

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

des Krankenhauses Martha-Maria München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. med. H. Fürst

Lokalisation pathologischer Nebenschilddrüsenprozesse und präoperative
Lokalisationsdiagnostik bei primärem Hyperparathyreoidismus im Strumaendemiegebiet

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christina Schnur

aus

München

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Heinrich Fürst

Mitberichterstatter: PD Dr. Stefan Schopf
Prof. Dr. Roland Gärtner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Th. Negele

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.2016

Abkürzungsverzeichnis

A(a)	Arteria(e)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCR	bilaterale cervikale Revision
BE	bilaterale Exploration (bilateral exploration)
CaSR	Ca ²⁺ -sensing Rezeptor
CT	Computertomographie (computed tomography)
DD	Differentialdiagnose
DFÜ	Datenfernübertragung
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
ECF	Extrazelluläre Flüssigkeit (Extracellular Fluid)
EK	Epithelkörperchen
EbM	Evidenzbasierte Medizin (Evidence based Medicine)
EMIP	endoskopische minimal-invasive Parathyroidektomie (endoscopic minimally-invasive parathyroidectomy)
EPLA	endoskopische Parathyroidektomie über einen lateralen Zugang (minimally-invasive videoscopic parathyroidectomy by lateral approach)
foNOLAMM	fokussierte Nebenschilddrüsen-Operation nach lokalisationsdiagnostischem Algorithmus im Krankenhaus Martha-Maria München (hier: Bezeichnung für den standardisierten Fragebogen)
FIHP	familiärer isolierter Hyperparathyreoidismus
FHH	familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie
fOP ₁	fokussierte Operation (EbM)
fOP ₂	fokussierte Operation (foNOLAMM)
GCP	gute klinische Praxis (good clinical practice)
H ₀	Nullhypothese
H ₁	Alternativhypothese
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HPT	Hyperparathyreoidismus
HTE	Hemithyreoidektomie
IONM	intraoperatives Neuromonitoring (intraoperative Neuromonitoring)
IOPTH	intraoperatives PTH-Monitoring (intraoperative monitoring of serum PTH)
iPTH	intaktes Parathormon

L	links
LE	limitierte Exploration (limited exploration)
Lig	Ligamentum
L ^o	links oben
L _u	links unten
KMM	Krankenhaus Martha-Maria München
M	Musculus
μ	Erwartungswert des arithmetischen Mittels
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MIBI	Methoxy-isobutyl-isonitril
MIC	minimal-invasive Chirurgie
MIRP	minimal-invasive nuklearmedizinisch geleitete Parathyreoidektomie (minimally-invasive radio-guided parathyroidectomy)
MIP	minimal-invasive Parathyreoidektomie (minimally-invasive parathyroidectomy)
MIVAP	minimal-invasive videoassistierte Parathyreoidektomie (minimally-invasive video-assisted parathyroidectomy)
MRT	Magnetresonanztomographie (magnetic resonance tomography)
MES	Münchener Endokrines Symposium
N(n)	Nervus(i)
NB	Nota bene (Achtung)
NIH	National Institute of Health
NSD	Nebenschilddrüse(n)
NPW	negativ prädiktiver Wert
OMIP	offene minimal-invasive Parathyreoidektomie (open minimally-invasive parathyroidectomy)
PET	Positronenemissionstomographie (positron emission tomography)
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PPW	positiv prädiktiver Wert
PTH	Parathormon (Parathyrin)
PTHrP	Parathormon-related-Protein
PTX	Parathyreoidektomie
RCT	randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

R	rechts
R ^o	rechts oben
RPUS	fachspezifisch-radiologischer Ultraschall (Radiologist performed Ultrasound)
R _U	rechts unten
Σ	Summe
S-Ca ²⁺	Serum-Kalziumkonzentration [mmol/l]
SD	Schilddrüse
S _e	externe Sonographie
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
S _i	interne Sonographie
S _q	Quadrantenbezogene Sensitivität
SN	Sensitivität
SP	Spezifität
SPECT	Einzelphotonenemissionscomputertomographie (single photon emission computed tomography)
SPUS	fachspezifisch-chirurgischer Ultraschall (Surgeon performed Ultrasound)
SSU	Schnellschnittuntersuchung
S	Standardabweichung
STE	subtotale Thyreoidektomie
SVS	selektive venöse Blutentnahme (selective venous sampling)
SZ	Szintigraphie
T _{1/2}	Halbwertszeit
tHPT	tertiärer Hyperparathyreoidismus
TTE	totale Thyreoidektomie
UNE	unilaterale zervikale Exploration (unilateral neck exploration)
US	Ultraschall (Ultrasound)
V(v)	Vena(e)
V _r	relativer Variabilitätskoeffizient
\bar{x}	Mittelwert (arithmetisches Mittel)
\tilde{x}	empirischer Median

Für meine Eltern Bettina und Stefan, die meine Neugierde von klein auf förderten und meinen medizinischen Werdegang stets interessiert verfolgen.

Für meinen Partner Christian, der meinen Wissenshorizont durch regen interdisziplinären naturwissenschaftlichen Austausch fortwährend erweitert.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	3
1. EINLEITUNG.....	9
2. PROBLEMSTELLUNG UND STUDIENZIEL	12
3. NEBENSCHILDDRÜSEN	14
3.1 Entwicklungsgeschichte und Anatomie	14
3.2 Physiologie	24
3.3 Pathophysiologie	28
3.3.1 Hyperparathyreoidismus	28
3.3.2 Hypoparathyreoidismus	34
3.4 Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus bei primärem Hyperparathyreoidismus	35
3.4.1 Diagnostik	37
3.4.2 Präoperative Lokalisationsdiagnostik	38
3.4.3 Therapie des primären Hyperparathyreoidismus	44
4. PATIENTEN UND METHODEN.....	52
4.1 Datenerhebung	52
4.2 Studienaufbau	53
4.3 Methoden	54
4.4 Statistische Verfahren	58
5. ERGEBNISSE	59
5.1 Serologische Diagnostik	59
5.2 Häufigkeit und Lokalisation pathologischer Befunde	63
5.3 Präoperative Lokalisationsdiagnostik	67
5.3.1 Häufigkeit und Spektrum bildgebender Verfahren	67
5.3.2 Aussagekraft bildgebender Verfahren	70

5.4	Operative Therapie	83
5.5	Postoperativer Verlauf	87
6.	DISKUSSION	88
6.1	Präoperative Daten	88
6.2	Häufigkeit und Lokalisation pathologischer Befunde	88
6.3	Präoperative Lokalisationsdiagnostik	90
6.4	Operative Therapie	92
6.5	Postoperativer Verlauf	93
7.	ZUSAMMENFASSUNG	95
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	98
9.	ANHANG	109
10.	DANKSAGUNG	114
11.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	115

1. EINLEITUNG

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) repräsentiert eine Funktionsstörung der Nebenschilddrüsen (NSD), die mit einer Prävalenz von 0,2-0,4% bei den über 60jährigen eine der drei häufigsten hormonell bedingten Erkrankungen in der Bevölkerung darstellt [1, 2, 3]. In ca. 75-90% der Krankheitsfälle [19] ist ein solitäres Adenom die Ursache dieser Endokrinopathie, deren Heilungsrate nach kompletter Resektion der betroffenen NSD über 95% beträgt.

Eine Parathyreoidektomie (PTX) kommt daher als Behandlung der Wahl für symptomatische Patienten¹ mit Ein- oder Mehrdrüsenkrankheit in Betracht [4], während beim asymptomatischen pHPT ohne manifeste Komplikationen an den Nieren und am Skelettsystem eine Pharmakotherapie oder kontrollierte Verlaufsbeobachtung empfohlen wird.

Bei der offenen bilateralen zervikalen Exploration (BCR) legt man den für gewöhnlich aus 4 Epithelkörperchen (EK) aufgebauten Drüsenapparat frei und entfernt nach systematischer Durchmusterung aller Quadranten die adenomatös veränderte(n) NSD. Diese traditionelle Operationsmethode, welche als sog. Vierdrüsenexploration in die Medizingeschichte einging, wurde erstmalig 1925 von Felix Mandl (1892-1957) beschrieben und galt bis zu Beginn der 1990er Jahre als Goldstandard in der endokrinen Chirurgie der NSD. Der komplikationsarme Eingriff bereitet in aller Regel keine gravierenden operativen Probleme und führt in den meisten Fällen zu einer Heilung des Krankheitsbildes, weshalb man bisher keine Notwendigkeit dafür gesehen hatte, den Stellenwert und die Verhältnismäßigkeit dieses Verfahrens zu hinterfragen. In einer Leitlinie des US-amerikanischen National Institute of Health (NIH) aus dem Jahre 1990 hieß es dementsprechend, dass „eine präoperative Lokalisation »des Adenoms« bei Patienten ohne Voroperation am Hals selten indiziert sei und sich als nicht kostensparend erwiesen habe“ [5].

Aus heutiger Sicht lässt sich die damalige Einschätzung in dieser dogmatischen Strenge nicht mehr aufrechterhalten. So hat in der Chirurgie der NSD inzwischen ein tiefgreifender Paradigmenwandel stattgefunden, der an einem unübersehbaren Trend zur „limitierten“ Operation erkennbar ist [6]. Alternativ zur „Standardoperation“ wurden seither verschiedene minimal-invasive Techniken entwickelt, die bei Primäreingriffen mit präoperativer Lokalisation des Krankheitsherdes („Fokus“) empfohlen werden. Zur Darstellung der erkrankten NSD kommen jetzt vor allem bildgebende Verfahren wie die konventionelle

¹ Der einfacheren Lesbarkeit halber wird im fortlaufenden Text stets die Maskulinform verwendet, die Femininform ist bei entsprechender Formulierung jedoch immer mit eingeschlossen.

Sonographie und/oder die Szintigraphie in Betracht. Die kurativen Ergebnisse der atraumatischen Vorgehensweise, mit der NSD-Adenome heute weltweit in ca. 10-60% der Fälle reseziert werden können, unterscheiden sich nur unwesentlich von jenen der konventionellen Operation [7].

Die Einführung der minimal-invasiven Chirurgie (MIC) löste nicht nur in der Viszeralchirurgie eine wissenschaftliche Revolution aus, sondern beeinflusste auch die Operationstaktik in allen anderen Disziplinen der operativen Medizin. Ein derartiger konzeptioneller Umbruch wäre im klinischen Alltag ohne die Verbreitung interventioneller, bildgebender und biochemischer Verfahren undenkbar gewesen [8]. Maßnahmen, welche die Ergebnisqualität des klinischen Managements² (z.B. Verkürzung der Operationszeit) verbessern sollen, können zu irreführenden und überflüssigen Folgeuntersuchungen führen, weil man etwa den „Verdacht auf ein Adenom der NSD“ in der Bildgebung nicht sicher klären konnte oder schließlich doch zum alten und bisher bewährten Standardverfahren zurückkehrte.

So lautet eine aktuelle Empfehlung, nur diejenigen Patienten „fokussiert“ zu operieren, bei denen präoperativ mindestens zwei bildgebende Verfahren ein übereinstimmendes Ergebnis hinsichtlich der Tumorlokalisierung erzielt haben [9, 96]. Im Falle eines unklaren Befundes oder einer diskrepanten Information aufgrund der beiden Untersuchungsmethoden solle die Halsregion weiterhin beidseitig exploriert werden [96].

Für die Auswahl der „richtigen“ diagnostisch-therapeutischen Problemlösungsstrategie konnte sich bislang noch kein genereller Konsens in chirurgischen Fachkreisen herauskristalisieren und es verwundert nicht, dass konkurrierende Konzepte aufkamen, die von variablen Einflussfaktoren wie dem Spezialisierungsgrad, der Häufigkeit des Eingriffs und der Operationsroutine in einer Krankenhausabteilung geprägt sind.

Experten unterstreichen unablässig den dominanten und unabhängigen Stellenwert ärztlicher „Erfahrung auf diesem operativem Spezialgebiet“, welcher durch »keine andere Methode« zu ersetzen“ sei; man geht sogar so weit, die Auffassung zu vertreten, dass „das Risiko eines Behandlungsfehlers, der weniger routinierten Chirurgen unterlaufe, den möglichen Nutzen einer »Intervention« bei weitem aufwiege“ [10].

² Unter der Bezeichnung Qualitätsmanagement werden heute „alle Tätigkeiten der Gesamtführungsaufgabe“ zusammengefasst, „welche die Qualitätspolitik, Ziele und Verantwortungen festlegen sowie diese durch Mittel wie Qualitätsplanung, Qualitätslenkung, Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung verwirklichen [120]. Dieses normierte Organisationssystem wurde ursprünglich für die Prozessoptimierung in Dienstleistungsunternehmen konzipiert und ist inzwischen auch im Gesundheitswesen und in sozialen Einrichtungen fest verankert. Die Effizienz des Qualitätsmanagements lässt sich anhand der Kategorien Strukturqualität (z.B. fachliche Qualifikation), Prozessqualität (z.B. Einhaltung von Leitlinien) und Ergebnisqualität beurteilen; von allen Evaluationskriterien besitzt die Ergebnisqualität die höchste Priorität.

Auf diese These wird in der Literatur explizit hingewiesen, vor allem auch im Hinblick auf die Untersucherabhängigkeit der Diagnostik mit einfachen technisch-apparativen Hilfsmitteln, zu denen die konventionelle Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile zählt [10].

Der Radiologe John L. Doppmann (1928-2000) brachte diesen essentiellen Aspekt mit einem treffenden Kommentar zum Ausdruck [11, 133], der den wohl einfachsten diagnostisch-therapeutischen Algorithmus beschreibt, den es gibt:

„Die einzige Lokalisationsdiagnostik, die bei einem Patienten mit unbehandeltem pHPT angezeigt ist, ist die Lokalisation eines »in der Sonographie« erfahrenen Chirurgen“, »um ökonomisch, effizient und möglichst schnell vom Symptom zur Diagnose und von der Diagnose zur optimalen chirurgischen Therapie zu gelangen«.

2. PROBLEMSTELLUNG UND STUDIENZIEL

Der Goldstandard in der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen wurde einmal mit einem Referenzverfahren verglichen, „zu dem wir am meisten Vertrauen haben“ [12], weil er bei nahezu jeder Fragestellung ein zuverlässiges, treffsicheres und objektives Untersuchungsergebnis liefert (externer Qualitätsstandard). Vollkommene und absolut „fehlerlose“ Methoden, die diesem Ideal entsprechen, wird es in der Realität wohl niemals geben.

Für die bildgebende Darstellung der Halsregion gilt die konventionelle Sonographie als ein bewährtes diagnostisches Instrument, das einer solchen Wunschvorstellung ziemlich nahekommt, allerdings nur unter der Prämisse, dass der Untersucher reiche Erfahrung mit dieser Methode besitzt und ihre Vorteile, Fehlermöglichkeiten und Grenzen kennt. Diese Bedingung dürfte hinreichend erfüllt sein, wenn Diagnostik und Therapie in Händen eines routinierten endokrinen Chirurgen liegen, der einen aussagekräftigen Ultraschallbefund erheben kann und seine Operationstaktik von der Interpretation des sonomorphologischen „Abbildes“ abhängig macht. So stellt ein ständiger Abgleich der präoperativen sonographischen Lokalisationsdiagnose und ihrer operativen, serologischen und histopathologischen Bestätigung ein zuverlässiges Kriterium der Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung³ dar.

Die Sonographie der NSD ist im KMM (interne Sonographie [S_i]) als Basisuntersuchung bei der differentialdiagnostischen Klärung von SD-Erkrankungen⁴ und pathologischen NSD-Prozessen ausgewiesen und gilt als „hausinterner“ Qualitätsstandard, der zur Beurteilung der Treffsicherheit „eigener“ Diagnosen und externer Prozeduren (externe Sonographie [S_e], Szintigraphie, CT, MRT) herangezogen werden kann.

Obwohl die Ultraschalldiagnostik in den einschlägigen Leitlinien der Fachgesellschaften generell empfohlen wird, hat sich diese Methode heute noch nicht überall durchsetzen können. So bevorzugen ca. 65% der Chirurgen nach wie vor die „traditionelle“ Kombination aus Szintigraphie und Sonographie und nur in ca. 20% der Fälle gilt der fachbezogene Ultraschall (SPUS) als ausreichend sichere Methode zum primären Nachweis eines solitären

³ Die Zertifizierung einer Klinik als Kompetenz- und Referenzzentrum für endokrine Chirurgie ist an einen einschlägigen Kriterienkatalog gebunden, der ein sog. Qualitätsmanagement vorsieht (vgl. Fussnote 2). So wurden von der DGAV „für chirurgische Erkrankungen und Prozeduren »wie z.B. die NSD« (»Erg. von d. Verf.«) Qualitätsstandards nach wissenschaftlichen Vorgaben und klinischer Erfahrung entwickelt“, die sicherstellen sollen, „dass hier Chirurgie auf hohem Niveau betrieben wird“ [121].

⁴ Die in Strumaendemiegebieten relativ häufige Koinzidenz von Nebenschilddrüsen- und Schilddrüsenenerkrankungen kann zu Fehldiagnosen bei der präoperativen Lokalisationsdiagnostik von NSD-Adenomen führen, weil Schilddrüsenknoten aufgrund einer ähnlichen Sonomorphologie (s. Abb. 10) mit intrathyreoidalen NSD-Adenomen verwechselt werden können [122].

NSD-Adenoms [114], weshalb häufig zusätzliche bildgebende Verfahren veranlasst werden. Die Diversifikation der präoperativen Lokalisationsdiagnostik erbringt jedoch oft keinen wesentlichen Erkenntniszuwachs, sondern kann sogar irreführend sein.

Die Resultate der Bildgebung stimmen mit dem Operationssitus am besten überein, wenn eine häufige, unverwechselbare und eindeutige Entität der NSD vorliegt, deren Identifikation bei einer unversehrten Anatomie der Halsregion in den meisten Fällen gelingt [10]. Umgekehrt können seltene, verborgene und grenzwertig pathologische Prozesse einen „Normalbefund“ oder eine solitäre Erkrankung vortäuschen (z.B. Verwechslung eines NSD-Adenom mit einem SD-Knoten in einer Struma nodosa) (s. 3.4.2).

Dieses klassische Dilemma der Lokalisationsdiagnostik – wie man es nennen könnte – ist bisher noch nicht befriedigend gelöst (s. 3.4.2), sodass es inzwischen eine Vielzahl unterschiedlicher klinischer Routinen gibt, welche die Erfahrung der jeweiligen Klinik, persönliche Präferenzen des Arztes etc. widerspiegeln und daher beträchtlich voneinander abweichen können.

Angesichts dieses vielschichtigen klinischen Problemfeldes wurden folgende Hypothesen formuliert, deren Prüfung Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist:

1. Kann der Sonographie (S_i) anlässlich der präoperativen Evaluation von „Tandem“-Erkrankungen der NSD und SD im Strumaendemiegebiet eine lokalisationsdiagnostische Aussagekraft zugesprochen werden, welche die Indikation zusätzlicher bildgebender Verfahren zumeist entbehrlich macht?
2. Inwiefern beeinflusst der Erfahrungsgrad des Diagnostikers und Therapeuten die diagnostische Aussagekraft des Ultraschalls? Sind die Ergebnisse bezüglich der Lokalisationsdiagnostik besser, wenn die Untersuchung nicht delegiert, sondern vom Operateur (SPUS) selbst vorgenommen wird?
3. Reichen die durch SPUS gelieferten Informationen alleine dazu aus, einen „fokussierten“ Zervikaleingriff mit iPTH-Schnelltest vornehmen zu können? Welche Bedeutung kommt der Szintigraphie als Lokalisationsdiagnostikum zu bzw. welche klinischen Fragestellungen rechtfertigen ihren Einsatz?

3. NEBENSCHILDDRÜSEN

3.1 Entwicklungsgeschichte und Anatomie

Historischer Hintergrund

Die Entdeckungsgeschichte der Struktur, Funktion und Pathologie dieses endokrinen Drüsenapparates ist mit den Pionierleistungen namhafter Forscher verbunden.

So wurden im Verlaufe des 19. bis ins 20. Jahrhundert von zahlreichen Anatomen, Pathologen und Chirurgen wie z.B. Richard Owen (1812-1876), Rudolf Virchow (1821-1902), Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910), Anton Wölfler (1850-1917), Ivar Sandström (1852-1889), Eugene Glèy (1857-1930), Alfred Kohn (1867-1959) und Jakob Erdheim (1874-1937) Studien zu Entwicklung, Bau und Physiologie eines Organs unternommen, von dessen Existenz man überhaupt nichts wusste und dessen essentielle Funktion man erst Jahrzehnte später anlässlich von Deprivationsexperimenten erkannte. Der große amerikanische Chirurg William Steward Halsted (1852-1922) wurde nach Exstirpation der NSD im Tierversuch und – der ersten von ihm vorgenommenen Autoimplantation der Hormondrüsen im Jahre 1909 – auf ein bis dahin unbekanntes klinisches Syndrom aufmerksam, dessen deletäre Folgen für den Organismus, der sog. Status parathyreoprivus, ihn nachhaltig beeindruckten. Denn er bemerkte hierzu, „es erscheine kaum glaublich, dass der Verlust derartig winziger Körperchen wie der Nebenschilddrüsen ein so verheerendes Resultat nach sich ziehe“ [13, 14].

Die Erstbeschreibung der NSD soll auf den englischen Arzt Sir Richard Owen zurückgehen, der 1850 anlässlich der Obduktion eines Panzernashorns in dessen Halsregion bis dahin unbekannte „kleine, kompakte gelbe Strukturen“ aufgefunden hatte [15].

Anderen Quellen zufolge fiel die anatomische Erstbeschreibung auf das Jahr 1880 und sei dem schwedischen Medizinstudenten Ivar Sandström (1852-1889) zu verdanken, der die Epithelkörperchen in unmittelbarer Nachbarschaft zur Schilddrüse zunächst bei verschiedenen Tierspezies und später auch beim Menschen identifiziert hatte. Sandström kommentierte diese „letzte anatomische Entdeckung“ der Medizinhistorie (Abb. 1), wie sie oft genannt wird, mit folgenden Worten [4]:

„Vor ungefähr drei Jahren [»1877«] entdeckte ich auf der Schilddrüse eines kleinen Hundes eine winzige Geschwulst, sie maß kaum die Größe eines Hanfkorns und lag eingebettet in eine gemeinsame Bindegewebskapsel mit der Schilddrüse, von der sie sich jedoch aufgrund ihrer helleren Farbe abhob“ [»Übers. und Erg. von d. Verf.«].

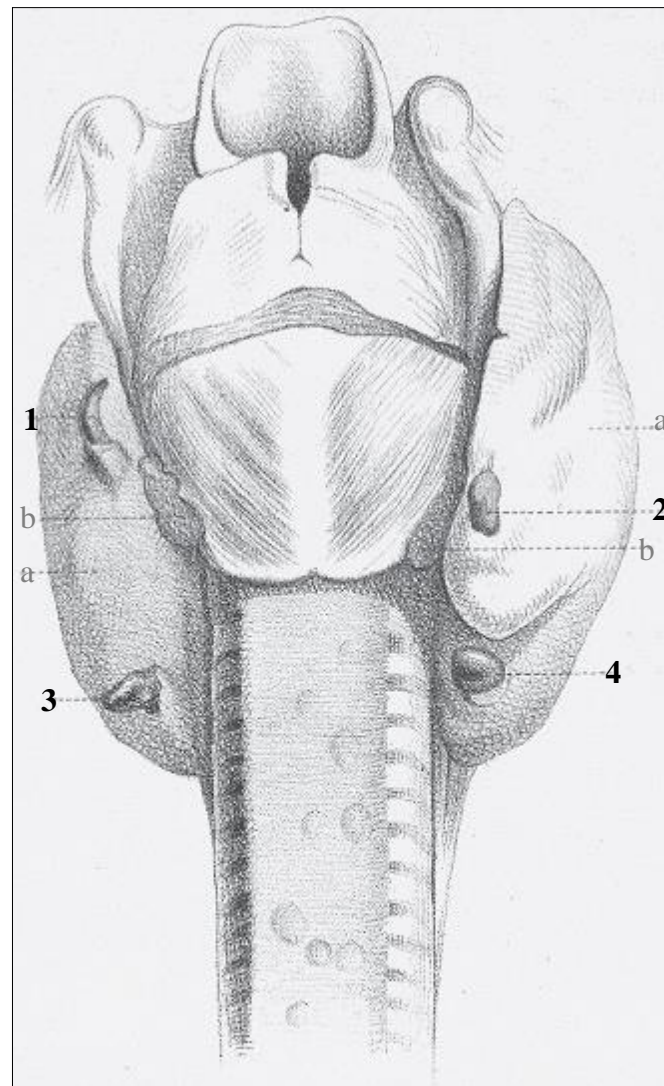


Abb. 1: Originalskizze einer Dorsalansicht der 4 Nebenschilddrüsen (1-4) aus Sandströms Publikation in der Zeitschrift „Upsala Läkare förenings För handlingar“ aus dem Jahre 1880. a = rechter und linker Schilddrüsenlappen; b = M. constrictor pharyngis inferior (Abb. nach Nordenström [15]).

Im Jahre 1880 gelang ihm nach Wiederaufnahme vergleichender anatomischer Studien die Beschreibung von 4 NSD nun auch beim Menschen, die er anlässlich von Sektionen in 43 von 50 Fällen stets an derselben Stelle nachweisen konnte. Obwohl Sandström vermutlich nicht die geringste Vorstellung von der Funktion der „Beischilddrüsen“ (*Glandulae thyroideae accessoriae*) besaß, prognostizierte er mit visionärer Weitsicht, dass Pathologen einmal Tumoren darin finden würden; wie sich später herausstellte, sollte er mit seiner Vermutung Recht behalten. Der Pathologe Friedrich Schlagenhauer (1866-1930) prägte für diese

Endokrinopathie, die hauptsächlich durch solitäre Adenome der NSD verursacht wird, im Jahre 1915 den Begriff des primären Hyperparathyreoidismus.

Embryologie

Mit der Entwicklung der Vierfüßer und der Übersiedlung des Lebens vom Wasser zum Land gewann die Evolution komplexer Kontrollmechanismen der Kalzium-Phosphat-Homöostase an Bedeutung. In diesem Zusammenhang stellt die Genese der NSD ein Schlüsselereignis dar, da es den Landwirbeltieren die Möglichkeit bietet, einen von der äußeren Kalzium-Aufnahme unabhängigen internen Regulationsmechanismus des Kalziumhaushalts zu etablieren [26].

Von der 4. bis 8. Entwicklungswoche entstehen aus der dreiblättrigen Keimscheibe (Ekto-, Meso-, Entoderm) alle Organanlagen des Embryo. Aus dem kranialen Vorderdarm des primitiven Darmrohrs bilden sich zwischen der 4. und 5. Woche im ventrolateralen Halsbereich 6 Schlundbögen aus, auf deren Außenseite sich 4 ektodermale Einsenkungen befinden. Diesen Schlundfurchen entsprechen auf der Innenseite 4 Schlundtaschen (Abb. 2), die von Entoderm ausgekleidet sind [16, 18].

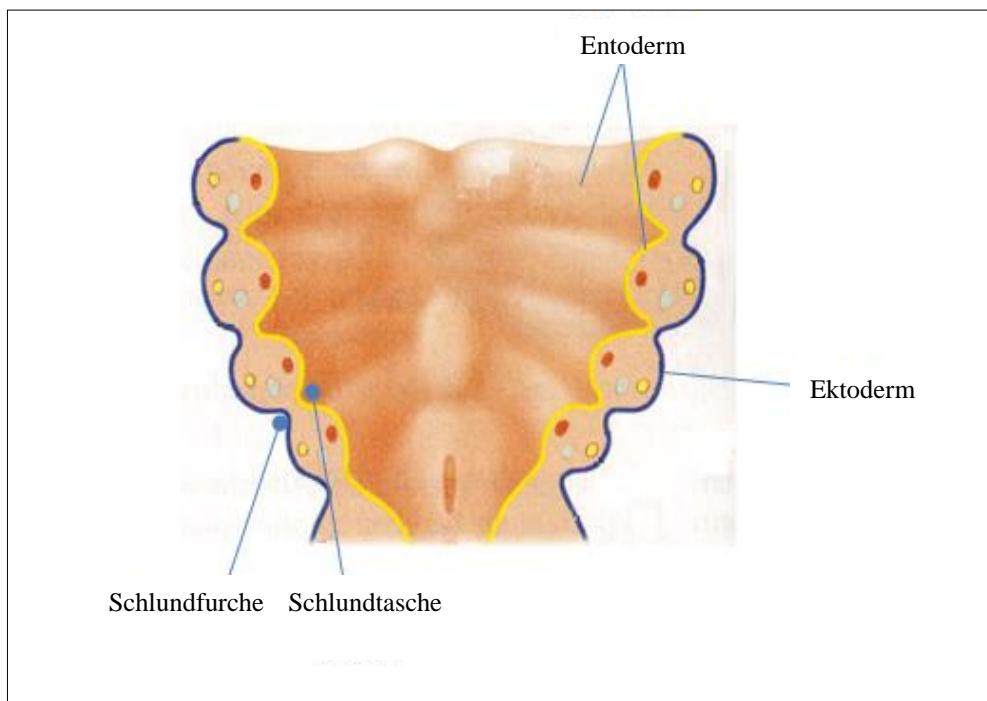


Abb. 2: Organogenese der Nebenschilddrüsen. Die Illustration zeigt die ersten 4 der insgesamt 6 Schlundbögen mit ihren äußeren ektodermalen Schlundfurchen und den korrespondierenden entodermalen Schlundtaschen (Abb.mod. nach [17]).

Die NSD sind Derivate dorsaler Knospen der 3. und 4. Schlundtasche. Von der 4. Schlundtasche schnürt sich eine weitere Knospe ab, die als obliterierte 5. Schlundtasche oder Ultimobranchialkörper bezeichnet wird. Der Ultimobranchialkörper verlagert sich zusammen mit der Schilddrüsenanlage durch den Ductus thyreoglossus in Richtung des Schildknorpels, wo er sich mit ihr verbindet und zu den sog. parafollikulären C-Zellen ausdifferenziert, die Kalzitonin produzieren [18]. Die Glandulae parathyroideae superiores entspringen der 4. Schlundtasche und legen bis zum Erreichen ihrer endgültigen Lage dorsal des oberen Schilddrüsendrittels eine nur kurze Wegstrecke zurück. Die begrenzte Migrationsdistanz erklärt ihre geringe Lagevariabilität [19, 20]. Die oberen NSD sind in ca. 80% der Fälle im Bereich des oberen Schilddrüsendrittels auf Höhe des Ringknorpels lokalisiert [20].

Aus dem Epithel der dorsalen bzw. ventralen Ausstülpung der 3. Schlundtasche gehen die Organanlagen der unteren NSD und des Thymus hervor. Sie wandern gemeinsam an den oberen NSD vorbei und gelangen bis zur Hinterseite des unteren Schilddrüsenpols. Dieser längerstreckige Deszensus bedingt die größere Lagevariabilität und das irreguläre Vorkommen der Glandulae parathyroideae inferiores beim Menschen [20].

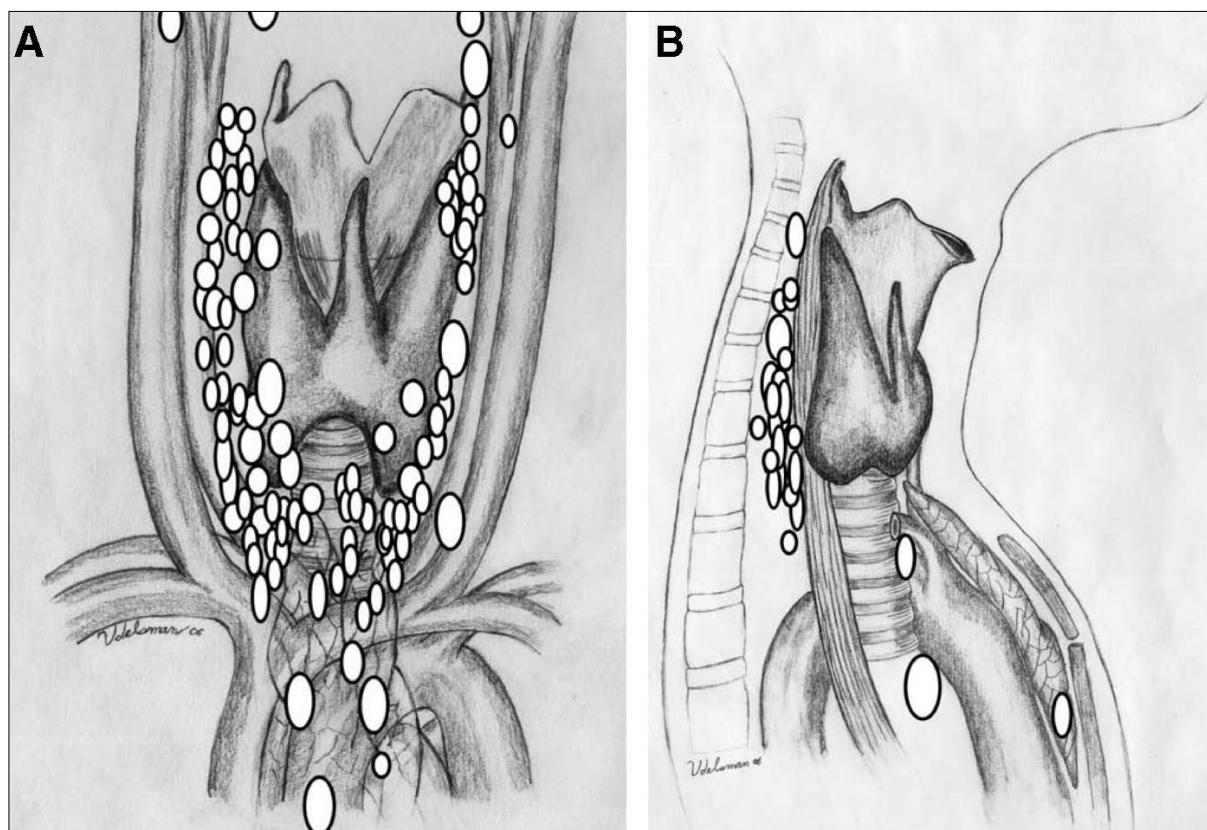


Abb. 3: Lagevariabilität vergrößerter Nebenschilddrüsen in der Vorder- (A) und Seitenansicht (B) (Abb. nach Udelsman et al. [21]).

Die Lagevariabilität ektope⁵ NSD (Abb. 3) beruht auf ihren engen topographisch-anatomischen Nachbarschaftsbeziehungen zur Schilddrüse und zum Thymus. Aufgrund ihrer gemeinsamen Herkunft aus der 4. Schlundtasche liegen die oberen NSD zumeist innerhalb der „chirurgischen“ Schilddrüsenkapsel (Capsula externa) intrathyreoideal (0,7-3,6% [22]) verborgen. Eine intrathyreoidale Lage stellt jedoch eine Rarität dar. Analoge Verhältnisse findet man für die Lokalisation der unteren NSD, deren Lagebeziehung kranial zum Lig. thyreothymicum, der sog. Thymuszunge, auf einen gemeinsamen Ursprung aus den dorsalen bzw. ventralen Abschnitten der 3. Schlundtasche hinweist [16]. In ca. 5% der Fälle stellt das vordere Mediastinum die häufigste ektope Lage der unteren NSD dar [23].

⁵ Die Bezeichnung Ektopie verwendet man für alle atypischen NSD-Lokalisationen, die aus der Migration der NSD entlang ihrer embryologisch determinierten „Wanderungsstrassen“ resultieren und als Normvarianten aufgefasst werden können. Als Dystopie oder sog. majore Ektopie werden jene Fehllagen der NSD bezeichnet, bei denen sich NSD-Gewebe in weiter Entfernung von der orthotopen Organlokalisierung angesiedelt hat (z.B. unteres Mediastinum, laterales Halsdreieck [„Gefäß-Nerven-Scheide“], Kieferwinkel, retro- und paraösophageal, Schilddrüse [23, 27, 28]).

Makroskopische Anatomie

In bis zu 97,5% der Fälle [23] existieren beim Menschen 4 paarig und symmetrisch angeordnete NSD (84% [24]; 87% [25]). Eine überzählige Anlage von bis zu 11 NSD stellt ein eher seltenes Ereignis dar (2,5-6,5%; 10%; 13%; [16, 18, 26]). Die Tatsache, dass nur 3% aller Individuen weniger als 4 NSD besitzen, in bis zu 5% der Fälle jedoch mehr als 4 NSD angelegt sind, unterstreicht die essentielle Bedeutung dieses „unscheinbaren“ Drüsenapparates für die Homöostase und Aufrechterhaltung eines konstanten „inneren Milieus“ im menschlichen Körper [27]. So lässt sich der biologische Sinn einer redundanten Organanlage mit Existenz einer „Doppelkopie“ als ein Prinzip der Mehrfachsicherung interpretieren, das wir bei allen für den Organismus lebenswichtigen Regulationssystemen antreffen.

Die Größe einer adulten NSD beträgt durchschnittlich 5 x 3 x 1 mm (2 x 2 x 1 mm, 5 x 4 x 2 mm, 12 x 2 x 1 mm [23, 28]). Das graugelblich bis rötlichbraun gefärbte Parenchym, das von einer glatten, glänzenden Organkapsel bedeckt ist [23, 29], besitzt eine höchst variable Gestalt (z.B. ovalär, sphärisch, bohnenförmig). Dieser außergewöhnliche Formenreichtum beruht auf der plastischen Konsistenz des Drüsengewebes, das sich an die individuellen Gegebenheiten des angrenzenden Gewebes anpassen kann.

Das absolute Gewicht einer gesunden NSD, das sich aus einem relativ konstanten Parenchym- und einem variablen Fettzellanteil zusammensetzt, liegt im Durchschnitt bei 35-40 mg (10-78 mg [23]; 20-30 mg [30]). Der Gewichtsanteil des hormonproduzierenden Zellverbandes sollte in der Regel 70 mg nicht überschreiten [31]. Das Gesamtgewicht aller 4 NSD beträgt 90-140 ± 5mg [19].

Chirurgische Anatomie

Die historische Bezeichnung der NSD geht auf Ivar Sandström (1852-1889) zurück, der „ihnen den Namen Glandulae Parathyreoideae gab, um analog zu den Bezeichnungen «Parovarium» und «Paradidymis» auf ihre embryonale Natur hinzuweisen“. Sandström hielt die für gewöhnlich 4 unscheinbaren und verborgenen Anhangsgebilde (Abb. 4) für „embryonal der Schilddrüse nahe verwandte Drüsen“ und bezog sich bei der Namensgebung nicht, wie man hätte vermuten können, auf ihre exponierte Lage „neben“ oder „hinter“ (gr. para) der Schilddrüse [14].

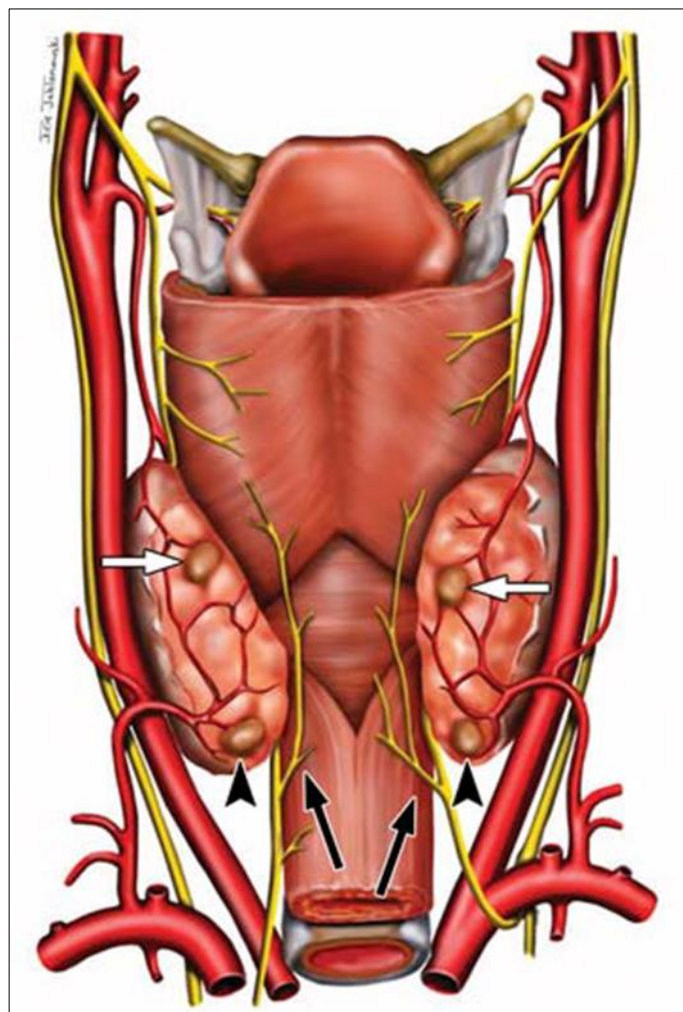


Abb. 4: Dorsalansicht der arteriellen Gefäßversorgung der oberen (\Rightarrow) und unteren (\blacktriangle) Nebenschilddrüsen und ihrer engen Nachbarschaftsbeziehung zur Schilddrüse und den Nn. laryngei (\blacktriangle) (Abb. nach Johnson et al. [32]).

In der Mehrzahl der Fälle weisen die NSD eine symmetrische Position in unmittelbarer Nachbarschaft zur Schilddrüse (SD) auf. Für die oberen NSD trifft diese regelhafte Lokalisation in ca. 80%, für die unteren NSD in ca. 70% und für alle 4 NSD in ca. 60% der Fälle zu [22]. Das sog. Symmetrieprinzip gilt sowohl für die orthotope wie auch die ektopie Organanlage.

Von den oberen NSD liegen 80% innerhalb eines umschriebenen Areal von ca. 2 cm Durchmesser, das sich ca. 1 cm kranial der Kreuzungsstelle des N. laryngeus recurrens und der A. thyroidea inferior ausdehnt [24] und in 77% der Fälle ungefähr mit dem Kreuzungspunkt von Ringknorpel und Schilddrüse übereinstimmt (Abb. 5).

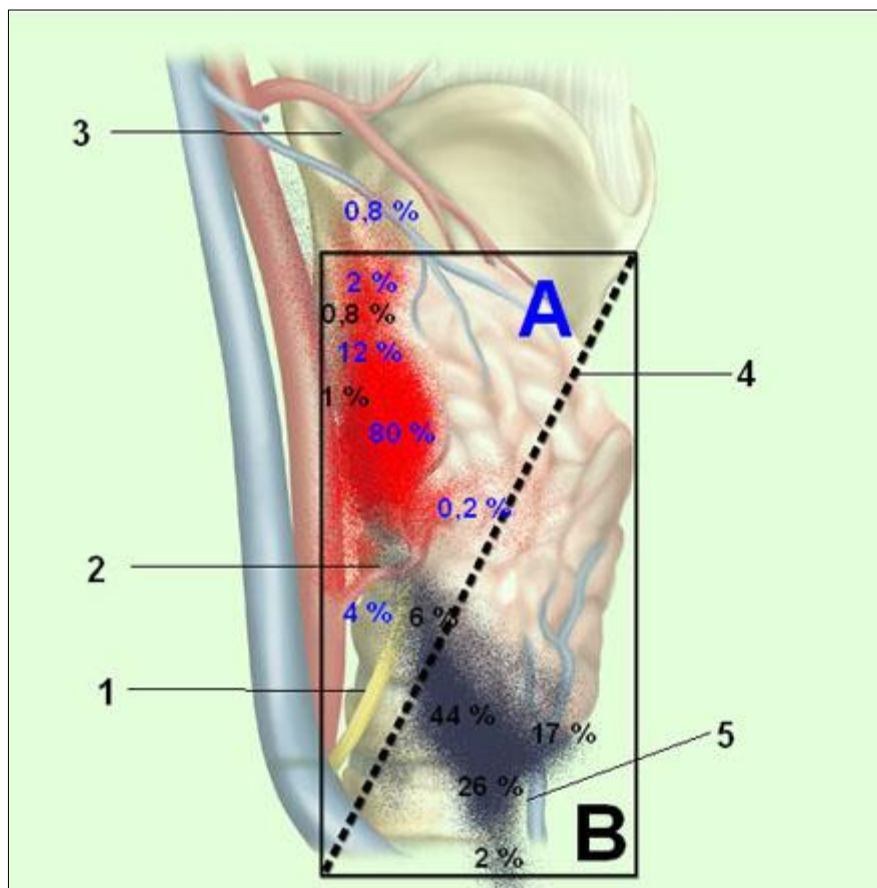


Abb. 5: Lage und Häufigkeit (%) der oberen (A) und unteren (B) Nebenschilddrüsen: „In einem Rechteck, das von der Spitze des oberen Schilddrüsenpols, einer gedachten Linie 4 cm unterhalb des unteren Schilddrüsenpols, vom Hinterrand des Ösophagus und vom Vorderrand der Trachea bzw. der Schilddrüse begrenzt wird, liegen die oberen Nebenschilddrüsen dorsal des N. laryngeus recurrens (1) bzw. seiner Fortsetzungslinie (4) und die unteren Nebenschilddrüsen ventral davon“; A. thyroidea inferior (2), A. thyroidea superior (3), V. thyroidea inferior (5) (Abb. nach Müller [33]).

Die oberen NSD sind in ca. 22% hinter dem oberen Schilddrüsenpol und in nur ca. 1% retropharyngeal oder retroösophageal lokalisiert [23].

Die unteren NSD befinden sich in ca. 42% kaudal der A. thyroidea inferior und ventral des N. laryngeus recurrens in enger Nachbarschaft zum unteren Schilddrüsenpol. Am zweithäufigsten können sie sich mit ca. 39% der Fälle im Verlauf der sog. Thymuszunge (Lig. thyreothymicum) ansiedeln, die vom unteren Schilddrüsenpol bis zum mediastinal gelegenen

Thymus reicht [34]. Intrathymale NSD sind randständig im Thymus selbst oder in mediastinal verlagerten Thymusanteilen (2%) verborgen [22].

Die arterielle Blutversorgung der oberen und unteren NSD wird überwiegend aus Ästen der A. thyroidea inferior gespeist, die aus dem Truncus thyrocervicalis bzw. der A. subclavia entspringt. Seltener werden die oberen NSD durch die A. thyroidea superior oder Anastomosen zwischen A. thyroidea superior und inferior vaskularisiert. Kleine Äste und Abgänge aus Gefäßen der Schilddrüsenkapsel stellen eine akzessorische Gefäßversorgung des Drüsenapparates dar [19, 35].

Die venöse Drainage erfolgt gemeinsam über die V. thyroidea superior und die Vv. thyroideae mediae in die V. jugularis interna. Ein Teil des venösen Blutes wird über den ventral der Schilddrüse lokalisierten Plexus thyroideus impar und die V. thyroidea inferior in die V. brachiocephalica sinistra abgeleitet [35].

Mikroskopische Anatomie

Die NSD bestehen aus einem kompakten Zellverband solider Parenchymzellen, der von einer zarten bindegewebigen Kapsel eingeschlossen ist. Der deutsche Anatom Alfred Kohn (1867-1959) prägte im Jahre 1895 den Namen Epithelkörperchen für diese „selbständigen Organe eigener Art“, weil «ihm» „Aussehen und Aneinanderreihung der Zellen zur Gewißheit machten, daß hier ein Epithel vorliegt“ [36].

Das hormonproduzierende Parenchym, das im jüngeren und mittleren Lebensalter einen Fett- und Bindegewebsanteil von ca. 30% besitzt, wird von einem dichten Netz feiner Kapillargefäße durchzogen. Dieses vaskuläre Maschenwerk umhüllt jede einzelne Parenchymzelle und stellt aufgrund seiner enormen Oberflächenausdehnung ein ideales morphologisches Substrat für einen raschen humoralen Stoffaustausch mit der zellulären Umgebung dar. Ivar Sandström hatte diese ultrastrukturellen Charakteristika, welche mit der spezifischen Funktion der NSD korrespondieren, bereits vor mehr als einem Jahrhundert minutiös beschrieben. Seine historische Darstellung liest sich – abgesehen von stilistischen Eigentümlichkeiten – selbst nach dieser langen Zeitspanne wie der Auszug aus einem modernen Lehrbuch der Pathologie [36]:

„Auf dem Durchschnitte erkennt man bisweilen eine undeutliche Lappung der Substanz, welche von einer gemeinsamen Bindegewebshülle umgeben ist. Die Drüsensubstanz bietet, was ihre gröbere Anordnung betrifft, manche Variationen dar:

1. Oft erscheint sie als eine einzige, zusammenhängende Zellenmasse, durchzogen von einem ziemlich dichten Capillarnetze
2. In anderen Fällen besteht das Drüsenparenchym aus netzartig miteinander zusammenhängenden Zellbalken, deren Maschen von den Blutgefäßen und dem diese umgebenden Bindegewebe ausgefüllt sind
3. Endlich findet man zuweilen auch die Drüsenzellen zu mehr oder weniger zahlreichen, runden Klümpchen 'Follikeln' vereinigt.“

Aufgrund ihres Färbeverhaltens lassen sich 3 Zelltypen unterscheiden: Hauptzellen, wasserhelle Zellen und oxyphile Zellen.

Die endokrin aktiven Hauptzellen repräsentieren mit ca. 80% den häufigsten Zelltyp, von dem die meisten Adenome und Hyperplasien ausgehen (Hauptzelladenom, Hauptzellhyperplasie). Sie sind solide aufgebaut, polygonal geformt und besitzen runde, zentral gelegene Zellkerne mit kondensiertem Chromatin und ein eosinophiles Zytoplasma, das nur wenig Glykogen enthält. Hauptzellen, welche zunächst den einzig vorherrschenden Zelltyp in der kindlichen NSD repräsentieren, treten bereits in der Fetalperiode auf [24].

Die feingewebliche Unterscheidung zwischen einem Adenom und einer Hyperplasie kann sich äußerst schwierig gestalten und ist in der Praxis oft nicht möglich. Laut gängiger Lehrbuchmeinung sollen Adenome von einer zarten Bindegewebskapsel umgeben sein und extrakapsulär einen randständigen, nach außen hin verdrängten Randsaum mit normalem Parenchym besitzen. Dieser charakteristische Bautyp lässt sich histologisch im Resektat zumeist nicht entdecken. Im Zytoplasma der Hauptzellen ist kein Fettgewebe nachweisbar. Hyperplastische Zellverbände besitzen keinen bindegewebigen Randsaum und sind von isolierten „Fettgewebsbezirken“ durchsetzt.

Von den Hauptzellen werden die sog. wasserhellen Zellen aufgrund ihres hohen Glykogengehalts im Zytoplasma und eines kleineren Zellkerns unterschieden. Einige Autoren vermuten, dass sie einen intermediären Zelltyp bei der Entwicklung von der Hauptzelle zur oxyphilen Zelle darstellen.

Eine dritte Zellart, die oxyphilen Zellen oder Onkozyten, zeichnet sich durch einen außergewöhnlichen Mitochondrienreichtum aus (vgl. Tc-99m-Sestamibi-Szintigraphie). Ihr azidophiles Zytoplasma erscheint in der H.E.-Färbung rötlich gefärbt. Oxyphile Zellen entstehen erst zwischen dem 5.-7. Lebensjahr und weisen keine nennenswerte Hormonproduktion auf. Ihr Anteil am gesamten NSD-Gewebe beträgt nur ca. 3% und erhöht sich im Laufe des Lebens geringfügig bis auf ca. 4-5% [37, 38].

3.2 Physiologie

Das Erdalkalimetall Kalzium (Ca) stellt das fünfthäufigste Bioelement im menschlichen Organismus dar. Seine Konzentration beträgt im Extrazellulärraum ca. 10^{-3} mol/l und ca. 10^{-7} mol/l im Cytosol [37, 39]. Der 10 000fache elektrochemische Konzentrationsgradient zwischen Extra- und Intrazellulärraum bedingt ein „Umverteilungsbestreben“ der Kationen, dem die Zelle mittels aktiver, endergonischer Transportprozesse entgegenwirken muss, um die cytosolische Kalziumkonzentration auf einem niedrigen Niveau zu halten (z.B. Ca^{2+} -ATPase, 3Na^+ - Ca^{2+} -Antiport).

Eine Zelle kann durch den abrupten Einstrom von Kalzium ins Zellinnere und durch die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern in einen „angeregten“ Zustand versetzt werden. Dieser Vorgang der plötzlichen Zellaktivierung wirkt als Signal⁶ für eine kaskadenartige Verstärkung von komplexen miteinander vernetzten Steuerungs- und Regulationsprozessen (vgl. Organmanifestation mit spezifischer Symptomatik) wie z.B. der(m)

- Nervenleitung (Freisetzung von Neurotransmittern)
- Muskelkontraktion (Depolarisation der Zellmembran)
- Blutgerinnung (Auslösung der Blutgerinnungskaskade)
- Gefäßregulation (Histaminausschüttung)
- Stoffwechsel (Insulinausschüttung)
- Kognition (Freisetzung von Glutamat)
- Zellwachstum und Apoptose (Zellteilung, „programmierter“ Zelltod).

Über ligandengesteuerte Ionenkanäle in die Zelle eingehende Signale werden mittels temporärer intrazellulärer Konzentrationsschwankungen des ionisierten Kalziums (Ca^{2+} -Oszillation) zeitlich verschlüsselt und induzieren in der Zielzelle die Genexpression sog. Effektormoleküle [40].

Vom gesamten Kalziumbestand des Körpers sind 99% (ca. 1 kg) im Knochen gespeichert und lediglich ein geringer Anteil von 1% verteilt sich auf den Extra- und Intrazellulärraum. Der Kalziumpool des Blutplasmas setzt sich zu ca. 40% aus proteingebundenem (z.B. Albumin), zu ca. 10% aus komplexgebundenem (z.B. Bicarbonat) und zu 50% aus ionisiertem freien Kalzium zusammen, das die biologisch aktive Form repräsentiert und die Funktion eines sekundären intrazellulären Botenstoffes (second messenger) erfüllt [37].

⁶ Die signalgesteuerte Zellkommunikation gliedert sich in folgende Schritte: Signalentstehung, Signalaufnahme, Signalverschlüsselung, Signalweiterleitung, Signalentschlüsselung, Signalverarbeitung und Signalabschaltung durch negative Rückkopplung [39].

Der endokrine Drüsenapparat der NSD stellt das zentrale Steuerungsorgan des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels dar und ist zusammen mit dem Dünndarm (Resorption), dem Knochen (Speicherung) und der Niere (Ausscheidung) in ein komplexes Regulationssystem eingebunden (Abb. 6). Dieses hierarchisch aufgebaute Netzwerk dient der Aufrechterhaltung eines konstanten „inneren Milieus“ im Organismus, indem es ein homöostatisches Gleichgewicht der extrazellulären Kalziumkonzentration innerhalb eines Grenzwertebereichs von 2,00-2,60 mmol/l einstellt (Walter Bradford Cannon, 1871-1945; Claude Bernard, 1813-1878).

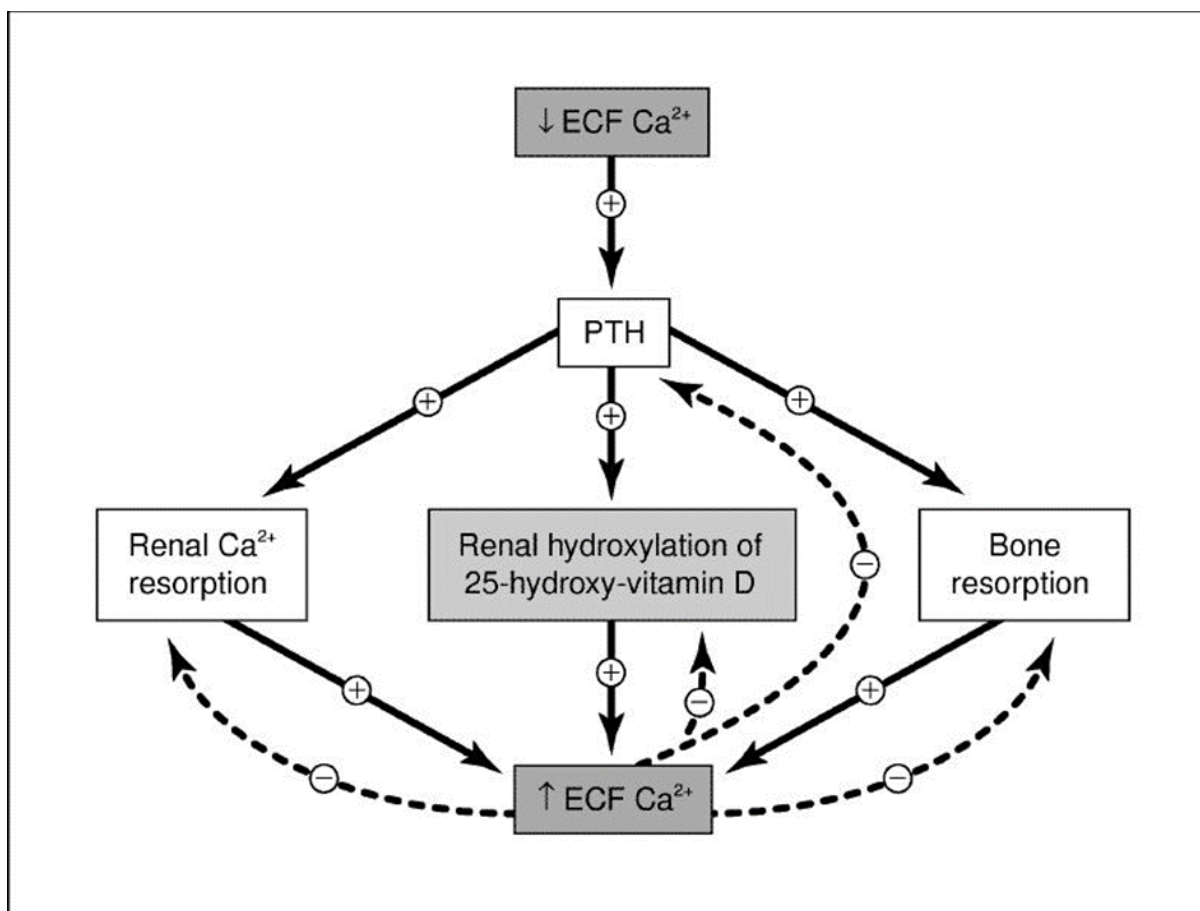


Abb. 6: Regulation der Kalziumhomöostase durch negative Rückkopplung des Ca^{2+} auf das PTH (Ca^{2+} : Kalzium, ECF: Extrazelluläre Flüssigkeit, PTH: Parathormon (Abb. nach Khan et al. [41]).

Von den NSD produziertes PTH und in den Nieren gebildetes Vitamin D_3 spielen eine Schlüsselrolle in diesem hormonellen Regelkreis [19, 47]. Die Konzentration des biologisch aktiven intakten PTH (iPTH) im Serum wird unter physiologischen Bedingungen in einem Bereich zwischen 10,00-69,00 pg/ml relativ konstant gehalten.

Ein sog. Ca^{2+} -sensing Rezeptor (CaSR), dessen Produktion von Parenchymzellen der NSD und Nieren exprimiert wird, dient als Fühler der Kalziumkonzentration im Serum. CaSR bewirkt bei niedrigem Kalziumspiegel eine vermehrte Ausschüttung von PTH und die Stimulation der renal-tubulären Kalziumrückresorption [42]. Ein PTH-Anstieg führt aufgrund der kurzen Halbwertszeit ($T_{1/2}$) des Hormons von ca. 2-3 Minuten zu einer raschen Kalzium- und Phosphatmobilisation aus dem Knochen. Die vermehrte Bildung von Vitamin D_3 , das einen passageren Knochensubstanzverlust durch verstärkte Knochenmineralisation ausgleichen kann, bedingt gleichzeitig eine erhöhte Phosphatausscheidung im Urin. Ohne diesen Kompensationsmechanismus würde eine Überschreitung des Löslichkeitsprodukts von Kalzium und Phosphat zu einer Ausfällung von Kalzium-Phosphat-Salzen im Serum führen. Vitamin D_3 (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol, Calcitriol) ist ein Steroidhormon, das in einem mehrstufigen Prozess in der Leber und Niere synthetisiert wird. Calcidiol (Cholecalciferol) wird im Ileum resorbiert und unter katalytischer Einwirkung der ultravioletten Strahlung des Sonnenlichts in der Haut aus dem Provitamin D_3 (7-Dehydro-Cholesterin) gebildet (Abb. 7).

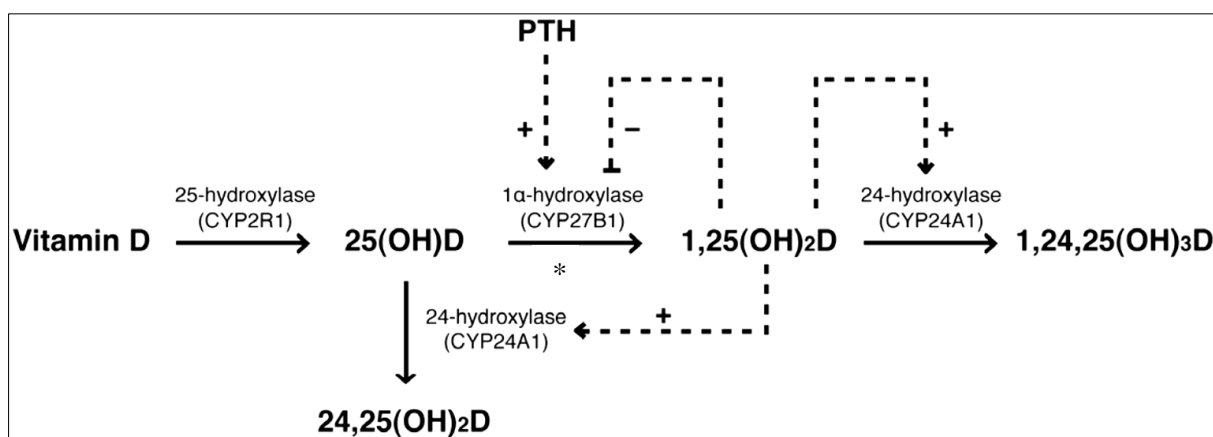


Abb. 7: Vitamin D-Metabolismus und stimulierender Einfluß (+) des Parathormon (PTH) auf die Enzymaktivität der 1α -Hydroxylase (Abb. nach Christensen et al. [43]).

Die erste Hydroxylierung des Calcidiols zum Calcidiol (25-Hydroxy-Cholecalciferol) findet in der Leber, die anschließende Umwandlung des Calcidiols zum Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol) im proximalen Nierentubulus statt. Die zweite (*) enzymatisch durch die 1α -Hydroxylase katalysierte Addition einer Hydroxylgruppe an das Calcidiol bestimmt die Umsetzungsgeschwindigkeit der Reaktion und kann durch vermehrte Parathormonsynthese mit einer konsekutiv erhöhten Kalziumaufnahme aus dem Darm beschleunigt werden [19, 45, 127].

Es gibt eine Reihe von Malignomen (z.B. Mamma-, Bronchial- und Nierenzellkarzinom), deren Zellen ein zum Parathormon strukturhomologes Protein produzieren. Dieses sog. Parathormon-related-Protein (PTHrP) bindet an denselben Rezeptortyp und imitiert den kalziotropen Effekt des PTH. Die Hyperkalzämie stellt dabei jedoch keine Reaktion auf eine physiologische Stimulation des Kalziumstoffwechsels dar, sondern tritt als eigenständiges Begleitphänomen im Rahmen des sog. endokrinen paraneoplastisches Syndroms auf. Die Symptomatik der Paraneoplasie gleicht dem klinischen Beschwerdebild des pHPT [19].

3.3 Pathophysiologie

3.3.1 Hyperparathyreoidismus

Jede exzessive sowie inadäquate⁷ Produktion und Ausschüttung von PTH durch die NSD bezeichnet man als Hyperparathyreoidismus (HPT). Die Feststellung einer Überfunktion der hormonbildenden NSD-Zellen gibt jedoch zunächst keinen Aufschluß über die Ursachen der Regelkreisstörung.

Der primäre Hyperparathyreoidismus wird als Überfunktion der NSD aufgefasst, die durch einen pathologischen Prozess wie z.B. einen autonomen Tumor im Drüsenapparat hervorgerufen wird. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus kann sich infolge einer chronischen zumeist renal bedingten Hypokalzämie entwickeln und stellt einen kompensatorischen Gegenregulationsprozess mit vermehrter PTH-Sekretion dar. Wenn der sHPT nach Therapie einer chronischen Niereninsuffizienz mit einem Organersatz anhält und sich die NSD-Hyperplasie nicht rückbildet, spricht man von einem tertiären Hyperparathyreoidismus.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Epidemiologie

Der pHPT ist nach dem Diabetes mellitus Typ 2 und benignen Schilddrüsenerkrankungen (euthyreote Struma diffusa et nodosa) das dritthäufigste endokrine Krankheitsbild im Erwachsenenalter [44].

Das Krankheitsbild weist im internationalen Vergleich eine Prävalenz von ca. 27 bis 30 Fällen bezogen auf 100 000 Patientenjahre auf, wobei die Daten für die Prävalenz je nach Zusammensetzung der betrachteten Bevölkerungspopulation und den verwendeten Screeningmethoden variieren: ca. 3 pro 1000 (Schweden), 3 pro 1000 (Norwegen), 21 pro 1000 (Finnland) und 1 pro 1000 (USA) [44]. Ähnlich schwierig ist die Angabe einer Inzidenz des pHPT im internationalen Vergleich, sie beläuft sich auf ca. 27-30 pro 100.000 Patientenjahre [4, 44, 45, 46].

Mit einem Geschlechtsverhältnis von 3:1 sind überwiegend postmenopausale Frauen jenseits des 50. bis 60. Lebensjahrs von dieser hormonellen Störung betroffen [4, 44, 47, 131].

⁷ Eine Hyperkalzämie mit einer PTH-Konzentration im oberen Referenzwertebereich wird als „inadäquat“ erhöhtes PTH bezeichnet. Diese Serumkonstellation findet man bei ca. 20% der Patienten mit pHPT [19].

Pathogenese

Die Endokrinopathie der NSD wird durch eine Hypersekretion von PTH verursacht, deren Auslöser unbekannt ist. Das pathologisch-anatomische Korrelat einer Überfunktion der NSD ist die tumoröse Transformation einer Einzeldrüse, seltener eine multiglanduläre Hyperplasie des gesamten Drüsenapparates. So führt eine gutartige monoklonale Proliferation der Epithelzellen, die das PTH herstellen, speichern und ausschütten zu einer Entkoppelung der Hormonproduktion von der autonomen Regulation.

In ca. 75-90% der Fälle liegt der hormonellen Regulationsstörung ein sporadisch auftretendes solitäres NSD-Adenom zugrunde [4, 19, 31, 49, 50, 51]. Das Gewicht einer vergrößerten Drüse schwankt zwischen ca. 300-1000 mg, kann jedoch bei sog. Riesenadenomen über 30 g (!) betragen [31, 48]. Mikroadenome wiegen weniger als 100 mg [23, 31]. Größere Adenome gehen für gewöhnlich mit einer höheren Kalzium- und PTH-Konzentration im Serum einher und werden eher symptomatisch als kleine Tumoren [10]. Je größer und schwerer die NSD sind, umso eher ist eine Lagevariabilität zu erwarten [10].

Zweidrüsen- oder Doppeladenome treten in ca. 2-12% und primäre Hauptzellhyperplasien aller 4 Drüsen in ca. 10-15% der Fälle auf [4, 31, 46]. Primäre wasserhelle Nebenzellhyperplasien und NSD-Karzinome repräsentieren mit einer Häufigkeit von weniger als 1% sehr seltene Entitäten [10]. Sog. „asymmetrische“ Hyperplasien und Doppeladenome können diagnostische Probleme bereiten, weil die Größe der Einzeldrüsen erheblich variieren und einen „Normalbefund“ vortäuschen kann, wenn nur eine einzelne Drüse inspiziert wird [31].

Für die Lokalisation solitärer Adenome lassen sich keine topographischen Prädilektionsstellen innerhalb des Drüsenapparates angeben. So heißt es bei einigen Autoren, in der Mehrzahl der Fälle seien die oberen NSD adenomatös verändert und die unteren NSD seltener betroffen [44]. Andere Quellen hingegen berichten über ein häufigeres Vorkommen einer solitären Neubildung an den unteren NSD [44].

Neben sporadischem Vorkommen aufgrund einer Spontanmutation können Adenome auch hereditär (10% [34]) auftreten wie z.B. beim familiären isolierten Hyperparathyreoidismus (FIHP), der autosomal-dominant vererbt wird (HRPT2-Mutation) [49, 84]. Multiglanduläre Hyperplasien der NSD sind häufig mit benignen und malignen Erkrankungen mehrerer voneinander unabhängiger endokriner Organe vergesellschaftet; diese zufällige Koinzidenz wird als multiple endokrine Neoplasie oder MEN-Syndrom bezeichnet [50].

Der pHPT stellt die häufigste Organmanifestation der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (Wermer-Syndrom) dar, die autosomal-dominant vererbt wird und in ca. 90% der Fälle mit

einer Vierdrüsenhyperplasie einhergeht. Beim Wermer-Syndrom wurde eine Assoziation mit endokrinen Pankreastumoren (60%), Hypophysenadenomen (30% [34]), Nebennierentumoren und neuroendokrinen Tumoren der Lunge, des Thymus und des Vorderdarms beschrieben [51]. Die multiple endokrine Neoplasie Typ 2a (Sipple-Syndrom) weist in ca. 20% der Fälle eine Beteiligung der NSD auf und kommt regelhaft zusammen mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom und in ca. 60% der Fälle einem Phäochromozytom vor. Die MEN Typ 2b (Gorlin-Syndrom) tritt ohne Beteiligung der NSD auf.

Klinik

Der serologische Leitbefund beim klinischen Vollbild des pHPT ist der Nachweis einer Hyperkalzämie, einer Hypophosphatämie und einer Konzentrationserhöhung des intakten Parathormon im Serum. Die Entgleisung des Kalziumstoffwechsels entwickelt sich häufig „schleichend“ („the silent disease“) und geht lange mit einer kompensierten Normokalzämie oder einer milden Hyperkalzämie einher (Abb. 8), die heute in über 85% als Zufallsbefund anlässlich einer Routinelaboruntersuchung etwa beim Hausarzt entdeckt wird [52]. Bei den meisten Patienten bleibt der erhöhte Kalziumspiegel im Blut über Jahrzehnte hinweg konstant, er kann jedoch auch rasch ansteigen und eine lebensgefährliche hyperkalzämische Krise bei Kalziumwerten über 3,5 mmol/l auslösen [52, 53].

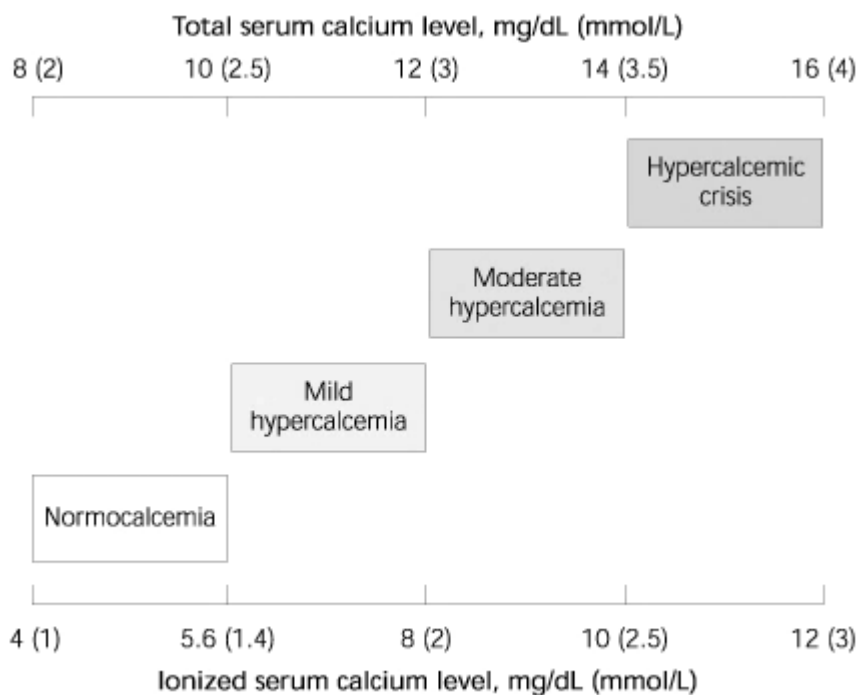


Abb. 8: Spektrum der Kalziumkonzentration im Serum in Folge unterschiedlicher Schweregrade des pHPT (Abb. nach Carroll et al. [54]).

Im Frühstadium verläuft die Erkrankung zumeist asymptomatisch oder verursacht ein unspezifisches Beschwerdebild, das häufig nicht mit einer Funktionsstörung der NSD in Verbindung gebracht wird, sondern besonders beim geriatrischen multimorbiden Patienten als Zeichen des physiologischen Alterungsprozesses fehlgedeutet werden kann.

Die klassischen Krankheitsmanifestationen der „Stein-, Bein- und Magenpein“, wie man sie in der Vergangenheit wohl noch häufig gesehen hatte, dürften heute in unseren Breiten kaum mehr vorkommen (Abb. 9).

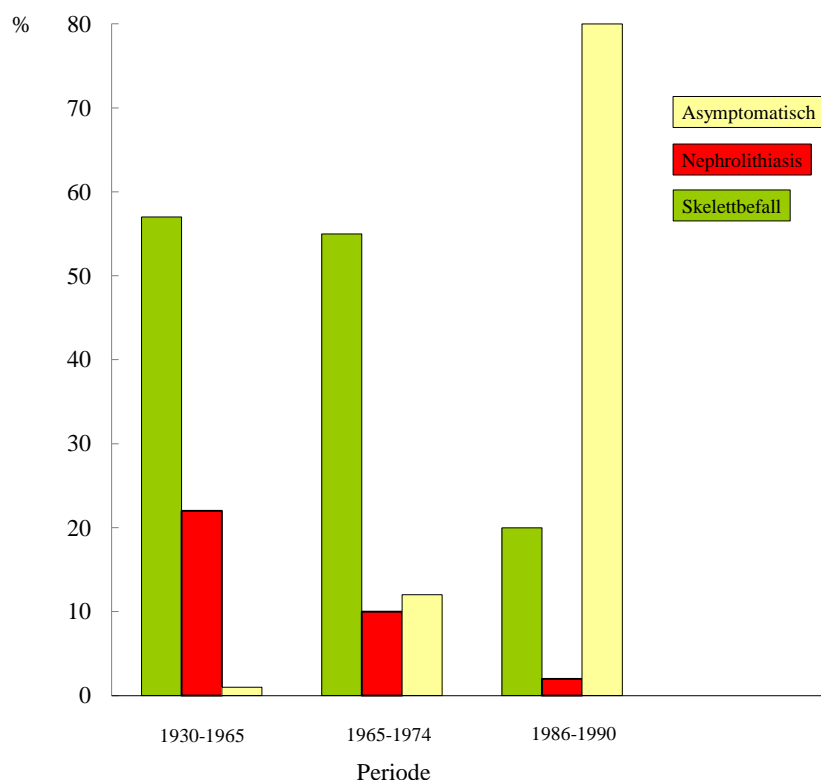


Abb. 9: Das klinische Beschwerdebild des pHPT im Wandel der Zeit (Abb. nach Cordellat [55]).

Eine Hyperkalzämie kann eine funktionell wirksame und morphologisch fassbare Organmanifestation mit spezifischer Symptomatik hervorrufen:

- Niere (z.B. Nierenkolik infolge Nephrolithiasis)
- Skelettsystem (z.B. Osteitis fibrosa cystica; Spontanfraktur eines Wirbelkörpers infolge Osteoporose [56])
- Gastrointestinaltrakt (z.B. Abdominalschmerz infolge eines Ulkus duodeni)
- Muskulatur (z.B. Gangstörung infolge einer Muskelschwäche)
- Zentrales Nervensystem (z.B. Konzentrationsschwäche infolge eines organischen Psychosyndroms)

- Peripheres Nervensystem (z.B. Parästhesien infolge einer Polyneuropathie)
- Herz-Kreislauf-System (z.B. Kopfschmerzen infolge einer Hypertonie)
- Auge (z.B. Augenrötung infolge einer Konjunktivitis).

Differentialdiagnose

Für eine Hyperkalzämie sind in ca. 85% der Fälle entweder ein pHPT oder ein paraneoplastisches Syndrom („Tumorhyperkalzämie“) beim Mamma-, Bronchial- und Nierenzellkarzinom oder beim Plasmozytom verantwortlich [126]. Die tumorbedingte Hyperkalzämie kann mit grenzwertigen, erhöhten und erniedrigten PTH-Werten einhergehen. Die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie mit erhöhten PTH-Werten stellen der pHPT und der sog. tertiäre Hyperparathyreoidismus (tHPT), der sich infolge einer chronischen Niereninsuffizienz auf dem Boden eines sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) entwickelt hat.

Eine medikamentös induzierte Hyperkalzämie wird bei ca. 5-12% der Patienten mit einer Lithiumtherapie [57] und als unerwünschte Wirkung nach Einnahme von Benzothiadiazin-Diuretika beobachtet. Eine relevante Differentialdiagnose des pHPT mit milder Hyperkalzämie und normalen oder grenzwertigen PTH-Werten ist die seltene familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie (FHH). Bei dieser Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang verursacht eine Mutation im Ca^{2+} -sensing Rezeptor (CaSR) eine Erhöhung des Kalziumsollwertes im Serum. In der Niere wird gegenregulatorisch die Kalziumausscheidung im Urin auf Werte unter 2,5 mmol/24 h gedrosselt, um einen höheren Kalziumspiegel im Serum aufrechtzuerhalten.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Der sekundäre oder reaktive Hyperparathyreoidismus (sHPT) beschreibt eine kompensatorische Überfunktion der NSD, die infolge einer chronischen Niereninsuffizienz (renaler sHPT) oder seltener einer verminderten intestinalen Kalziumresorption (intestinaler sHPT) entsteht.

In Deutschland erkranken im Jahr von einer Million Einwohner 175 Menschen an einer hochgradigen Niereninsuffizienz, deren Inzidenz jährlich um ca. 3-5% ansteigt. Der sHPT stellt eine regelmäßige Begleiterscheinung der chronisch progredienten Nephropathie dar [58].

Eine chronische Niereninsuffizienz bewirkt eine komplexe Störung im Kalzium-Phosphat-Haushalt (z.B. verminderte Umwandlung des Calcidiols zu Calcitriol), deren klinisch-

chemischer Leitbefund die Hypokalzämie darstellt. Als Folge der Hypokalzämie kommt es zu einer PTH-Hypersekretion der NSD, die bei anhaltender Stimulation zunächst eine diffuse polyklonale und im weiteren Verlauf eine noduläre monoklonale Zellhyperplasie mit Verlust der Proliferationskontrolle nach sich zieht [27, 52].

Gleichzeitig wird durch eine Konzentrationserhöhung des sog. FGF-23 (fibroblastgrowth factor 23) die Enzymaktivität der 1α -Hydroxylase herabgesetzt, was einen latenten Vitamin-D₃-Mangel zusätzlich verstärkt [59]. Dieser autokatalytische Prozess setzt einen Circulus vitiosus in Gang, der sich bis zur Dekompensation des Systems aufschaukelt.

Tertiärer Hyperparathyreoidismus

Der amerikanische Endokrinologe Walter T. St. Goar (1920-2004) führte 1963 den Begriff des tertiären Hyperparathyreoidismus (tHPT) ein und schlug damals vor, diese Krankheitsbezeichnung „auf solche Fälle anzuwenden, in denen sich autonome Nebenschilddrüsenadenome, die eine Hyperkalzämie verursachen, offensichtlich auf dem Boden einer reaktiven (oder sekundären) Nebenschilddrüsenhyperplasie entwickeln“ (Übers. durch d. Verf.» [125]). Die häufigste Ursache für diese Entität ist die chronische Niereninsuffizienz, die heute durch Organersatz behandelt werden kann.

Bleibt eine Rekompensation der Nebenschilddrüsenfunktion trotz einer Nierentransplantation aus, so ist anzunehmen, dass sich dieser Krankheitsprozess bereits verselbstständigt und einen autonomen, nicht mehr adaptiv wirkenden sog. tertiären Hyperparathyreoidismus (tHPT) verursacht hat [27, 60, 61], d.h. als tHPT werden nun sensu stricto all jene Krankheitsfälle bezeichnet, bei denen sich nach erfolgreicher Nierentransplantation keine Normalisierung der Nebenschilddrüsenfunktion erzielen lässt. Das histopathologische Korrelat einer anhaltenden endokrinen Dekompensation stellt eine Hyperplasie aller 4 NSD dar.

3.3.2 Hypoparathyreoidismus

Als Hypoparathyreoidismus bezeichnet man eine Unterfunktion der NSD, die mit einer Hypokalzämie und einer Verminderung oder einem absoluten Mangel des Parathormon assoziiert ist [62].

Die Funktionsstörung manifestiert sich, wenn

1. ein absolutes oder relatives Hormondefizit aufgrund einer Bildungs- und Sekretionsstörung in den NSD (sog. „echter“ oder primärer Hypoparathyreoidismus) oder infolge einer fehlenden oder unterentwickelten Organanlage (DiGeorge-Syndrom mit NSD-Agenesie [19], NSD-Hypoplasie) entstanden ist
2. eine physiologisch ausreichende Menge des Hormons von den NSD gebildet und ausgeschüttet wird, der Signalstoff am Zielorgan („Endorganresistenz“) aufgrund eines PTH-Rezeptor-Defekts jedoch keine Wirkung entfalten kann (sog. Pseudohypoparathyreoidismus)
3. eine organdestruierende Autoimmunerkrankung der NSD (isolierte Form) oder eine Autoimmunerkrankung mit Befall der NSD und weiterer hormonbildender Drüsen (kombinierte Form: polyglanduläre Endokrinopathie Typ I) vorliegt
4. ein manifester „Status parathyreoprivus“ aufgrund einer vollständigen Organdestruktion (z.B. lokale Strahlentherapie) oder nach einer Organablation (z.B. totale Thyreoidektomie) iatrogen erzeugt wurde (sekundärer Hypoparathyreoidismus).

Der postoperative Hypoparathyreoidismus stellt eine akzidentelle Komplikation anlässlich „offener“ und minimal-invasiver chirurgischer Eingriffe an der Schilddrüse dar, deren Schweregrad und Dauer von der Art der Operation abhängt. So kommen transiente und geringgradige Störungen des Kalziumhaushaltes nach einer Schilddrüsenresektion in ca. 1-1,5% vor [63]. Sie bilden sich postoperativ für gewöhnlich spontan zurück, während eine permanente d.h. länger als 6 Monate nach der Operation andauernde Hypokalzämie nicht oder nur selten sistiert und häufig medikamentös behandelt werden muss [64].

Als eine klinisch bedeutsame Differentialdiagnose der blanden postoperativen Hypokalzämie gilt das sog. Hungry-bone-Syndrom, das durch eine Verteilungsstörung des Elektrolyts mit exzessiver Kalziumanflutung in den Knochen und einen rapiden Abfall des Serumkalziumspiegels gekennzeichnet ist. Es wird vor allem nach der Resektion eines NSD-Adenoms bei pHPT beobachtet und disponiert zum Auftreten zerebraler Krampfanfälle und eines tetanischen Syndroms [19].

3.4 Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus bei primärem Hyperparathyreoidismus

Explizite Handlungsanweisungen, die von einer bestimmten Problemstellung ausgehen, ein Konzept der schrittweisen Problemlösung liefern und nach Erreichen des Ziels beendet sind, werden als Algorithmen⁸ bezeichnet.

Die typische Anamnese und Labor constellation eines pHPT dürfte keinen Zweifel aufkommen lassen an der formalen Richtigkeit der Diagnose. Für das weitere Vorgehen in Zusammenhang mit einer spezifischen klinischen Problemstellung (Lokalisation der erkrankten Drüse?) existiert jedoch bisher keine einzige evidenzbasierte Leitlinie⁹, der sich alle Experten auf diesem Gebiet vorbehaltlos anschließen und deren Anwendung deshalb generell empfohlen werden könnte (s. Einleitung S. 10).

Infolge eines inzwischen breitgefächerten Methodenspektrums müssen vielmehr der Einsatz bildgebender Lokalisationsdiagnostika und die unmittelbar daraus abgeleiteten Konsequenzen für die Auswahl einer adäquaten Operationstaktik stets überdacht werden.

Für die Beurteilung eines bildgebenden Verfahrens sind die folgenden Hauptkriterien ausschlaggebend:

1. Validität:

Das Testgütekriterium der Validität beschreibt die Eignung eines Messinstruments zur Erfassung des gewünschten Merkmals. Die Validität einer Untersuchungsmethode wird bestimmt durch die quantitativen Parameter Sensitivität (SN), Spezifität (SP), positiver bzw. negativer prädiktiver Wert (PPW, NPW) [101]. Verglichen werden diese Parameter mit einer „fehlerfreien“ Referenzmethode, dem sog. Goldstandard.

2. Reliabilität:

Die Zuverlässigkeit (Reliabilität) ist ein Maß für die Reproduzierbarkeit von Untersuchungsergebnissen, die bei wiederholter Anwendung des Verfahrens durch einen (Intrareliabilität) oder verschiedene (Interreliabilität) Untersucher festgestellt werden.

⁸ Der Begriff des Algorithmus geht zurück auf den berühmten Mathematiker Abu Abdullah ibn Musa al-Khwarizmi (ca. 800-845), der im Mittelalter wirkte und als „Vater der Algebra“ gilt.

⁹ Die EbM orientiert sich an sog. Leitlinien, d.h. allgemeinen Empfehlungen für die Praxis, die den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu einem Krankheitsbild oder Leitsymptom zusammenfassen. Sie werden von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entwickelt und laufend aktualisiert [121]. Man unterscheidet hinsichtlich der Methodik und dem Niveau der Ausgereiftheit Leitlinien der Stufen 1, 2k, 2e und 3, von denen die S3-Leitlinien die höchste Qualitätsstufe repräsentieren (z.B. Evaluation einer wissenschaftlichen Studie gemäß „guter klinischer Praxis“ [Good Clinical Practice, GCP]).

3. Effizienz:

Die Treffsicherheit einer Untersuchungsmethode hängt von verschiedenen Faktoren wie z.B. der Organtopographie, Darstellbarkeit des Organs, Darstellbarkeit eines pathologischen Befundes ab.

4. Objektivität:

Die Objektivität beschreibt die Unabhängigkeit des Untersuchungsergebnisses vom Untersucher.

3.4.1 Diagnostik

Anamnese, Symptomatik und Klinik

Eine Funktionsstörung der NSD wird heute in über 85% anlässlich von Screening- oder Routineuntersuchungen milder und asymptomatischer Patienten (asymptomatischer Hyperparathyreoidismus) in der hausärztlichen Praxis [4, 19, 77, 78] diagnostiziert oder man entdeckt bei der differentialdiagnostischen Klärung renaler (ca. 20%) und muskuloskelettaler (ca. 2%) Beschwerdebilder, die zu den häufigsten Krankheitsmanifestationen dieser Endokrinopathie zählen, einen sog. symptomatischen HPT [4].

Bei der körperlichen Untersuchung der Zervikalregion kann für gewöhnlich kein auffälliger Tastbefund erhoben werden, weil eine vergrößerte NSD außer im Falle einer malignen Entartung selten palpabel ist. Hinter einer sicht- oder tastbaren ventralen „Halsschwellung“ verbirgt sich zumeist eine euthyreote diffuse oder knotige Schilddrüsenvergrößerung („Struma diffusa et nodosa“), deren Prävalenz in Deutschland ca. 20-30% und in Bayern ca. 22% beträgt [65, 66, 100]. Knotenstrumen treten dabei häufiger in der Altersgruppe der über 55jährigen auf.

Labordiagnostik

Die formale Diagnose des pHPT wird primär laborchemisch gestellt und gilt bei einer Hyperkalzämie und der Erhöhung des iPTH im Serum als gesichert.

Die Bestimmung folgender Serumparameter ist obligatorisch [19, 78]:

1. Gesamtkalzium (Referenzwert: 2,00-2,60 mmol/l)
2. Albumin (Referenzwert: 3,5-5,5 g/l)
3. Bei Hypo- und Hyperkalzämie:

$$\text{Korrigiertes Kalzium} = \text{Kalziummesswert (mmol/l)} - \{0,025 \times \text{Albumin (g/l)} + 1\}$$
4. Phosphat (Referenzwert: < 1 mmol/l [52])
5. Intaktes PTH (Referenzwert: 10,00-69,00 pg/ml).

Fakultativ können bei Verdacht auf einen generalisierten Skelettbefall die Konzentration der alkalischen Phosphatase im Serum und die Ausscheidung des Hydroxyprolin bzw. Kalzium im 24-h-Sammelurin bestimmt werden. Eine Verminderung der Kalziumausscheidung (< 2,5 mmol/l) ist ein typischer Befund bei der familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie (FHH).

3.4.2 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Die für gewöhnlich 4 NSD bilden ein endokrines System, das aus anatomisch disseminierten und funktional zusammenhängenden Komponenten aufgebaut ist. Aufgrund der topographischen Variabilität des Drüsenapparates ließ sich bisher keine „Universalregel“ zur zielsicheren Lokalisation vergrößerter Drüsen aufstellen. Diese Unwägbarkeiten bedingen, dass Operationen an den NSD als prekäre Eingriffe gelten und „die Diagnose sowie die Behandlung «des pHPT» um so zuverlässiger ausfallen, je mehr NSD ein Chirurg sieht und beurteilen kann [10]). Ein routinierter endokriner Operateur fasste dieses klassische Dilemma der Lokalisationsdiagnostik einmal so zusammen [15]:

„Als ich vor über 25 Jahren als junger Chirurg damit begann, Patienten mit vergrößerten Nebenschilddrüsen zu operieren, empfand ich «jedesmal» eine Mischung aus Neugierde und unterschwelliger Anspannung. Mit lediglich elementaren chirurgischen Fähigkeiten ausgestattet, durften wir «Anfänger» unseren älteren Kollegen bei einigen Fällen assistieren und den Eingriff manchmal sogar zum ersten Mal selbst vornehmen [...]. Nachdem wir nun bei 4 oder 5 Operationen assistiert hatten, konnten wir darangehen, Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus eigenständig zu operieren. Man hielt uns allerdings dazu an, einen «Erfahrenen» hinzuzuziehen, falls die erkrankte Drüse innerhalb von 2 Stunden nicht aufzufinden sei; dieser Kollege kam dann «bei solchen Gelegenheiten» hinzu und entdeckte die betreffende Nebenschilddrüse «bereits» nach wenigen Minuten in der zuvor in einem langwierigen Präparationsprozess freigelegten Halsregion“.

Dieser realistische und wohl nach wie vor zutreffende Erfahrungsbericht beschreibt die komplexe Problematik der NSD-Chirurgie und unterstreicht den Stellenwert, dem eine rationale präoperative Lokalisationsdiagnostik mittels moderner Bildgebung für den Einsatz minimal-invasiver chirurgischer Therapie zukommt [77]. So kennen wir heute verschiedene Diagnoseinstrumente zur Identifikation pathologischer NSD-Prozesse (Tab. 1):

1. Sonographie (B-Mode-Verfahren, amplitudenkodierte-Doppler-Sonographie, farbkodierte-Doppler-Sonographie, Elastographie)
2. Nuklearmedizinische Verfahren (Szintigraphie, SPECT, PET)
3. Radiologische Schnittbildverfahren (CT, MRT)
4. Hybridverfahren (SPECT/CT).

Tab. 1: Aussagekraft bildgebender Verfahren in der Lokalisationsdiagnostik des pHPT [27, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 78, 80, 100].

Verfahren Parameter	US	SZ	CT	MRT	SPECT	SPECT/CT
Sensitivität	22-96%	45-100%	76%	80%	71%	82%
Spezifität	94%	85-95%	96%	60%	87%	93%
Reliabilität	++	++	+	+	+	+
Effizienz	+++	+++	+	+	+	+
Objektivität	(+)	+++	+++	+++	+++	+++

US: Ultraschall, SZ: Szintigraphie, CT: Computertomographie, MRT: Magnetresonanztomographie, SPECT: Einzelphotonenemissionstomographie, SPECT/CT: SPECT und CT.

Die Sensitivität drückt die Empfindlichkeit aus, mit welcher der Anteil von Kranken durch ein positives Testergebnis identifiziert wird (Unterscheide: „Quadrantenspezifische“ Sensitivität). Die Spezifität bezeichnet den Anteil Gesunder aufgrund eines negativen Testergebnisses. NB: Die qualitative Gewichtung der Parameter {(+), +, ++, +++} beruht auf einer subjektiven Einschätzung der Autorin nach Durchsicht der Literatur.

Zu den beiden gebräuchlichsten Verfahren zählen heute der konventionelle Ultraschall der Halsregion und die Szintigraphie mit verschiedenen Radiopharmaka, die 1978 zur Diagnostik von Erkrankungen der NSD eingeführt wurde [6]. Beide Methoden lassen sich miteinander kombinieren. Die bildgebende Lokalisationsdiagnose des pHPT wird zu ca. $\frac{2}{3}$ aufgrund einer Ultraschalluntersuchung gestellt.

1. Sonographie:

Die Ultraschalluntersuchung (US) der NSD wird am liegenden Patienten vorgenommen, der den Hals leicht überstrecken soll (z.B. Unterlegen einer Nackenrolle). Bei der konventionellen Schnittbildmethode verwendet man eine hochauflösende Linear-Schallsonde, deren Frequenzbereich von 12-15 MHz für die Abbildung oberflächennaher Weichteilstrukturen am besten geeignet ist [106]. Neben der Grauwertdarstellung im sog. B-Mode-Verfahren („Brightness“) kann eine amplituden- oder farbkodierte Doppler-Sonographie gewählt

werden, um die Lage, Größe und pathologische Charakteristika des Adenoms wie z.B. zuführende Polgefäße oder eine „ringförmige“ Vaskularisation festzustellen (Abb. 10). Ein Adenom kann im typischen Fall sonographisch als runde oder ovaläre „homogene, echoarme oder echogleiche Struktur“ mit einem Durchmesser von über 1 cm imponieren. Es kommen jedoch sogar häufiger unregelmäßig begrenzte Adenome mit zystischer oder lobulierter Binnenstruktur vor. Eine NSD-Hyperplasie lässt sich aufgrund der minimalen Größe des Befundes häufig sehr schwer nachweisen. Ausnahmen sind die NSD-Hyperplasie beim MEN1-Syndrom und sHPT sowie tHPT. Hier können oft alle 4 NSD sonographisch lokalisiert werden.

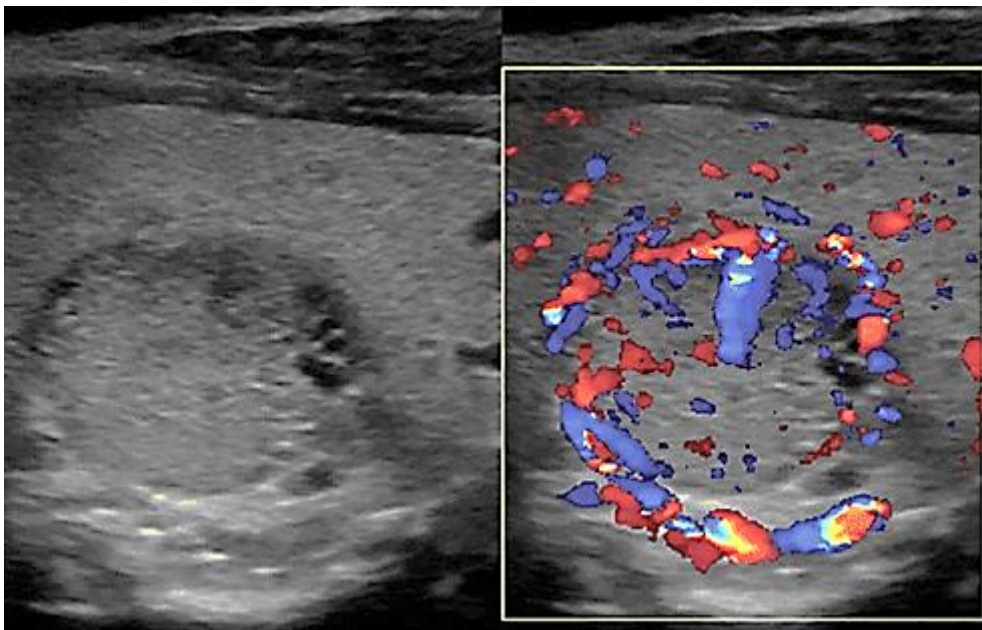


Abb. 10: Darstellung eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms im sonographischen B-Bild- (links) und Farbdoppler-Verfahren (rechts), das aufgrund der echogleichen Sonomorphologie mit einem dorsal gelegenen Schilddrüsenknoten verwechselt werden kann (Abb. nach Helme et al. [73]).

NB: „Ringförmige“ Vaskularisation und ein zuführendes Polgefäß des Tumors, das am häufigsten aus der A. thyroidea inferior entspringt.

Die Zervikalregion wird in 2 Schnittebenen (Längs- und Transversalschnitt von kranial nach kaudal) systematisch nach folgenden pathologischen¹⁰ Befunden an den NSD, der SD und den Halsweichteilen abgesucht:

- Solitäres Adenom der NSD (z.B. Hinterfläche der SD)

¹⁰ „Gesunde“ NSD sind aufgrund ihrer minimalen Größe und Isoechogenität im Vergleich zur SD sonographisch praktisch nicht oder nur ausnahmsweise darstellbar.

- SD-Knoten (z.B. Struma)
- Lymphknotenvergrößerung (z.B. Lymphknotenmetastase)
- Weichteiltumor (z.B. Neurinom)
- Ventrale Halsmuskulatur (M. longus colli).

Weit kaudal liegende NSD lassen sich gelegentlich leichter mithilfe eines Schluckmanövers auffinden. Durch „Kompressionspalpation“ mit dem Schallkopf können Weichteilprozesse und Halsmuskeln aufgrund ihrer unterschiedlichen Konsistenz voneinander abgegrenzt werden.

Die Sonographie bietet die Vorteile einer heute nahezu überall verfügbaren, kostengünstigen und beliebig oft wiederholbaren Untersuchungsmethode, die nicht-invasiv ist und keine Strahlenbelastung für den Patienten darstellt. Ihre Aussagekraft ist jedoch von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und das Verfahren eignet sich nur bedingt für den Nachweis ek- und dystoper NSD. So variiert die Sensitivität dieser Methode zwischen 22-96,2%, je nachdem ob die Bildgebung nur sporadisch erfolgt oder als häufige Routineuntersuchung von einem Spezialisten wie z.B. einem Radiologen, Endokrinologen oder vom Chirurgen (SPUS) selbst vorgenommen wird [107, 108, 109, 113, 114]. Die Resultate der Bildgebung stimmen mit dem Operationssitus am besten überein, wenn eine häufige, unverwechselbare und eindeutige Entität der NSD vorliegt, deren Identifikation bei einer unversehrten Anatomie der Halsregion in den meisten Fällen gelingt [10]. Umgekehrt können seltene, verborgene und grenzwertig pathologische Prozesse einen „Normalbefund“ oder eine solitäre Erkrankung vortäuschen, wenn

- lediglich eine einzige NSD inspiziert wird („Adenom, DD: Hyperplasie“)
- die Größe einer NSD unauffällig imponiert oder die Größe jeder Einzeldrüse variiert („asymmetrische Hyperplasie“),
- die Anzahl und Lokalisation der NSD regulär erscheinen („Ektopes Adenom“) und
- ein mutmaßliches Adenom der NSD mit einem SD-Knoten in einer Struma nodosa verwechselt wird.

Der referentielle Abgleich zwischen präoperativ vermuteter Lokalisationsdiagnose aufgrund der Bildgebung und der intraoperativen Bestätigung des verifizierten Befundes ist dabei unmittelbar an die Person eines erfahrenen Diagnostikers und Therapeuten gebunden, d.h. der Untersucher selbst kann überprüfen, ob seine Diagnose mit dem Ergebnis der Bildgebung übereinstimmt oder eine Diskrepanz zwischen Diagnose und Befund bestand (interner Qualitätsstandard) [5, 27].

2. Nuklearmedizinische Verfahren:

Zur Detektion von hypersezernierendem NSD-Gewebe werden Radiopharmaka wie z.B. Thallium-201-Chlorid (TI-201-Chlorid), Technetium-99m-Per technetat (Tc-99m), Technetium-99m-Sestamibi (Tc-99m-Sestamibi) oder das in Deutschland obsolete Iod-123-Natriumjodid (I-123) verwendet. Die NSD-Szintigraphie mit Technetium-99m-methoxyisobutyl-isonitril („Sestamibi-Szintigraphie“, „MIBI-Szintigraphie“) gilt heute als Methode der Wahl und ist zur Lokalisationsdiagnostik von glandulären Krankheitsherden bei pHPT, persistierendem pHPT und rezidivierendem pHPT indiziert. Für gewöhnlich können ortho- und ektope NSD-Adenome mit einem Gewicht über 500 mg sowie eine NSD-Hyperplasie entdeckt werden. Die beiden üblichen nuklearmedizinischen Nachweisverfahren sind die Zweiphasen- oder Doppelphasen-Aufnahmetechnik und die Subtraktions- oder Doppelnuklidtechnik.

Die diagnostische Treffsicherheit beider Verfahren hängt von folgenden Einflussfaktoren ab:

- Tumorzellmasse
- Proliferationsgrad der Tumorzellen
- Tumorperfusion
- Avidität für die Aufnahme des Radionuklids (z.B. Mitochondriengehalt der Onkozyten)
- „Auswaschdynamik“ des Radionuklids (z.B. Retention in den Thyreozyten, daher Verwechslungsgefahr von NSD-Adenom und autonomen Knoten in einer Struma nodosa)
- Gleichzeitiges Vorhandensein einer Struma.

Nach i.v.-Applikation von Tc-99m-Sestamibi wird der zeitliche Verlauf der Nuklidanreicherung in SD- und NSD-Zellen mit einer Gammakamera aufgezeichnet und in ein szintigraphisches Bild umgewandelt (Zweiphasen- oder Doppelphasentechnik). Aufgrund eines unterschiedlich schnellen Auswaschverhaltens der radioaktiven Substanz lassen sich pathologische Prozesse im Szintigramm nachweisen. So wird das Radiopharmakon aus „gesundem“ SD-Parenchym rascher entfernt als aus adenomatösen NSD-Zellen, die den Tracer länger retinieren. Der pathologische Befund kann als ein flächenhaftes (planares) Bild oder als dreidimensionale Projektionsdarstellung (SPECT) wiedergegeben werden.

Die Subtraktions- oder Doppelnuklidtechnik [77] beruht auf der selektiven Gewebegängigkeit von Technetium-99m-Per technetat und 99m-Tc-Sestamibi. So reichert sich Technetium vor allem in funktionsfähigem SD-Gewebe an, während Sestamibi vorzugsweise von NSD-Zellen aufgenommen wird. Die nach einem digitalen Subtraktionsvorgang der beiden überlagerten

Signalmuster verbleibende Restaktivität zeigt die Existenz hyperfunktionellen Gewebes der NSD (z.B. Adenom, Hyperplasie) an und wird zur szintigraphischen Bilderzeugung herangezogen. Die SN der Sestamibi-Szintigraphie variiert in Abhängigkeit von der Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs und der Definition der Einschlusskriterien von 45% bis zu nahezu 100% [74, 75]. Die SP des Verfahrens beträgt ca. 85-95% [76].

3. Radiologische Schnittbildverfahren:

Die Darstellung erkrankter NSD mittels CT [69], MRT, PET, Arteriographie oder selektiver venöser Blutentnahme (SVS) stellt keine klinische Routinemethode dar, sondern bleibt spezifischen Fragestellungen vorbehalten [70]:

- Rezidivierender¹¹ pHPT
- Persistierender pHPT
- NSD-Ektopie
- Inkonsistenz oder Diskrepanz der Ergebnisse unterschiedlicher Verfahren (z.B. Ultraschalluntersuchung und Szintigraphie).

4. Hybridverfahren:

Ein Verfahren der sog. Fusionsbildgebung stellt die SPECT/CT-Untersuchung dar, welche den morphologischen Informationsgehalt des CT mit der funktionellen Aussagekraft der SPECT verbindet [77]. Dieses kombinierte Verfahren soll eine größere SN (82%) bei jedoch geringerer SP (93%) im Vergleich zur alleinigen CT-Untersuchung besitzen.

¹¹ Für die postoperative Verlaufskontrolle und Beurteilung des Therapieerfolges wird ein sechsmonatiges Intervall veranschlagt. Wenn sich der Kalziumspiegel mindestens 6 Monate nach der Operation im Normbereich bewegt, geht man von einer Kuration des Krankheitsbildes aus. Eine erneute Erhöhung der Serum-Ca²⁺- sowie der iPTH-Konzentration nach einer postoperativen eukalzämischen Periode von mind. 6 Monaten weist auf einen rezidivierenden pPTH hin. Eine anhaltende Hyperkalzämie nach einem Eingriff wird als persistierender pHPT bezeichnet.

3.4.3 Therapie des primären Hyperparathyreoidismus

Der pHPT stellt eine Regulationsstörung der NSD dar, die sich progredient entwickeln kann; Folge einer pathologischen Dauerstimulation der Drüsentätigkeit ist die tumoröse Transformation der NSD. Die Entgleisung des Kalziumstoffwechsels verläuft häufig asymptomatisch und wird zumeist als „Zufallsbefund“ im Laborscreening entdeckt. Wenn die Hyperkalzämie persistiert, können akut oder schleichend Symptome (z.B. Nierenkolik, Arthralgie) und irreversible Organmanifestationen (z.B. Niere, Knochen) auftreten. Die einzig kurative Therapie des symptomatischen pHPT mit einer Heilungsrate von über 95% stellt die operative Entfernung der inadäquat PTH-sezernierenden NSD dar.

Der Stellenwert einer konservativen Behandlung kann derzeit nicht sicher und abschließend beurteilt werden. So existiert bisher kein aufgrund prospektiver Studien evaluiertes Konzept für die medikamentöse Therapie des pHPT [19]. Als unumstritten gilt lediglich, dass asymptomatische Patienten in kurzen Intervallen überwacht werden müssen [78].

Konservative Therapie

Für die medikamentöse Behandlung des pHPT kommen verschiedene pharmakologische Angriffspunkte zur Beeinflussung renaler (z.B. Polyurie) und ossärer Symptome (z.B. Knochenschmerzen) in Betracht, die durch eine Hyperkalzämie und deren metabolische Folgen verursacht werden:

1. Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes und Steigerung der Kalziumausscheidung:
Oraler oder parenteraler Flüssigkeitsersatz (Trinkmenge von ca. 3-5 l/Tag, Infusion von physiologischer Kochsalz-Lösung)
Steigerung der Kalziurese (z.B. Furosemid [Lasix[®]])
2. Beseitigung einer Hypovitaminose:
Substitution des Vitamin D₃ (z.B. Colecalciferol [Vigantoletten[®]])
3. Calcimimetika [45, 65]:
Modulation des Ca²⁺-sensing Rezeptors (z.B. Cinacalcet [Mimpara[®]])
4. Hormonersatzpräparate [19]:
Konjugierte Estrogene
Medroxyprogesteron
5. Selektive Modulatoren des Estrogenrezeptors:
Raloxifen (Evista[®])
6. Bisphosphonate: Alendronat (Fosamax[®]).

Die aufgeführten Maßnahmen stellen jedoch keine kausale Therapie dar und ein Wirksamkeitsnachweis steht bisher für die meisten der genannten Substanzen aus oder ist nicht hinreichend durch randomisierte Studien der höchsten Evidenzklasse¹² belegt (Evidenzklasse A, Empfehlungsstärke 1B). Zu den Arzneimitteln mit dem höchsten Verordnungsvolumen bei dieser Indikation zählt heute die Substanzgruppe der sog. Bisphosphonate.

Operative Therapie

Wie Felix Mandl (1892-1957) im Jahre 1925 zeigen konnte, stellt die Entfernung der vergrößerten NSD nach Aufsuchen und Darstellen aller NSD auch heute noch ein gültiges Behandlungskonzept bei ca. 30% aller Patienten (z.B. mit Mehrdrüsenerkrankung) dar [6]. Der österreichische Chirurg entfernte zu jener Zeit in Lokalanästhesie (!) einen „gelblich-braunen, mandelförmigen und 25 x 15 x 12 mm großen Tumor aus der postero-kaudalen Region des linken Schilddrüsenlappens“, nachdem er zuvor alle 4 Drüsenquadranten freigelegt und systematisch nach einem auffälligen Befund abgesucht hatte [79]. Die traditionelle Operationsmethode der sog. bilateralen zervikalen Exploration (BCR) mit Parathyreoidektomie (PTX) der tumortragenden Drüse, die Mandl als erster beschrieben hatte, galt bis zu Beginn der 1990er Jahre als Goldstandard in der Nebenschilddrüsenchirurgie (Abb. 11).

¹² Nach der ursprünglichen Definition des Begriffs durch ein Expertengremium der McMaster Universität (Hamilton, Kanada) im Jahre 1990 versteht man unter Evidenzbasierter Medizin (EbM) „den gewissenhaften, expliziten und kritischen Umgang mit der aktuell besten Evidenz“, welche „anlässlich klinischer Entscheidungen bei der Versorgung individueller Patienten“ angemessen erscheint [80, 123]. Die Evidenz, d.h. der Beweis für die Wirksamkeit einer Intervention wird aus den Ergebnissen wissenschaftlicher Studien abgeleitet (externer Qualitätsstandard) und dient als Grundlage für sog. Leitlinien. Nach der Qualität der Studie (Agency for Healthcare Research and Quality [AHRQ]) unterscheidet man 4 Evidenzklassen (A-D) mit Empfehlungsstärken (1 A, 1 B; 2 A, 2 B, 3 A, 3 B; 4; 5) absteigender Evidenz. Die höchste Evidenz der Evidenzklasse A mit der Empfehlungsstärke 1 A besitzen randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), die geringste Evidenz der Evidenzklasse D mit der Empfehlungsstärke 5 wird Expertenmeinungen zugeschrieben.

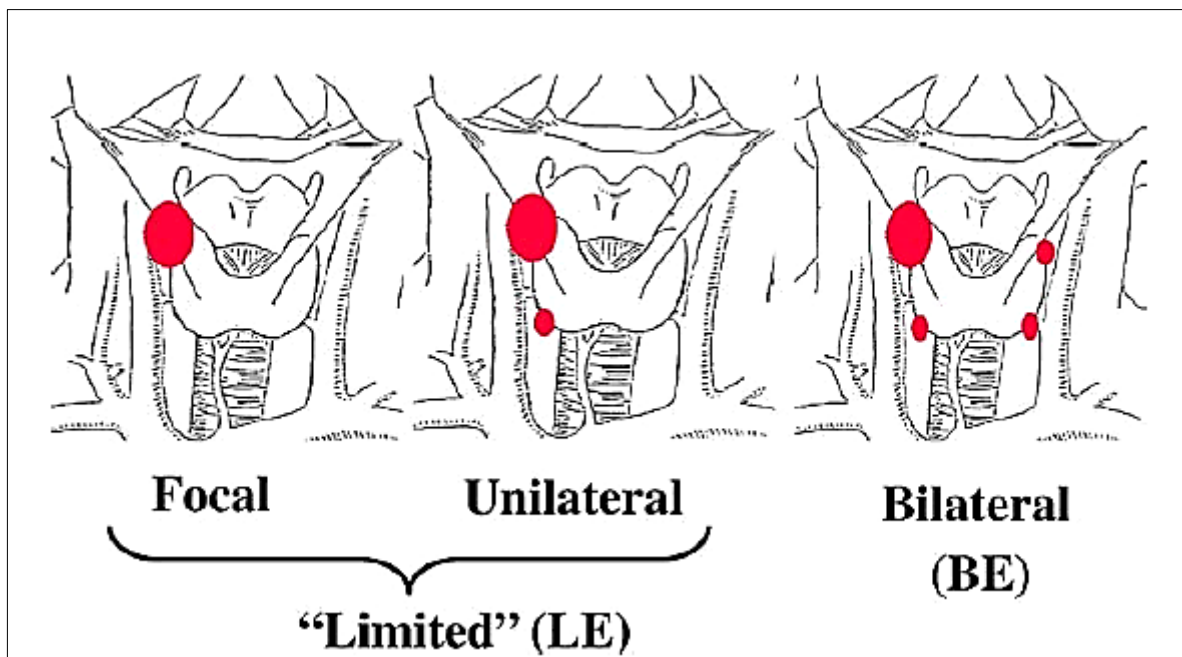


Abb. 11: Chirurgische Konzepte zur Therapie des pHPT: Darstellung einer (fokales Verfahren, links), von 2 (unilaterales Verfahren, Mitte) und von 4 (bilaterales Verfahren, rechts) Nebenschilddrüsen (Abb. nach Greene et al. [6]). **LE**: „Limited“ Exploration; **BE**: Bilateral Exploration

Mit der weltweit ersten laparoskopischen Appendektomie im Jahre 1983 gelang dem deutschen Gynäkologen Kurt Semm (1927-2003) ein revolutionärer Durchbruch, der zunächst in der Abdominalchirurgie und danach in allen übrigen Zweigen der operativen Medizin neue Maßstäbe setzte und als „Geburtsstunde“ der minimal-invasiven Chirurgie (MIC) gelten kann. Im Jahre 1989 entdeckte man diese Vorgehensweise auch für die Chirurgie der Halsorgane und begann seither damit, Patienten unter Verwendung atraumatischer Techniken zu operieren [80, 81]. Diese „limitierten“ Operationsmethoden wurden ständig weiterentwickelt und es kamen Verfahren auf wie die unilaterale zervikale Exploration (UNE), die nuklearmedizinisch-geleitete Chirurgie (MIRP), die offene minimal-invasive Parathyreoidektomie (OMIP), die endoskopische minimal-invasive Parathyreoidektomie (EMIP; Michel Gagner, 1996), die minimal-invasive videoassistierte Parathyreoidektomie (MIVAP; Paolo Miccoli, 1997), die endoskopische Parathyreoidektomie mittels lateralem Zugang (EPLA; François Henry, 1999 [82]) und robotergestützte Prozeduren („DaVinci“-Operations-Roboter). Inzwischen werden Parathyreoidektomien in ca. 60% US-amerikanischer Zentren mittels minimal-invasiver Technik durchgeführt und 71% der dort tätigen Chirurgen bevorzugen dieses Regime [7, 83]. Für die chirurgische Behandlung wurden folgende Indikationen formuliert [19]:

1. Hyperkalzämie (Serumkalzium $> 2,60$ mmol/l)
2. Symptomatischer pHPT
3. Manifeste Folgeerkrankungen.

Die Konzepte für eine Therapie des asymptomatischen pHPT sind heute noch nicht genügend ausgereift und dürfen daher nur als vorläufige Empfehlungen verstanden werden. Gegenwärtig scheint eine Intervention angezeigt zu sein, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist [19, 50]:

1. Hyperkalzämie (Serumkalzium $0,25$ mmol/l über dem oberen Referenzwert)
2. Kreatinin-Clearance der Niere < 60 ml/min/ $1,73$ m²
3. Knochendichtemessung mit einem T-Score $\leq 2,5$ (LWS, Hüfte, distaler Radius)
4. Erkrankungsalter < 50 Jahre
5. Mangelnde Compliance für eine klinische Verlaufskontrolle.

Der Erfolg eines operativen Eingriffs lässt sich an der Normalisierung der Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum und der Remission des Krankheitsbildes (z.B. Arthralgien) ablesen und man geht von einer „Heilung“ der Erkrankung aus, wenn 6 Monate postoperativ eine dauerhafte Normokalzämie vorliegt.

Bilaterale zervikale Exploration

Die bilaterale zervikale Exploration (BCE) repräsentiert in 92-100% der Fälle eine kurative Methode für die Behandlung folgender Krankheitsbilder und ist anlässlich folgender Problemkreise indiziert [75, 70]:

1. Diffuse NSD-Hyperplasie
2. Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für eine Vierdrüsenhyperplasie
 - a. MEN-1-Syndrom [19, 23]
 - b. MEN-2a-Syndrom [2, 23]
 - c. Familiärer isolierter Hyperparathyreoidismus (FIHP) [84, 85, 86, 87]
 - d. Sekundärer Hyperparathyreoidismus
 - e. Tertiärer Hyperparathyreoidismus
3. Zustand nach Strahlentherapie der Kopf-Hals-Region [87, 88]
4. Therapie mit Lithium [87, 88, 103, 104]
5. Unklare präoperative Lokalisation bei Verdacht auf ein solitäres NSD-Adenom.

Für Eingriffe in der vorderen Halsregion wird für gewöhnlich der klassische „Schilddrüsen-Zugang“ mittels eines sog. Kocherschen Kragenschnitts (Emil Th. Kocher, 1841-1917) ca. 2-3 cm oberhalb der Fossa jugularis gewählt. Der Operationssitus wird schrittweise mit Diszision des subkutanen Fettgewebes, Längsspaltung des Platysmas und der Durchtrennung der Bindegewebsschicht in der Mittellinie (Linea alba colli) zwischen der geraden Halsmuskulatur dargestellt und die SD mit ihren beiden Lappen in typischer Weise freigelegt. Nach Mobilisation der SD-Lappen orientiert man sich an markanten anatomischen Leitstrukturen wie der A. thyroidea inferior und dem N. laryngeus recurrens (intraoperatives Neuromonitoring [IONM]) und beginnt wegen ihrer konstanteren Lage mit der Suche nach den oberen NSD und NSD-Tumoren an der Dorsalregion der SD [23]. Bei der Präparation der SD-Lappen ist minutiös darauf zu achten, dass atraumatisch und blutungsfrei vorgegangen wird, um den für die „artdiagnostische“ Unterscheidung wichtigen Farbunterschied einzelner Organe und Gewebearten nicht zu verfälschen.

Die unteren NSD können nur in ca. 50% der Fälle aufgrund einer größeren Lagevariabilität an typischer Stelle kaudal der A. thyroidea inferior und ventral des N. recurrens aufgefunden werden. Wenn sich weder die unteren NSD noch Adenome darstellen lassen, wird die Exploration bis zum vorderen Mediastinum hin fortgesetzt, wo „versprengte“ Drüsen zumeist im Lig. thyroethymericum („Thymuszunge“) zu Liegen kommen. Die Identifikation erkrankter NSD erfolgt makroskopisch durch Beurteilung von Größe, Konsistenz und farbllichem Aspekt

eines verdächtigen Befundes: So sind Adenome in der Regel größer (> 5 mm) als gesunde NSD [2], imponieren palpatorisch derber und heben sich aufgrund ihrer dunkleren Farbe von Umgebungsstrukturen ab. In unklaren Fällen kann zur Identifikation der Gewebeart eine Probebiopsie und mikroskopische Schnellschnittuntersuchung (SSU) vorgenommen werden. Nach Präparation, Totalexstirpation der erkrankten NSD und sorgfältiger Blutstillung werden die gerade Halsmuskulatur sowie die oberflächliche Halsfaszie mittig adaptiert und die Operationswunde schichtweise verschlossen. Nach der aktuellen Studienlage kann man auf eine Drainage der Wundhöhle verzichten.

Die Mortalität dieses Verfahrens beträgt ca. 0,3%. Die perioperative Sterblichkeit wird durch die Multimorbidität des zumeist älteren Patientenkollektivs (z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) und selten durch krankheitsspezifische Komplikationen (z.B. akute Pankreatitis) verursacht. Die allgemeine Komplikationsrate der BCR liegt bei ca. 1-2% [75]. Nach der Operation können lokale Komplikationen auftreten [5, 21, 70, 74, 77]:

- Wundinfektion (0,3-1,6%)
- Tracheotomie (0-0,3%)
- Nachblutung (0,2-0,7%)
- Persistierende Hypokalzämie (0,3-1,2%)
- Permanente Parese des N. laryngeus recurrens (0,7-1,8%)
- Transiente Parese des N. laryngeus recurrens (2,9-11,1%).

Die Häufigkeit vorübergehender Rekurrensparesen hängt von Art und Invasivität des zervikalen Eingriffs ab. So werden anlässlich einer isolierten Parathyreoidektomie Läsionen des Stimmbandnervs in 2,9% der Fälle beobachtet. Gleichzeitige Operationen an NSD und SD können in bis zu 11,1% zu einer Schädigung des „Recurrens“ führen [70, 78].

Minimal-invasive Parathyreoidektomie

Obwohl die Technik der minimal-invasiven Chirurgie¹³ (MIC) inzwischen als anerkanntes Therapiekonzept der operativen Medizin etabliert ist, sind selbst Experten der endoskopischen Chirurgie auf diesem Gebiet zu der Überzeugung gekommen, dass die minimal-invasive Parathyreoidektomie (MIP) „die konventionelle Parathyreoidektomie nicht ersetzen sollte oder gar im Widerspruch zu dieser Methode stünde“ [...]. So „müsse man beide Prozeduren als

¹³ Gegenwärtig sind in Deutschland bei der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie 34 zertifizierte Kompetenzzentren für Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenchirurgie registriert [121]. Nach Angaben der Abteilungen variiert die Anzahl der minimal invasiv durchgeführten Eingriffe in Deutschland zwischen ca. 10-50%. Im internationalen Vergleich beträgt die Quote der minimal-invasiven Parathyreoidektomie an Zentren in den USA 59%, in Australien 56% und in Europa und im mittleren Orient 50% [7].

einander ergänzende Verfahren ansehen, »deren differenzierter Stellenwert« sich wohl erst zukünftig erweisen werde“ [83; »Übers. und Anm. d. Verf. «].

Die Bezeichnung einer chirurgischen Technik als minimal-invasiv wird häufig als vager Sammelbegriff für eine Chirurgie der „kleinen Schnitte“ verwendet und pauschal mit einer instrumentellen Manipulation auf „engstem Raum“ oder einem Eingriff in Lokalanästhesie gleichgesetzt. Diese Charakterisierung des Verfahrens beschreibt das Prinzip der Methode jedoch nur unzureichend.

„Der Fachterminus der sog. minimal-invasiven Parathyreoidektomie umfasst »vielmehr« ein weitgefächertes Spektrum »unterschiedlichster« chirurgischer Eingriffe und wäre daher zu eng gefasst, wenn man [...] nur die Länge der Inzision »als ein wesentliches Kriterium für die« Definition dieser speziellen chirurgischen Technik heranziehen würde [89; »Übers. und Anm. d. Verf. «].

Minimal-invasive Eingriffe unterscheiden sich aufgrund folgender Charakteristika von konventionellen Operationen:

- Bildgebende Lokalisationsdiagnostik des Tumors
- Verwendung von Endoskopen und speziellem chirurgischem Instrumentarium
- Atraumatische Operationstechnik mit kleinem Hautschnitt (ca. 2-4 cm bei OMIP; ca. 15-20 mm bei MIVAP und EMIP)
- Revision einer oder höchstens einer zweiten NSD [19]
- Intraoperative Quick-PTH-Messung (IOPTHM).

Die wichtigsten Varianten der MIP lassen sich in „offene“ Interventionen ohne Zuhilfenahme optischer Hilfsmittel und Prozeduren mit Benutzung endoskopischer Instrumente einteilen [83]:

1. Die offene minimal-invasive Parathyreoidektomie (OMIP),
d.h. ein Zugang mit direkter visueller Kontrolle des Operationssitus („bloßes“ Auge, Lupenbrille), jedoch unter Verzicht auf ein endoskopisches Hilfsmittel
2. Die minimal-invasive video-assistierte Parathyreoidektomie (MIVAP),
d.h. ein Zugang unter partieller Verwendung eines Endoskops, jedoch ohne Gasinsufflation
3. Die minimal-invasive endoskopische Parathyreoidektomie (EMIP),
d.h. ein Zugang unter ausschließlicher Zuhilfenahme eines Endoskops [90], der Insufflation von CO₂-Gas („Pneumocollum“) und 2 unterschiedlichen operativen Varianten (lateralen oder sog. „back-door“-Zugang: endoskopische

Parathyreoidektomie über einen lateralen Zugang [EPLA]; anteriorer oder Mittellinien-Zugang).

Die offene minimal-invasive Parathyreoidektomie (OMIP) dürfte die heute am häufigsten verwendete Technik darstellen [91, 92, 93, 94, 104, 105, 106]. Minimal-invasive Zugänge unter direkter Sicht sind indiziert bei sporadischem pHPT und Nachweis eines solitären Adenoms. Die Methode eignet sich nicht für die Behandlung multiglandulärer Erkrankungen und ist kontraindiziert bei Voroperationen in der Halsregion sowie dem Befund einer Struma. Die Konversionsrate der MIP zur konventionellen Parathyreoidektomie beträgt je nach verwendetem Zugang 8-15% [83, 104]. Fokussierte Operationen weisen eine Heilungsrate von 98,5% auf [27, 75, 95, 104]. Die Mortalität endoskopischer Eingriffe beträgt 0% (!) und postoperative Komplikationen der MIC kommen in 1,5% der Fälle mit folgender Häufigkeitsverteilung vor [96, 97, 98, 103, 104]:

- Nachblutung (0,2-0,5%)
- Wundinfektion (0,1-0,4%)
- transiente Hypokalzämie (0,1-3,2%)
- Parese des N. laryngeus recurrens (0,3-0,8%)
- Tracheotomie (< 0,1%).

Endoskopisch assistierte Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich der Komplikationen nur geringfügig von anderen minimal-invasiven Strategien.

Nach sorgfältiger Abwägung von Vor- und Nachteile der konkurrierenden Therapiekonzepte (MIC bzw. BCE), zeichnen sich folgende medizinisch und gesundheitsökonomisch begründete Aspekte ab, welche für eine Präferenz der MIC sprechen [5, 8, 70, 80, 98, 134]:

- Verkürzung von Operationszeit und stationärer Verweildauer
- Eingriff in Regional- und Lokalanästhesie
- Verringerung der Komplikationsrate
- Verringerung des postoperativen Analgetikabedarfs
- Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses
- Optimierung der Kosten-Nutzen-Relation.

4. PATIENTEN UND METHODEN

4.1 Datenerhebung

Im KMM werden alle Krankheitsentitäten der SD und NSD nach geltenden Standards der Diagnostik und Therapie behandelt [99]. Die Klinik ist in verschiedene spezialisierte Fachabteilungen gegliedert, die sich am neuesten Forschungsstand orientieren und interdisziplinär bei der Behandlung neoplastischer Endokrinopathien der SD und NSD zusammenarbeiten:

- Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie (z.B. Schwerpunkt auf SD- und NSD-Chirurgie)
- Anästhesie und Intensivmedizin (z.B. Allgemein-, Regional- und Lokalanästhesie)
- Pathologie¹⁴ (z.B. intraoperative Schnellschnittuntersuchung)
- Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (z.B. Prüfung der Stimmlippenfunktion)
- Innere Medizin (z.B. Endokrinologie, klinische Chemie)
- Radiologie und Nuklearmedizin (z.B. Bildgebung).

Die Prävalenz der euthyreoten Struma beträgt im südlichsten Bundesland der BRD 22,4% im Vergleich zu einer weltweiten Häufigkeit von 2,8% [100]. Daher verwundert es nicht, dass sich die Beschäftigung mit Diagnostik und Therapie von Krankheitsentitäten der SD und NSD im KMM auch in der Operationsfrequenz¹⁵ niederschlägt.

Vom 06.01.2009 bis 13.12.2011 wurden $n = 356$ Patienten wegen eines pHPT im KMM operiert. Die Stichprobe setzte sich aus 265 Frauen (74,4%) und 91 Männern (25,6%) mit einem Altersmittelwert (\bar{x}) von 60,6 und einer Standardabweichung (s) von $\pm 12,6$ Jahren zusammen. Das Untersuchungskollektiv wurde entsprechend der Komorbidität in verschiedene Blöcke unterteilt (s. Tab. 2). So trennten wir beispielsweise Patienten, bei denen ein pHPT mit einer Struma vorlag von den übrigen Patienten, um erschwerten lokalisationsdiagnostischen Umständen gerecht zu werden.

¹⁴ Die unverzügliche Kommunikation und eine enge Kooperation mit der Pathologie besitzt für die SD- und NSD-Chirurgie essentielle Bedeutung. Per Datenfernübertragung (DFÜ) werden einem externen Pathologen mikroskopische Bilder von Gewebeproben zur Schnellschnittuntersuchung (SSU) übermittelt. Das Untersuchungsergebnis des Biopsates bzw. Exzidates liegt dem Operateur kurze Zeit später vor.

¹⁵ In den vergangenen 20 Jahren wurden im KMM mehr als 29 000 Schilddrüsenoperationen und über 3000 Eingriffe an den NSD vorgenommen [99].

4.2 Studienaufbau

Die vorliegende Studie kann als retrospektive, monozentrische Fall-Kontroll-Studie charakterisiert werden.

Alle Patienten mit einem serologisch gesicherten pHPT ($S\text{-Ca}^{2+} > 2,60$ mmol/l, $iPTH > 69,00$ pg/ml), die aufgrund dieser Diagnose im KMM vom 06.01.2009 bis einschließlich 13.12.2011 operiert worden waren, wurden in die Studie eingeschlossen (Einschlusskriterium).

Jeder Patient der Zufallsstichprobe wurde als Einzelkasus mit Vergabe einer fortlaufenden Probanden- und Fall-Nr. aufgeführt. Das Auftreten eines Rezidivs nach der ersten Operation außerhalb des angegebenen Zeitraums wurde entsprechend gekennzeichnet.

Patienten mit einem sHPT aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz wurden aus der Erhebung ausgeschlossen (Ausschlusskriterien).

4.3 Methoden

Alle für die Fragestellung relevanten Informationen wurden der jeweiligen Patientenakte entnommen und in einen standardisierten Fragebogen (foNOLAMM, s. 9. Anhang) eingetragen. Das Akronym „foNOLAMM“ wurde zur Benennung des standardisierten Fragebogens verwendet und steht zugleich für die Technik der „fokussierten Nebenschilddrüsen-Operation nach lokalisationsdiagnostischem Algorithmus im Krankenhaus Martha-Maria“, welche das zentrale Thema der vorliegenden Dissertation vorstellt.

Das Studienprotokoll wurde in 5 Kategorien (I-V) mit einer unterschiedlichen Anzahl von Merkmalen pro Kategorie (1-6; 7-17; 18-40; 41-44; 45-51) unterteilt. Insgesamt wurden 51 Merkmale und 18.156 Daten erhoben, die mittels einer Nominalskala (z.B. männlich = 1, weiblich = 2) verschlüsselt und in tabellarischer Form zusammengefasst wurden.

Im folgenden Beispiel sind die anonymisierten Daten des Probanden-Nr. 1 mit der Fall-Nr. 9411916 aufgeführt:

I. Stammdaten (1-6)

z.B. 1 = Probandennummer |0|0|1|

II. Präoperative Diagnostik (7-17)

z.B. 7 = Struma beidseits |3|

III. Operation (18-40)

z.B. 18 = Operationsdatum |17|.|03|.|2009|

IV. Postoperativer Verlauf (41-44)

z.B. 41 = postoperativer stationärer Aufenthalt (Tage) |0|0|7|

V. Labor (45-51)

z.B. 45 = S-Ca²⁺ am Tag der Klinikaufnahme (mmol/l) |3|.|0|5|.

Die für das Studienprotokoll relevanten Informationen wurden aus der Patientenakte entnommen:

Ad I. Stammdaten:

Es wurden neben Alter und Geschlecht des Patienten Voroperationen in der Halsregion erfasst.

Ad II. Präoperative Diagnostik:

Die prognostische Aussagekraft aller bildgebenden Diagnoseverfahren wurde hinsichtlich einer korrekten Vorhersage der Lokalisation mit dem Ergebnis der histopathologischen Untersuchung nach operativer Entfernung vergrößerter NSD verglichen („Goldstandard“).

Ad III. Operation:

Im KMM gehören alle Varianten der fokussierten Chirurgie und das konventionelle Verfahren der Vierdrüsenexploration zum Standardrepertoire der Behandlung. Die Operationstaktik muss den spezifischen klinischen Verhältnissen Rechnung tragen, weshalb etwa kombinierte Eingriffe an NSD und SD (Struma) ein anderes Regime verlangen als isolierte Parathyreoidektomien.

1. Fokussierte minimal-invasive Parathyreoidektomie:

Exploration eines präoperativ selektierten Quadranten der Halsregion und Entfernung der erkrankten NSD

- a) Minimal-invasive videoassistierten Parathyreoidektomie (MIVAP)
- b) Offene, minimal-invasive Parathyreoidektomie (OMIP).

2. Offene, fokussierte Parathyreoidektomie (offene, fokussierte PTX):

Operative Leitstrategie der in jedem Fall zwingend „fokussierten“ (!) Suche nach einer erkrankten NSD mit sekundärer Darstellung der SD-Pathologie.

3. Offene, bilaterale zervikale Revision (BCR):

Darstellung aller 4 NSD mittels beidseitiger Dissektion der Halsregion ohne vorherige Identifikation der erkrankten NSD.

In Ergänzung zur Angabe der spezifischen Technik wurde die initial geplante operative Taktik und ein Verfahrenswechsel, d.h. die Konversion vom fokussierten Verfahren auf eine BCR vermerkt. Anlässlich einer BCR wurde die Lokalisation der betroffenen NSD (rechts oben [R^o], rechts unten [R_u], links oben [L^o], links unten [L_u]) angegeben und im Falle eines fokussierten Eingriffs dokumentiert, welche NSD man nicht aufgesucht hatte. Nach der Resektion eines NSD-Adenoms wurde der histopathologische Befund spezifiziert und die Option einer Autotransplantation der NSD in den M. sternocleidomastoideus und die Maßnahme einer Kryokonservation von NSD-Gewebe vermerkt. Die Art des SD-Eingriffs (HTE, STE, TTE) und das Gewicht des Resektates [g] wurden angegeben.

Anlässlich der histopathologischen Begutachtung einer Gewebeprobe (SSU, Spezialtechnik) müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:

1. Die Unterscheidung eines normalen von hyperplastischem NSD-Gewebe ist für gewöhnlich zweifelsfrei möglich. Es kann sich allerdings als äußerst schwierig gestalten, aufgrund feingeweblicher Kriterien zwischen einem solitären Adenom und einer Hyperplasie der NSD zu differenzieren (vgl. Mikroskopische Anatomie). Um sicher zu gehen, ob es sich um eine Ein- oder Mehrdrüsenenerkrankung handelt, wird das Exzidat aus einer weiteren NSD asserviert und der Pathologie per DFÜ zur

Begutachtung vorgelegt. Wenn dieser Befund ebenfalls „normales“ NSD-Gewebe ausweist, ist der Erstbefund aller Wahrscheinlichkeit nach als sporadisches Adenom einzustufen und der Eingriff kann beendet werden. Eine abschließende Artdiagnose kann man jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt stellen, nachdem die Gewebeprobe mittels zeitaufwändiger Präparations- und Färbemethoden (z.B. immunhistochemischer Nachweis von PTH- oder Thyreoglobulinnachweis nach Paraffineinbettung) untersucht wurde. Auf das Resultat der Spezialuntersuchung wird deshalb so großen Wert gelegt, weil eine unklare oder fehlerhafte Beurteilung des Befundes eventuell einen weiteren Eingriff nach sich ziehen würde [31].

2. Die Ausbildung einer dünnen Bindegewebskapsel mit einem randständig gelegenen schmalen Parenchymsaum eines normalen EK gilt als morphologisches Kennzeichen eines solitären Adenoms, das man jedoch nur gelegentlich entdeckt. Die Komprimierung des Gewebes in den Randbezirken ist Folge der monoklonalen Proliferation von Hauptzellen, die aufgrund einer Entkopplung vom autonomen Regulationsmechanismus (Ca^{2+} -Resistenz) das Wachstum peripherer Gewebsanteile unterdrücken [19, 105]. Ihr Zytoplasma enthält keine Fettvakuolen und das Interstitium besitzt einen nur geringen Fettanteil.
3. Die Dignität des exzidierten SD-Gewebes (Malignom) und die feingewebliche Diagnose einer Begleitthyreoiditis sind für den Operateur insofern ausschlaggebend als sie die Radikalität des operativen Vorgehens beeinflussen.

Ad IV. Postoperativer Verlauf:

Neben der stationären Verweildauer wurde das Auftreten lokaler postoperativer Komplikationen wie z.B. einer Nachblutung, Wundinfektion oder Parese des N. laryngeus recurrens dokumentiert. Am zweiten Tag nach dem Eingriff wurde bei jedem Patienten laryngoskopisch die Stimmlippenfunktion zum Ausschluß einer iatrogenen Recurrensläsion geprüft. Patienten mit einer Beeinträchtigung der Stimmlippenbeweglichkeit und/oder Dysphonie wurden logopädisch behandelt.

Ad V. Labor:

Die Radikalität des operativen Vorgehens lässt sich anhand einer intraoperativen Messung der PTH-Konzentration im Serum beurteilen (Quick-PTH-Messung, intraoperatives PTH-Monitoring [IOPTHM]), dessen Halbwertszeit ($T_{1/2}$) ca. 2-3 Minuten beträgt. Nach Abfall des PTH-Spiegels um mehr 60% des Ausgangswertes kann die korrekte Identifikation der

erkrankten NSD sowie ein ausreichendes Resektionsausmass angenommen und die Operation beendet werden. Der iPTH-Wert wurde daher zu Beginn der Operation („0'-Wert“), 10 Minuten nach der Exstirpation suspekten NSD-Gewebes („10'-Wert“) gemessen und der prozentuale Abfall $\Delta iPTH$ $\{\Delta iPTH (\%) = 1 - \frac{\text{„10'-Wert“}}{\text{„0'-Wert“}}\}$ ermittelt (III. 34-35).

4.4 Statistische Verfahren

Zur Darstellung der quantitativen Merkmale in Tabellen und Schaubildern wurde das Softwareprogramm „Microsoft Excel 2010“ benutzt. Die deskriptive und analytische Statistik wurde mit der Software „Minitab 16“ erstellt.

Die empirischen Lage- und Streuungsmaße wurden nach folgenden Formeln (n = Anzahl der Patienten) berechnet und für die vergleichende Statistik wurden adäquate Verfahren herangezogen:

1. Lagemaße:

a. Arithmetischer Mittelwert (\bar{x}):
$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

b. Median (\tilde{x}):
$$\tilde{x} = \begin{cases} x_{\left(\frac{n+1}{2}\right)} & \text{für } n: \text{ ungeradzahlig} \\ \frac{x_{\frac{n}{2}} + x_{\frac{n}{2}+1}}{2} & \text{für } n: \text{ geradzahlig} \end{cases}$$

2. Streuungsmaße:

c. Standardabweichung (s):
$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

d. Relativer Variationskoeffizient (V_r):
$$V_r = \frac{\frac{s}{\bar{x}}}{\sqrt{n}}$$

3. Testverfahren:

e. t-Test für unverbundene Stichproben

f. χ^2 -Homogenitäts-Test.

Zur Beurteilung des prädiktiven Wertes der bildgebenden Diagnostik wurde die intraoperativ festgestellte Lokalisation einer vergrößerten NSD mit dem prognostizierten Halsquadranten aufgrund der Bildgebung verglichen („Quadrantenbezogene Sensitivität“).

Als richtig-positiv wurden alle Diagnosen bewertet, bei denen die Detektion der NSD mit dem Quadranten übereinstimmte. Dieses lokalisationsdiagnostische Verfahren wurde als „übereinstimmend mit dem Operationsbefund“ (1) bezeichnet. Eine Diskrepanz beider Methoden oder der irrtümliche Nachweis einer gesunden, makroskopisch nicht vergrößerten NSD am mutmasslichen Ort wurde als „nicht übereinstimmend“ (2) mit dem Operationsbefund definiert (falsch-positiv). Die Abwesenheit einer vergrößerten NSD wurde mit der Notation „kein Anhalt“ (3) versehen.

5. ERGEBNISSE

5.1 Serologische Diagnostik

Vom 06.01.2009 bis 13.12.2011 wurden $n = 356$ Patienten wegen eines pHPT im KMM operiert. Alle Patienten erfüllten die definierten Einschlusskriterien. Die Stichprobe setzte sich aus 265 Frauen (74,4%) und 91 Männern (25,6%) mit einem Altersmittelwert (\bar{x}) von 60,6 und einer Standardabweichung (s) von $\pm 12,6$ Jahren zusammen (Abb. 12). Der geschlechtsspezifische Mittelwert des Alters betrug für Frauen 61,1 ($\pm 12,9$) und für Männer 59,2 ($\pm 11,7$) Jahre. In der Gruppe unter 50jähriger überwog das weibliche Geschlecht im Verhältnis von 2:1 gegenüber dem männlichen Geschlecht. In der Altersgruppe der über 50jährigen kam dieser Trend einer weiblichen Geschlechtsprävalenz mit einer Relation von 3:1 noch ausgeprägter zum Vorschein.

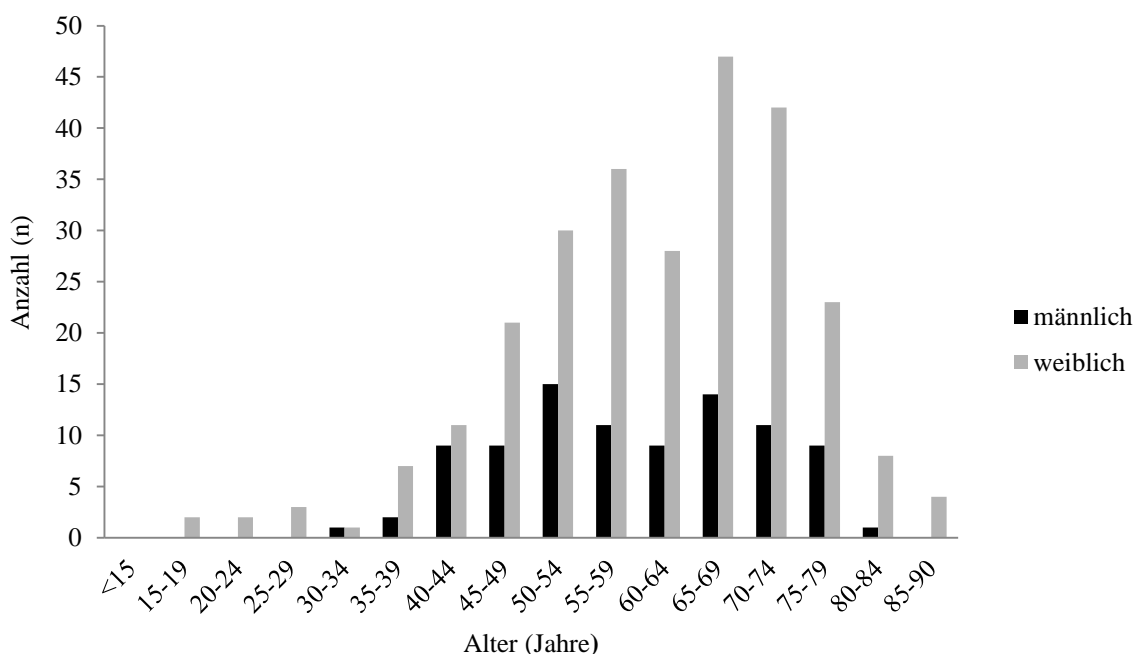


Abb. 12: Altersverteilung der Studienpopulation ($n = 356$).

Von allen Patienten wurden die präoperativen Serumwerte des Gesamtkalzium ($S\text{-Ca}^{2+}$) und des intakten PTH (iPTH) bestimmt, welche entsprechend der Einschlusskriterien über 2,60 mmol/l bzw. 69,00 pg/ml¹⁶ lagen. Die $S\text{-Ca}^{2+}$ wiesen eine Spannweite von 2,80-4,12 mmol/l auf. Das arithmetische Mittel des $S\text{-Ca}^{2+}$ betrug 2,82 ($\pm 0,25$) mmol/l und der empirische Median (\check{x}) 2,77 mmol/l. Der Mittelwert des männlichen Kollektivs war mit einem Wert von

¹⁶ Im Labor für klinische Chemie des KMM gelten folgende Referenzwerte als normal: $S\text{-Ca}^{2+} = 2,00\text{-}2,60$ mmol/l und iPTH = 10,00–69,00 pg/ml.

$2,90 \pm 0,3$ mmol/l (Median: 2,83 mmol/l) signifikant¹⁷ ($p = 0,007$, somit $p < 0,05$) höher als derjenige des weiblichen Kollektivs mit $2,80 \pm 0,2$ mmol/l (Median: 2,76 mmol/l).

Das 95%-Konfidenzintervall für die Differenz des Erwartungswertes μ ($\mu_1 - \mu_2$) der S-Ca²⁺ von Männern (μ_1) und derjenigen von Frauen (μ_2) schließt den Wert 0 nicht ein, d.h es besteht ein Unterschied, sodass H_0 mit einer 95%-igen Wahrscheinlichkeit verworfen werden kann. Die Alternativhypothese (H_1), die einen signifikanten Unterschied zwischen den S-Ca²⁺ beider Geschlechter postuliert, wird zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ angenommen. In Abb. 13 sind die Mittelwerte, Minima und Maxima des S-Ca²⁺ nach Geschlechtern getrennt aufgetragen.

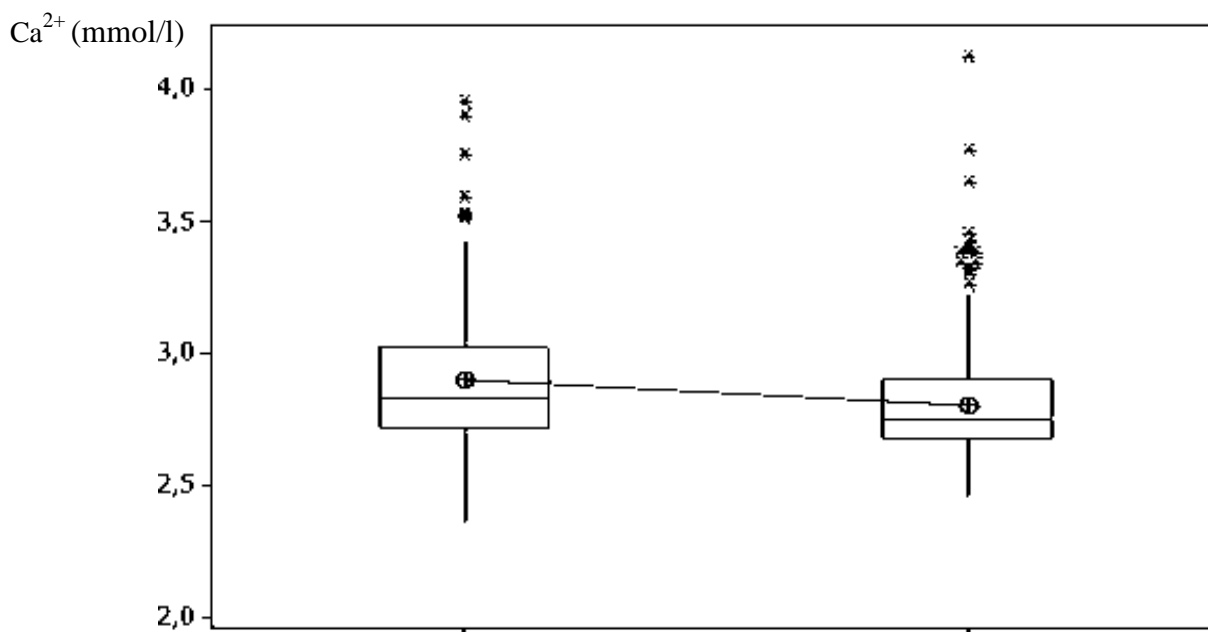


Abb. 13: Präoperative Serum-Ca²⁺-Werte der männlichen (links) und weiblichen (rechts) Studienpopulation (n = 356).

Das arithmetische Mittel der iPTH betrug $199,9 (\pm 203,6)$ pg/ml und der Median 139,7 pg/ml. Die Spannweite der iPTH-Werte variierte von 69,3-1717 pg/ml. Die Standardabweichung überstieg den Mittelwert – um eine Schiefe der Verteilung auszuschließen, wurde zusätzlich der sog. relative Variationskoeffizient V_r bestimmt [101]. Ist V_r kleiner als 0,3, liegt definitionsgemäß keine Schiefe der Verteilung vor. Aufgrund eines V_r (männlich) = 0,0626 und V_r (weiblich) = 0,0496 lässt sich demnach keine Schiefe der Verteilung feststellen [101].

Das arithmetische Mittel der iPTH (Männer) lag bei $254,4 \pm 287$ pg/ml, das der iPTH (Frauen) bei $181,3 \pm 162$ pg/ml. Der Mittelwert der iPTH des männlichen Kollektivs war signifikant höher als derjenige des weiblichen Kollektivs.

¹⁷ Es wurde ein übliches Signifikanzniveau α gewählt, demzufolge die Daten signifikant zum 5%-Niveau sein müssen (Fehlerwahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$).

Die Studienpopulation wurde in zwei Kategorien (I und II) und fünf Blöcke (A-E) unterteilt.

Tab. 2: Blockbildung der Studienpopulation aufgrund diagnostischer, anamnestischer und operationstaktischer Kriterien (n = 356).

	Kategorien	Blöcke		
Gesamtes Patientenkollektiv (n = 356)	I	Block A: Strumastatus		$\Sigma = 356$
		<ul style="list-style-type: none"> • Strumaträger (n = 291) • Keine Struma (n = 65) 		
		Block B: NSD-Pathologie		
Gesamtes Patientenkollektiv (n = 356)	II	<ul style="list-style-type: none"> • Solitäres NSD-Adenom (n = 315) • NSD-Hyperplasie (n = 22) • Doppeladenom (n = 12) • Andere (n = 7) 		$\Sigma = 356$
		Block C: Voroperation am Hals		
		<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Voroperation (n = 313) • Mit Voroperation (n = 43) 		
Gesamtes Patientenkollektiv (n = 356)	II	Block D: Kein Zufalls- pHPT (n = 299)	NSD-Pathologie	$\Sigma = 356$
		Block E: Zufalls- pHPT (n = 57)	NSD-Pathologie	
			<ul style="list-style-type: none"> a. Solitäres NSD-Adenom (n = 269 = 209 Strumaträger + 60 ohne Struma) b. NSD-Hyperplasie (n = 14) c. Doppeladenom (n = 10) d. Andere (n = 6) 	
			<ul style="list-style-type: none"> a. Solitäres NSD-Adenom (n = 46) b. NSD-Hyperplasie (n = 8) c. Doppeladenom (n = 2) d. Andere (n = 1) 	

I: Unterteilung des Patientenguts nach operationstaktischen Gesichtspunkten

Kategorie I repräsentierte das Gesamtkollektiv der Patienten, das hinsichtlich operationstaktischer Aspekte in **Block A** (begleitende Schilddrüsenerkrankung), der histopathologischen NSD-Entität in **Block B** bzw. **Block C** (Voroperationen der Halsregion) eingeteilt wurde. Prinzipiell gilt als „der günstigste Zeitpunkt für die Ausheilung eines pHPT

[...] die erste chirurgische Exploration“ [21]. Wenn die initiale Operation aus bestimmten Gründen (z.B. NSD-Ektopie) mißlingt, kann sich ein persistierender und/oder rezidivierender pHPT entwickeln. Voroperationen in der Halsregion (z.B. subtotale Strumaresektion) mit der späteren Manifestation eines pHPT sind die Hauptursache dafür, dass anschließende Revisionseingriffe zur Entdeckung des Krankheitsherdes fehlschlagen können und die postoperative Komplikationsrate beträchtlich ansteigt. Eine Differenzierung von „Patienten mit Voroperation am Hals“ bzw. „ohne Voroperation“ wurde daher mit dem Ziel unternommen, prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines persistierenden pHPT ausfindig zu machen. Dieser ist allgemein definiert als eine auch postoperativ fortbestehende Hyperkalzämie und Erhöhung des iPTH im Serum [129]. Von einem rezidivierenden pHPT hingegen spricht man bei erneuter Erhöhung der Serum-Ca²⁺- sowie der iPTH-Konzentration nach einer postoperativen eukalzämischen Periode von mind. 6 Monaten [128].

II: Unterteilung des Patientenguts zur Analyse der Lokalisationsdiagnostik

Block D bzw. Block E wurden zur Kategorie II zusammengefasst. **Block D** repräsentierte ein heterogenes Kollektiv von Patienten, die mit der Diagnose eines pHPT oder dem Verdacht auf pHPT zur weiterführenden Klärung des Krankheitsbildes und Therapie ins KMM eingewiesen wurden (externe Diagnose). Die biochemische Diagnose der Endokrinopathie war bereits auswärts (z.B. Klinik, Praxis) aufgrund einer Hyperkalzämie und/oder Bestimmung des iPTH gestellt worden. Eine präoperative Lokalisation der vergrößerten NSD hatte bisweilen stattgefunden.

Bei **Block E** handelte es sich fast ausschließlich um Strumaträger, die zur Schilddrüsenresektion im KMM vorgestellt wurden und bei denen man im präoperativen Routinelabor zufällig erhöhte Kalziumwerte festgestellt hatte. Eine Erhöhung des iPTH im Serum bestätigte die Verdachtsdiagnose eines pHPT (sog. Zufalls-pHPT; interne Diagnose). Diese Patientensubpopulation konnte demzufolge nicht in die Auswertung der präoperativen Lokalisationendiagnostik einfließen, da die Diagnose pHPT erst im Rahmen des stationären Aufenthalts gestellt wurde und die Möglichkeit externer Lokalisationendiagnostik somit nicht gegeben war.

5.2 Häufigkeit und Lokalisation pathologischer Befunde

Das ventrale Halskompartiment gliedert sich in zwei bilateral-symmetrische Regionen (rechts, links) und fünf Quadranten (1 = R^o; 2 = R_U; 3 = L^o; 4 = L_U; 5 = Ektop), in denen vergrößerte NSD vorkommen können (Abb. 14).

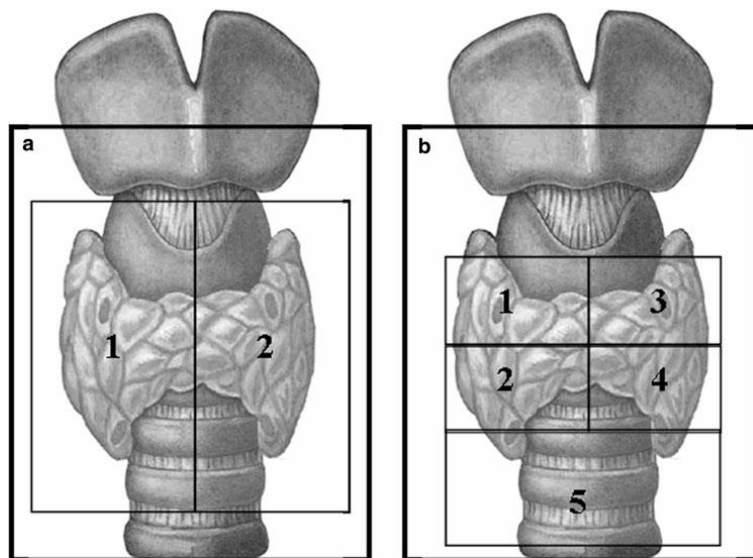


Abb. 14: Schemazeichnung mit einer Einteilung des vorderen Halskompartiments in zwei anatomische Regionen (a) und fünf Quadranten (b) zur übersichtlichen Lokalisationsangabe orthotoper (1-4) und ektopter (5) Nebenschilddrüsen (Abb. nach Witteveen et al. [81]).

Die Neoplasien verteilten sich nach absteigender Häufigkeit auf folgende Artdiagnosen: Solitäre NSD-Adenome, NSD-Hyperplasien, Doppeladenome der NSD und NSD-Karzinome. Zur Angabe der Lokalisation „fokaler“ Prozesse wurden 3 Klassen (II-IV) gebildet, wobei Klasse I alle fokalen Pathologien (solitäres Adenom, Doppeladenom, Karzinom) ohne Hyperplasie zusammenfasst, um sie der Hyperplasie als „multifokale“ Neubildung (Klasse V) gegenüberstellen zu können.

- **Klasse I:** Solitäres Adenom, Doppeladenom, Karzinom
- **Klasse II:** Solitäres Adenom
- **Klasse III:** Doppeladenom
- **Klasse IV:** Karzinom
- **Klasse V:** Hyperplasie.

In Tab. 3 ist die Häufigkeit pathologischer NSD-Prozesse in der gesamten Stichprobe nach Artdiagnosen zusammengefasst.

Tab. 3: Artdiagnosen (n = 356).

NSD-Pathologie	Anteil (%)
Solitäres NSD-Adenom	315 (88,5)
NSD-Hyperplasie	22 (6,2)
Doppeladenom	12 (3,4)
NSD-Karzinom	7 (2,0)

- **KLASSE I:** Solitäres Adenom, Doppeladenom, Karzinom

Tab. 4 zeigt die Häufigkeit und Lokalisation orthotoper mono- und biglandulärer Erkrankungen.

Ektope NSD der Klasse I waren in 3,8% (n = 13) im Mediastinum nachweisbar.

Tab. 4: Lokalisation mono- und biglandulärer Erkrankungen (n = 334; n = 321 orthotop + 13 ektop).

Halsquadrant	R ^o	R _u	L ^o	L _u	Σ
Anzahl (n)	90	77	81	73	321
Anteil (%)	28,0	24,0	25,2	22,7	100

Das topographische Verteilungsmuster in 4 Halsquadranten wurde mittels eines χ^2 -Homogenitätstests geprüft. Mit einem Wert von 0,664 unterschritt χ^2 den kritischen Wert von 3,841, sodass H_0 mit $p = 0,88$ zum 5%-Signifikanzniveau ($p > \alpha$) angenommen wurde, d.h. es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung festgestellt und die Hypothese einer Gleichverteilung über 4 Halsquadranten bestätigt werden.

- **KLASSE II:** Solitäres Adenom

Bei n = 315 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 60,8 ($\pm 12,7$) Jahren lag der Erkrankung ein solitäres NSD-Adenom zugrunde. Das Geschlechtsverhältnis betrug ca. 3:1

(w/m; n = 238 [75,6%]/n = 77 [24,4%]). Die Adenome waren in 75,9% (n = 239) orthotop und in 2,9% (n = 9) mediastinal lokalisiert (Tab. 5 und 6). Mit 0,842 unterschritt χ^2 den kritischen Wert von 3,841, d.h. H_0 wurde mit $p = 0,839$ zum 5%-Signifikanzniveau ($p > \alpha$) angenommen [101], d.h. es war kein signifikanter Unterschied im Verteilungsmuster feststellbar.

Tab. 5: Lokalisation solitärer NSD-Adenome (n = 315; $\Sigma = 306 = 315-9!$).

Halsquadrant	R ^o	R _u	L ^o	L _u	Σ
Anzahl (n)	77	73	70	86	306
Anteil (%)	25,1	23,9	22,9	28,1	100,0

Tab. 6: Lokalisation solitärer NSD-Adenome (n = 315).

Lokalisation	Anzahl (n)		Anteil (%)	
Orthotope Position	115		36,5	
	R^o	L^o	R^o	L^o
	60	55	52	48
Adenom (paraösophageal) ¹⁾	32		10,2	
Orthotope Position	124		39,4	
	R_u	L_u	R_u	L_u
	60	64	48	52
Adenom (intrathymal/thymusnah)	35 (28/7)		11,1 (8,9/2,2)	
Ektopie Position ²⁾	9		2,9	

¹⁾ Raum vor der Wirbelsäule: Paraösophageale Ausdehnung nach kaudal bis etwa zur Mitte der SD.

²⁾ Mediastinale Ektopie (operativer Zugang: Sternotomie).

- **KLASSE III:** Doppeladenom

In n = 12 Fällen (3,4%) war die Ursache des pHPT ein sog. Doppeladenom. Der Altersdurchschnitt der Patienten mit Zweidrüsenerkrankung lag bei 64,2 (\pm 9,6) Jahren, wobei 8 Frauen und 4 Männer von dem Krankheitsprozess betroffen waren (w/m = 2:1). In dieser

Stichprobe errechnete sich für χ^2 ein Wert von 1,783, der unterhalb des kritischen Werts von 3,841 lag und die Hypothese einer Gleichverteilung über 4 Halsquadranten bestätigte.

In Tab. 7 ist das Verteilungsmuster der Doppeladenome aufgelistet. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Zweidrüsenkrankheit überwiegend in den beiden oberen bzw. unteren NSD (bilateral oben und unten = 8/12) auftrat. Die „hälftengleiche“ Entstehung eines Doppeladenoms erscheint embryogenetisch plausibel, weil obere und untere NSD aus jeweils derselben Schlundtasche (4. bzw. 3) entspringen.

Tab. 7: Lokalisation von 12 Doppeladenomen (n = 24).

Halsquadrant	R ^o und L ^o	R _u und L _u	R ^o und R _u	L ^o und L _u
Orientierung	Beidseits ^o	Beidseits _u	Einseitig R	Einseitig L
	4/12	4/12	4/12	0/12

- **KLASSE IV:** Karzinom

Bei n = 7 Patienten (1,97%) wurde ein NSD-Karzinom als Ursache des pHPT identifiziert. Das Durchschnittsalter der Patienten von 54,9 (\pm 10) Jahren mit einem Malignom der NSD unterschied sich nicht signifikant von dem der Patienten von Klasse I. Die malignen Neubildungen zeigten eine irreguläre Verteilung in den 5 Halsquadranten (1 x R^o; 1 x R_u; 1 x L_u; 1 x ektop; 3 x L^o).

- **KLASSE V:** Hyperplasie

Eine NSD-Hyperplasie wiesen n = 22 (6,2%) Patienten auf. Das Durchschnittsalter der Erkrankten betrug 58,3 (\pm 13,2) Jahre mit einer Geschlechtsverteilung von 2,6:1 (w/m). Der Unterschied zwischen Altersmittelwerten von Klasse I und V war nicht statistisch signifikant ($p = 0,411$; $p > \alpha$). Aufgrund eines Wertes von 1,602 für χ^2 unterhalb des kritischen Wertes 3,841 bestätigte sich die Annahme einer Gleichverteilung der pathologischen Prozesse über die 4 Halsquadranten.

5.3 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

5.3.1 Häufigkeit und Spektrum bildgebender Verfahren

Bei $n = 299$ Patienten, die sich zur Parathyreoidektomie (PTX) im KMM vorstellten, wurden 691 bildgebende Untersuchungen zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik veranlasst, sodass auf jeden Patienten ca. 2,3 Untersuchungen entfielen.

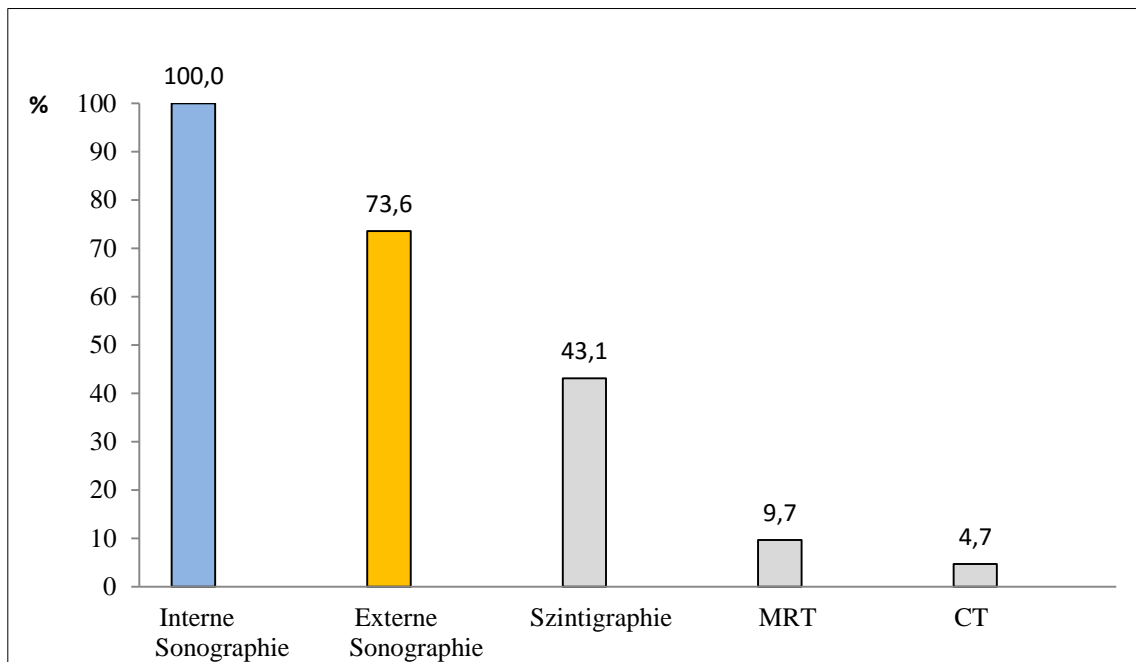


Abb. 15: Verteilung bildgebender Verfahren in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik ($n = 299$).

Als die mit Abstand am häufigsten bevorzugte Methode in dieser Studie stellte sich mit ca. 75% die konventionelle Ultraschalluntersuchung (externe Sonographie, S_e) der Halsweichteile heraus (Abb. 15). Die Frequenz der Szintigraphie betrug ca. 43% und radiologische Verfahren wie MRT und CT machten zusammen ca. 14% aller Untersuchungen aus.

Von 299 Patienten hatten 220 Patienten (73,6%) eine extern durchgeführte sonographische Untersuchung der Halsregion als lokalisationsdiagnostische Maßnahme erhalten. Das Durchschnittsalter dieser Teilkohorte betrug $61,0 \pm 12,5$ Jahre.

Eine NSD-Szintigraphie hatten 129 Patienten (43,1%) erhalten; sie waren im Durchschnitt $60,6 \pm 12,5$ Jahre alt. 29 Patienten (9,7%) mit einem Durchschnittsalter von $54,7 \pm 13,1$ Jahren wurden einem MRT unterzogen.

Bei 14 Patienten (4,7%) war ein CT (Hals-CT) durchgeführt worden; sie waren durchschnittlich $66,6 \pm 12,5$ Jahre alt. Bei 56 Patienten (18,7%) war eine externe bildgebende

Lokalisationsdiagnostik unterblieben. Alle Patienten wurden von einem Chirurgen des KMM (interne Sonographie, S_i), der einschlägige Erfahrung mit der Methode besitzt, sonographisch untersucht.

In Tab. 8 sind die Häufigkeit und das Spektrum bildgebender Verfahren in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass eine kombinierte Diagnostik aus Ultraschall und Szintigraphie bei ca. 40% und eine Dreifachuntersuchung bei immerhin 4% der Patienten unternommen wurde.

Tab. 8: Häufigkeit und Spektrum bildgebender Verfahren in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik (Anzahl der Untersuchungen = 691).

Verfahren	Anzahl (n)	Anteil (%)	Alter (Jahre)
Externer Ultraschall	220	73,6	61,0 ± 12
+ Szintigraphie	115	38,5	60,5 ± 13
+ Szintigraphie + MRT	12	4,0	53,9 ± 13
Szintigraphie	129	43,1	60,6 ± 13
MRT	29	9,7	54,7 ± 13
CT	14	4,7	66,6 ± 12
Interner Ultraschall	299	100,0	61,0 ± 13

Die präoperative Sonographie repräsentierte auch die häufigste Untersuchung anlässlich der Lokalisationsdiagnostik (Tab. 9 und 10) solitärer Adenome (ca. 73,6%) und Hyperplasien der NSD (ca. 64,2%).

- **ADENOM**

Das Durchschnittsalter der Patienten mit solitärem NSD-Adenom betrug $61,0 \pm 13$ Jahre. In die Auswertung lokalisationsdiagnostischer Maßnahmen gingen ausschließlich Patienten ein, welche mit der serologischen Diagnose eines pHPT eingewiesen worden waren.

Tab. 9: Häufigkeit bildgebender Verfahren bei solitärem NSD-Adenom (Anzahl der Patienten = 269).

Verfahren	Anzahl (n)	Anteil (%)
Externer Ultraschall	198	73,6
Szintigraphie	120	44,6
MRT	25	9,3
CT	12	4,5
Interner Ultraschall	269	100,0

- **HYPERPLASIE**

Das Durchschnittsalter der Patienten von $58,0 \pm 9$ Jahren mit einer NSD-Hyperplasie unterschied sich nicht signifikant vom Alter der Patienten mit einem solitären Adenom der NSD ($p = 0,3$; $p > \alpha$).

Tab. 10: Häufigkeit bildgebender Verfahren bei NSD-Hyperplasie (Anzahl der Patienten = 14).

Verfahren	Anzahl (n)	Anteil (%)
Externer Ultraschall	9	64,2
Szintigraphie	3	21,4
MRT	1	7,1
CT	-	-
Interner Ultraschall	14	100,0

5.3.2 Aussagekraft bildgebender Verfahren in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik

Der Grad der Übereinstimmung bzw. eine Diskrepanz zwischen Ausfall des Testergebnisses und Krankheitsstatus wird mittels der Begriffe „Sensitivität“ (SN) und „Spezifität“ (SP) ausgedrückt; diese Parameter repräsentieren den konventionellen Standard für die Bewertung z.B. eines bildgebenden Verfahrens.

So wurde in dieser Studie die Aussagekraft des Ultraschalls zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik pathologischer NSD-Prozesse untersucht. Als Grundlage für die Berechnung der SN (s. Tab. 25) diente das einschlägige Zahlenmaterial des Studienprotokolls (s. Anhang). Diese Vorgehensweise liefert die Gütekriterien zur Beurteilung des Diagnoseinstruments [68].

Um eine Aussage über die Trefferquote des Ultraschalls im Hinblick auf die „richtige“ Quadrantenzuordnung eines pathologischen NSD-Prozesses zu machen, benötigt man ein verfeinertes Raster (s. Tab. 12-15). Es wurde daher ein quadrantenspezifische Sensitivität (%) mittels eines Quotienten definiert („Quadrantenbezogene Sensitivität“ S_q).

Im Folgenden wurden 4 Fragenkomplexe (I-IV) untersucht, die für die präoperative Lokalisationsdiagnostik und die chirurgische Differentialtherapie pathologischer NSD-Prozesse essentielle Bedeutung besitzen:

I. Evaluation der Aussagekraft des bildgebenden Verfahrens

1. Identische Methodik
 - Interner Ultraschall – externer Ultraschall.
2. Unterschiedliche Methodik
 - Interner Ultraschall – externe Szintigraphie
 - Interner Ultraschall – externes MRT
 - Interner Ultraschall – externes CT.

II. Übereinstimmung von bildgebendem Verfahren und Operationsergebnis

1. Übereinstimmungsrate ohne Berücksichtigung der Artdiagnose
 - Externer Ultraschall – Operationsergebnis
 - Externe Szintigraphie – Operationsergebnis
 - Externes MRT – Operationsergebnis
 - Interner Ultraschall – Operationsergebnis.
2. Übereinstimmungsrate mit Berücksichtigung der Artdiagnose
 - Externer Ultraschall – Operationsergebnis
 - Externe Szintigraphie – Operationsergebnis
 - Externes MRT – Operationsergebnis
 - Externes CT – Operationsergebnis
 - Interner Ultraschall – Operationsergebnis.

III. Spezifische klinische Fragenkomplexe

IV. Schlußfolgerungen für die Konzeption eines Algorithmus.

I. Evaluation der Aussagekraft des bildgebenden Verfahrens

1. Identische Methodik

Tab. 11 zeigt eine Aufstellung aller bildgebenden Verfahren und deren Übereinstimmung mit dem Operationsergebnis. Die Aussagekraft des externen Ultraschall unterschied sich signifikant von der des internen Ultraschall ($p = 0,001$; d.h. $p < \alpha$ und $\chi^2 = 64,829$). Diese Differenz traf für alle erhobenen Merkmale zu („Lokalisation stimmt überein“, „Lokalisation stimmt nicht überein“, „kein Anhalt“ für NSD-Pathologie). So lässt sich der Anteil korrekt lokalisierter NSD-Pathologien mittels externen Ultraschalls mit **54,0%** im Vergleich zum Anteil korrekt lokalisierter NSD-Pathologien mittels internen Ultraschalls (**82,9%**) aus Tab. 11 entnehmen. Darüber hinaus zeigt die Tabelle den Einfluss einer begleitenden SD-Erkrankung auf die Treffsicherheit eines Lokalisationsdiagnostikums (Übereinstimmungsraten (%) mit Struma bzw. ohne Struma).

Tab. 11: Aussagekraft bildgebender Verfahren im Vergleich zum Goldstandard (Operationsergebnis; $n = 299$).

Verfahren ~ OP	Anzahl (n)	Übereinstimmung (%)	Falsche/Andere Lokalisation	Kein Anhalt für NSD- Pathologie
Externer Ultraschall	220	119 (54,0)	16 (7,3)	85 (38,7)
	179 mit Struma	50,3%		
	41 ohne Struma	70,7%		
Szintigraphie	129	88 (68,2)	9 (7,0)	32 (24,8)
	98 mit Struma	64,3%		
	31 ohne Struma	80,6%		
MRT	29	17 (58,6)	3 (10,3)	9 (31,1)
	20 mit Struma	65,0%		
	9 ohne Struma	44,4%		
CT	14	6 (42,8)	4 (28,6)	4 (28,6)
	10 mit Struma	50,0%		
	4 ohne Struma	25,0%		
Interner Ultraschall	299	248 (82,9)	23 (7,7)	28 (9,4)
	236 mit Struma	82,6%		
	63 ohne Struma	84,1%		

2. Unterschiedliche Methodik

- **Interner Ultraschall – externe Szintigraphie**

Für diesen Vergleich ließ sich ein signifikanter Unterschied nur unter Einbeziehung des Merkmals 3 („kein Anhalt“) ermitteln, d.h. erst durch zusätzliche Berücksichtigung dieses Merkmals erwies sich die interne Sonographie als sensitiver ($p_{1,2} = 0,821$ und $\chi^2_{1,2} = 0,056$; $p_{1,2,3} = 0,001$ und $\chi^2_{1,2,3} = 17,880$).

- **Interner Ultraschall – externes MRT**

Der Nachweis eines signifikanten Unterschieds dieses Vergleichspaares war in seiner Aussagekraft durch die geringe Stichprobengröße (Stichprobengröße von Merkmal 2 und 3 < 5) eingeschränkt. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung war auch bei dieser Konstellation von einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Lokalisationsdiagnostika auszugehen ($p = 0,001$; d.h. $p < \alpha$ und $\chi^2 = 13,175$).

- **Interner Ultraschall – externes CT**

Auch hier ist die χ^2 -Approximation aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht verwertbar. Es wurde daher auf den numerischen Vergleich mit der CT in den entsprechenden Tabellen verzichtet.

II. Übereinstimmung von bildgebendem Verfahren und Operationsergebnis

1. Übereinstimmungsrate ohne Berücksichtigung der Artdiagnose (Tab. 12-15)

Tab. 12-15 zeigen die Übereinstimmungsraten von prognostizierter Lokalisation der NSD-Pathologie im Abgleich mit der intraoperativ verifizierten Lokalisation. Zunächst wurde die Anzahl aller Fälle ermittelt, bei denen beispielsweise der rechte obere Halsquadrant (R^O) lokalisationsdiagnostisch untersucht wurde (z.B. Tab. 12, R^O ($n = 77$)). Davon stimmte in 45% der Fälle die Lokalisationsprognose „rechts oben“ mit der intraoperativ ermittelten Lokalisation überein, in 8% stimmte sie nicht überein und in 47% konnte man mithilfe des lokalisationsdiagnostischen Verfahrens keinen Anhalt für das Vorliegen einer NSD-Pathologie feststellen.

Tab. 12: Quadrantenbezogene Treffsicherheit des externen Ultraschall im Vergleich zum Operationsergebnis ohne Spezifikation der NSD-Pathologie.

Externer Ultraschall	R ^O (n = 77)	L ^O (n = 73)	R _U (n = 80)	L _U (n = 74)
Übereinstimmung	45%	62%	36%	49%
Falsche/Andere Lokalisation	8%	5%	6%	8%
Kein Anhalt für NSD-Pathologie	47%	33%	58%	43%

Tab. 13: Quadrantenbezogene Treffsicherheit der externen Szintigraphie im Vergleich zum Operationsergebnis ohne Spezifikation der NSD-Pathologie.

Externe Szintigraphie	R ^O (n = 41)	L ^O (n = 31)	R _U (n = 36)	L _U (n = 38)
Übereinstimmung	63%	74%	61%	74%
Falsche/Andere Lokalisation	12%	-%	3%	3%
Kein Anhalt für NSD-Pathologie	25%	26%	36%	23%

Tab. 14: Quadrantenbezogene Treffsicherheit des externen MRT im Vergleich zum Operationsergebnis ohne Spezifikation der NSD-Pathologie.

Externes MRT	R ^O (n = 11)	L ^O (n = 9)	R _U (n = 7)	L _U (n = 6)
Übereinstimmung	64%	56%	42%	33%
Falsche/Andere Lokalisation	9%	11%	29%	33%
Kein Anhalt für NSD-Pathologie	27%	33%	29%	33%

Tab. 15: Quadrantenbezogene Treffsicherheit des internen Ultraschall im Vergleich zum Operationsergebnis ohne Spezifikation der NSD-Pathologie.

Interner Ultraschall	R ^O (n = 110)	L ^O (n = 92)	R _U (n = 104)	L _U (n = 105)
Übereinstimmung	76%	80%	73%	75%
Falsche/Andere Lokalisation	10%	7%	11%	7%
Kein Anhalt für NSD-Pathologie	14%	14%	16%	17%

2. Übereinstimmungsrate mit Berücksichtigung der Artdiagnose eines(r) Adenoms, Doppeladenoms, Hyperplasie, Karzinoms nach folgender Gliederung für jede Entität:

- Externer Ultraschall – Operationsergebnis
- Externe Szintigraphie – Operationsergebnis
- Externes MRT – Operationsergebnis
- Externes CT – Operationsergebnis
- Interner Ultraschall – Operationsergebnis

a) **ADENOM** (intraoperative Beurteilung durch den Operateur; n = 269)

Die Tab. 16-20 zeigen die Übereinstimmungsraten einzelner lokalisationsdiagnostischer Verfahren im Vergleich mit dem Operationsergebnis und der jeweiligen NSD-Pathologie.

Tab. 16: Aussagekraft des externen Ultraschall im Vergleich zum Operationsergebnis (Patienten mit solitärem NSD-Adenom; n = 204).

Übereinstimmungsrate	Anzahl (n)	Anteil (%)
stimmt überein	109	55,0%
stimmt nicht überein	12	6,0%
kein Anhalt	77	38,9%

Tab. 17: Aussagekraft der externen Szintigraphie im Vergleich zum Operationsergebnis (Patienten mit solitärem NSD-Adenom; n = 120).

Übereinstimmungsrate	Anzahl (n)	Anteil (%)
stimmt überein	81	67,5%
stimmt nicht überein	8	6,7%
kein Anhalt	31	25,8%

Tab. 18: Aussagekraft des externen MRT im Vergleich zum Operationsergebnis (Patienten mit solitärem NSD-Adenom; n = 25).

Übereinstimmungsrate	Anzahl (n)	Anteil (%)
stimmt überein	14	56,0%
stimmt nicht überein	2	8,0%
kein Anhalt	9	36,0%

Tab. 19: Aussagekraft des externen CT im Vergleich zum Operationsergebnis (Patienten mit solitärem NSD-Adenom; n = 12).

Übereinstimmungsrate	Anzahl (n)	Anteil (%)
stimmt überein	6	50,0%
stimmt nicht überein	3	25,0%
kein Anhalt	3	25,0%

Tab. 20: Aussagekraft des internen Ultraschall im Vergleich zum Operationsergebnis (Patienten mit solitärem NSD-Adenom; n = 269).

Übereinstimmungsrate	Anzahl (n)	Anteil (%)
stimmt überein	227	84,4%
stimmt nicht überein	18	6,7%
kein Anhalt	24	8,9%

Für den Vergleich der Aussagekraft des externen (Tab. 16) gegenüber dem internen Ultraschall (Tab. 20) konnte H_0 zum 5%-Niveau für alle Merkmale verworfen werden ($p = 0,001$; d.h. $p < \alpha$ und $\chi^2 = 61,070$), d.h. es bestand ein signifikanter Unterschied für die Lokalisationsdiagnose eines solitären Adenoms: die Trefferquote für die sonographische Identifikation solitärer NSD-Adenome von ca. 84% mittels hausinterner Sonographie fiel signifikant besser als die der externen Sonographie (55%) aus.

b) **HYPERPLASIE** (intraoperative Beurteilung durch den Operateur; n = 14)

Die Tab. 21-24 informieren über die Ergebnisse, die bezüglich der Diagnose einer NSD-Hyperplasie resultierten. Für die CT konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen kein Vergleich angestellt werden.

Tab. 21: Aussagekraft des externen Ultraschall im Vergleich zum Operationsergebnis (Patienten mit NSD-Hyperplasie; n = 9).

Übereinstimmungsrate	Anzahl (n)	Anteil (%)
stimmt überein	3	30,0%
stimmt nicht überein	1	11,1%
kein Anhalt	5	55,5%

Tab. 22: Aussagekraft des externen Szintigraphie im Vergleich zum Operationsergebnis (Patienten mit NSD-Hyperplasie; n = 3).

Übereinstimmungsrate	Anzahl (n)	Anteil (%)
stimmt überein	3	100,0%
stimmt nicht überein	-	0%
kein Anhalt	-	0%

Tab. 23: Aussagekraft des externen MRT im Vergleich zum Operationsergebnis (Patienten mit NSD-Hyperplasie; n = 1).

Übereinstimmungsrate	Anzahl (n)	Anteil (%)
stimmt überein	-	0%
stimmt nicht überein	1	100,0%
kein Anhalt	-	0%

Tab. 24: Aussagekraft des internen Ultraschall im Vergleich zum Operationsergebnis (Patienten mit NSD-Hyperplasie; n = 14).

Übereinstimmungsrate	Anzahl (n)	Anteil (%)
stimmt überein	7	50,0%
stimmt nicht überein	3	21,4%
kein Anhalt	4	28,6%

c) **KARZINOM UND ANDERE**

In 1,97% (n = 7) wurde intraoperativ der Verdacht auf ein NSD-Karzinom oder eine zunächst nicht klassifizierbare pathologische NSD-Entität geäußert, der sich histopathologisch bestätigen ließ. Das Durchschnittsalter der 4 männlichen bzw. 3 weiblichen Erkrankten betrug $54,9 \pm 10$ Jahre.

III. **Spezifische klinische Fragenkomplexe**

Die Begriffe „Sensitivität“ und „Spezifität“ beschreiben den Zusammenhang zwischen Erkrankung und dem Ergebnis des zugehörigen diagnostischen Verfahrens (vgl. S. 39, 58, 70). Diese Parameter liefern eine Wahrscheinlichkeitsaussage darüber, ob eine Krankheit mit einem Diagnoseverfahren ausgeschlossen oder bestätigt werden kann und ob ein Testergebnis vorliegt, das für oder gegen einen Krankheitsstatus spricht. Verschiedene endogene und

exogene Faktoren kommen als Ursache für eine „Verzerrung“ dieser Relation in Betracht (Tab. 25).

- Anwender (z.B. Erfahrung)
- Methode (z.B. Treffsicherheit)
- Verfahren (z.B. Gerätestandard)
- Organ (z.B. Anatomie, Pathologie)
- Begleiterkrankungen (z.B. Nachbarorgan).

Tab. 25: Sensitivität bildgebender Verfahren in Abhängigkeit vom pathologischen NSD-Prozess.

Bildgebendes Verfahren	Ergebnis	Solitäres Adenom	p	Hyperplasie
Externer Ultraschall	Gesamt (n)	198 ^{*)}	-	9
	richtig-positiv	109 ^{**)}	-	3
	falsch-negativ	77 ^{***)}	-	5
	falsch-positiv	12 ^{****)}	-	1
	Sensitivität	55,1%	-	33,3%
Interner Ultraschall	Gesamt (n)	269	-	14
	richtig-positiv	227	-	7
	falsch-negativ	24	-	4
	falsch-positiv	18	-	3
	Sensitivität	84,4%	0,004	50%
Szintigraphie	Gesamt (n)	120	-	3
	richtig-positiv	81	-	3
	falsch-negativ	31	-	-
	falsch-positiv	8	-	-
	Sensitivität	67,5%	-	100%
MRT	Gesamt (n)	25	-	1
	richtig-positiv	14	-	-
	falsch-negativ	9	-	-
	falsch-positiv	2	-	1
	Sensitivität	56%	-	-

Erklärung: Das angegebene Zahlenmaterial stammt aus dem Fragebogen (s. Anhang; II. 8.; II. 10.; III. 29.)

^{*)} II. 8. „nur 2“; II. 10. „nur 1 + 2 + 3“; III. 29. „nur 1“

^{**)} II. 8. „nur 2“; II. 10. „nur 1“; III. 29. „nur 1“

^{***)} II. 8. „nur 2“; II. 10. „nur 2“; III. 29. „nur 1“

^{****)} II. 8. „nur 2“; II. 10. „nur 3“; III. 29. „nur 1“

Für die Berechnung der Sensitivität wurde der Quotient aus der Anzahl der richtig-positiven Befunde (z.B. **109**) und der Gesamtanzahl (z.B. **198**) gebildet. Daraus resultiert der Prozentwert für die Sensitivität (z.B. **55,1%**).

1. Artdiagnostische Konsequenz falsch-negativer Befunde der internen Sonographie

Die sonomorphologische Identifikation einer NSD-Hyperplasie als Ursache des pHPT ist in der Regel schwieriger als die eines solitären EK-Adenoms, da die oft nur geringfügig vergrößerten Drüsen im Ultraschall schlecht darstellbar sind. Es wäre also von Interesse, ob

eine EK-Hyperplasie statistisch häufiger bei einem Patienten zu erwarten ist, bei dem sich im Ultraschall der Halsregion kein Anhalt für eine solitäre pathologisch vergrößerte NSD ergibt. In unserem Patientenkollektiv wurde bei $n = 50$ Patienten anlässlich der internen Ultraschalluntersuchung ein unauffälliger Befund („kein Anhalt“) erhoben. Dieser falsch-negative Befund musste intraoperativ revidiert werden; in Folge dessen resultierten in 80% der Fälle die Diagnose eines solitären Adenoms ($n = 40, 80\%$), eines Doppeladenoms ($n = 9, 18\%$) und einer Hyperplasie ($n = 1, 2\%$) der NSD. Nach der Häufigkeit der Artdiagnosen und der bekannten Schwierigkeit der Lokalisationsdiagnostik hätte man eine NSD-Hyperplasie weitaus häufiger als Krankheitsursache vermuten können als es tatsächlich der Fall war. Hieraus folgt in diesem Kontext, dass eine NSD-Hyperplasie statistisch nicht wahrscheinlicher vorliegt, wenn im Ultraschall zunächst kein Anhalt für eine NSD-Pathologie besteht.

2. Lokalisation der NSD bei diskrepantem Befund von Ultraschall und Operation

Bei $n = 26$ (7,3%) von 327 Patienten mit einem solitären Adenom bzw. Doppeladenom bestand eine Diskrepanz zwischen präoperativ sonographisch prognostizierter und intraoperativ bestätigter Lokalisation der erkrankten NSD, die zu einer „Lokalisationskorrektur“ Anlass gab; so erwies sich die primär vermutete NSD-Lokalisation als falsch und ein NSD-Adenom wurde erst „im zweiten lokalisationsdiagnostischen Anlauf“ mit folgender Lokalisation entdeckt:

- R^o : 31% ($n = 8$)
- R_u : 31% ($n = 8$)
- L^o : 11% ($n = 3$)
- L_u : 19% ($n = 5$)
- Ektop (mediastinal): 8% ($n = 2$).

3. Redundante Diagnostik

In 50 von 60 Fällen ohne begleitende SD-Pathologie wurde die Lokalisation eines solitären Adenoms mithilfe der internen Ultraschalldiagnostik richtig angegeben. Bei diesen Patienten waren bereits zuvor zahlreiche lokalisationsdiagnostische Untersuchungen durchgeführt worden.

Bei $n = 39$ von 60 Patienten wurde vorab eine externe Sonographie veranlasst, wobei die Lokalisationsangabe bei 28 Patienten zutraf. Bei 29 Patienten wurde ergänzend eine Szintigraphie, bei 9 Patienten ein zusätzliches MRT durchgeführt. Wenn man davon ausgeht,

dass allein die interne Ultraschalluntersuchung ausgereicht hätte, um ein solitäres Adenom zu orten, waren insgesamt 77 (61%) zusätzliche Untersuchungen (39 externe US, 29 Szintigraphien und 9 MRT) überflüssig ($((77 / (50 + 77)) = 0,606)$). Diese Untersuchungen erbrachten keine weitere oder zur internen Ultraschalluntersuchung diskrepante Information.

4. Ergänzende Untersuchung

Von n = 63 Patienten mit einem solitären Adenom ohne Struma wurde in 4 Fällen anlässlich der internen Ultraschalluntersuchung ein unauffälliger Befund beschrieben; bei lediglich 2 dieser 4 Fälle lag keine ergänzende Szintigraphie vor, obwohl sie nach eigenem Algorithmus notwendig gewesen wäre.

IV. **Schlussfolgerungen für die Konzeption eines Algorithmus**

Die Anzahl medizinischer Publikationen zum Krankheitsbild des pHPT ist inzwischen nahezu unüberschaubar geworden. So findet man in einer internationalen elektronischen Datenbank wie z.B. „Pubmed“ unter dem Suchbegriff „primärer Hyperparathyreoidismus“ («primary hyperparathyroidism») 9275 Quellenangaben für den Zeitraum von 1932-2014 (Stand: 17.07.2014). Diese Flut bereits vorhandener und rasch expandierender Spezialliteratur ist den ausgefallensten Aspekten der Endokrinopathie gewidmet.

Einschlägige wissenschaftliche Arbeiten¹⁸, welche die Koexistenz von NSD- und SD-Pathologien und ihre gleichzeitige chirurgische Behandlung zum Gegenstand haben, nehmen sich dagegen fast wie Raritäten aus. In der US-amerikanischen Literatur wird in 2-8% der Fälle von gleichzeitiger Erkrankung [102, 113] dieser beiden topographisch eng benachbarten Organsysteme berichtet. In unserem Patientengut hingegen lag der Anteil der pHPT-Patienten mit begleitender Struma bei 82,2%, nur 17,8% der Patienten wies keine begleitende SD-Pathologie auf.

Es darf aufgrund des unzureichenden Forschungsstandes daher nicht verwundern, dass es an „ausgereiften“ Konzepten mangelt, die sich auf praxisorientierte Problemlösungsstrategien zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik und simultanen chirurgischen Therapie dieser als „Tandem“-Erkrankungen zu bezeichnenden Entitäten stützen.

¹⁸ Eine Literatursuche mit den Stichwort “primärer Hyperparathyreoidismus und endemische Struma” («primary hyperparathyroidism and endemic goiter») lieferte 16 (!) Ergebnisse für den Zeitraum von 1994-2013 und bei Eingabe des Suchbegriffs „Koexistenz einer Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenerkrankung“ («coexisting of thyroid and parathyroid disease») fanden sich 44 Resultate für den Zeitraum von 1979-2014. Die meisten dieser Artikel stammen aus der Grundlagenforschung und besitzen keine klinische Relevanz (www.pubmed.de; Stand: 17.07.2014 [124]).

Der vorliegende Algorithmus, dessen Mittelpunkt der chirurgische Ultraschall (SPUS) darstellt, versucht diese offensichtliche Lücke zu schließen (Abb. 16).

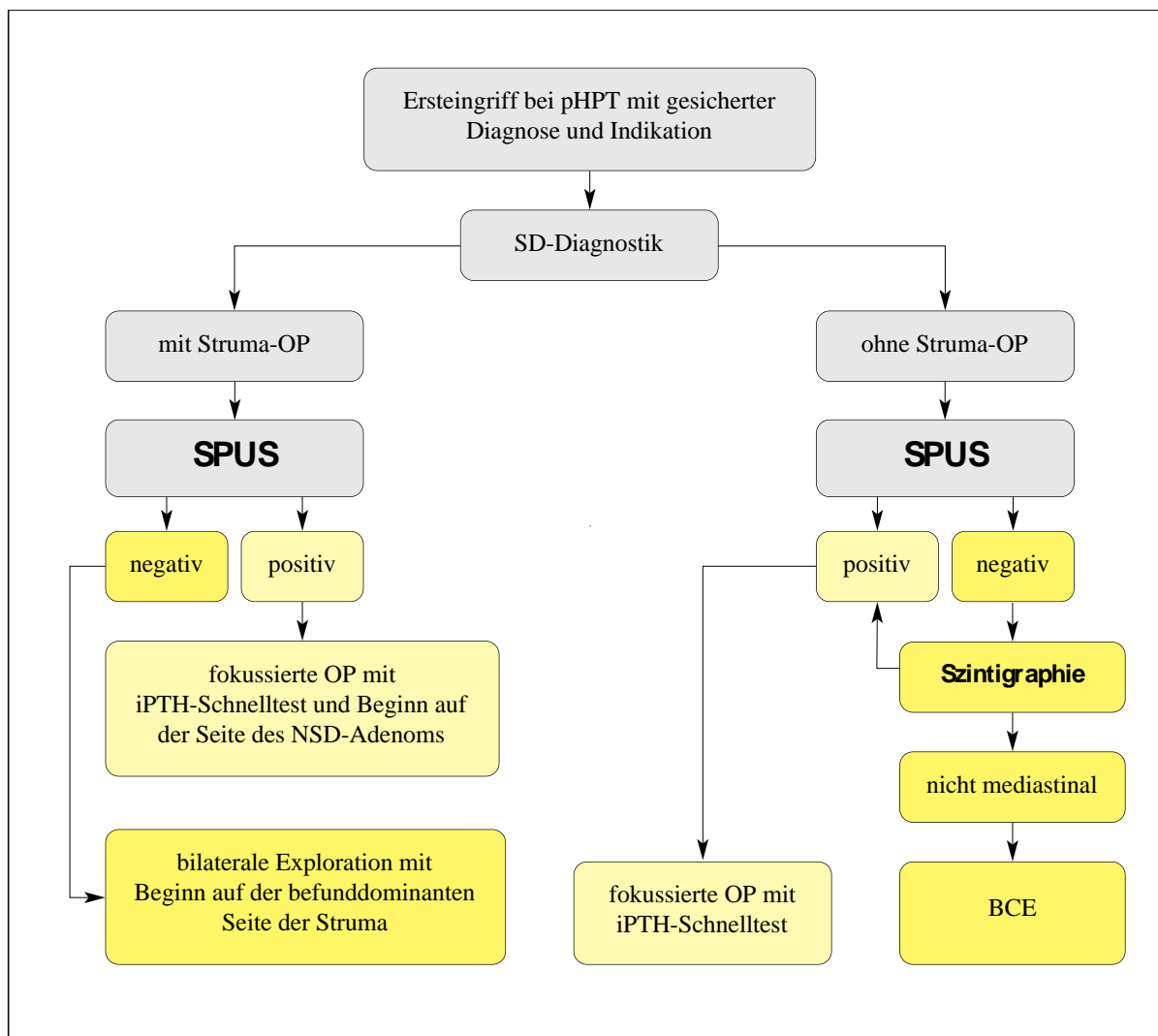


Abb. 16: Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus zur chirurgischen Behandlung von „Tandem“-Erkrankungen der Nebenschilddrüse und Schilddrüse.

NB: Dieses Flussdiagramm soll veranschaulichen, dass sich der Stellenwert der Szintigraphie auf den „Ausschluss“ der Ektopie eines NSD-Adenoms beschränkt, wenn keine simultane Struma-OP indiziert ist. Der Algorithmus „foNOLAMM“ wurde von Th. Negele entwickelt und erstmalig am 29.01.2011 beim 10. Münchner Endokrinen Symposium [MES] vorgestellt.

5.4 Operative Therapie

43 Patienten der Stichprobe (n = 356) gaben anamnestisch Voroperationen in der Halsregion an (s. Tab. 2). Die Zervikaleingriffe verteilten sich auf folgende Indikationen:

- Subtotale Strumektomie wegen euthyreoter Struma diffusa et nodosa (n = 28)
- Bilaterale zervikale Exploration wegen pHPT (n = 5)
- Kombinierte bilaterale zervikale Exploration mit Parathyreoidektomie wegen pHPT und subtotaler Strumektomie wegen euthyreoter Struma diffusa et nodosa (n = 3)
- Zervikale Dissektion (n = 7) aus anderen Gründen (z.B. Lymphknotenexstirpation).

Alle Operationen fanden unter elektiven Bedingungen in Intubationsnarkose statt:

So entfielen 65 chirurgische Maßnahmen auf eine offene bilaterale zervikale Exploration, 228 auf eine offene, fokussierte Parathyreoidektomie, 61 auf eine offene minimal-invasive Parathyreoidektomie und 2 Eingriffe wurden mit minimal-invasiver videoassistierter Technik durchgeführt (Tab.26).

Bei 27 von insgesamt 291 ($291 = 228 + 63$, bzw. Gruppe 2 + Gruppe 3) als primär fokussiert geplanten Eingriffen war es notwendig, von der fokussierten Methode zu einer bilateralen zervikalen Revision umzusteigen (Konversionsrate: 9,3%). In 1 von 6 Fällen wurde der Eingriff als BCR fortgesetzt, nachdem die initiale minimal-invasive, videoassistierte Suche nach einem pathologischen Befund der NSD fehlgeschlagen war (Konversionsrate: 16%).

Die Studienpopulation wurde in 3 Gruppen entsprechend des gewählten Operationsverfahrens eingeteilt. Es erfolgte eine Aufschlüsselung nach der Entität der NSD-Pathologie (Tab. 26).

- **Gruppe 1** (n = 65): Offene, bilaterale zervikale Exploration (BCR)
- **Gruppe 2** (n = 228): Offene, fokussierte Parathyreoidektomie (PTX)
- **Gruppe 3** (n = 63): Offen-minimal-invasive bzw. videoassistent-minimal-invasive Parathyreoidektomie (PTX).

Tab. 26: Spektrum der Operationsverfahren in Abhängigkeit von der Artdiagnose (n = 356).

Artdiagnose	BCR	Offene, fokussierte PTX	Minimal-invasive PTX
sAdenom	53	201	61
dAdenom	2	10	-
Hyperplasie	10	11	1
Karzinom	-	6	1
Σ	65	228	63

sAdenom = solitäres Adenom, dAdenom = Doppeladenom.

In der ersten Gruppe wurden 61 von 65 Patienten chirurgisch kurativ therapiert, was einer Heilungsrate von 93,8% entsprach. Als Erfolgskriterien des Eingriffs galten ein intraoperativer iPTH-Abfall von mehr als 60% des Ausgangswertes, eine postoperative Normokalzämie und iPTH-Werte < 70 pg/ml. 4 Patienten erfüllten diese Kriterien nicht, weil der intraoperative iPTH-Abfall nicht adäquat (n = 3) und bei 1 Patienten aufgrund eines iPTH-Wertes > 70 pg/ml die Entwicklung eines persistierenden pHPT anzunehmen war.

In der zweiten Gruppe betrug die Heilungsrate 97,8% (n = 223/228). Bei n = 5 Patienten wurde keine Kuration erzielt: So sank der intraoperative iPTH-Wert in 5 Fällen nicht unter 60% des Ausgangswertes.

61 von 63 Patienten der dritten Gruppe wiesen einen Therapieerfolg mit einer Heilungsrate von 96,8% auf.

Der vor OP-Beginn gemessene „0'-Wert“ der iPTH-Konzentration betrug durchschnittlich $248,5 \pm 27$ pg/ml und war 10 Minuten nach PTX („10'-Wert“) auf Werte von $32,3 \pm 32$ pg/ml abgefallen. Aus der prozentualen Abweichung beider Meßergebnisse resultierte ein Δ iPTH-Wert $\{\Delta iPTH (\%) = 1 - \frac{\text{„10'-Wert“}}{\text{„0'-Wert“}}\}$ von $85 \pm 0,1$ %.

Die Dauer des operativen Eingriffs korrespondierte mit der Artdiagnose (solitäres Adenom) und der Wahl des Operationsverfahrens (fokussierte Operation), wie man aus Tab. 27 ersehen kann.

Tab. 27: Dauer des Eingriffs in Abhängigkeit von Artdiagnose und Operationsverfahren.

Artdiagnose/Operationsverfahren	Dauer des Eingriffs (Minuten)
Gesamt (n = 356)	88,7 ± 19
Artdiagnose	
Solitäres Adenom (n = 315)	83,9 ± 18
Hyperplasie (n = 22)	132,3 ± 22
Operationsverfahren	
Bilaterale zervikale Exploration (n = 65)	109,3 ± 19
Offene, fokussierte PTX (n = 228)	94,8 ± 12
Minimal-invasive PTX (n = 63)	45,6 ± 9

Intraoperativ konnten insgesamt 1027 NSD (R^o/R_u/L^o/L_u/mediastinal; 256/255/257/246/13) dargestellt werden, davon wurden insgesamt 314 NSD (R^o/R_u/L^o/L_u; 95/68/83/68) als makroskopisch und 298 (R^o/R_u/L^o/L_u; 60/84/81/73) als mikroskopisch unauffällig beurteilt. Intraoperativ wurden vom Chirurgen insgesamt 411 NSD (R^o/R_u/L^o/L_u; 110/103/93/105) aufgrund ihres makroskopischen Aspekts als pathologisch klassifiziert; davon wurde in 339 Fällen (R^o/R_u/L^o/L_u; 86/85/78/90) in der histologischen Schnellschnittuntersuchung die Diagnose eines NSD-Adenoms bestätigt (Tab. 28).

Tab. 28: Intra- und postoperative Ergebnisse der NSD-Exploration.

Lokalisation	Anzahl dargestellter NSD	Anzahl makroskopisch pathologischer NSD	Anzahl mikroskopisch pathologischer NSD ^{*)}	Anzahl intraoperativ entfernter NSD ^{**)}
R ^o	256	110	86	116
R _u	255	103	85	127
L ^o	257	93	78	105
L _u	246	105	90	118
Mediastinal	13			

^{*)} Es wurde die Anzahl aller Befunde erfasst, bei denen sich in der histologischen Schnellschnittuntersuchung die Diagnose eines NSD-Adenoms ergeben hatte; zweifelhafte Fälle oder NSD-Hyperplasien wurden nicht erfasst; dies erklärt die numerische Differenz zwischen der 3. und 4. Spalte.

^{**)} Es wurde die Anzahl aller NSD erfasst, die exstirpiert, exstirpiert und autotransplantiert oder exstirpiert und kryokonserviert wurden.

Nach aktuell gültigen Empfehlungen wird die limitierte chirurgische Therapie eines solitären Adenoms heute nicht generell empfohlen. Bei Anwendung des Algorithmus „foNOLAMM“ konnte, abweichend von den Kriterien der Leitlinie, bei zusätzlich ca. 60% (!) der Patienten eine fokussierte Operation durchgeführt werden, die mit nennenswerten medizinischen und ökonomischen Vorteilen (z.B. Operationszeit des Eingriffs) verbunden war (Tab. 29). Bei leitliniengerechter Vorgehensweise (fOP1) (i.e. Durchführung einer fokussierten Operation nur bei Patienten, bei denen präoperativ mindestens zwei bildgebende Verfahren ein übereinstimmendes Ergebnis hinsichtlich der Tumorlokalisation erzielt haben), hätten lediglich 27,9% der Patienten fokussiert operieren können; alle übrigen Patienten hätten keiner fokussierten Operation zugeführt werden können. Aufgrund des Vorgehens nach dem „foNOLAMM-Algorithmus“ (fOP2) konnten 238 von 269 Patienten (88,5%) fokussiert operiert werden. Die Differenz (238-75 = 163 Patienten) entspricht einem Benefit von 60,6%, die durch Anwendung des „foNOLAMM-Algorithmus“ zusätzlich fokussiert operiert werden konnten. Die in dieser Tabelle dargestellten Patientengruppen wurden Tab. 2 entnommen.

Tab. 29: Durchführung eines fokussierten Operationsverfahrens nach Kriterien der Leitlinie (fOP₁) und eigenem Algorithmus (fOP₂) bei Pat. mit solitärem Adenom (n 269) (vgl. Tab. 2).

Patienten mit solitärem Adenom	fokussierte Operation nach Leitlinie (fOP ₁)	fokussierte Operation nach eigenem Algorithmus (fOP ₂)	Benefit (fOP ₂)
Alle (n = 269)	27,9%	88,5%	60,6%
Ohne Struma (n = 60)	36,7%	95%	58,3%
Mit Struma (n = 209)	25,4%	86,7%	61,2%

5.5 Postoperativer Verlauf

Die postoperative Verweildauer der Patienten betrug im Durchschnitt $7,3 \pm 7$ Tage. Tab. 30 zeigt die Dauer des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit vom Operationsverfahren. Die zweite Gruppe wies gegenüber der dritten Gruppe einen signifikanten Unterschied ($p = 0,005$; d.h. $p < \alpha$) auf, d.h. die Hospitalisationsphase der Patienten, die mit minimal-invasiver Methode operiert worden waren, fiel statistisch kürzer aus. Die Aufenthaltsdauer konventionell operierter Patienten (Gruppe 1) unterschied sich nicht signifikant von derjenigen fokussiert operierter Patienten (Gruppe 2) (zur Einteilung der Gruppen vgl. Tab. 26).

Tab. 30: Operationsverfahren und stationäre Verweildauer (n = 356).

Operationsverfahren	Verweildauer (Tage)
Bilaterale zervikale Exploration	$6,9 \pm 3$
Offene, fokussierte PTX	$7,8 \pm 8$
Minimal-invasive PTX	$5,9 \pm 3$

Lokale Komplikationen, die mittels entsprechender Maßnahmen (z.B. Antibiotikagabe, Logopädie) behandelt wurden, traten unabhängig von der Operationsmethode mit folgender Häufigkeit auf:

- Nachblutung (n = 2; 0,5%)
- Wundinfektion (n = 14; 3,9%)
- Parese des N. laryngeus recurrens (n = 16; 4,5%; n = 5: rechtsseitig, n = 10: linksseitig, n = 1: beidseitig). In dieser Studie wird die Rekurrensparese als eine frühe postoperative Stimmlippenfunktionsstörung definiert, die am 2. postoperativen Tag laryngoskopisch diagnostiziert wurde. Die übliche Einteilung in transiente und permanente Rekurrensparenen kann in der vorliegenden Arbeit aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit (mittlere postoperative Verweildauer der Patienten ca. 7 Tage) nicht angewendet werden.

So wurden n = 343 Patienten durch die Operation geheilt. Die Kurationsrate von 93,8% (Gruppe 1), 97,8% (Gruppe 2) bzw. 96,8% (Gruppe 3) (s. Tab. 26) bemaß sich an der Höhe der iPTH-Konzentration im Serum.

6. DISKUSSION

6.1 Präoperative Daten

Die soziodemographischen Merkmale dieses Patientenkollektivs stimmten mit den Angaben in der Literatur überein [4, 8, 46, 66, 103, 130]. So wies das Erkrankungsalter der Studienpopulation einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt auf. Das Geschlechtsverhältnis von Frauen gegenüber Männern betrug vor der 5. Lebensdekade ca. 2:1; dieser Trend kam jenseits des 50. Lebensjahrs mit einer Präferenz des weiblichen Geschlechts von ca. 3:1 noch deutlicher zum Vorschein [4, 8, 46, 44, 66, 103, 104, 130].

Nach dem Schrifttum liegen sowohl die iPTH-Werte betroffener Männer über den Messresultaten weiblicher Symptomträger, als auch die der Kalziumkonzentration im Serum [117, 131, 132]. Diese Beobachtung bestätigte sich im Falle des in dieser Arbeit analysierten Patientenkollektivs.

6.2 Häufigkeit und Lokalisation pathologischer Befunde

Die Häufigkeit benigner Neubildungen in dieser Erhebung entsprach dem in der Literatur publizierten Zahlenmaterial. Eine einzige Ausnahme stellte die Inzidenz der NSD-Karzinome dar, die mit ca. 2% von der Krankheitsrate in vergleichbaren Referenzpopulationen (0,3-0,7%) der Literatur abwich [44, 104, 105, 106, 107]. Kairys et al. berichteten von einer NSD-Karzinom-Rate von ca. 4%, das Patientengut der Studie umfasst allerdings nur n = 48 Fälle [113].

1. Adenom

In 75,9% der Fälle wurden in dieser Studie solitäre Adenome der NSD anlässlich der PTX „loco typico“ gefunden (s. 5.2). Der prozentuale Anteil einer orthotopen Organanlage unterschied sich nur geringfügig von den Mitteilungen in der Literatur, die über eine Übereinstimmungsrate von 80-85% mit der präoperativ prognostizierten Position der NSD berichten [27, 104, 105, 107, 113]. Wie die Ergebnisse belegen, entdeckte man die unteren NSD-Adenome häufiger an typischer Position als die oberen NSD. Dieses auffällige Verteilungsmuster wurde auch von anderen Autoren konstatiert [47, 107, 108] und darf nicht mit der formalen Genese von Neoplasien der NSD in Verbindung gebracht werden: So verteilen sich Adenome nach der Statistik gleichmäßig auf alle Quadranten [105].

2. **Hyperplasie**

Nach dem Schrifttum repräsentiert eine NSD-Hyperplasie in ca. 18% die Ursache eines pHPT [109]. Es gibt jedoch auch abweichende Quellen [110], welche eine Häufigkeit der Mehrdrüsenerkrankung in der Größenordnung des Patientenguts der vorliegenden Arbeit (6,2%, s. 5.2) angeben [104, 106].

3. **Doppeladenom**

Die Lokalisation und das topographisch überwiegende Verteilungsmuster der Doppeladenome in diesem Kollektiv erhärteten die Hypothese eines gehäuftens Auftretens „hälftengleicher“ Doppeladenome [111]. Ein plausibler Grund für die Ausbildung dieser „Hemihorizontalisierung“ (oben, unten) könnte die gemeinsame entwicklungsgeschichtliche Abstammung und Wanderung der oberen NSD aus der 4. Schlundtasche bzw. der unteren NSD aus der 3. Schlundtasche darstellen. In dieser Erhebung ließ sich keine Präferenz in der „Orientierung“ (oben, unten) vergrößerter NSD nachweisen, wie sie in der Literatur mit einer signifikant höheren Anzahl bilateral und oben lokalisierter Doppeladenome beschrieben wird [111].

4. **Karzinom**

Um eine epidemiologisch bedingte Verzerrung des regionalen Morbiditätsspektrums auszuschließen, wurde eine dem Design dieser Untersuchung entsprechende Referenzstudie aus dem Bundesland Hessen zum Vergleich der Ergebnisse herangezogen [66]. Die in dieser Erhebung analysierte Population wies bei ähnlicher Verteilung aller pathologischen NSD-Prozesse mit 0,8% eine geringere Häufigkeit an NSD-Karzinomen auf (KMM: 1,97%). Den Ergebnissen anderer Untersuchungen zufolge variiert die Inzidenz maligner Erkrankungen der NSD zwischen 0,5-5% (< 1%; 2,7% [27]).

Es existiert wohl gemeinsam mit dieser Arbeit nur eine einzige Untersuchung [102], bei der die Komorbidität von NSD-Erkrankungen (jedweder Dignität) und SD-Pathologie untersucht wurde.

6.3 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Folgende Faktorenkomplexe können das Ergebnis der präoperativen Lokalisationsdiagnostik beeinflussen und sich auf die Wahl der chirurgischen Therapie von NSD-Adenomen auswirken:

1. Untersuchungsmethode (z.B. Ultraschall, Szintigraphie)
2. Fachrichtung des Diagnostikers (z.B. Chirurg, Radiologe)
3. Operationsstrategie (z.B. fokussierte Operation, bilaterale zervikale Exploration)
4. Störvariablen (z.B. Begleiterkrankungen).

Von einigen Autoren wird die Auffassung vertreten, dass die Ultraschalluntersuchung der Halsregion die einzige und vorrangige Methode zur Identifikation einer vergrößerten NSD darstellen sollte. Dieses Postulat stützt sich auf Ergebnisse dieser und weiterer Studien, denenzufolge die SN der Sonographie 88% und der PPW 92% im Vergleich zu den entsprechenden prädiktiven Werten der Szintigraphie (67% bzw. 89%) betragen hatten [68, 71, 72, 112]. Laut Arora et al. waren 71% der nuklearmedizinischen Untersuchungen insofern als redundant anzusehen als sie keine zusätzlichen Informationen für die präoperative Lokalisationsdiagnostik erbracht hatten; der in der vorliegenden Arbeit mit 61% (siehe 5.3.2, S.83) ermittelte Anteil redundanter Untersuchungen entspricht etwa jenem der Literatur [112]. Die Resultate dieser Studie untermauern die generelle diagnostische Überlegenheit der sonographischen Schnittbilduntersuchung im Vergleich zu allen anderen bildgebenden Referenzmethoden (z.B. S_i: 82,9%; SZ: 68,2%; siehe Tab. 11). Diese Aussage behält ihre Gültigkeit auch dann, wenn Verfahren mit identischer Methodik (S_i, S_e) in den Vergleich eingehen.

Die besten Resultate (SN: SPUS_{solitäres NSD-Adenom} = 83%) anlässlich der Suche nach solitären Adenomen erhält man, wenn der Chirurg selbst die Sonographie vornimmt, d.h. wenn Diagnose und Therapie der Erkrankung in der Hand eines erfahrenen Arztes liegen und nicht delegiert werden. Diese außerordentliche Bedeutung des Untersucherstatus für die korrekte Lokalisation des Krankheitsherdes ließ sich nach der Literatur bestätigen [113]. Hierbei weist der SPUS eine signifikant höhere SN im Vergleich zum RPUS (SN: SPUS = 60%; RPUS = 11%) unabhängig von der Art der NSD-Pathologie auf [113]. Schränkt man den Vergleich der SN von SPUS und RPUS auf die Lokalisation solitärer NSD-Adenome ein, wird die herausragende Stellung des SPUS noch deutlicher (SN: SPUS = 83%; RPUS = 13%) [113]. Allerdings weist die zitierte Arbeit eine sehr geringe Fallzahl auf. Die SN von RPUS (13%) bezieht sich auf lediglich 12 Patienten. So besteht das wesentliche Therapieziel darin, mittels eines minimalen diagnostischen Aufwands die größtmögliche Treffsicherheit hinsichtlich

einer minimal-invasiven Verfahrenswahl (fokussierte Operation!) zu erreichen. Nach den Ergebnissen verschiedener Studien konnte die Anzahl fokussierter Eingriffe, deren Indikationsstellung sich ausschließlich auf Ergebnisse des chirurgischen Ultraschalls stützte, um 21,9% gesteigert werden [71].

Die Koexistenz eines NSD-Adenoms mit einer Struma verlangt ein anderes Prozedere als das chirurgische Management der isolierten NSD-Endokrinopathie ohne Begleiterkrankung der SD. Wie unsere Arbeit zeigen konnte, stellte die Sonographie bei jeder Konstellation im Vergleich mit der Szintigraphie die Basisuntersuchung mit der höheren Treffsicherheit und der korrekten Quadrantenzuordnung dar. Der Stellenwert der Szintigraphie beschränkt sich auf den „Ausschluss“ der Ektopie eines NSD-Adenoms oder dient lediglich zur „Bestätigung“ der sonographischen Lokalisationsdiagnostik. Nach dem Schrifttum wird die SN des SPUS mit 80% gegenüber 74% (SZ) anlässlich der Lokalisationsdiagnostik [114] und mit 87% gegenüber 58% im Hinblick auf eine richtig-positive Quadrantenzuordnung beziffert [115]. Wie unsere Arbeit zeigen konnte, verbessert sich die SN aller Lokalisationsdiagnostika bei Vorliegen eines solitären NSD-Adenoms, entsprechend den Zahlen in der Literatur [114].

Darüber hinaus hat unsere Studie gezeigt, dass bei Vorliegen von SD-Knoten die SN der SZ deutlich abfällt, was in der zitierten Studie so nicht beschrieben wurde [114]. Wie Tab. 11 zu entnehmen ist, weist die SZ eine niedrigere Trefferquote (64,3%) bei Patienten mit Struma im Vergleich zu Patienten ohne begleitende Struma (80,6%) auf. Siperstein et al. postulieren, die Treffsicherheit lokalisationsdiagnostischer Untersuchungen wie SZ oder US würde vom Vorhandensein einer begleitenden SD-Erkrankung nicht beeinflusst [114].

6.4 Operative Therapie

Die PTX stellt heute die Therapie der Wahl für Patienten mit symptomatischem pHPT dar, deren Heilungsrate unabhängig von der Art des Eingriffs ca. 95-99% beträgt [104]. Systemische und lokale Komplikationen treten sowohl bei der BCR als auch der MIP in weniger als 3% der Fälle auf. Die Konversionsrate von der MIP zur konventionellen Operation variiert zwischen 8-15% [82, 104].

Derzeit ist bei der operativen Behandlung des pHPT ein genereller Trend zur MIP erkennbar [70]. So bevorzugen ca. 60% der Chirurgen [83] eine PTX mittels verschiedener Modifikationen dieser operativen Taktik (z.B. EMIP, MIVAP). Gleichwohl besteht in ausgewählten Fällen bei bis zu 30% der Patienten [6] nach wie vor die Indikation für eine bilaterale zervikale Exploration, deren Notwendigkeit von einigen Autoren angezweifelt wird und die an dem Postulat festhalten [82], „die BCR solle heute verlassen werden und »den ihr gebührenden Platz« in historischen Lehrbüchern der Chirurgie erhalten“ (»Übers. und Anm. d. Verf.«). Trotz dieser kritischen Einwände behält die BCR nach wie vor ihren Stellenwert als Standardoperationsmethode (s. 3.4.3).

Zur vergleichenden Beurteilung der einzelnen operativen Verfahren gibt es derzeit nur 7 (!) prospektive Untersuchungen mit einem tadellosen Studiendesign, das kritischen Einwänden standhält [80, 83]. So hatten 5 Studien den Vergleich der konventionellen Operation mit der MIP zum Gegenstand und in 2 Studien wurden die Ergebnisse der OMIP und MIVAP einander gegenübergestellt. Hinsichtlich der definierten Zielkriterien wie z.B. Operationszeit, transiente postoperative Hypokalzämie, Wundschmerz etc. zeigte die MIP bessere Resultate als die BCR, wie auch in dieser Studie nachgewiesen wurde (s. 5.5, S. 90). Für die Ergebnisse der OMIP und MIVAP waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

In dieser Untersuchung lag die Heilungsrate nach PTX je nach gewählter Technik bei 93,8% (Gruppe 1, BCE), 97,8% (Gruppe 2, offen fokussiert) bzw. 96,8% (Gruppe 3, offen minimal-invasiv) (s. S. 86). Eine Konversion von primär fokussierten Verfahren zur BCR war in 9,3% indiziert. Diese Häufigkeit des Verfahrenswechsels entsprach den Mitteilungen in der Literatur [83, 96, 104].

6.5 Postoperativer Verlauf

Folgende medizin-ökonomische Kriterien fließen in die Beurteilung der perioperativen Kosten-Nutzen-Relation einer PTX ein:

- Operationszeit
- Postoperative stationäre Verweildauer
- Anästhesieverfahren
- Komplikationsrate
- Postoperativer Schmerz (Analgetikabedarf)
- Kosmetisches Ergebnis (Narbenbildung).

Für eine konventionelle Zervikotomie mit einer Inzisionslänge von ca. 4-6 cm werden Operationszeiten von weniger als 90 Minuten und für die minimal-invasive Intervention (MIVAP bzw. OMIP) mit einem Hautschnitt von ca. 1,5-2 cm Länge 44-84 bzw. 49-60 Minuten veranschlagt [82, 96, 116]. Bei einem erfahrenen Operateur lässt sich die Dauer einer MIVAP sogar auf 28-29 Minuten verkürzen [116].

Die kosmetischen Ergebnisse der MIP fallen für gewöhnlich günstiger aus, weil der begrenzte Zugang dezente, kaum sichtbare Narben hinterlässt. Der Eingriff kann in Lokal- bzw. Allgemeinanästhesie oder in Lokalanästhesie mit Sedoanalgesie vorgenommen werden und ist mit einem geringeren Wundschmerz [80] verbunden, was an der Senkung des postoperativen Analgetikaverbrauchs erkennbar ist.

Die Hospitalisationsdauer für eine „isolierte“ PTX (!), welche von der gewählten Technik und dem Alter des Patienten (Multimorbidität) abhängt, beträgt weltweit zwischen 2 Stunden (MIP) und 4 Tagen für BCR [117]. In Tab. 31 sind die Ergebnisse des foNOLAMM, die der Literaturreferenz entsprechen, zusammengefasst.

Tab. 31: Operationsverfahren, Operationszeit und stationäre Verweildauer des foNOLAMM.

Operationsverfahren	Operationszeit (Minuten)	Verweildauer (Tage)
Bilaterale zervikale Exploration	109,3 ± 19	6,9 ± 3
Offene, fokussierte PTX	94,8 ± 12	7,8 ± 8
Minimal-invasive PTX	45,6 ± 9	5,9 ± 3

Tab. 32 zeigt eine Gegenüberstellung der lokalen Komplikationen, die nach Operationen an den NSD auftreten können. Die BCE weist aufgrund des ausgedehnten chirurgischen Weichteiltraumas eine höhere Komplikationsrate als minimal-invasive Verfahren auf. In 0,5% der Fälle kam es zu Nachblutungen, deren Häufigkeit mit den Angaben im Schrifttum übereinstimmte. Die höhere Inzidenz an Wundinfektionen und passageren (!) Störungen der Stimmklappenfunktion dürfte auf die simultane Chirurgie infolge koexistenter SD-Erkrankungen in diesem Patientenkollektiv zurückzuführen sein.

Tab. 32: Häufigkeit lokaler Komplikationen nach Parathyreoidektomie (vgl. 3.4.3 ff.; 5.5).

Verfahren Komplikationen (%) Quellenangabe	BCE [5, 21, 70, 74, 77]	MIC [96, 97, 98, 103, 104]	foNOLAMM vgl. S. 49-51
Nachblutung	0,2-0,7	0,2-0,5	0,5
Wundinfektion	0,3-1,6	0,1-0,4	3,9
Hypokalzämie	0,3-1,2	0,1-3,2	-
Transiente Recurrens-Parese	2,9-11,1 ^{*)}	0,3-0,8	4,5
Tracheotomie	0-0,3	< 0,1	-

BCE = bilaterale zervikale Exploration, MIC = minimal-invasive Chirurgie, foNOLAMM = fokussierte Nebenschilddrüsen-Operation nach lokalisationsdiagnostischem Algorithmus im Krankenhaus Martha-Maria München, ^{*)} transiente Parese des N. laryngeus recurrens.

NB: Die transiente Hypokalzämie stellt bei älteren Patienten mit einer Häufigkeit von 21,4% (!) die häufigste postoperative Elektrolytstörung dar [117].

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Jahre 1998 bis 2008 wurden einmal als „Dekade des Wandels“ in der Nebenschilddrüsenchirurgie bezeichnet [6]. So fand während dieses Zeitraums eine intensive Auseinandersetzung mit dem konventionellen Krankheitskonzept statt, die bis heute andauert und keineswegs beendet ist.

Anlässlich eines kontroversen wissenschaftlichen Diskurses wurden übliche klinische Standards (z.B. Definition des IOPTH-Grenzwertes) hinterfragt, neue Diagnosemethoden eingeführt und manche scheinbar konsolidierte Therapie (z.B. BCR) büßte ihren traditionellen Stellenwert ein, weil konkurrierende Verfahren wie z.B. die minimal-invasive Parathyreoidektomie aufkamen, die das chirurgische Spektrum veränderten. Ein US-amerikanisches Gremium von Spezialisten fasste einige Aspekte, an denen dieser Paradigmenwechsel deutlich wurde, folgendermaßen zusammen [6]:

„Die bemerkenswerte Meinungsvielfalt in Bezug auf Nebenschilddrüsenoperationen kam in allen Bereichen der perioperativen Versorgung zum Vorschein und betraf die Indikationen zur bilateralen zervikalen Exploration, die Anwendung des Ultraschallverfahrens und die Kenntnis spezieller szintigraphischer Methoden, die für einen bestimmten Patientenkreis geeignet erscheinen.“ (»Übers. und Anm. d. Verf.«).

Ungeachtet solcher polarisierender Auffassungen innerhalb der Fachkreise gibt es dennoch vier klassische Prinzipien, auf die sich jeder endokrine Chirurg schon immer stützen konnte und die den „Operationserfolg »aller Methoden« wohl stets begründen werden:

Anamnese, Embryologie und Anatomie, Halschirurgie und Erfahrung“ [118].

Das intuitive Erfahrungswissen des Arztes, das sich während eines langwierigen Lernprozesses entwickelt, lässt sich nicht alleine anhand objektiver Leitlinien zum Ausdruck bringen. Handlungsanweisungen enthalten zwar eine Aufzählung aktueller und hilfreicher Informationen, sie können jedoch die Dimension einer individuellen Krankengeschichte in ihrer komplexen Gesamtheit nicht annähernd abbilden. Die gelegentlich kritisierte „Praxisferne“ mancher einschlägiger Empfehlungen zum pHPT mag einer der wesentlichen Gründe dafür sein, dass sich europaweit nur ca. $\frac{1}{3}$ der Ärzte an externen Standards orientieren und die Mehrheit der Chirurgen auf „eigene“ Strategien ausweicht, die sich im klinischen Alltag bewährt haben [119].

Die Bestimmung des iPTH und Kalzium gelten in diesem Zusammenhang als unumstrittene Parameter der Serodiagnostik und werden von beinahe allen Ärzten bei Verdacht auf pHPT veranlasst und als formales Bestätigungskriterium einer NSD-Erkrankung zugrundegelegt.

Für die Indikation bildgebender Diagnoseverfahren lässt sich kein vergleichbarer Trend erkennen. So weisen die Art und Kombination der Untersuchungsmethoden (z.B. Sonographie, Sonographie und Szintigraphie) beträchtliche Unterschiede auf und korrelieren mit Faktoren wie der fachlichen Spezialisierung (z.B. Endokrinologie) und dem Untersucherstatus. In der Berufsgruppe operativ tätiger Ärzte nehmen 21% selbst eine Sonographie der Halsorgane vor, von denen der größte Anteil (38%) auf endokrine Chirurgen entfällt [6].

Im KMM haben sich bereits vor Einführung der EbM diagnostisch-therapeutische Konzepte herauskristallisiert, die als Resultat eines kontinuierlichen Entwicklungsprozesses aufzufassen sind. Die konventionelle Sonographie gilt in diesem Hause seit langem als etablierte Basismethode und definiert einen „internen“ Qualitätsstandard für die präoperative Lokalisationsdiagnostik und fokussierte Operation des solitären NSD-Adenoms.

Angesichts dieses vielschichtigen klinischen Problemfeldes wurden folgende Hypothesen formuliert, deren Prüfung Gegenstand der vorliegenden Dissertation war:

1. Der Sonographie (S_i) kommt anlässlich der präoperativen Evaluation von „Tandem“-Erkrankungen der NSD und SD im Strumaendemiegebiet eine diagnostische Aussagekraft zu, welche die Indikation zusätzlicher bildgebender Verfahren zumeist entbehrlich macht
2. Die diagnostische Aussagekraft des Ultraschalls ist untersucherabhängig und führt zu den besten Ergebnissen, wenn die Untersuchung nicht delegiert, sondern vom Operateur selbst vorgenommen wird
3. Wenn die sonographische Vordiagnostik vom selben Arzt geleistet wird, reichen anatomische Informationen aufgrund der alleinigen Ultraschalluntersuchung dazu aus, einen „fokussierten“ Zervikaleingriff mit iPTH-Schnelltest vornehmen zu können. Eine Szintigraphie ist nur dann notwendig, wenn das Ergebnis der sonomorphologischen Bildgebung unauffällig war und der Verdacht auf eine NSD-Ektopie besteht, für deren Nachweis bzw. Ausschluß die Ultraschallmethode eingeschränkt geeignet ist.

Diese retrospektive Studie lieferte hinsichtlich der Fragestellungen folgende statistisch signifikante Ergebnisse:

1. Die Ultraschalluntersuchung erwies sich mit einer Sensitivität von 84,4% als Methode der Wahl zum Nachweis solitärer NSD-Adenome (vgl. Tab. 25, S. 79)
2. Bei Vorgehen nach dem hausinternen Algorithmus konnten deutlich mehr Patienten fokussiert operiert werden. Bei Patienten mit isolierter NSD-Pathologie waren es

58,3% mehr und bei Patienten mit NSD-Pathologie und begleitender SD-Erkrankung waren es 61,2% mehr. Im Falle eines leitliniengerechten Vorgehens hätten lediglich 36,7% bzw. 25,4% fokussiert operiert werden können. Der Vorteil fokussierter OP-Verfahren kann somit bei deutlich mehr Operationen erreicht werden

3. Ein großer Teil lokalisationsdiagnostischer Maßnahmen scheint entbehrlich zu sein (vgl. S. 80f.)
4. Der Algorithmus erlaubt bei 88,5% der Patienten mit solitärem NSD-Adenom ein erfolgreiches fokussiertes operatives Vorgehen (vgl. Tab. 29)
5. Die Heilungsraten des pHPT nach fokussierten Operationen entsprechen den aus der Literatur bekannten Daten.

Das vorliegende Zahlenmaterial untermauert die klinische Relevanz einer praxisorientierten Problemlösungsstrategie zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik und simultanen chirurgischen Therapie von „Tandem“-Erkrankungen, wie sie im Strumaendemiegebiet gehäuft vorkommen.

Insofern erscheint es gerechtfertigt, den 4 „Säulen der Chirurgie des pHPT“ mit der sonographischen Methode ein weiteres Leitprinzip hinzuzufügen [118].

8. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Jorde, R.; Bonna, K.H.; Sundsfjord, J.: Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. *J Clin Epidemiol* 53 (2000) 1164-1169.
- [2] Moalem, J.; Guerrero, M.; Kebebew, E.: Bilateral neck exploration in primary hyperparathyroidism - When is it selected and how is it performed? *World J Surg* 33 (2009) 2282-2291.
- [3] Wermers, R.A.; Khosla, S.; Atkinson, E.J.; Hodgson, S.F.; O'Fallon, W.M.; Melton, L.J.: The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 126 (1997) 433-440.
- [4] Bollerslev, J.; Marcocci, C.; Sosa, M.; Nordenström, J.; Bouillon, R.; Mosekilde, L.: Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 165 (2011) 851-864.
- [5] Bridget, N.F.; Bold, R.; Beckett, L.; Schneider, P.D.: Modern Parathyroid Surgery: A Cost-benefit Analysis of Localizing Strategies. *Arch Surg* 137 (8) (2002) 917-923.
- [6] Greene, A.B.; Butler, R.S.; McIntyre, S.; Barbosa, G.F.; Mitchell, J.; Berber, E.; Siperstein, A.; Milas, M.: National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. *J Am Coll Surg* 209 (2009): 332-343.
- [7] Bellotti, C.; Capponi, M.G.; Cancrini, G.; Mezetti, G.; Scicchitano, F.; Talamo, N.; Cancrini, A.: Il ruolo attuale della esplorazione bilaterale del collo nel trattamento del iperparatiroidismo primario. *G Chir* 27 (2006) 179-182.
- [8] Bergenfelz, A.; Kanngiesser, V.; Zielke, A.; Nies, C; Rothmund, M.: Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anesthesia for primary hyperparathyroidism. *Brit J Surg* 92 (2005): 190 -197.
- [9] AWMF online Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) Primärer Hyperparathyreoidismus (Nr. 027/036 Entwicklungsstufe: 1 + IDA Stand der letzten Aktualisierung: 01/2010).
- [10] Kaplan, E.; Yashiro, T.; Salti, G.: Primary Hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of Surgical Procedures for This Disease. *Ann Surg* 215 (4) (1992) 300-317.
- [11] Lew, J.I.; Solorzano, C.C.: Surgical management of Primary Hyperparathyroidism: State of the Art. *Surg Clin North Am* 89 (5) (2009): 1205-1225.
- [12] Gross, R.; Löffler, M.: *Prinzipien der Medizin*. Springer (1997) 6.
- [13] Halsted, W.S.: Hypoparathyreosis, status parathyreoprivus and transplantation of the parathyroid glands. *Am J Med Sci* 134 (1907) 1-12.

- [14] Schlermer, K.H.: Die Rolle der Epithelkörperchen in der Pathologie. Kritischer Sammelband. Centralblatt für die Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie, Schlesinger, H. (Hrsg.), X. Band, Nr. 11, (20. Juni 1907) 402-421. (http://www.archive.org/stream/zentralblattfue68unkngoog/zentralblattfue68unkngoog_djvu.txt (09.04.2014, 17:36 Uhr))
- [15] Nordenström, J.: The hunt for the parathyroids. Wiley-Blackwell, Stockholm (2009) 9.
- [16] Sadler, T.W.: Medizinische Embryologie - Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. Thieme, Stuttgart (2003) 356-357.
- [17] Bob, A.; Bob, K. (Hrsg.): Anatomie. Duale Reihe. Georg Thieme (2007) 972.
- [18] Rohen, J.W.; Lütjen-Drecoll, E: Funktionelle Embryologie - Die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus. Schattauer, Stuttgart (2006) 133.
- [19] Schilling, T.: Primärer Hyperparathyreoidismus - Epidemiologie und Klinik. In: Praxis der Viszeralchirurgie - Endokrine Chirurgie. Springer, Siewert, J.R.; Rothmund, M.; Schumpelick, V. (Hrsg.), Marburg (2012) 232-235.
- [20] Kunstman, J.W.; Kirsch, J.D.; Mahajan, A.; Udelsman, R.: Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. J Clin Endocrinol Metab 98 (2013) 902-912.
- [21] Udelsman, R.; Donovan, P.I.: Remedial parathyroid surgery changing trends in 130 consecutive cases. Ann Surg 244 (2006): 471-479.
- [22] Mohebati, A.; Shaha, A.R.: Anatomy of Thyroid and Parathyroid Glands and Neurovascular Relations. Clin Anat 25 (2012) 19-31.
- [23] Wang, C.: The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg 183 (1976) 271-275.
- [24] Akerström, G.; Malmaeus, J.; Bergström, R.: Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 95 (1984) 14-21.
- [25] Gilmour, J.R.: The gross anatomy of parathyroid glands. J Pathol 46 (1938) 133-149.
- [26] Okabe, M.; Graham, A.: The origin of the parathyroid gland. Proc Natl Acad Sci 101 (2004): 17716-17719.
- [27] Mariani, G.; Gulec, S.A.; Rubello, D.; Boni, G.; Puccini, M.; Pelizzo, M.R.; Manca, G.; Casara, D.; Sotti, G.; Erba, P.; Volterrani, D.; Giuliano, A.E.: Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. J Nucl Med 44 (2003) 1443-1158.
- [28] Melo, C.; Bernardes, A.; Carvalho, L: Identification and Preservation of Parathyroid Glands in Cadaver Parts. Acta Med Port 2013 26 (3) (2013) 195-199.

- [29] Rothmund, M.: Nebenschilddrüsen - Chirurgische Anatomie. In: Praxis der Viszeralchirurgie - Endokrine Chirurgie. Springer, Siewert, J. R. (Hrsg.); Rothmund, M. (Hrsg.); Schumpelick, V. (Hrsg.), Marburg (2012) 236-237.
- [30] Altenähr, E.: Entwicklungsgeschichte und Anatomie der Nebenschilddrüsen. Georg Thieme, Stuttgart, Rothmund M (Hrsg.) Hyperparathyreoidismus 104-111.
- [31] Grimelius, L.; Akerström, G.; Bondeson, L.; Juhlin, C.; Johansson, H.; Ljunghall, S.: The role of the pathologist in diagnosis and surgical decision making in hyperparathyroidism. *World J Surg* (1991) 15 698-705.
- [32] Johnson, N.A.; Tublin, M.E.; Ogilvie, J.B.: Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Am J Radiol* 188 (2007) 1706-1715.
- [33] Müller, J. M.: Charité-Chirurgenmanual. <http://chirurgenmanual.charite.de>. (21.07.2014, 14:01 Uhr).
- [34] Piciucchi, S.; Barone, D.; Gavelli, G.; Dubini, A.; Oboldi, D; Matteuci, F.: Primary Hyperparathyroidism: Imaging to Pathology. *J Clin Imaging Sci* 2 (59) (2012) 1-18.
- [35] Aumüller, G.; Aust, G.; Doll, A.: Duale Reihe Anatomie. Georg Thieme, Bob, A. (Hrsg.), Stuttgart (2007) 931-937.
- [36] Koritschoner, R.: Über "Gitterfasern" im Epithelkörperchen und deren Genese. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte* Bd. 6, 3-6 (1922) 404-423.
- [37] Akerström, G.; Grimelius, L.; Johansson, H.; Lunqvist, H.; Pertoft, H.; Bergström, R.: The parenchymal cell mass in normal human parathyroid glands. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 89 (1981) 367-375.
- [38] Welsch, U.: Lehrbuch Histologie. Urban & Fischer, München (2006) 429-432.
- [39] Löffler, G.; Petrides, P.E.; Heinrich, P.C. (Hrsg.): Biochemie und Pathobiochemie. 8. A. Springer Heidelberg (2007) 774 ff., 930 ff.
- [40] Schmidt, R.F.; Lang, F.; Thews, G.: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Springer Medizin, Schmidt, R.F. ; Lang, F.; Thews, G. (Hrsg.), Heidelberg (2005) 30-32.
- [41] Khan, A.; Bilezikian, J.: Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *Can Med Ass J* 163 (2) (2000) 184-187.
- [42] Thakker, R.V.: Calcium-sensing receptor: Role in health and disease. *Indian J Endocrinol Metab* 16 (2012) 213-216.
- [43] Christensen, M.H.E.; Apalset, E.M.; Nordbø, Y.; Varhaug, J.E.; Varghaug, J.E.; Mellgren, G.; Lien, E.A.: 1,25-Dihydroxyvitamin D and the Vitamin D Receptor Gene

- Polymorphism Apa1 Influence Bone Mineral Density in Primary Hyperparathyroidism. *PLoS ONE* 8 (2) (2013) 1-8.
- [44] Fraser, W.D.: Hyperparathyroidism. *Lancet* 11 (2009) 145-158.
- [45] Manger, B.; Schulze-Koops, H.: *Checkliste Rheumatologie*. Georg Thieme, Stuttgart (2012) 312.
- [46] Carlson, D.: Parathyroid Pathology - Hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 134 (2010) 1639-1644.
- [47] Roizen, J.; Levine, M.J.: Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc* 75 (2012) 425-434.
- [48] Neagoe, R.M.; Sala, D.T.; Borda, A.; Mogoanta, C.A; Mühlfay, G.: Clinicopathologic and therapeutic aspects of giant parathyroid adenomas – three case reports and short review of the literature. *Rom J Morphol Embryol* 55 (2 Suppl.) (2014) 669-674.
- [49] Sharrets, J.M.; Simonds, W.F.: Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24 (2010) 491-502.
- [50] Dietel, M.: Nebenschilddrüsen-Pathologie. In: *Praxis der Viszeralchirurgie - Endokrine Chirurgie*. Springer, Siewert, J.R.; Rothmund, M.; Schumpelick, V. (Hrsg.), Marburg (2012) 248.
- [51] Benson, L.; Ljunghall, S.; Akerstrom, G.; Öberg, K.: Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med* 82 (1987) 731.
- [52] Schilling, T.: Primärer Hyperparathyreoidismus - Epidemiologie und Klinik. In: *Praxis der Viszeralchirurgie - Endokrine Chirurgie*. Springer, Siewert, J.R.; Rothmund, M.; Schumpelick, V. (Hrsg.), Marburg (2012) 261.
- [53] Mazzaglia, P.J.; Berber, E.; Kovach, A.; Milas, M.; Esselstyn, C.; Siperstein, A.E.: The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. *Arch Surg* 143 (2008) 260-266.
- [54] Carroll, M.F.; Schade, D.S.: A Practical Approach to Hypercalcemia. *Am Fam Physician* 67 (9) (2003): 1959-1966.
- [55] Cordellat, I.M.: Hiperparathiroidism: primario o secundario? *Reumatol Clin* 8 (5) (2012) 287-291 (Published online. doi: 10.1016/j.reuma.2011.06.001).
- [56] Bandeira, F.; Cusano, N.E.; Silva, B.C.; Sara Cassibba, C.B.; Machado, V.C.; Bilezikian, J.P.: Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 58/5 (2014) 553-561.

- [57] Lawrence, E.; Mallette, M.D.; Eichhorn, E.: Effects of Lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 146 (1986) 770-776.
- [58] Albers, B.; Berthold, M.: Daten und Fakten zur Niere und zu Nierenersatzverfahren. <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/daten-und-fakten-zur-nephrologie.html> (21.02.2014, 10:01 Uhr).
- [59] Cunningham, J.; Locatelli, F.; Rodriguez, M.: Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease, progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 6 (2011) 913–921.
- [60] Park, J.H.; Kang, S.W.; Jeong, J.J.; Nam, K.H.; Chang, H.S.; Chung, W.Y.; Park, C.S.: Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: a 31-year experience in a single institution. *Endocr J* 58 (2011) 827-833.
- [61] D'Alessandro, A.M.; Melzer, J.S.; Pirsch, J.D.; Sollinger, H. W.; Kalayoglu, M.; Vernon, W.B.; Belzer, F.O.; Starling, J.R.: Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery* 106 (1989) 1049-1055.
- [62] Yasuda, T.; Niimi, H.: Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Acta Paediatr Jpn* 39 (1997) 485-490.
- [63] Thomusch, O.; Machens, A; Sekulla, C; Ukkat, J.; Lippert, H.; Gastinger, I.; Dralle, H.: Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 24 (2000) 1335-1341.
- [64] Wagner, P.K.: Konservierung und Transplantation der Nebenschilddrüsen, Rothmund, M., *Hyperparathyreoidismus*. Thieme, Stuttgart 2. A. (1991) 216.
- [65] Gasser, R.W.: Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Wien Med Wochenschr* 163 (2013) 397-402.
- [66] Arbeitskreis Jodmangel Organisationsstelle: Jodmangel und Jodversorgung in Deutschland - Aktuelles zum derzeitigen Versorgungsstand und Handlungsbedarf. http://jodmangel.de/broschuerenbestellung/pdf/Fachbroschuere_Jodmangel.pdf; 4. A., Stand Januar 2013 (21.02.2014, 15:36 Uhr)
- [67] Henry, J. F.: Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision. *Langenbecks Arch Surg* 393 (2008) 621-626.
- [68] Van Dalen, A.; Smit, C. P.; van Vroonhoven, T. J; Burger, H.; De Lange, E. E.: Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: Role of US with supplemental CT. *Radiology* 220 (2001) 631-639.

- [69] Henry, J. F.; Sebag, F.; Tamagnini, P.; Forman, C.; Silaghi, Hs.: Endoscopic parathyroid surgery: results of 365 consecutive procedures. *World J Surg* 28 (2004) 1219-1213.
- [70] Kunstman, J. W.; Udelsman, R.: Superiority of minimally-invasive parathyroidectomy. *Adv Surg* 46 (2012) 171-189.
- [71] Solorzano, C. C.; Lee, T. M.; Ramirez, M. C.; Carneiro, D. M.; Irvin, G. L.: Surgeon performed ultrasound improves localization of abnormal parathyroid glands. *Am Surg* 71 (2005) 557-562.
- [72] Ishibashi, M.; Nishida, H.; Hiromatsu, Y.; Kojima, K.; Tabuchi, E.; Hayabuchi, N.: Comparison of Technetium-99-MIBI, Technetium-99m-Tetrofosmin, Ultrasound and MRI for Localization of Abnormal Parathyroid Glands. *J Nucl Med* 39 (1998) 320-324.
- [73] Helme, S.; Lulsegg, A.; Sinha, P.: Incidental Parathyroid Disease during Thyroid Surgery: Should We Remove Them? *ISRN Surg* (2011) 962186.
- [74] Funke, M.; Kim, M.; Hasse, C.: Ergebnisse eines standardisierten Therapiekonzepts bei primärem Hyperparathyreoidismus. *Dtsch med Wschr* 122 (1997) 1475-1481.
- [75] Elaraj, D. M.; Clark, O.H.: Current status and treatment of primary hyperparathyroidism. *Perm J* 12 (2008) 32-37.
- [76] Gotthardt, M.; Lohmann, B.; Behr, T. M.; Bauhofer, A.; Franzius, C.; Schipper, M.L.; Wagner, M.; Höffken, 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) 1000-1077.
- [77] Gotthardt, M.; Wagner, H.J.; Franzius, C.; Zielke, A.; Rothmund, M.: Nebenschilddrüsen Lokalisationsdiagnostik. In: *Praxis der Viszeralchirurgie - Endokrine Chirurgie*. Springer, Siewert, J.R.; Rothmund, M.; Schumpelick, V. (Hrsg.), Marburg (2012) 268-291.
- [78] Bilezikian, J.P.; Khan, A.A.; Potts, J.T.: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *Clin Endocrinol Metab* 94 (2009) 335-339.
- [79] www.endocrinesurgery.net.au/parathyroid-history/. (21.03.2014, 22:36 Uhr)
- [80] Bandeira, F.; Griz, L.; Chaves, N.; Carvalho, N.C.; Borges, L.M.; Lazaretti-Castro, M.; Borba, V.; de Castro, C.L.; Borges, J.L.; Bilezikian, J.: Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism - a scientific statement of Bone

- Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 57 (6) 2013 406-424.
- [81] Witteveen, J.E.; Kievit, J; Stokkel, M.P.M.; Morreau, H.; Romijn, J.A.; Hamdy, N.A.T.: Limitations of Tc99m-MIBI-SPECT Imaging Scans in Persistent Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 35 (2011) 128-139.
- [82] Henry, J.F; Thakur, A.: Minimal access surgery - thyroid and parathyroid. *Indian J Surg Oncol* 1 (2) 2010 200-206.
- [83] Bellantone, R.; Raffaelli, M.; De Crea, C.; Traini. E.; Lombardi, C.P.: Minimally-invasive surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 31 (2011) 207-215.
- [84] Sarquis, M.S.; Silveira, L.G.; Pimenta, F.J.; Dias, E.P.; The, B.D.; Friedman, E.; Gomez, R.S.; Tavares, G.C.; Eng, C.; De Marco, L.: Familial hyperparathyroidism: surgical outcome after 30 years of follow-up in three families with germline HRPT2 mutations. *Surgery* 143 (2008) 630-640.
- [85] Bano, G.; Mansour, S.; Nussey, S.: The association of primary hyperparathyroidism and primary ovary failure: a de novo t(X;2) (q22p13) reciprocal translocation. *Eur J Endocrinol* 158 (2008) 261-263.
- [86] Huang, S.M.; Duh, Q.Y.; Shaver, J.; Siperstein, A.E.; Kraimps, J.L.; Clark, O.H.: Familial hyperparathyroidism without multiple endocrine neoplasia. *World J Surg* 21 (1997) 22-28.
- [87] Stephen, A.E.; Chen, K.T.; Milas, M.; Siperstein, A.: The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation. *Surgery* 136 (2004) 1143-1153.
- [88] Carchman, E.; Ogilvie, J.; Holst, J.; Yim, J; Carty, S.: Appropriate surgical treatment for lithium-associated hyperparathyroidism. *World J Surg* 32 (2008) 2195-2199.
- [89] Henry, J.F.: Minimally thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision. *Langenbecks Arch Surg* 393 (2008) 621-626.
- [90] Gagner, M.: Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 83 (1996) 875.
- [91] Sadik, K.W.; Kell, M.; Gorey, T.: Minimally invasive parathyroidectomy using surgical sonography. *Int J Med Sci* 8 (2011) 283-286.
- [92] Quiros, R.M.; Alioto, J.; Wilhelm, S.M.; Ali, A; Prinz, R.A.: An algorithm to maximize use of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 139 (2004) 506-507.

- [93] Burkey, S. H.; Snyder, W.; Nwariaku, F.; Watumull, L.; Mathews, D.: Directed parathyroidectomy: feasibility and performance in 100 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 138 (2003) 604-609.
- [94] Udelsman, R.; Donovan, P.I.; Sokoll, L.J.: One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg* 232 (2000) 331-339.
- [95] Van Dalen, A., Smit, C.P.; van Vroonhoven, T.J.; Burger, H.; de Lange, E.E.: Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT. *Radiology* 220 (2001) 631-639.
- [96] Henry, J.F.; Sebag, F.; Tamagnini, P.; Forman, C.; Silaghi, H.: Endoscopic parathyroid surgery: results of 365 consecutive procedures. *World J Surg* 28 (2004) 1219-1223.
- [97] Schneider, F.D.; Mazeh, H.; Sippel, R.; Chen, H.: Is minimally invasive Parathyroidectomy associated with higher recurrence compared to bilateral exploration? Analysis of over 1,000 cases. *J Surg* 152 (6) (2012) 1008-1015.
- [98] Kunstman J.W.; Udelsman, R.: Superiority of minimally invasive parathyroidectomy. *Adv Surg* 46 (2012) 171-189.
- [99] <http://www.martha-maria.de/krankenhaus-muenchen/kliniken-zentren/chirurgische-klinik.php> (12.01.2015, 15:57 Uhr).
- [100] Luster, M.: Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. http://mtra.nuklearmedizin.de/fortbildungen/jata10_abstracts/M_Luster_Ulm.pdf (03.03.2014, 21:37 Uhr)
- [101] Weiß, C. : Basiswissen medizinische Statistik. 5. A. Springer, Heidelberg (2010) 65.
- [102] Murray, S.; Sippel, R.; Chen, H.: The Incidence of Concomitant Hyperparathyroidism in Patients with Thyroid Disease Requiring Surgery. *J Surg Res* 178 (1) (2012) 264-267.
- [103] Chen, H.; Wang, T.S.; Yen, T.W.; Doffek, K.; Krzywda, E.; Schaefer, S.; Sippel, R. S.; Wilson, S.D.: Operative failures after parathyroidectomy for hyperparathyroidism: the influence of surgical volume. *Ann Surg* 252 (2010) 691-695.
- [104] Udelsman, R.; Lin, Z.; Donovan, P.: The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 253 (2011) 585-591.
- [105] Coffey, R.J.; Lee, T.C.; Canary, J.J.: The surgical treatment of primary hyperparathyroidism: a 20 year experience. *Ann Surg* 185 (1977) 518-523.

- [106] Chen, H.; Mack, E.; Starling, J.R.: A comprehensive evaluation of perioperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy: Which is most reliable? *Ann Surg* 242 (2005) 375-380.
- [107] Russell, C.F.; Edis, A.J.: Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. *Br J Surg* 69 (1982) 244-247.
- [108] Adkisson, C.D.; Koonce, S.L.; Heckman, M.G.; Thomas, C.S.; Harris, A. S.; Casler, J.D.: Predictors of accuracy in preoperative parathyroid adenoma localization using ultrasound and Tc-99m-Sestamibi: a 4-quadrant analysis. *Am J Otolaryngol* 34 (2013) 508-516.
- [109] Rudberg, C.; Akerström, G.; Palmér, M.; Ljunghall, S.; Adami, H.O.; Johansson, H.; Grimelius, L.; Thorén, L.; Bergström, R.: Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients. *Surgery* 99 (1986) 643-651.
- [110] Dubose, J.; Ragsdale, T.; Morvant, J.: "Bodies so tiny": the history of parathyroid surgery. *Curr Surg* 62 (1) (2005) 91-95.
- [111] Bergson, E.J.; Heller, K.S.: The clinical significance and anatomic distribution of parathyroid double adenomas. *J Am Coll Surg* (2) (2004) 185-189.
- [112] Arora, S.; Balash, P.R.; Yoo, J.; Smith, G.S.; Prinz, R.A.: Benefits of surgeon-performed ultrasound for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* (2009) 394 (5) 861-867.
- [113] Kairys J.C.; Daskalakis, C.; Weigel, R.J.: Surgeon-performed ultrasound for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 30 (2006) 1658-1663.
- [114] Siperstein, A.; Berber, E.; Barbosa, G.F.; Tsinberg, M.; Greene, A.B.; 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 (3) (2008) 420-428.
- [115] Steward, D.L.; Danielson, G.P.; Afman, C.E.; Welge, J.A.: Parathyroid adenoma localization: surgeon-performed ultrasound versus sestamibi. *Laryngoscope* 116 (2006) 1380-1384.
- [116] Del Rio, P.; Vicente, D.; Maestroni, U.; Totaro, A.; Pattacini, G.M.; Avital, I.; Stojadinovic, A.; Sianesi, M.: A Comparison of Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy and Traditional Parathyroidectomy for Parathyroid Adenoma. *J cancer* 4 (2013) 458-463.

- [117] Morris, L., Zelada, J.; Wu, B.; Hahn, T.; Yeh, M.: Parathyroid Surgery in the Elderly. *Oncologist* 15 (2010) 1273-1284.
- [118] Spelsberg, F.; Peller-Sautter, R.H.: Operative Technique in primary hyperparathyroidism. *Chirurg* 10 (1999) 1102-1112.
- [119] Langdahl, B.L.; Ralston, S.H.: Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism in Europe. *Q J Med* 105 (2012) 519-525.
- [120] www.cqa.de/download/Kurzvortrag-QM_im_Gesundheitswesen.pdf. (12.01.2015, 16:57 Uhr).
- [121] www.dgav.de/savc/zertifizierungen.html. (13.01.2015, 18:57 Uhr).
- [122] Dell'Erba, L.; Baldari, S.; Borsato, N.; Bruno, G.; Calò-Gabrieli, G.; Carletto, M.; Ciampolillo, A.; Dondi, M.; Erba, P.; Gerundini, P.; Lastoria, S.; Marinelli, P.; Santoro, M.; Scarano, B.; Zagni, P.; Bagnasco, M.; Mariani, G.: Retrospective analysis of the association of nodular goiter with primary and secondary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 145 (4) (2001) 429-434.
- [123] Sackett, D.L.; Rosenberg, W.C.; Muir Gray, J.A.; Haynes, R.B.; Richardson, W.S.: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. It's about integrating individual clinical expertise and the best external evidence. *Brit Med J* 312 (1996) 71-72.
- [124] www.pubmed.de.
- [125] Davies, D.R.; Dent, C.E.; Watson, L.: Tertiary Hyperparathyroidism. *Brit Med J* 3 (1968) 395-399.
- [126] Blind, E.: Primärer Hyperparathyreoidismus - Labordiagnostik. In: *Praxis der Viszeralchirurgie - Endokrine Chirurgie*. Springer, Siewert, J.R.; Rothmund, M.; Schumpelick, V. (Hrsg.), Marburg (2012) 264.
- [127] Huppelsberg, J.; Walter, K: *Kurzlehrbuch Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2009) 207-209.
- [128] Carneiro, D. M.; Solorzano, C.; Irvin III, G. I.: Recurrent Disease after Limited Parathyroidectomy for Sporadic Primary Hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg*. 199 (2004) 849-855.
- [129] Shen, W.; Düren, M.; Morita, E.; Higgins, C.; Duh, Q. Y.; Siperstein, A. E.: Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 131 (1996) 861-869.

- [130] Bergenfelz, A.; Lindblom, P.; Tibblin, S.; Westerdaahl, J.: Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 236 (2002) 543-551.
- [131] Melton, L. J.: The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 17 (2002) N12-7.
- [132] Yeh, M. W.; Ituarte, P. H.; Zhou, H. C.; Nishimoto, S.; Liu, I. L.; Harari, A.; Haigh, P. I.; Adams, A. L.: Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (2013) 1122-1129.
- [133] Thompson, N. W.: Localization studies in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 75 (1988) 97-98.
- [134] Gracie, D.; Hussain, S. S.: Use of minimally invasive parathyroidectomy techniques in sporadic primary hyperparathyroidism: systematic review. *J Laryngol Otol* 126 (2012) 221-227.

9. ANHANG

Fragebogen:

„Fokussierte Nebenschilddrüsen-Operation nach Lokalisationsdiagnostischem Algorithmus im Krankenhaus Martha-Maria“ (foNOLAMM).

I. Stammdaten

1.	Fortlaufende Probanden-Nr.						
2.	Fall-Nr.						
3.	Alter (Jahre)						
4.	Geschlecht	männlich					1
		weiblich					2
5.	Einschlusskriterien erfüllt	ja					1
		nein					2
6.	Voroperation am Hals	wegen Struma					1
		wegen pHPT					2
		wegen anderer Erkrankungen					3
		keine					4

II. Präoperative Diagnostik

7.	Struma	rechts					1
		links					2
		beidseits					3
		nein					4
8.	Zufalls-pHPT	ja					1
		nein					2
9.	Schilddrüsenfunktion	euthyreot					1
		hyperthyreot					2
		hypothyreot					3
10.	Externe Sonographie (S _e)	stimmt überein					1
		stimmt nicht überein					2
		kein Anhalt für NSD-Adenom					3
		keine externe Sonographie					4
11.	Interne Sonographie (S _i)	stimmt überein					1
		stimmt nicht überein					2
		kein Anhalt für NSD-Adenom					3

12.	Präoperatives SD-Volumen (ml)	< 25	1
		25-100	2
		> 100	3

13.	Szintigraphie	stimmt überein	1
		stimmt nicht überein	2
		kein Nachweis	3
		keine Szintigraphie	4

14.	MRT	stimmt überein	1
		stimmt nicht überein	2
		kein Nachweis	3
		Kein MRT	4

15.	CT	stimmt überein	1
		stimmt nicht überein	2
		kein Nachweis	3
		keine	4

16.	Offene, fokussierte PTX nach Lokalisationsdiagnostik (fOP ₁) ¹⁾	ja	1
		nein	2

¹⁾ Nachweis einer pathologischen NSD-Lokalisation. Eine Operation ist indiziert, wenn 2 Verfahren zu demselben Resultat gelangen.

17.	Offene, fokussierte PTX nach Lokalisationsdiagnostik (fOP ₂) ²⁾	ja	1
		nein	2

²⁾ Nach Massgabe des Ergebnisses der internen Ultraschalluntersuchung.

III. Operation

18.	OP-Datum (Tag Monat Jahr)									
-----	---------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

19.	OP-Dauer ³⁾ [Minuten]				
-----	----------------------------------	--	--	--	--

³⁾ Dokumentation des Anästhesieprotokolls.

20.	Operateur	Negele	1
		Fürst	2
		Jünger	3
		Gronenberg	4
		Peller	5
		Walter	6
		Hohenbleicher	7

21.	Geplantes operatives Vorgehen	MIVAP	1
		OMIP	2
		Offene, fokussierte PTX	3
		BCR	4

22.	Umsteigen von MIVAP auf BCR	ja	1
		nein	2
		keine MIVAP	3
23.	Umsteigen von offener, fokussierter PTX auf BCR	ja	1
		nein	2
24.	Intraoperativer Befund (R ^o)	Adenom/Hyperplasie „loco typico“	1
		Adenom/Hyperplasie paraösophageal	2
		Normale EK (Histologie)	3
		Normale EK (keine Histologie)	4
		EK (nicht gesucht)	5
		EK (nicht auffindbar)	6
25.	Intraoperativer Befund (R _u)	Adenom/Hyperplasie „loco typico“	1
		Adenom/Hyperplasie paraösophageal	2
		Adenom/Hyperplasie im Thymus	3
		Normale EK (Histologie)	4
		Normale EK (keine Histologie)	5
		EK (nicht gesucht)	6
		EK (nicht auffindbar)	7
26.	Intraoperativer Befund (L ^o)	Adenom/Hyperplasie „loco typico“	1
		Adenom/Hyperplasie paraösophageal	2
		Normale EK (Histologie)	3
		Normale EK (keine Histologie)	4
		EK (nicht gesucht)	5
		EK (nicht auffindbar)	6
27.	Intraoperativer Befund (L _u)	Adenom/Hyperplasie „loco typico“	1
		Adenom/Hyperplasie paraösophageal	2
		Adenom/Hyperplasie im Thymus	3
		Normale EK (Histologie)	4
		Normale EK (keine Histologie)	5
		EK (nicht gesucht)	6
		EK (nicht auffindbar)	7
28.	Intraoperativ: Adenom/Hyperplasie (mediastinal)	ja	1
		nein	2
29.	Intraoperative Beurteilung durch den Operateur	Adenom	1
		Hyperplasie	2
		Doppeladenom	3
		Andere	4
30.	Offene, fokussierte PTX (R ^o)	mit Histologie	1
		mit Autotransplantation	2
		mit Kryokonservierung	3
		nicht durchgeführt	4

31.	Offene, fokussierte PTX (R _u)	mit Histologie	1
		mit Autotransplantation	2
		mit Kryokonservierung	3
		nicht durchgeführt	4
32.	Offene, fokussierte PTX (L ^o)	mit Histologie	1
		mit Autotransplantation	2
		mit Kryokonservierung	3
		nicht durchgeführt	4
33.	Offene, fokussierte PTX (L _u)	mit Histologie	1
		mit Autotransplantation	2
		mit Kryokonservierung	3
		nicht durchgeführt	4
34.	SD-Operation	TTE	1
		HTE rechts, STE links	2
		HTE links, STE rechts	3
		sonstige	4
		keine	5
35.	SD-Gewicht (g)	rechter SD-Lappen	
		linker SD-Lappen	
		gesamt	
		SD operiert/ nicht operiert	1/0
36.	NSD-Histologie	mit supprimiertem Anteil	1
		ohne supprimierten Anteil	2
37.	Histologischer Befund (EK): Adenom	ja	1
		nein	2
38.	Histologischer Befund (SD): Karzinom	ja	1
		nein	2
39.	Histologischer Befund (SD): Thyreoiditis	ja	1
		nein	2
40.	Intraoperative Komplikation	ja	1
		nein	2

IV. Postoperativer Verlauf

41.	Postoperativer stationärer Aufenthalt (Tage)		
42.	Nachblutung	ja	1
		nein	2

43.	Wundinfektion	ja	1
		nein	2

44.	Recurrensparese am 2. postoperativen Tag	rechts	1
		links	2
		beidseits	3
		nein	4

V. Labor

45.	S-Ca ²⁺ am Aufnahmetag (mmol/l)				
-----	--	--	--	--	--

46.	iPTH am Aufnahmetag (pg/ml)				
-----	-----------------------------	--	--	--	--

47.	iPTH-„0'-Wert“ vor PTX (pg/ml)				
-----	--------------------------------	--	--	--	--

48.	iPTH-„10'-Wert“ nach PTX (pg/ml)				
-----	----------------------------------	--	--	--	--

49.	iPTH vor Entlassung (pg/ml)	< 5	1
		> 5 < 70	2
		> 70	3

50.	Δ iPTH (%) ⁴⁾			
-----	---------------------------------	--	--	--

51.	iPTH im Verlauf < 10 (pg/ml)	ja	1
		nein	2

$$^4) \Delta \text{iPTH} (\%) = 1 - \frac{\text{„10'-Wert“}}{\text{„0'-Wert“}}$$

10. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Fürst, Chefarzt der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie, danke ich für die Überlassung dieses überaus interessanten und klinisch bedeutsamen Themas, das ich unter ausgezeichneten Bedingungen im Krankenhaus Martha-Maria München bearbeiten durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. med. Thomas Negele, Facharzt für Chirurgie und Viszeralchirurgie, Leiter der Intensivstation und Qualitätsbeauftragter der Klinik, der diese Dissertation betreute und den Fortgang der Arbeit stets mit wertvollen Vorschlägen und Hilfestellungen in liebenswürdiger Weise begleitete.

Danken möchte ich auch Frau Madl, die das Archiv betreut und unbürokratisch und zuvorkommend für „Nachschub“ an Krankenakten sorgte.

11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

(Medizinische Fakultät der LMU-München; Stand: 31.01.2013)

Schnur, Christina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Lokalisation pathologischer Nebenschilddrüsenprozesse und präoperative
Lokalisationsdiagnostik bei primärem Hyperparathyreoidismus im Strumaendemiegebiet“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 29. 03. 2016

.....