski M, Aanderud S, Franco C, Freyschuss B, Isaksen GA, Ueland T, Rosen T: Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007) 1687-1692

69. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP: A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 341 (1999) 1249-1255
70. Hasse C, Sitter H, Bachmann S, Zielke A, Koller M, Nies C, Lorenz W, Rothmund M: How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108 (2000) 265-274
71. Lundgren E, Ljunghall S, Akerstrom G, Hetta J, Mallmin H, Rastad J: Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* 124 (1998) 980-985
72. Melliere D, Hindie E: [Primary hyperparathyroidism: three decades of evolution in diagnostic and imaging techniques and advantages of early surgery]. *Bull Acad Natl Med* 187 (2003) 1547-1563
73. Yu N, PD T, Flynn Robert WV, Michael JM, Smith D, Rudman A, Graham PL: Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2009)
74. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J: Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 146 (2009) 1042-1047
75. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr.: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (2009) 335-339
76. Castleman B, Schantz A, Roth S: Parathyroid hyperplasia in primary hyperparathyroidism: a review of 85 cases. *Cancer* 38 (1976) 1668-1675
77. Edis AJ, van Heerden JA, Scholz DA: Results of subtotal parathyroidectomy for primary chief cell hyperplasia. *Surgery* 86 (1979) 462-469
78. Poletti EM, Cassinelli GB, Vescovi L, Bertulesi L, Sonzogni A, Pericotti S, Sileo F, Pagani G: [Surgical treatment of parathyroid hyperplasia]. *Minerva Chir* 53 (1998) 1009-1013
79. Rothmund M: Chirurgische Therapie des primären Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M (Hrsg): *Hyperparathyreoidismus*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991, S. 101-118
80. Henry JF: Reoperation for primary hyperparathyroidism: tips and tricks. *Langenbecks Arch Surg* (2009)
81. Alexander HR, Jr., Chen CC, Shawker T, Choyke P, Chan TJ, Chang R, Marx SJ: Role of preoperative localization and intraoperative localization maneuvers including intraoperative PTH assay determination for patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17 Suppl 2 (2002) N133-N140

82. Norman J, Denham D: Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery* 124 (1998) 1088-1092
83. Ikeda Y, Takami H: Endoscopic parathyroidectomy. *Biomed Pharmacother* 54 Suppl 1 (2000) 52s-56s
84. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL, III: Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery* 134 (2003) 973-979
85. Sokoll LJ, Drew H, Udelsman R: Intraoperative parathyroid hormone analysis: A study of 200 consecutive cases. *Clin Chem* 46 (2000) 1662-1668
86. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C: Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 15 (1991) 745-750
87. Gagne ER, Urena P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, Dubost C, Druke TB: Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3 (1992) 1008-1017
88. Llach F: Parathyroidectomy in chronic renal failure: indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int Suppl* 29 (1990) S62-S68
89. Kaye M, D'Amour P, Henderson J: Elective total parathyroidectomy without autotransplant in end-stage renal disease. *Kidney Int* 35 (1989) 1390-1399
90. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H: Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 13 (1997) 87-96
91. Lorenz K, Ukkat J, Sekulla C, Gimm O, Brauckhoff M, Dralle H: Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol. *World J Surg* 30 (2006) 743-751
92. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, Schoenberg MH, Widmaier U, Beger HG, Keller F: Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 33 (1999) 304-311
93. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS: Tertiary hyperparathyroidism: is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes. *Surgery* 146 (2009) 1130-1137
94. Obara T, Fujimoto Y: Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg* 15 (1991) 738-744
95. Shane E: Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 485-493
96. Rodgers SE, Perrier ND: Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 18 (2006) 16-22

97. Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Steinberg SF, Stoddart K, Canfield RE, Bilezikian JP: Therapy of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Am J Med* 72 (1982) 939-944
98. Miccoli P, Berti P, Conte M, Raffaelli M, Materazzi G: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: lesson learned from 137 cases. *J Am Coll Surg* 191 (2000) 613-618
99. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Donatini G: Minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP). *Eur J Surg Oncol* 29 (2003) 188-190
100. Dotzenrath C, Goretzki PE, Sarbia M, Cupisti K, Feldkamp J, Roher HD: Parathyroid carcinoma: problems in diagnosis and the need for radical surgery even in recurrent disease. *Eur J Surg Oncol* 27 (2001) 383-389
101. Iacobone M, Lumachi F, Favia G: Up-to-date on parathyroid carcinoma: analysis of an experience of 19 cases. *J Surg Oncol* 88 (2004) 223-228
102. Poissonnet G, Castillo L, Bozec A, Peyrottes I, Ettore F, Santini J, Demard F, Dassonville O: [Parathyroid carcinoma]. *Bull Cancer* 93 (2006) 283-287
103. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr.: A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132 (2005) 359-372
104. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ, III: Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 21 (2006) 171-177
105. Bergstrom I, Landgren BM, Freyschuss B: Primary hyperparathyroidism is common in postmenopausal women with forearm fracture and low bone mineral density. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86 (2007) 61-64
106. Abbas JS, Hashem SI, Faraj WG, Khalifeh MJ, Horani MH, Salti IS: The outcome of cervical exploration for asymptomatic and symptomatic patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 30 (2006) 69-75
107. Alcaraz MJ, Lorente R, Del VY, Godoy H, Gomez J: [Primary hyperparathyroidism: current role of bone densitometry]. *Radiologia* 50 (2008) 37-45
108. Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, Milas M, Esselstyn C, Siperstein AE: The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. *Arch Surg* 143 (2008) 260-266
109. Lumachi F, Zucchetta P, Varotto S, Polistina F, Favia G, D'Amico D: Noninvasive localization procedures in ectopic hyperfunctioning parathyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 6 (1999) 123-125
110. Inabnet WB, Fulla Y, Richard B, Bonnichon P, Icard P, Chapuis Y: Unilateral neck exploration under local anesthesia: the approach of choice for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 126 (1999) 1004-1009

111. Melliere D, Hindie E, Voisin MC, Perlemuter L, Simon D: [Primary hyperparathyroidism. Optimization of surgical results with systematic preoperative ^{99m}Tc-Sestamibi scintigraphy]. *Chirurgie* 122 (1997) 98-104
112. Aarum S, Nordenstrom J, Reihner E, Zedenius J, Jacobsson H, Danielsson R, Backdahl M, Lindholm H, Wallin G, Hamberger B, Farnebo LO: Operation for primary hyperparathyroidism: the new versus the old order. A randomised controlled trial of preoperative localisation. *Scand J Surg* 96 (2007) 26-30
113. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS: A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-^{99m} sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 193 (2007) 155-159
114. Dugonjic S, Ajdinovic B, Cerovic S, Jankovic Z: Validity of dual tracer ^{99m}Tc-tetrofosmin and ^{99m}Tc-pertechnetate subtraction parathyroid scintigraphy in patients with primary and secondary hyperparathyroidism. *Vojnosanit Pregl* 66 (2009) 949-953
115. Solorzano CC, Lee TM, Ramirez MC, Carneiro DM, Irvin GL: Surgeon-performed ultrasound improves localization of abnormal parathyroid glands. *Am Surg* 71 (2005) 557-562
116. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL, III: Surgeon-performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 202 (2006) 18-24
117. Soon PS, Delbridge LW, Sywak MS, Barraclough BM, Edhouse P, Sidhu SB: Surgeon performed ultrasound facilitates minimally invasive parathyroidectomy by the focused lateral mini-incision approach. *World J Surg* 32 (2008) 766-771
118. Prasannan S, Davies G, Bochner M, Kollias J, Malycha P: Minimally invasive parathyroidectomy using surgeon-performed ultrasound and sestamibi. *ANZ J Surg* 77 (2007) 774-777
119. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, Tsinberg M, Greene AB, Mitchell J, Milas M: Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg* 248 (2008) 420-428
120. Steward DL, Danielson GP, Afman CE, Welge JA: Parathyroid adenoma localization: surgeon-performed ultrasound versus sestamibi. *Laryngoscope* 116 (2006) 1380-1384
121. Kebapci M, Entok E, Kebapci N, Adapinar B: 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* 27 (2004) 24-30
122. Alexandrides TK, Kouloubi K, Vagenakis AG, Yarmenitis S, Spyridonidis T, Vassilakos P, Apostolopoulos D: The value of scintigraphy and ultrasonography in the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant thyroid disease. *Hormones (Athens)* 5 (2006) 42-51

123. Bandeira FA, Oliveira RI, Griz LH, Caldas G, Bandeira C: Differences in accuracy of ^{99m}Tc-sestamibi scanning between severe and mild forms of primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med Technol* 36 (2008) 30-35
124. Berber E, Parikh RT, Ballem N, Garner CN, Milas M, Siperstein AE: Factors contributing to negative parathyroid localization: an analysis of 1000 patients. *Surgery* 144 (2008) 74-79
125. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr.: Relationship of technetium Tc ^{99m} sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131 (2005) 493-498
126. Moretz WH, III, Watts TL, Virgin FW, Jr., Chin E, Gourin CG, Terris DJ: Correlation of intraoperative parathyroid hormone levels with parathyroid gland size. *Laryngoscope* 117 (2007) 1957-1960
127. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P: What is the link between nonlocalizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery* 140 (2006) 418-422
128. Krausz Y, Lebensart PD, Klein M, Weininger J, Blachar A, Chisin R, Shiloni E: Preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with concomitant thyroid nodular disease. *World J Surg* 24 (2000) 1573-1578
129. Sharma J, Milas M, Berber E, Mazzaglia P, Siperstein A, Weber CJ: Value of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Ann Surg Oncol* 15 (2008) 493-498
130. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN: Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg* 28 (2004) 1216-1218
131. Udelsman R: Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 235 (2002) 665-670
132. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B: A "defined baseline" in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery* 142 (2007) 398-404
133. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W: Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 394 (2009) 843-849
134. Smith N, Magnuson JS, Vidrine DM, Kulbersh B, Peters GE: Minimally invasive parathyroidectomy: use of intraoperative parathyroid hormone assays after 2 preoperative localization studies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135 (2009) 1108-1111
135. Heller KS, Blumberg SN: Relation of final intraoperative parathyroid hormone level and outcome following parathyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135 (2009) 1103-1107

136. Morris LF, Zanocco K, Ituarte PH, Ro K, Duh QY, Sturgeon C, Yeh MW: The Value of Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in Localized Primary Hyperparathyroidism: A Cost Analysis. *Ann Surg Oncol* (2009)
137. de Francisco AL: Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clin Ther* 26 (2004) 1976-1993
138. Ogata H, Koiwa F, Ito H, Kinugasa E: Therapeutic strategies for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 10 (2006) 355-363
139. Wagner PK: Operative Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M (Hrsg): *Hyperparathyreoidismus*. Stuttgart, New York, 1991, S. 200-213
140. Chesser AM, Carroll MC, Lightowler C, Macdougall IC, Britton KE, Baker LR: Technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) imaging of the parathyroid glands in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12 (1997) 97-100
141. de la RA, Jimeno J, Membrilla E, Sancho JJ, Pereira JA, Sitges-Serra A: Usefulness of preoperative Tc-mibi parathyroid scintigraphy in secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 393 (2008) 21-24
142. Fuster D, Ybarra J, Ortin J, Torregrosa JV, Gilabert R, Setoain X, Paredes P, Duch J, Pons F: Role of pre-operative imaging using 99mTc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33 (2006) 467-473
143. Gasparri G, Camandona M, Bertoldo U, Sargiotto A, Papotti M, Raggio E, Nati L, Martino P, Felletti G, Mengozzi G: The usefulness of preoperative dual-phase 99mTc MIBI-scintigraphy and IO-PTH assay in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 250 (2009) 868-871
144. Liou MJ, Huang HS, Lin JD, Huang BY, Hsueh C, Jeng LB, Tzen KY: The accuracy of ultrasonography and 201Tl-99mTc subtraction scan in localization of parathyroid lesions. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 19 (1996) 121-128
145. Pavlovic D, Tomic BH: Ultrasonographic evaluation of parathyroid hyperplasia in dialysis patients. *ScientificWorldJournal* 6 (2006) 1599-1608
146. Gotthardt M, Lohmann B, Behr TM, Bauhofer A, Franzius C, Schipper ML, Wagner M, Hoffken H, Sitter H, Rothmund M, Joseph K, Nies C: Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature. *World J Surg* 28 (2004) 100-107
147. Kohri K, Ishikawa Y, Kodama M, Katayama Y, Iguchi M, Yachiku S, Kurita T: Comparison of imaging methods for localization of parathyroid tumors. *Am J Surg* 164 (1992) 140-145
148. Lomonte C, Buonvino N, Selvaggiolo M, Dassira M, Grasso G, Vernaglione L, Basile C: Sestamibi scintigraphy, topography, and histopathology of parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 48 (2006) 638-644

149. Spanu A, Migaletto V, Manca A, Falchi A, Marongiu P, Pisu N, Chessa F, Madeddu G: The usefulness of single photon emission computerized tomography with pinhole collimator (P-SPECT) in preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism. *Radiol Med (Torino)* 106 (2003) 399-412
150. Milas M, Weber CJ: Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery* 136 (2004) 1252-1260
151. Stracke S, Keller F, Steinbach G, Henne-Bruns D, Wuerl P: Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 111 (2009) c102-c109
152. Elizondo ME, az-Aguirreitia FJ, Amondarain JA, Vidaur F: Intraoperative monitoring of intact PTH in surgery for renal hyperparathyroidism as an indicator of complete parathyroid removal. *World J Surg* 29 (2005) 1504-1509
153. Kaczirek K, Riss P, Wunderer G, Prager G, Asari R, Scheuba C, Bieglmayer C, Niederle B: Quick PTH assay cannot predict incomplete parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. *Surgery* 137 (2005) 431-435
154. Kaczirek K, Prager G, Riss P, Wunderer G, Asari R, Scheuba C, Bieglmayer C, Niederle B: Novel parathyroid hormone (1-84) assay as basis for parathyroid hormone monitoring in renal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 141 (2006) 129-134
155. Bieglmayer C, Kaczirek K, Prager G, Niederle B: Parathyroid hormone monitoring during total parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: pilot study of the impact of renal function and assay specificity. *Clin Chem* 52 (2006) 1112-1119
156. Muller-Stich BP, Brandle M, Binet I, Warschkow R, Lange J, Clerici T: To autotransplant simultaneously or not -- can intraoperative parathyroid hormone monitoring reliably predict early postoperative parathyroid hormone levels after total parathyroidectomy for hyperplasia? *Surgery* 142 (2007) 47-56
157. Carnevale V, Romagnoli E, Pipino M, Scillitani A, D'Erasmus E, Minisola S, Mazzuoli G: [Primary hyperparathyroidism]. *Clin Ter* 156 (2005) 211-226
158. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S: Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch Pathol Lab Med* 132 (2008) 1251-1262
159. Lumachi F, Basso SM, Basso U: Parathyroid cancer: etiology, clinical presentation and treatment. *Anticancer Res* 26 (2006) 4803-4807
160. Vieira JG, Ohe MN, Hauache OM, Oliveira UM, Delana JM, Goncalves A, Lazaretti-Castro M: [Parathyroid carcinoma]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49 (2005) 811-815
161. Gimm O, Lorenz K, Nguyen TP, Schneyer U, Bloching M, Howell VM, Marsh DJ, Teh BT, Krause U, Dralle H: [Prophylactic parathyroidectomy for familial parathyroid carcinoma]. *Chirurg* 77 (2006) 15-24

162. Wilkins BJ, Lewis JS: Non-Functional Parathyroid Carcinoma: A Review of the Literature and Report of a Case Requiring Extensive Surgery. *Head Neck Pathol* 3 (2009) 140-149
163. Iacobone M, Ruffolo C, Lumachi F, Favia G: Results of iterative surgery for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 390 (2005) 385-390

7. Anhang

Datenerfassungsbogen

01.01.2037

QS-Dokumentation
Martin-Luther-Universität
Klinik für Allgemeinchirurgie
Direktor: Prof. Dr. H. Dralle
Ernst-Grube-Str. 40
06097 Halle/S.
Tel.: +49 (3 45) 5 57-2314
Fax: +49 (3 45) 5 57-2551
gensurg@medizin.uni-halle.de

Hausarzt:
Tel-Nr.:

NSD-Chirurgie

Version 1.00

Erkrankung
Neuanlage des QS-Dokumentationsvorgangs
QS-Moduls
Dokumentator

pHPT sHPT CA

CKIS_MGR.AVGC_QS_NSD
NAME

PATIENTENDATEN / ANAMNESE / DIAGNOSTIK

10 Aufnahme / OP / Entlassung 01.01.2037 / 01.01.2037 / 01.01.2037

11 Symptome
 keine vegetative Symptome
 Lymphknoten Juckreiz
 Nephrolithiasis GIT/ulkus
 Ossäre Symptome k.A.

12 Kalzium
(Norm: _____ Einheit: mmol/l µg/dl)

13 Phosphat
 erniedrigt normal erhöht n.d. k.A.

14 Parathormon
(Norm: _____ Einheit: pg/ml nmol/l)
 µg/dl)

15 Hyperkalziurie
 nein ja k.A.

16 Kalzium/PTH relevante Medikamente
 nein ja k.A.

17 durchgeführte Diagnostik
 Ultraschall MIBI CT MRI
 Stufenkatheter n.d.

18 Lokalisation vergrößerte NSD

<input type="checkbox"/> US <input type="checkbox"/> MIBI <input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> US <input type="checkbox"/> MIBI <input type="checkbox"/> CT
<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> SK	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> SK
<input type="checkbox"/> US <input type="checkbox"/> MIBI <input type="checkbox"/> CT	<input type="checkbox"/> US <input type="checkbox"/> MIBI <input type="checkbox"/> CT
<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> SK	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> SK
mediastinal <input type="checkbox"/> US <input type="checkbox"/> MIBI <input type="checkbox"/> CT	andere <input type="checkbox"/> US <input type="checkbox"/> MIBI <input type="checkbox"/> CT
<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> SK	<input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> SK

19 Begleitende SD-Erkrankung
 nein ja k.A.

20 RET-Mutation
 nein ja k.A. Exon / Codon
Men MEN I MEN IIa

21 Familiäre HPT
 nein ja k.A.

22 Knochen Szinti
 normal pathologisch n.d. k.A.

RISIKOFAKTOREN

23 Voroperationen wegen SD
 nein k.A. ja
links ST HT rechts ST HT

24 1. Voroperationen wegen NSD
 Adenom Hyperplasie Karzinom normal k.A.
Anzahl der entfernten NSD
1.OP-Dat

25 2. Voroperationen wegen NSD
 Adenom Hyperplasie Karzinom normal k.A.
Anzahl der entfernten NSD
1.OP-Dat

26 klinischer Verdacht auf MDE
 nein ja k.A.

27 Präop. laryngoskop. Befund
 regel. immobil regel. immobil
Ödem/Hämatom Ödem/Hämatom

28 Niereninsuffizienz
 komp Ret Dialyse in Jahre
 NTX funkt. NTX dysfunkt.

OPERATIONSINDIKATION

29 Indikation
 Symptomatisch laborchemisch
 malignitätsverdacht

OPERATIVE THERAPIE / BEFUNDE

30 operative Therapie
 elektiv Notfall

31 Methode
 konv. PTX MIVAP MIPLA MIP Konv.

32 Narkose
 ITN LA

33 NSD-Vergrößerung

<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> n.i. <input type="checkbox"/> n.e	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> n.i. <input type="checkbox"/> n.e
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> n.i. <input type="checkbox"/> n.e	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> n.i. <input type="checkbox"/> n.e
mediastinal <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> n.i. <input type="checkbox"/> n.e	andere <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> n.i. <input type="checkbox"/> n.e

34 Anzahl der identifizierten NSD

35 Schnellschnitt

<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> norm. <input type="checkbox"/> CA	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> norm. <input type="checkbox"/> CA
<input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie	<input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie
<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> norm. <input type="checkbox"/> CA	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> norm. <input type="checkbox"/> CA
<input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie	<input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie
mediastinal <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> norm. <input type="checkbox"/> CA	andere <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> norm. <input type="checkbox"/> CA
<input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie	<input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie

36 qPTH (alle Werte im Anhang) prä OP post OP

37 PTX

<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1
<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1
mediastinal <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1	andere <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> 1/2 <input type="checkbox"/> 1

38 Anzahl der resezierten NSD

39 zervikale Thyrektomie links rechts beidseitig n.d.

40 Begleiteingriffe
 nein SD LK andere SD+LK SD+andere LK+andere SD+LK+andere

41 OP-Dauer min

42 OP-Team

43 NSD ATX
Anzahl M. Sterno U.A.
 synchron metachron

44 Cryopräservierung Anzahl

45 Sternotomie
 nein partiell total

46 onkologische OP-Erweiterung
 nein ja k.A.

47 Verletzung N. lar. rec
 nein rechts links beidseitig

48 Reanastomos. des N. lar.rec
 nein rechts links beidseitig

49 intraoperative Komplikationen
 keine Gefäßverletzung Blutung Tracheaverletzung Ösophagusverletzung sonstige EK

50 Transfusionsbedarf

rechts	links
<input type="checkbox"/> n.d. <input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig

51 Rekurrensdarstellung
 keine opti. Darst. Fenster in Grenzlamelle kurzstreckig langstreckig k.A.

52 Art der Darstellung des N. rec.
 keine opti. Darst. Fenster in Grenzlamelle kurzstreckig langstreckig k.A.

53 Neuromonitoring
 nein ja

54 weitere Hilfsmittel zur Darstellung des N. rec.
 Lupenbrille keine weiteren Hilfsmittel k.A.

NEUROMONITORING

	rechts	links
55 Differente Elektrode	<input type="checkbox"/> transligam. <input type="checkbox"/> translaryngeal. <input type="checkbox"/> Tubus	
56 Abl. vor Resek. (N vagus)	<input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> n.d.	<input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> n.d.
57 Abl. vor Resek. (N lar. rec.)	<input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> n.d.	<input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> n.d.
58 Abl. nach Resek. (N vagus)	<input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> n.d.	<input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> n.d.
59 Abl. nach Resek. (N lar. rec.)	<input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> n.d.	<input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> n.d.
60 Cuff-Schaden	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	

HISTOLOGIE

61 Histologische Diagnose

<input type="checkbox"/> norm NSD <input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie <input type="checkbox"/> Karzinom	<input type="checkbox"/> norm NSD <input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie <input type="checkbox"/> Karzinom
<input type="checkbox"/> norm NSD <input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie <input type="checkbox"/> Karzinom	<input type="checkbox"/> norm NSD <input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie <input type="checkbox"/> Karzinom
mediastinal <input type="checkbox"/> norm NSD <input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie <input type="checkbox"/> Karzinom	andere <input type="checkbox"/> norm NSD <input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> Hyperplasie <input type="checkbox"/> Karzinom

62 NSD-Gewicht/Größe

mg / mm	mg / mm
mg / mm	mg / mm
mediastinal mg / mm	andere mg / mm

63 pTNM T N M

64 Radikalität R0 R1 R2

65 max. Tumordurchmesser cm

POSTOPERATIVER VERLAUF

66 Prolongierte Beatmung (>8h) nein ja

67 postoperative Komplikationen
 keine Wundinfektion Sternuminfektion Serom/Hämatom Wunddehiszenz pulmonal kardiovaskulär thrombembolisch cerebral Reintubation Sepsis sonstige

68 Kalzium
Norm: _____ Einheit: mmol/l µg/dl

69 Phosphat
 erniedrigt normal erhöht n.d. k.A.

70 Parathormon
(Norm: _____ Einheit: pg/ml nmol/l)
 µg/dl)

71 Hyperkalziurie
 nein ja k.A.

72 Stimmlippenfunktion
 regel. immobil regel. immobil
Ödem/Hämatom Ödem/Hämatom

73 Hypokalziämie sub.-pflichtig
 früh: nein po iv po+iv

74 Reoperation
 keine Nachblutung Infekt sonstige

75 PTH Persistenz
 nein ja Datum

76 Tracheotomie
 nein ja

77 Wundspreiung
 nein ja

78 verstorben am

79 Entlassung
 nach Hause sonstige Klinik Reha Pflegeheim Tod

80 Bemerkung

8. Thesen

1. Minimal-invasive Operationsverfahren können bereits bei alleiniger sonografischer Identifizierung eines Einzeladenoms bei pHPT-Patienten ohne zervikale Voroperation und ohne begleitende Schilddrüsenerkrankungen erfolgreich eingesetzt werden.
2. Die besten Ergebnisse für den ppv bei begleitenden Schilddrüsenerkrankungen erzielt die Kombination von Sonografie und Szintigrafie. Begleitende Schilddrüsenerkrankungen haben einen größeren jedoch nicht signifikanten Einfluss auf den ppv der Sonografie, als auf den ppv der Szintigrafie.
3. Die besten Ergebnisse für den ppv bei Voroperationen erzielt die Kombination von Sonografie und Szintigrafie. Zervikale Voroperationen haben einen größeren jedoch nicht signifikanten Einfluss auf den ppv der Szintigrafie, als auf den ppv der Sonografie.
4. Die Ergebnisse szintigrafischer Lokalisationsdiagnostik werden von den Untersuchern bzw. Befundern unterschiedlich interpretiert und sollten deshalb zur Gewährleistung gleicher Interpretation von der gleichen radiologischen/nuklearmedizinischen Einrichtung durchgeführt werden.
5. Die Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik von Sonografie und Szintigrafie verbessern sich mit steigender PTH-Konzentration. Für die schwachen Ergebnisse bei niedrigen PTH-Konzentrationen können zum einen eine geringe Adenomgröße bei frühzeitig erfolgter elektiver operativer Therapie und zum anderen ein gehäuftes Auftreten von Mehrdrüsenerkrankungen (MDE) in diesem PTH-Konzentrationsbereich genannt werden.
6. 50 % der MDE werden durch die präoperativ durchgeführte Lokalisationsdiagnostik nicht erkannt. Sie werden häufig erst intraoperativ dargestellt oder fallen durch einen verminderten intraoperativen Parathormonabfall auf.
7. Erreicht der intraoperative Parathormonabfall nicht den Normbereich, kann von einer nicht vollständigen Entfernung von pathologischem NSD-Gewebe ausgegangen werden.
8. SHPT-Patienten profitieren vor Erstoperationen nicht von ausgedehnter Lokalisationsdiagnostik. Die Sonografie wird in 96 % der Fälle präoperativ eingesetzt und kann in 24 % alle pathologischen NSD präoperativ darstellen.

9. Ein intraoperativer PTH-Abfall in den Normbereich ist ein guter Prädiktor für die erfolgreiche Parathyreoidektomie bei sHPT-Patienten.
10. Nebenschilddrüsenkarzinome neigen trotz ausgedehnten operativen Eingriffen häufig zu Lokalrezidiven.

Lebenslauf

1. Persönliche Angaben

Name, Vorname: Mendel, Florian
geboren am: 02.09.1979 in Halle/Saale
Familienstand: verheiratet
Adresse: Medicusstr. 9, 06844 Dessau

2. Schulausbildung

09/1987 bis 07/1989 Grundschole in Warin
09/1989 bis 07/1991 Grundschole in Genthin
09/1991 bis 07/1998 „Bismarck-Gymnasium“ in Genthin mit Abschluss
Abitur

3. Beruflicher Werdegang

08/1998 bis 09/1999 Zivildienst beim Krankentransport des DRK und
Ausbildung zum Rettungssanitäter
10/2000 bis 12/2006 Medizinstudium an der MLU Halle

4. Ärztliche Weiterbildung

01/2007 bis 12/2007 Innere Medizin (Endokrinologie, Kardiologie) Städt.
Klinikum Dessau, Chefarzt Prof. Dr. Plauth
Seit 04/2008 Weiterbildung zum FA für Laboratoriumsmedizin
Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsdiagnostik, Städt. Klinikum Dessau,
Chefarzt Dr. Ing. Langner

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen erstellt habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich zu keinem Zeitpunkt diese Arbeit oder eine andere Arbeit zu einem anderen Thema an einer medizinischen Fakultät zur Promotion eingereicht habe.

Dessau, 15.05.2010

Florian Mendel

Puplikationen

Vorträge

Mendel F, Lorenz K, Sekulla C, Dralle H: Die Bedeutung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik für das operative Vorgehen beim primären Hyperparathyreoidismus.
4. Mitteldeutscher Chirurgenkongress in Leipzig 25.-27.09.2008