

**Präoperative Lokalisationsdiagnostik des
primären Hyperparathyreoidismus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Marion Elisabeth Volgger
aus Bonn
2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Udo Schmitz
2. Gutachter: Prof. Dr. H. H. Schild
3. Gutachter: Prof. Dr. D. Klingmüller

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.08.2014

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Meiner Schwester Carina Rosa
Meiner Oma

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	8
1.	Einleitung.....	10
1.1	Überblick über den primären Hyperparathyreoidismus (pHPT).....	10
1.2	Definition.....	10
1.2.1	Anatomie und Lage der Nebenschilddrüsen.....	11
1.3	Die Funktion des Parathormons.....	13
1.4	Klinik.....	14
1.4.1	Symptome.....	15
1.4.1.1	Knochenmanifestationen.....	15
1.4.1.2	Nierenmanifestationen.....	15
1.4.1.3	Gastrointestinale Manifestationen.....	16
1.4.1.4	Allgemeinsymptome.....	16
1.4.1.5	Herz-Kreislauf-System.....	16
1.4.2	Klinische Symptome des pHPT im Überblick.....	16
1.4.2.1	Symptome des pHPT im Überblick.....	17
1.5	Diagnostik des pHPT.....	17
1.5.1	Labordiagnostik.....	17
1.5.1.1	Serumcalcium.....	17
1.5.1.1.1	Differentialdiagnosen der Hypercalcämie.....	17
1.5.1.2	Serum-Parathormon.....	18
1.5.2	Lokalisationsdiagnostik.....	18
1.5.2.1	Ultraschall.....	18
1.5.2.2	^{99m} Tc-Sestamibi-Szintigraphie.....	18
1.5.2.3	Computertomographie (CT).....	19
1.6	Indikation zur Therapie.....	19
1.6.1	Erläuterung der NIH-Kriterien.....	19
1.6.1.1	NIH-Kriterien für eine Parathyreoidektomie.....	20
1.7	Therapieoptionen.....	21
1.7.1	Operation.....	21
1.7.2	Konservativ.....	22
1.8	Zielsetzung.....	22

2.	Material und Methoden.....	23
2.1	Studienanlage und Patientenrekrutierung.....	23
2.2	Definition des Normbereichs der bestimmten Laborparameter.....	23
2.2.1	Calcium.....	23
2.2.2	Parathormon.....	23
2.2.3	Laborchemische Einschlusskriterien.....	23
2.2.4	Laborchemische Ausschlusskriterien.....	24
2.3	Eingesetzte bildgebende Verfahren.....	24
2.3.1	Sonographie.....	24
2.3.2	Szintigraphie.....	24
2.4	Chirurgisches Verfahren.....	25
2.5	Ergebnisanalyse.....	25
2.6	Statistik.....	26
3.	Auswertung.....	27
3.1	Allgemeines.....	27
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	27
3.1.1.1	Klinische Präsentation bei symptomatischem pHPT.....	30
3.1.1.2	Klinische Präsentation sympt. Pat. mit OP versus ohne OP im Vergleich.....	32
3.2	Laborparameter bei Erstvorstellung.....	33
3.2.1	Calcium.....	34
3.2.2	Parathormon.....	35
3.2.3	Kombination von Calcium und Parathormon.....	37
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien für eine OP.....	38
3.3.1	Operationskriterien (NIH-Kriterien).....	38
3.4	Patientenkollektiv im Überblick.....	38
3.4.1	Charakterisierung der symptomatischen/asymptomatischen Patienten.....	44
3.4.2	Einteilung der Patienten in beide Operationskriterienkataloge.....	44
3.5	Präoperative Ultraschalldiagnostik des gesamten Kollektivs.....	45
3.5.1	Erstlokalisation.....	45
3.5.2	Lokalisationsdiagnostik nach frustraner Operation.....	50
4.	Diskussion.....	52
5.	Zusammenfassung.....	56

6.	Abbildungsverzeichnis.....	58
7.	Tabellenverzeichnis.....	59
8.	Literaturverzeichnis.....	60
9.	Danksagung.....	65
10.	Lebenslauf.....	66

Abkürzungsverzeichnis

asympt.	asymptomatisch
BMD	Bone Mineral Density
BNE	Bilaterale Exploration
CSAR	Calcium-sensitiver Rezeptor
CT	Computertomographie
d	Day (Tag)
FE	Fokale Exploration
g	Gramm
h	hora(e) (Stunde(n))
l	Liter
MBq	Megabecquerel
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
MIBI	Methoxy-isobutyl-isonitril
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
n	Gesamtzahl der gültigen Fälle
NIH	National Institutes of Health
OP	Operation
Pat.	Patient
pg	Picogramm
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon related Peptid
Abb.	Abbildung
SD	Schilddrüse
SPECT	single photon emission computed tomography
Tab.	Tabelle
sympt.	Symptomatisch

UNE	Unilaterale Exploration
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Überblick über den primären Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist eine endokrinologische Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von 15/100 000 (Wermers et al., 2006; Jorde et al., 2000). Jährlich erkranken mehr als 2000 Menschen in Deutschland.

Der primäre Hyperparathyreoidismus kann in allen Altersstufen vorkommen, sein Altersgipfel liegt jedoch im 4. bis 6. Lebensjahrzehnt. Die Prävalenz für Frauen zwischen 50-75 Jahren, wird mit 3,6 % (Jorde et al., 2000) angegeben. Frauen sind etwa doppelt so oft betroffen wie Männer, möglicherweise weil der nach der Menopause eintretende Knochenabbau einen latenten Hyperparathyreoidismus demaskieren kann (Wermers et al., 2006).

Aufgrund der Bestimmung des Routinelaborparameters Calcium, fallen viele Patienten schon im asymptomatischen Stadium auf. In diesem Stadium fehlen die typischen Symptome und Merkmale des pHPT wie Nierensteine, Knochenfrakturen, peptische Magen- und Duodenalulcera und neuromuskuläre Beeinträchtigung (Verlangsamung der Reflexe oder depressive Verstimmung) (Silverberg et al., 2009; Bilezikian et al., 2009).

Eine Parathyreoidektomie wird empfohlen für alle symptomatischen und asymptomatischen Patienten, die die Kriterien der NIH Consensus Guidelines erfüllen (Bilezikian et al., 2009). Demnach liegt bei etwa 50-60 % der pHPT Patienten eine Operations-Indikation nach NIH vor.

1.2 Definition

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist eine Überfunktion einer oder mehrerer Epithelkörperchen (Glandulae parathyroideae, Nebenschilddrüsen) mit vermehrter Bildung von Parathormon, die zu einer Erhöhung des Serumcalciums führt. Die Parathormonsekretion erfolgt unkontrolliert und ist dem Bedarf des Körpers nicht mehr angepasst. In 80 % der Fälle liegt die Ursache hierfür in einem solitären, in 5 % der Fälle in mehreren parathyreoidalen Adenomen. Sie zeichnen sich durch eine gutartige Proliferation der endokrinen Epithelzellen aus (Rothmund et al., 1991). Eine Hyperplasie der Hauptzellen oder der wasserhellen Zellen der Epithelkörperchen ist zu 15 % und ein Parabeltheoriales Karzinom ist in weniger als 1 % für einen primären Hyperparathyreoidismus verantwortlich (Lloyd, 1968; Fialkow et al., 1977; Miedlich et al., 2003). Selten wird ein

MEN-Syndrom (multiple endokrine Neoplasie) beobachtet.

Die erhöhte Parathormonkonzentration im Serum führt nicht nur zu vermehrter Calciumfreisetzung aus dem Knochen und Calciumabsorption im Darm, sondern auch zu erhöhter Calciumrückresorption in den Nieren. Als Folge dieser Störungen resultiert das Hypercalcämie-Syndrom. Ossäre, intestinale und renale Manifestationen werden durch das erhöhte Parathormon im Serum direkt hervorgerufen. Eine Komplikation des primären Hyperparathyreoidismus kann die parathyreotoxische Krise sein. Hier kommt es in der Regel zu einem Umschlagen von Polyurie in Oligo-/Anurie mit resultierender progredienter Niereninsuffizienz, Somnolenz und Koma (Rothmund et al., 1991; Uden et al., 1992).

1.2.1 Anatomie und Lage der Nebenschilddrüsen

Vorraussetzungen für einen chirurgischen Therapieerfolg sind neben der genauen Kenntnis der Embryologie und Anatomie der Nebenschilddrüse auch eine atraumatische operative Technik.

Die Nebenschilddrüsen entstehen embryologisch in der fünften Entwicklungswoche aus der dritten und vierten Schlundtasche (Sadler und Langmann, 2003). Sie werden auch als Epithelkörperchen oder Glandulae parathyroideae bezeichnet. Es entwickeln sich jeweils zwei untere und zwei obere Nebenschilddrüsen, die eine physiologische Größe von je 5-8 mm und ein Gewicht von 20-40 g erreichen können (Rothmund et al., 1991).

Da die Position der Epithelkörperchen sehr variabel sein kann, wird zwischen einer typischen und atypischen Lage unterschieden. Als typische Lokalisation wird die Position am Hinterrand der beiden Schilddrüsenlappen zwischen der Capsula interna und externa der Schilddrüse beschrieben.

Die oberen Nebenschilddrüsen liegen kraniodorsal der Kreuzungsstelle von Arteria thyroidea inferior und Nervus laryngeus recurrens, die unteren Nebenschilddrüsen liegen ventrokaudal dieser Kreuzungsstelle. Eine von der oben genannten Position abweichende Lage, eines oder mehrerer Epithelkörperchen, wird als ectop bezeichnet. So kann z.B. neben einigen Lagevariationen die Möglichkeit bestehen, dass die unteren Epithelkörperchen durch eine Struma nach lateral kaudal bis ins Mediastinum verlagert sein können (Price, 1993). Generell werden die unteren Nebenschilddrüsen in ihrer Lage als variabler beschrieben und finden sich somit häufiger in ectoper Lage als die

oberen Epithelkörperchen.

Wie schon erwähnt ist eine weitere Voraussetzung für einen Therapieerfolg die atraumatische chirurgische Technik. Die Eröffnung der Organkapsel mit lokaler Implantation oder ein inkomplett entferntes Adenom können Ursache für eine Persistenz oder ein Rezidiv des pHPT sein. Des Weiteren besteht die Gefahr, dass die Verletzung des Nervus laryngeus recurrens, der in der Nähe der oberen Epithelkörperchen liegt, zur Heiserkeit des Patienten führt. Der Erfolg einer Halsexploration aufgrund eines pHPT korreliert mit der Erfahrung des Chirurgen (Brennan und Norton, 1985).

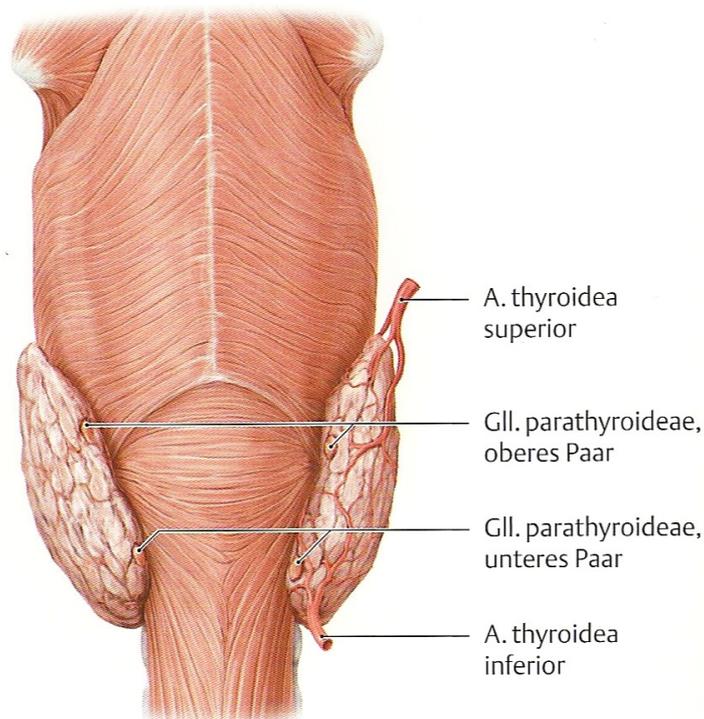


Abbildung 1: Schilddrüse und Nebenschilddrüse. Ansicht von dorsal. Lage und Anzahl (regelmäßig: 4) der Nebenschilddrüsen können stark variieren.

1.3 Die Funktion des Parathormons

Das Parathormon, auch Parathyrin genannt, ist ein Peptidhormon und wird in den Nebenschilddrüsen gebildet. Die Hauptfunktion des Parathormons ist die Regulation des Calcium–Phosphat–Haushalts im Blutplasma. Normalerweise schütten die vier Epithelkörperchen das Hormon als Antwort auf einen zu niedrigen Calciumspiegel in die Blutbahn aus. Auf folgenden drei Wegen hilft das Parathormon den reduzierten Calciumspiegel auf Normalwerte anzuheben.

Regulationsorte sind zum einen der Knochen, der als Mineralspeicher dient und zum anderen Niere und Darm, die für die Ausscheidung und den Transport des Calciums verantwortlich sind. Das Parathormon hat stimulierenden Einfluss auf die Osteoklasten. Gleichzeitig werden auch die Osteoblasten angesprochen, die im Gegenzug den Knochenaufbau fördern. Im physiologischen Regelkreis arbeiten beide Zellarten im Gleichgewicht. Das bedeutet, dass die Nebenschilddrüsen nur bedarfsgerecht das Parathormon ausschütten.

Damit das im Knochen mobilisierte Calcium dem Organismus erhalten bleibt, führt das Parathormon in der Niere zu einer vermehrten Rückresorption von Calcium. Dem Calciumverlust wird auf diesem Wege entgegen gewirkt. Um aber den Calcium-Phosphat-Haushalt ausgleichen zu können, muss gleichzeitig die Ausscheidung von Phosphat über die Niere gefördert werden. Der dadurch entstehende niedrige Phosphat Spiegel regt wiederum die Aktivierung von Vitamin D in der Niere an.

Vitamin D wird zum einen als fertiges „Prä-pro-Hormon“ mit der Nahrung zugeführt, entweder aus tierischer Herkunft als Vitamin D3 Cholecalciferol, oder aus pflanzlicher Herkunft als Vitamin D2 Ergocalciferol. Zum anderen wird es auch als Vorläufer 7-Dehydrocholesterin nach Umwandlung durch die ultraviolette Strahlung der Sonne in der Haut zu Vitamin-D3-/Vitamin-D2 Prohormon. Auf dem Blutweg nach Absorption über den Darm gelangt es in die Leber und wird dort zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) durch die 25-Hydroxylase hydroxiliert. Wieder über den Blutweg gelangt das 25-Hydroxycholecalciferol in die Niere und wird durch die 1-alpha-Hydroxylase zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) katalysiert. Im Darm steigert das 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Absorption von Calcium (Rothmund et al., 1991).

Der Kreislauf schließt sich hier, da das Vitamin D auch dafür verantwortlich ist, den Mineralspeicher „Knochen“ wieder aufzufüllen. Somit ist das Parathormon verantwortlich

dafür, Ausfällungen von Calciumphosphat vorzubeugen, die Arthritis, Juckreiz (Pruritus) oder Urolithiasis verursachen. Allerdings sollte erwähnt werden, dass Laborparameter wie ein erniedrigtes Serumphosphat und eine erhöhte alkalische Phosphatase im Serum eine mindere diagnostische Bedeutung besitzen.

Als wichtige Differentialdiagnose sei hier die familiäre benigne hypocalciurische Hypercalcämie erwähnt. Es handelt sich hierbei um eine seltene autosomal dominant vererbte Störung des Calcium-Haushalts, die durch eine inaktivierende Mutation des calciumsensitiven Rezeptors (CASR-Mutation) in der Nebenschilddrüse und der Nieren hervorgerufen wird. Charakteristisch ist eine relative Hypocalciurie bei milder Hypercalcämie. Bei etwa 15-20 % der Betroffenen werden erhöhte Parathormon-Konzentrationen gefunden, was die Unterscheidung zum primären Hyperparathyreoidismus mitunter schwierig machen kann. Patienten mit familiärer benigner hypocalciurischer Hypercalcämie haben im Gegensatz zu Patienten mit primären Hyperparathyreoidismus keine Symptome. Die Erkrankung ist harmlos und muss nicht behandelt werden, ihre Bedeutung liegt in der Abgrenzung zu behandlungsbedürftigen Formen der Hypercalcämie, wie zum Beispiel des primären Hyperparathyreoidismus (Fuleihan, 2002).

Anmerkung:

In seltenen Fällen kann ein primärer Hyperparathyreoidismus normocalcämisch verlaufen. Diese Konstellation kommt zustande, wenn gleichzeitig ein Vitamin D- Mangel oder eine Hypoproteinämie vorliegt, mit zusätzlich hochnormalen Calcium-Werten.

1.4 Klinik

Die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus erfolgt immer häufiger in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung. Bei den meisten Patienten ist ein im Routinelabor erhöhtes Calcium oder eine Serumcalciumbestimmung als Screeningtest wegweisend. Häufig liegt auch eine geringe Erhöhung des Parathormons vor. Oft sind damit verbundene klinische Symptome oder allgemeines Unwohlsein nur sehr schwach ausgeprägt oder fehlen ganz. In diesen Fällen geben die Patienten bei Diagnosestellung keine Beschwerden an, sodass sie als asymptomatisch bezeichnet werden.

Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass eine Hypercalcämie in Verbindung mit einer nicht dem Bedarf angepassten Ausschüttung von Parathormon zu Störungen im Organismus führen kann.

1.4.1 Symptome

1.4.1.1 Knochenmanifestationen

Am Skelett kommt es häufig zu Umbauprozessen und durch die erhöhte Osteoklastenaktivität zu einer zunehmenden diffusen Entkalkung. Knochenfrakturen sind gelegentlich die Folge. Des Weiteren führt dies zu uncharakteristischen Rücken- oder Gliederschmerzen. In seltenen Fällen kann es zu pathologischen Frakturen kommen, als Folge einer Abnahme der Knochenmasse.

Zusätzlich können sich im Spätstadium der Skelettmanifestation osteoklastärzystische Pseudotumore (sogenannte „braune“ Tumore) finden. Die Maximalvariante ist die selten gewordene Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica von Recklinghausen.

1.4.1.2 Nierenmanifestationen

Die häufigste Organmanifestation, woran die Hälfte der symptomatischen Patienten leiden, ist das Nierensteinleiden (Nephrolithiasis) oder seltener an der prognostisch ungünstigeren Nephrocalcinose (Calcium-Ablagerungen in der Niere). Das Parathormon bewirkt in der Niere eine erhöhte Phosphatausscheidung und Calciumreabsorption aus dem Primärharn. Bei den Nierensteinen handelt es sich meist um Calciumoxalat- oder Calciumphosphatsteine, die sich durch die erhöhte Rückresorption des Calciums bilden. Auf die Calciurie sind die Symptome der Nephrolithiasis und Nephrocalcinose zurückzuführen.

Die typische Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit durch den erhöhten Calciumspiegel führt zur Polyurie (vermehrter Harndrang) und Polydipsie (gesteigertes Durstgefühl). Eine Polyurie hat zur Folge, dass neben Calcium auch Kalium ausgeschieden wird. Es muss daher beachtet werden, dass dabei gleichzeitig eine Gefährdung der Herzfunktion besteht.

Bei sehr hohen Calciumspiegeln können lebensbedrohliche Krisen auftreten. Dem Patienten droht eine hypercalcämische Krise, mit renalen und zentralnervösen Leitsymptomen. Das ZNS trübt über Somnolenz, bis hin zum Koma, ein. Renal kommt es zu einer Oligurie und Anurie mit resultierender progredienter Niereninsuffizienz (Pfeilschifter, 2003).

Wegen des häufigen Auftretens von Nierensteinen, Knochenschmerzen und Symptomen am Magen-Darm-Trakt (Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren) wurde früher oft der Begriff der „Stein-, Bein- und Magen-Wein“ verwendet.

1.4.1.3 Gastrointestinale Manifestationen

Zu den Beschwerden des Magen-Darm-Traktes zählen insbesondere Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation mit damit verbundener Gewichtsabnahme. Gelegentlich sind auch peptische Ulcera des Magens oder des Duodenum vorhanden. Ihre Bildung wird durch den erhöhten Säuregehalt im Magen gesteigert. Diese Steigerung kann man auf die erhöhte, durch die Hypercalcämie angeregte, Gastrinbildung zurückführen. In seltenen Fällen ist es möglich, dass der primäre Hyperparathyreoidismus mit einer akuten Pancreatitis, durch die gesteigerte Enzymsekretion, jedoch eher bei hypercalcämischen pHPT-Patienten, als bei normocalcämischen pHPT-Patienten, assoziiert ist.

1.4.1.4 Allgemeinsymptome

Psychiatrische und neuromuskuläre Erscheinungsbilder stehen hier im Vordergrund. Bei genauerer Befragung von vermeintlich asymptomatischen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus werden von der Mehrzahl dennoch Beschwerden angegeben (Jorde et al., 2000; Silverberg et al., 2009). Vorwiegend sind rasche Ermüdbarkeit, Abgeschlagenheit und Kopfschmerz sowie Verlangsamung der Reflexe. Die Hypercalcämie verursacht jedoch auch, in Abhängigkeit von ihrem Schweregrad, ein endokrines Psychosyndrom. Hierzu zählen demnach Antriebsarmut und Depressionen.

1.4.1.5 Herz-Kreislauf-System

Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie Tachycardien und Herzrhythmusstörungen sind ebenfalls Folge der Hypercalcämie. Durch die positive inotrope Wirkung des Calciums besteht bei Hypercalcämie eine Digitalisüberempfindlichkeit und somit eine Kontraindikation für dieses Medikament (Rothmund, 1991).

1.4.2 Klinische Symptome des pHPT im Überblick

Der primäre Hyperparathyreoidismus kann klinisch symptomatisch oder auch asymptomatisch verlaufen. Typische Symptome werden vor allem durch die mit der Nebenschilddrüsenüberfunktion verbundenen Hypercalcämie verursacht. Diese Symptome sind meist reversibel. Nach Normalisierung des Calciumspiegels durch eine erfolgreiche Operation kann eine vollständige Normalisierung erwartet werden. Die entsprechenden Symptome siehe auch 1.4.1.

1.4.2.1 Symptome des pHPT im Überblick

- Nierenkoliken aufgrund Nephrolithiasis
- Knochenschmerzen
- Knochenfrakturen
- Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz)
- Depression
- Magenulcus
- Pancreatitis

Als „sicher“ asymptomatisch gelten Patienten, die keine der oben genannten Beschwerden aufweisen.

1.5 Diagnostik des pHPT

1.5.1 Labordiagnostik

1.5.1.1 Serumcalcium

Erhöhte Calciumwerte im Serum werden heute oft in routinemäßig durchgeführten Messungen, als Zufallsbefund, vorgefunden. Er bedarf stets einer direkten differentialdiagnostischen Abklärung, da die jeweilige Behandlung sehr unterschiedlich ist. In vielen Fällen kann dies schon ein erster Hinweis für einen primären Hyperparathyreoidismus sein.

1.5.1.1.1 Differentialdiagnosen der Hypercalcämie

- Tumorhypercalcämie durch maligne Tumore und dadurch bedingte Knochenmetastasen (Mammacarcinom, Bronchialcarcinom, multiples Myelom)
- endokrinologische Ursache: Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison), MEN-Syndrom
- iatrogene Ursache: Thiazid-Diuretika, Tamoxifen, Theophyllin-Intoxikation, Vitamin-D-Intoxikation
- Immobilisation von Patienten
- Sarkoidose durch Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ in Makrophagen
- Akromegalie
- Phäochromocytom

1.5.1.2 Serum-Parathormon

Bei Vorliegen einer Hypercalcämie, erfolgt die Bestimmung des Parathormons.

Erhöhte Parathormon-Konzentrationen findet man beim primären, sekundären und tertiären Hyperparathyreoidismus. Auch im Rahmen maligner Erkrankungen kann es paraneoplastisch zur Sekretion des Parathormon related Peptids (PTHrP) kommen.

Bei Hypercalcämien anderer Genese ist die Parathormon-Konzentrationen hingegen supprimiert.

1.5.2 Lokalisationsdiagnostik

1.5.2.1 Ultraschall

Es stehen verschiedene Möglichkeiten zur Lokalisation eines Nebenschilddrüsenadenoms oder einer Mehrdrüsenerkrankung bzw. Nebenschilddrüsenhyperplasie zur Verfügung. Im Vordergrund steht die Sonographie der Halsregion, die ein fest etabliertes präoperatives Verfahren zum Auffinden von etwaigen Veränderungen der Nebenschilddrüse darstellt. Selbst bei unklarer Laborkonstellation kann sie, aufgrund ihrer einfachen und beliebigen Wiederholbarkeit, sowie der fehlenden Strahlenbelastung, eingesetzt werden. Die genaue Kenntnis der Anatomie und der Lage einschließlich ectoper Nebenschilddrüsen ist bei dieser Untersuchung zwingend erforderlich. Es bleibt jedoch zu bedenken, dass die Genauigkeit des Ergebnisses zum einen von der Qualität des Gerätes und zum anderen von der Qualifikation und Erfahrung des Untersuchers abhängt. Allerdings können sowohl ectop liegende vergrößerte Nebenschilddrüsen, als auch mediastinale Epithelkörperchen oft nicht erfasst werden.

1.5.2.2 ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie

Eine weitere Methode ist die Durchführung einer ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie. Nach einer Injektion von 500 bis 700 MBq ^{99m}Tc-Sestamibi in die Cubitalvene, folgen planare Aufnahmen des Halses nach 5, 15 und 120 Minuten. Da in der frühen Phase eine Anreicherung des MIBI sowohl in der Schilddrüse, den Schilddrüsenknoten, als auch in den Epithelkörperchenadenomen stattfindet, sind die Aufnahmen zu diesen drei unterschiedlichen Zeitpunkten notwendig. Nach etwa 120 Minuten ist das Radionuklid aus allen drei Bereichen verschieden stark ausgewaschen. Ein Epithelkörperchenadenom wird im Vergleich der Aufnahmen dadurch erkannt, dass dort auch nach Auswaschen eine

höhere Konzentration des ^{99m}Tc -Sestamibi erhalten bleibt.

Dieses Verfahren wird jedoch nicht bei jedem Patienten durchgeführt. Anwendung findet er meist bei Patienten mit persistierenden primären Hyperparathyreoidismus, das heißt nach frustraner erster Operation oder um bei Erstdiagnose die Erkenntnis des Ultraschalls zu untermauern.

1.5.2.3 Computertomographie (CT)

Wird bei diesen beiden Diagnostikmöglichkeiten keine entsprechende Veränderung gefunden, bleibt noch die Computertomographie. Sie ist ein nicht invasives Röntgenverfahren, welches sich besonders zum Nachweis von ectopen und media-stinalen Nebenschilddrüsenadenomen eignet. Dies geschieht durch Bolusgabe eines Kontrastmittels. In unterschiedlichem Maße reichern die Epithelkörperchenadenome das Kontrastmittel an und zugleich werden Gefäßstrukturen besser abgegrenzt.

Neben diesen Verfahren steht ohne Einschränkung immer noch die intraoperative Darstellung aller vier Epithelkörperchen durch einen erfahrenen Chirurgen.

1.6 Indikation zur Therapie

1.6.1 Erläuterung der NIH-Kriterien

In der Consensus Conference des NIH von 2001 wurden Kriterien erarbeitet, die eine Operationsindikation, bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten, darstellen.

Die Indikation zur chirurgischen Intervention ist beim primären Hyperparathyreoidismus gegeben, wenn Organmanifestationen (renal, intestinal, ossär) oder relevante Symptome des Hypercalcämiesyndroms vorliegen. Beim sicher asymptomatischem primären Hyperparathyreoidismus ist eine abwartende Strategie möglich, sofern sich der Patient den erforderlichen Langzeitkontrollen unterzieht. Zeigt sich dabei eine Progression, ist von der abwartenden Strategie zur operativen Intervention umzuschalten (Ziegler, 1999).

1.6.1.1 NIH-Kriterien für eine Parathyreoidektomie

- Serumcalciumerhöhung (0,25 mmol/l über die Norm)
- Hypercalcämische Krise
- Kreatinin-Clearance-Reduktion von 30 % (altersabhängig)
- Calciumerhöhung des 24-h Urins > 400 mg/d
- Alter < 50 Jahre
- Nephrolithiasis
- Osteitis fibrosa cystica
- BMD Reduktion von > 2 SD verglichen mit der Norm (T-Wert < -2,5)
- Neuromuskuläre Symptome: Muskelatrophie, Hyperreflexie, Gangunsicherheit

1.7 Therapieoptionen

1.7.1 Operation

Die Operation, die Entfernung des hyperaktiven Nebenschilddrüsengewebes, ist das Verfahren der Wahl zur Therapie des pHPT, da sie als einzige Methode Anspruch auf dauerhafte Heilung verspricht (Chigot et al., 1995; Pasieka et al., 1998).

Fraglich ist die Indikation zur Operation bei Patienten mit asymptomatischem primären Hyperparathyreoidismus. Eine sorgfältige Überwachung sicher asymptomatischer Fälle wäre hier angezeigt. Treten im Verlauf Beschwerden auf, eine Erhöhung des Serum-Calciums von $>0,25$ mmol/l über die Normobergrenze oder eine Abnahme der Knochendichte (T-Score $< -2,5$), ist dem Patienten eine Operation anzuraten.

Die beiderseitige operative Halsexploration mit Resektion der hyperplastischen Nebenschilddrüsen oder der parathyreoidalen Adenome birgt einige Gefahren. Es kann zu postoperativen Komplikationen, wie zum Beispiel Stimmbandpareesen, Nachblutungen oder einen Hypoparathyreoidismus kommen. Aus diesem Grund ist es von Bedeutung, dass eine solche Operation, die sehr langwierig sein kann, von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt wird. Die Erfolgsraten erfahrener Nebenschilddrüsen-Operateure mit traditionellen Operationsverfahren liegt zwischen 90 % und 98 %. Der Erfolg ist niedriger und die Komplikationen höher bei unerfahrenen Chirurgen (Carter und Howanitz, 2003; Miedlich et al., 2002). Studien zur Ursachenerforschung erfolgloser Erstoperationen belegen, dass die Persistenz der Hypercalcämie nicht durch extrem ectope Lagen von Nebenschilddrüsenadenome bedingt ist, sondern durch mangelndes Wissen des Operateurs bezüglich der anatomischen Lage, sowie abweichende Normvarianten der Nebenschilddrüsenadenome. Andere Gründe sind Zweitadenome, die unentdeckt bleiben und das Vorhandensein einer Mehrdrüsenerkrankung (Carter und Howanitz, 2003; Rothmund et al., 1999). Adenomatös vergrößerte Epithelkörperchen werden isoliert entfernt. Bei Hyperplasie aller vier Nebenschilddrüsen wird eine totale Parathyreoidektomie durchgeführt. Um eine dadurch drohende parathyreoprive Hypocalcämie zu umgehen, werden bei dieser Operation gleichzeitig Epithelkörperchenreste in den Musculus brachioradialis des Unterarmes oder den Musculus sternocleidomastoideus des Halses transplantiert. Sollte es danach erneut zu einer Hyperplasie dieser Epithelkörperchen kommen, kann an diesen Stellen ohne Schwierigkeiten nachoperiert werden.

1.7.2 Konservativ

Die konservative Therapie gilt für Patienten mit sicher asymptomatischem, primären Hyperparathyreoidismus ohne jegliche Beschwerden und für solche, die symptomatisch sind, jedoch eine Operation strikt ablehnen. Diesen Patienten wird angeraten ihre Diurese zu steigern, indem sie auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten. Um die Osteoklastentätigkeit zu blocken und so einen weiteren Knochenabbau zu inhibieren, stehen heutzutage Bisphosphonate an erster Stelle. Thiaziddiuretika, die die Calciumausscheidung vermindern, sind kontraindiziert. Das gleiche gilt für Digitalispräparate, da diese über eine Erhöhung der Calcium-Konzentration die Kontraktionskraft der Herzmuskelzellen steigern und dadurch toxisch wirken können.

1.8 Zielsetzung

In dieser retrospektiven Studie werden die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren durch Sonographie der Schilddrüse und der ^{99m}Tc -Szintigraphie von 143 Patienten mit pHPT, welche sich in der Endokrinologischen Ambulanz der Universitäts-Poliklinik zu Bonn zwischen den Jahren 1996 und 2008 vorstellten, ausgewertet.

Ziel dieser Untersuchung war herauszufinden, ob eine adäquate präoperative Lokalisationsdiagnostik durch Ultraschall und ^{99m}Tc -Szintigraphie eine Freilegung aller vier Epithelkörperchen verhindern und somit eine minimal invasive Operation mit nur einseitiger Eröffnung der Organkapsel unterstützen kann.

2. Material und Methoden

2.1 Studienanlage und Patientenrekrutierung

In dieser Studie wurden retrospektiv die Krankenunterlagen von 143 Patienten eingeschlossen, die sich mit einem bestehenden primären Hyperparathyreoidismus zwischen dem 01.01.1996 und dem 31.12.2008 in der Endokrinologischen Ambulanz der Universitäts-Poliklinik Bonn vorstellten. Bei allen 143 Patienten wurde der primäre Hyperparathyreoidismus in der Endokrinologischen Ambulanz diagnostiziert.

2.2 Definition des Normbereichs der bestimmten Laborparameter

2.2.1 Calcium

Der Normwertbereich des hiesigen Labors für Calcium betrug 2,20–2,52 mmol/l. Als pathologisch galten alle Werte ab 2,53 mmol/l, oder erhöhte Calciumwerte über 2,60 mmol/l in zwei aufeinanderfolgenden Abnahmen innerhalb mehrerer Wochen.

2.2.2 Parathormon

Der Normwertbereich des hiesigen Labors für Parathormon betrug 12–72 pg/ml. Patienten mit einem Parathormonwert über 72 pg/ml wurden in dieser Studie als pathologisch betrachtet.

Die Laborparameter Calcium und Parathormon wurden beide im hiesigen Labor der Universitäts-Poliklinik Bonn bestimmt. Die Calciummesswerte wurden von dem Multichannel Analyzer (Dade Behring) erhoben. Das Parathormon wurde durch ein intact PTH IRM assay (DPC Biermann) gemessen.

2.2.3 Laborchemische Einschlusskriterien

Ein primärer Hyperparathyreoidismus wurde diagnostiziert, wenn der Serumcalciumwert in zwei unterschiedlichen Situationen einen Wert im hohen (> 2,52 mmol/l) oder oberhalb des Normbereichs (> 2,62 mmol/l) aufwies, und das Parathormon sich im hohen Normbereich oder darüber befand (normale Referenzwerte 12-72 pg/ml). Ein Serumcalciumwert über 2,6 mmol/l musste zunächst in einer zweiten Blutabnahme mit zeitlichem Abstand bestätigt werden.

2.2.4 Laborchemische Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen Calcium und Parathormon gleichzeitig im Normbereich lagen, wurden nicht in die Studie aufgenommen, da die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus nicht als gesichert angesehen werden konnte.

2.3 Eingesetzte bildgebende Verfahren

2.3.1 Sonographie

Nach Bestimmung der Laborparameter erfolgte die Sonographie der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen durch den Untersucher (Udo Schmitz), anhand eines Ultraschallgerätes der Firma Siemens Sonoline Versa Pro, ausgestattet mit einem 7,5 MHz Schallkopf. Die Sonographie wurde in Rückenlage des Patienten mit überstreckter Halswirbelsäule durchgeführt. Es wurde eine Region, die von submandibulär bis suprasternal reichte, untersucht. Die Nebenschilddrüsen zeichnen sich typischerweise durch ihre rundliche, echoarme, in der Dopplersonographie hypervaskularisierte Formation aus.

2.3.2 Szintigraphie

Die Nebenschilddrüsenszintigraphie erfolgte nach einer Injektion von 740 MBq ^{99m}Tc -Sestamibi (Cardiolite®) zum Ausschluss bzw. zur Dokumentation einer Schilddrüsenerkrankung. Es folgte eine Sestamibi-Szintigraphie zur Lokalisationsdiagnostik. Nach Injektion von 740 MBq ^{99m}Tc -Sestamibi (Cardiolite®) wurden 15 und 120 Minuten nach Injektion, durch ein hochauflösendes hole collimator, planare Aufnahmen des Halses angefertigt. Anschliessend erfolgte die Akquisition der Bilder durch das bildgebende Verfahren mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT= single photon emission computed tomography). Diese wurden zwei Stunden p.i. durch eine 256 x 256 pixel matrix erworben.

Die Benutzung der SPECT wurde in erster Linie zur Lokalisation und Bestimmung der Tiefe der vergrößerten Nebenschilddrüsen durchgeführt.

Die Lokalisierung der Seite und des Quadranten der Nebenschilddrüsenadenome durch Sestamibi-Szintigraphie, erfolgte durch Interpretation der planaren Bilder.

2.4 Chirurgisches Verfahren

Bei der Mehrheit der Patienten (n=53) wurde ein traditioneller bilateraler Eingriff am Hals vorgenommen. Bei vier Patienten wurde durch einen erfahrenen Chirurgen, zur Entfernung eines großen Nebenschilddrüsenadenoms, die unilaterale Exploration des Halses durchgeführt. Das chirurgische Verfahren blieb bei weiteren vier Patienten ungewiss, da diese in anderen Institutionen einer Nebenschilddrüsenoperation zugeführt wurden.

2.5 Ergebnisanalyse

Basierend auf der Übereinstimmung mit dem Operationsbefund wurden die Ergebnisse der präoperativen Bildgebung der Nebenschilddrüse als korrekt, nicht korrekt oder negativ eingestuft.

Dies wurde wie folgt definiert:

- Bei korrekter Bildgebung eines einzelnen Adenoms musste die Studie nur eine einzige vergrößerte Nebenschilddrüse bestimmen. Bei korrekter Feststellung von zwei Adenomen oder einer Mehrdrüsenerkrankung musste die Bildgebungsstudie zwei oder mehr vergrößerte Nebenschilddrüsen vor dem chirurgischen Eingriff erkennen.
- Die Bestimmung von nur einer vergrößerten Nebenschilddrüse bei zwei Adenomen oder einer Mehrdrüsenerkrankung wurde als nicht korrekt klassifiziert.
- Negative Bildgebung bedeutet, kein Nachweis in der Bildgebung trotz positiven Operationsbefund.

Concordanz/Discordanz der bildgebenden Verfahren wurde wie folgt definiert:

- Als concordante Lateralisation zwischen beiden Bildgebungsverfahren wurde festgelegt, dass beide Verfahren die gleiche abnormale Drüse auf der gleichen Seite zeigten.
- Als concordante Lokalisation wurde festgelegt, dass beide Bildgebungsverfahren die gleiche abnormale Drüse im gleichen Quadranten (oben, unten) auf der korrekten Seite zeigten.
- Als discordant wurde festgelegt, dass die Bildgebungsverfahren ein Adenom an gegenüberliegenden Seiten des Halses anzeigten. Wenn die eine Bildgebungsstudie negativ war und die andere ein Nebenschilddrüsenadenom anzeigte, konnte keine Concordanz/Discordanz festgelegt werden.

2.6 Statistik

Die Auswertung und Analyse der Daten erfolgte mittels SPSS 14.0, sowie EXCEL für Windows.

Die statistischen Untersuchungen bezüglich einer Korrelation zwischen den Faktoren Geschlecht, Calciumkonzentration im Serum, Parathormonkonzentration im Serum, Symptomkomplex (Asymptomatisch, Nephrolithiasis, Depression, Knochenschmerzen, Knochenfrakturen, Magengeschwür, Allgemeinsymptome) und Therapie (OP vs ohne OP) erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgesetzt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Säulendiagrammen, Streudiagramm und Kreisdiagramm.

3. Auswertung

3.1 Allgemeines

Im ersten Abschnitt werden die Ergebnisse von 143 Patienten vorgestellt, bei denen die erstmalige Lokalisierung von Nebenschilddrüsenadenomen in der Endokrinologischen Ambulanz der Universitäts-Poliklinik erfolgte.

Im zweiten Abschnitt werden die Ergebnisse von 9 Patienten des Gesamtkollektivs mit fortdauernder pHPT aufgeführt, die reevaluiert wurden.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 143 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 1996 bis 2008 in der Endokrinologischen Ambulanz der Universitäts-Poliklinik Bonn mit einem primären Hyperparathyreoidismus vorstellig wurden. Bei diesen 143 Patienten handelte es sich in 23,1 % (n=33/143) um Männer und in 76,9 % (n=110/143) um Frauen. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose lag bei 58 Jahren. Der jüngste Patient war 22 Jahre und der älteste Patient 83 Jahre alt.

Im Kollektiv der 143 Patienten war die Altersverteilung bei 2,8 % (n=4/143) der Patienten zwischen 20 und 29 Jahren, weitere 7,7 % (n=11/143) waren zwischen 30 und 39 Jahren alt. 14,7 % (n=21/143) der Untersuchten befanden sich in den Jahren zwischen 40 und 49 und weitere 22,4 % (n=32/143) der Patienten waren zwischen 50 und 59 Jahren alt. Zwischen 60 und 69 Jahren waren 30,8 % (n=44/143) der Patienten und 17,5 % (n=25/143) der Patienten zwischen 70 und 79 Jahren alt. Älter als 80 Jahre waren bei Diagnosestellung nur 4,2 % (n=6/143) der Patienten.

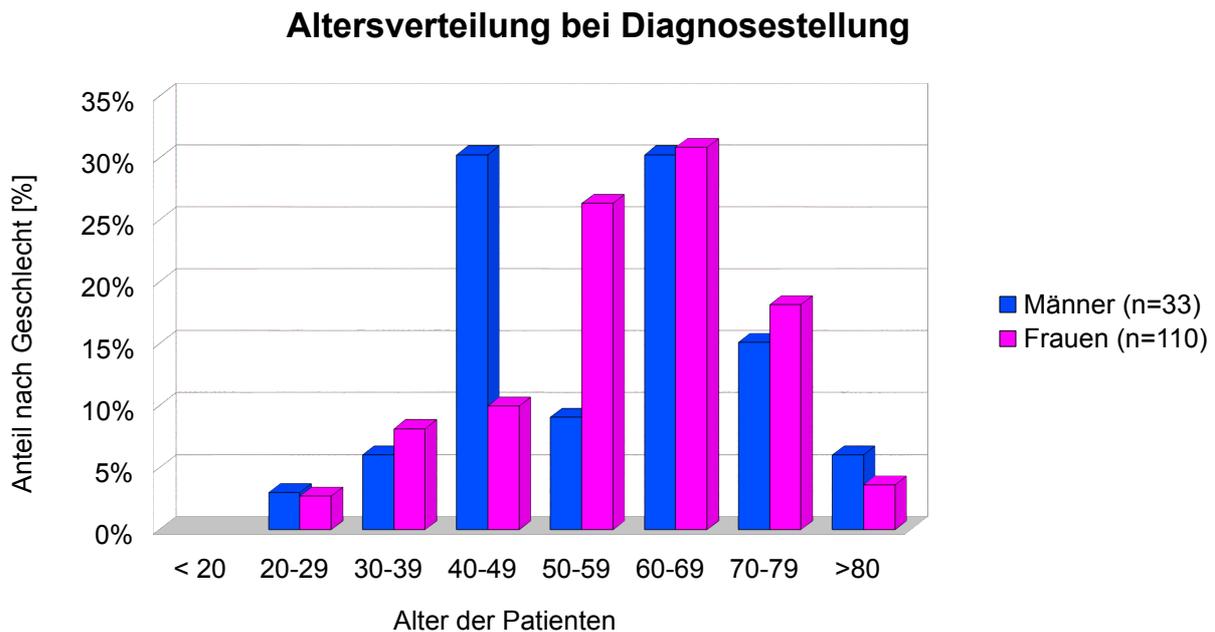


Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Altersverteilung bei Diagnosestellung

Betrachtet man das Patientenkollektiv nun geschlechtsspezifisch, so ist zu erkennen, dass die Diagnosestellung innerhalb der Gruppe der Frauen bei 23,8 % ($n=34/110$) der Patientinnen hauptsächlich im siebten Lebensjahrzehnt erfolgte. Bei den männlichen Patienten sind zwei Altersgipfel festzustellen. Der erste liegt im fünften mit 30,3 % ($n=10/33$) und der zweite im siebten Lebensjahrzehnt mit 30,3 % ($n=10/33$) Patienten.

Vergleicht man alle 143 Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins klinischer Beschwerden, so ergeben sich folgende Resultate (Abb. 3).

Bei 49% ($n=70/143$) der Patienten traten ein oder mehrere der unter 1.4.2.1 aufgeführten Symptome auf, die für einen symptomatischen Verlauf sprachen. Die restlichen 51 % ($n=73/143$) der Untersuchten wurden aufgrund fehlender Beschwerden als asymptomatisch klassifiziert.

Von den 70 symptomatischen Patienten waren 72,9 % ($n=51/70$) Frauen und 27,1 % ($n=19/70$) Männer. Unter den 73 asymptomatischen Patienten befanden sich 80,8 % Frauen ($n=59/73$) und 19,2 % männliche Untersuchte ($n=14/73$).

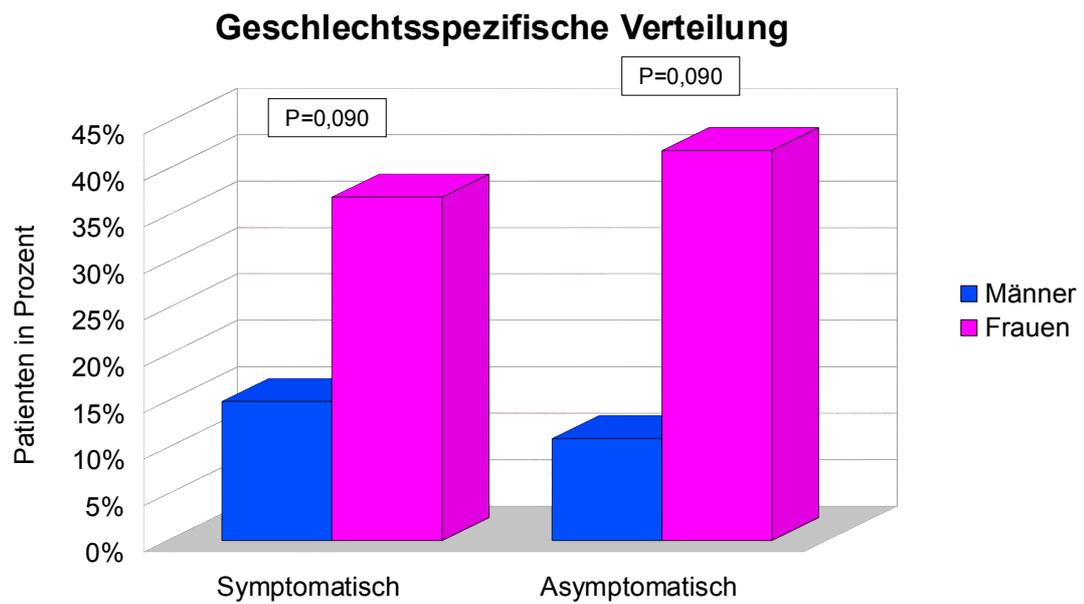


Abbildung 3: Geschlechtsspezifische Verteilung symptomatischer und asymptomatischer Patienten des Gesamtkollektivs (n=143)

Hinsichtlich des Vergleichs von symptomatischem und asymptomatischem pHPT mit dem jeweiligen Geschlecht, ergab sich im Chi-Quadrat-Test ($p=0,258$) keine statistische Signifikanz.

3.1.1.1 Klinische Präsentation bei symptomatischem pHPT

Bei der Mehrzahl der Patienten trat eine Kombination von verschiedenen Beschwerden gleichzeitig auf. In der Tabelle 1 wird zusätzlich die Verteilung der Symptome bei primären Hyperparathyreoidismus zwischen Frauen und Männer angegeben.

Symptome	Männer n=19	Frauen n=51	Gesamt n=70	p-Wert
Folgend Pat. mit nur einem Symptom				
Allgemeinsymptome	10,5 % (n=2/19)	13,7 % (n=7/51)	12,9 % (n=9/70)	0,722
Nephrolithiasis	52,6 % (n=10/19)	11,8 % (n=6/51)	22,9 % (16/70)	<0,001
Depression	5,3 % (n=1/19)	3,9 % (n=2/51)	4,9 % (n=3/70)	0,805
Knochenschmerzen	5,3 % (n=1/19)	19,6 % (n=10/51)	15,7 % (n=11/70)	0,126
Knochenfraktur	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Magenulcus	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Folgend Pat. mit mehr als einem Symptom				
Allgemeinsymptome + Ksch.	0	3,9 % (n=2/51)	2,9 % (n=2/70)	0,381
Allg.+ Depression	5,3 % (n=1/19)	0	1,4 % (n=1/70)	0,099
Allg.+ Nephrolith.	0	5,9 % (n=3/51)	4,9 % (n=3/70)	0,280
Nephrolith. + Knochenschmerzen	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Nephrolith. + Depression	0	3,9 % (n=2/51)	2,9 % (n=2/70)	0,381
Nephrolith. + Fraktur	0	3,9 % (n=2/51)	2,9 % (n=2/70)	0,381
Depression + Magenulcus	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Depression + Fraktur	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Depression + Ksch.	0	3,9 % (n=2/51)	2,9 % (n=2/70)	0,381
Knochenschmerzen + Pancreatitis	5,3 % (n=1/19)	0	1,4 % (n=1/70)	0,099
Ksch. + Allg. + Pancreatitis	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Ksch. + Nephrolith. + Pancreatitis	5,3 % (n=1/19)	0	1,4 % (n=1/70)	0,099
Ksch. + Nephrolith. + Depr.	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Ksch. + Fraktur + Allg.	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Ksch. + Nephrolith. + Allg.	5,3 % (n=1/19)	2 % (n=1/51)	2,9 % (n=2/70)	0,461
Ksch. + Depr. + Allg.	5,3 % (n=1/19)	3,9 % (n=2/51)	4,3 % (n=3/70)	0,805
Allg. + Nephrolith. + Depr.	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Allg. + Fraktur + Depr.	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Allg. + Nephrolith. + Magulc.	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Allg. + Nephrolith. + Magulc. + Depr. + Ksch.	0	2 % (n=1/51)	1,4 % (n=1/70)	0,539
Gesamt	19	51	70	

Tabelle 1: Geschlechtsspezifische Symptomverteilung

Legende zu Tabelle 1:

Magulc. = Magenulcus

Ksch. = Knochenschmerzen

Depr. = Depression

Allg. = Allgemeinsymptome

Nephrolith. = Nephrolithiasis

Der p-Wert bezieht sich auf den Chi-Quadrat-Test für den Vergleich zwischen Männer und Frauen.

Hinsichtlich des Vergleichs der verschiedenen Symptome, ergab sich lediglich für das solitäre Auftreten von Nierensteinen bei Männern gegenüber Frauen eine statistische Signifikanz im Chi-Quadrat-Test (p -Wert = $< 0,001$).

Die Ergebnisse der Symptomverteilung lassen sich auf verschiedene Weise betrachten. Als erstes wurden alle 70 symptomatischen Patienten hinsichtlich ihrer Symptomatik geschlechtsspezifisch ausgewertet. Von insgesamt 51 Frauen klagten 37,3 % ($n=19/51$) über Nierensteine, 41,2 % ($n=21/51$) über Knochenschmerzen und bei 11,8 % ($n=6/51$) kam es zu einer Knochenfraktur. 39,2 % ($n=20/51$) der Patientinnen litten unter Allgemeinsymptome, 25,5 % ($n=13/51$) hatten eine Depression, 7,8 % ($n=4/51$) ein Magengeschwür und 1,7 % ($n=1/51$) der Patientinnen gaben eine Pancreatitis an. Von den 19 männlichen Patienten klagten 63,2 % ($n=12/19$) über Nierensteine und jeweils 26,3 % ($n=5/19$) über Knochenschmerzen und Allgemeinsymptome. 15,9 % ($n=3/19$) der Patienten litten unter Depressionen und 10,5 % ($n=2/19$) gaben eine Pancreatitis an. Unter den männlichen Patienten gab niemand Knochenfrakturen oder ein Magengeschwür an, wie in Abbildung 4 dargestellt.

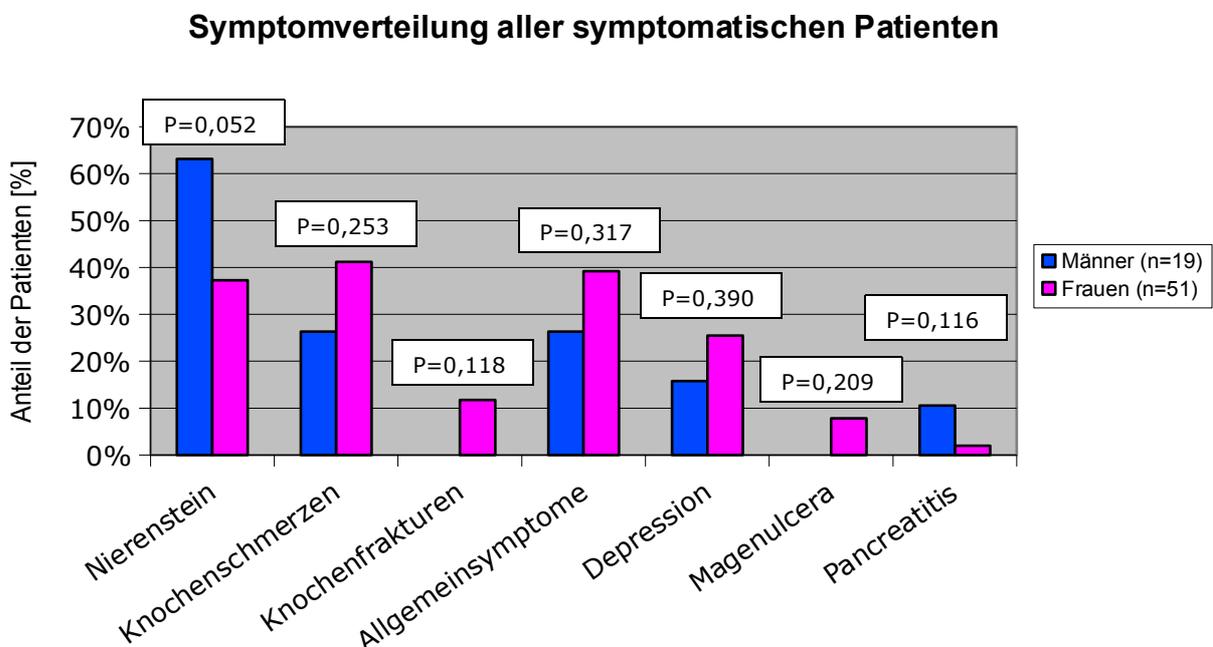


Abbildung 4: Symptomverteilung bei symptomatischen Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Hinsichtlich der verschiedenen klinischen Symptome konnte keine statistische Signifikanz im Chi-Quadrat-Test zwischen Männer und Frauen festgestellt werden. (p-Werte werden in Abbildung 4 genannt)

3.1.1.2 Klinische Präsentation sympt. Pat. mit OP versus ohne OP im Vergleich

Im Folgenden wurde die Symptomverteilung operierter Patienten mit symptomatischen pHPT mit denjenigen verglichen, die trotz Vorliegens eines symptomatischen pHPT nicht operiert wurden. Die Gründe für eine Entscheidung gegen eine Operation werden unter 3.3 aufgeführt.

Unter den 70 symptomatischen Untersuchten, befanden sich 38 Patienten, die sich einer Operation unterzogen und 32 Patienten, die keine Operation durchführen ließen.

Im Kollektiv der Operierten litten 55,3 % (n=21/38) unter Nierensteinen, weitere 36,8 % (n=14/38) gaben Knochenschmerzen und 7,9 % (n=3/38) Knochenfrakturen an. 44,7 % (n=17/38) klagten über Allgemeinsymptome und 23,7 % (n=9/38) der Patienten über Depressionen. Jeweils bei 5,3 % (n=2/38) der Untersuchten wurden Magengeschwüre und Pancreatitis festgestellt.

Bei den Nichtoperierten mit symptomatischen pHPT, litten 31,2 % (n=10/32) Personen an Nierensteinen, 37,5 % (n=12/32) an Knochenschmerzen und 9,4 % (n=3/32) der Patienten an Knochenfrakturen. Bei 25 % (n=8/32) der Untersuchten kam es zu Allgemeinsymptomen, weitere 21,9 % (n=7/32) gaben Depressionen an. Des Weiteren wurden bei 6,3 % (n=2/32) der Patienten ein Magengeschwür und bei 3,1 % (n=1/32) eine Pancreatitis dokumentiert.

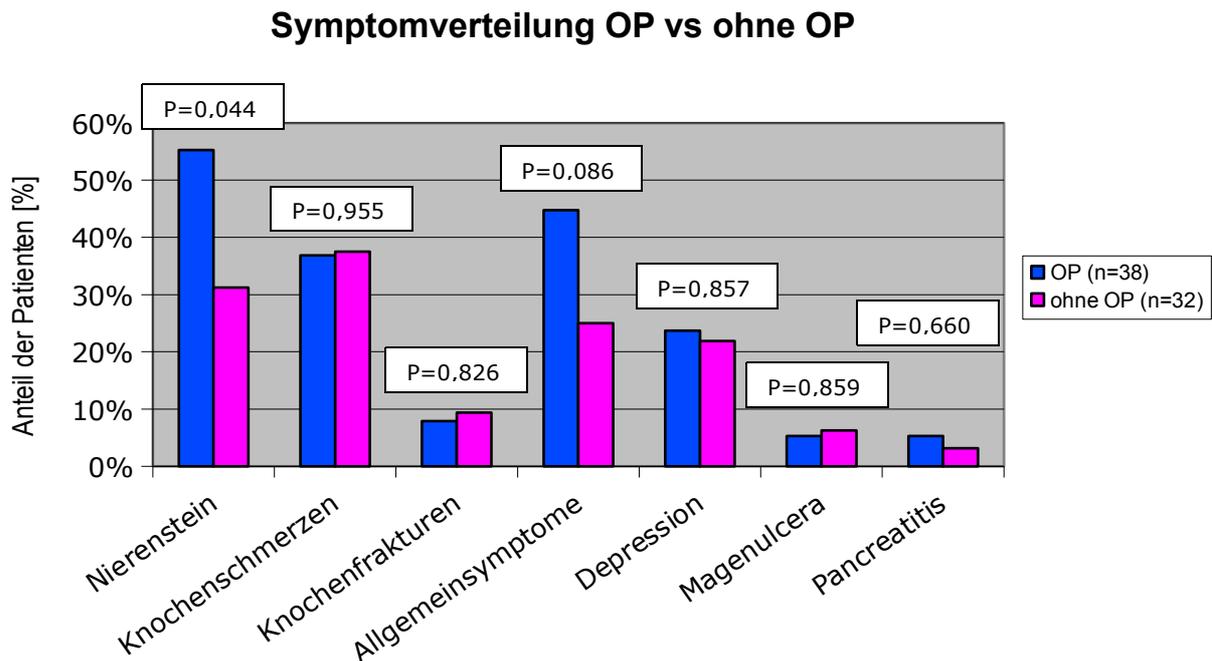


Abbildung 5: Symptomverteilung operierter versus nichtoperierter Patienten mit symptomatischen pHPT

Hinsichtlich des Vergleichs von operierten versus nicht operierten Patienten mit symptomatischen pHPT ergab sich lediglich ein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Test für das Vorliegen von Nierensteinen ($p=0,044$). Die Patienten in der OP-Gruppe wiesen signifikant häufiger Nierensteine auf. Für alle anderen oben aufgeführten Symptome ergab sich keinerlei statistische Signifikanz. Des Weiteren konnte man keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf das Geschlecht feststellen. (Daten nicht gezeigt.)

3.2 Laborparameter bei Erstvorstellung

Im Folgenden wurde die Betrachtung der Laborparameter bei Patienten mit pHPT vorgenommen. Es wurden symptomatische Patienten den asymptomatischen gegenübergestellt. Der Normwertbereich für Calcium des hiesigen Labors betrug 2,20-2,52 mmol/l. Als pathologisch wurden alle Werte ab 2,53 mmol/l angesehen. Serumcalciumspiegel zwischen 2,47 mmol/l und 2,52 mmol/l wurden als hochnormal bezeichnet. Zur Klassifikation wurden mindestens zwei unabhängige Werte benutzt.

In der folgenden Auswertung wurden die Laborwerte von Calcium und Parathormon geschlechtsspezifisch im Hinblick auf Symptomatik und Asymptomatik der Patienten unter den oben genannten Bedingungen bestimmt.

3.2.1 Calcium

Bei 143 Patienten wurde der Serumcalciumspiegel bestimmt, hiervon waren 49 % (n=70/143) symptomatisch und 51 % (n=73/143) asymptomatisch.

Bei insgesamt 95,8 % (n=137/143) wurde ein Calciumwert diagnostiziert, der über der Norm von 2,52 mmol/l lag. Innerhalb dieses Kollektivs konnte zwischen 48,2 % (n=66/137) symptomatischen und 51,8 % (n=71/137) asymptomatischen Studienteilnehmern differenziert werden.

Bei der Betrachtung aller 143 Patienten wurde in der Gruppe der 70 symptomatischen Patienten mit pHPT, bei lediglich einem Patienten ein Calciumwert im Normbereich diagnostiziert (Calcium unter 2,47 mmol/l), während bei 4,3 % (n=3/70) der Patienten ein hochnormaler Serumcalciumspiegel nachgewiesen wurde (Calcium zwischen 2,47 mmol/l und 2,52 mmol/l). In 94,3 % (n=66/70) der 70 symptomatischen Patienten konnten Werte im pathologischen Bereich zwischen 2,53 und 3,57 mmol/dl verzeichnet werden.

Innerhalb der 73 asymptomatischen Patienten lag kein Patient im Normbereich, wobei 2,7 % (n=2/73) der Patienten einen Serumcalciumwert im hochnormalen Bereich aufwiesen. Bei den übrigen 97,3 % (n=71/73) asymptomatischen Patienten konnten Werte im pathologischen Bereich zwischen 2,53 und 3,67 mmol/dl nachgewiesen werden.

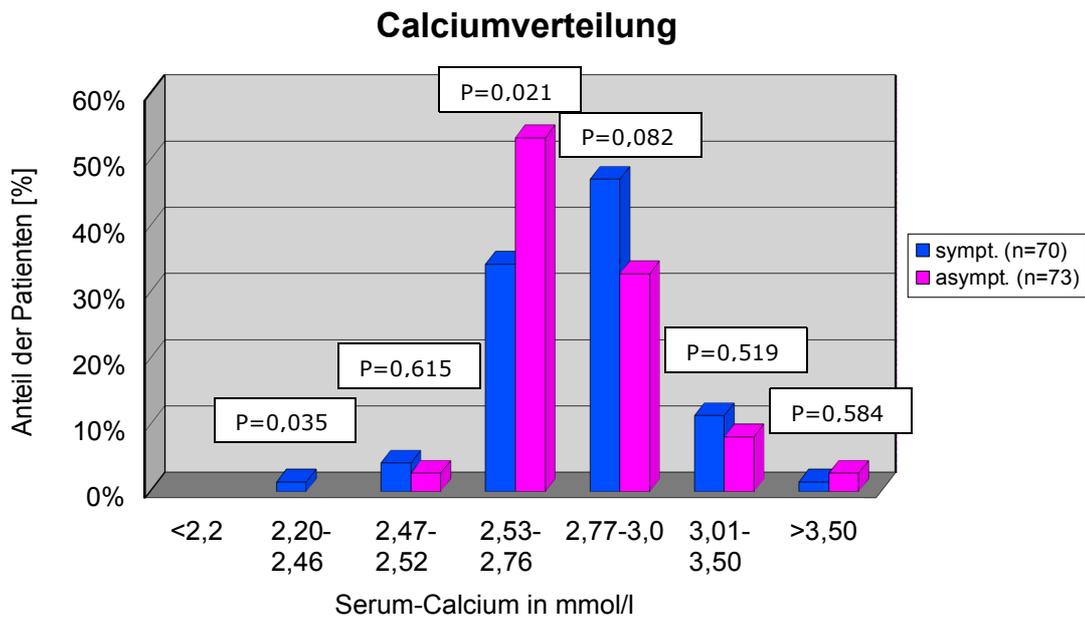


Abbildung 6: Verteilung des Serumcalciums bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten

Hinsichtlich des Vergleichs von symptomatischen und asymptomatischen Patienten im Chi-Quadrat-Test, waren im Bereich der Calciumwerte zwischen 2,53-2,76 mmol/l statistisch signifikant mehr Patienten asymptomatisch.

Des Weiteren ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts feststellen (Daten nicht gezeigt).

3.2.2 Parathormon

Das Parathormon im Serum wurde durch das Labor der Universitäts-Poliklinik Bonn bestimmt. Der Normwertbereich dieses Parameters liegt im liegt zwischen 12-65 pg/ml. Werte oberhalb 65 pg/ml sind in dieser Studie als erhöht betrachtet worden.

Insgesamt 86,7 % (n=124/143) der Patienten wiesen einen Parathormonspiegel über 65 pg/ml auf. 48,4 % (n=60/124) der Personen waren symptomatisch und 51,6 % (n=64/124) waren asymptomatisch.

Im Kollektiv der 70 symptomatischen Untersuchten lag bei 14,3 % (n=10/70) der Patienten der Serumspiegel des Parathormons im oberen Normbereich zwischen 30 pg/ml und 65 pg/ml (< 66 pg/ml). Die Parathormonwerte der 85,7 % (n=60/70) übrigen Patienten lagen zwischen 66 und 382 pg/ml. 42,9 % (n=30/70) der Untersuchten wiesen einen

Parathormonspiegel im Bereich zwischen 101 und 200 pg/ml auf. Betrachtet man die symptomatischen Patienten mit dem niedrigsten (30 pg/ml) bzw. höchsten (382 pg/ml) Parathormonspiegel im Serum, so wurden bei diesen Calciumwerte von 2,79 mmol/l und 3,02 mmol/l dokumentiert.

In der Gruppe der 73 asymptomatischen Patienten wurde bei 12,3 % (n=9/73) ein Wert im Normbereich zwischen 38 pg/ml und 65 pg/ml (< 66 pg/ml) diagnostiziert. Bei 87,7 % (n=64/73) der Untersuchten konnte ein Serumspiegel für Parathormon zwischen 65 und 669 pg/ml verzeichnet werden. Der niedrigste Parathormonwert wurde mit 38 pg/ml und einem Calciumwert mit 2,61 mmol/l, der höchste Parathormonspiegel mit 669 pg/ml mit einem Calciumwert von 3,23 mmol/l verzeichnet (Abb. 7).

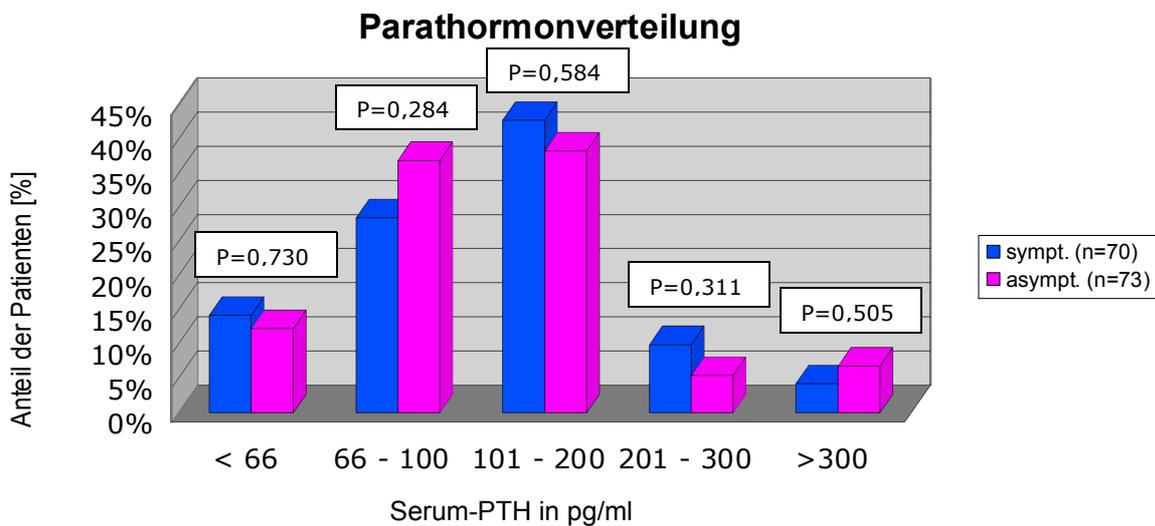


Abbildung 7: Parathormonverteilung symptomatischer versus asymptomatischer Patienten

Hinsichtlich des Vergleichs von symptomatischen versus asymptomatischen Patienten mit den entsprechenden Parathormonwerten ergab sich kein signifikanter Unterschied. Des Weiteren ließ sich auch kein geschlechtsspezifisch signifikanter Unterschied feststellen. (Daten nicht gezeigt.)

3.2.3 Kombination von Calcium und Parathormon

Betrachtet man nun alle 143 Patienten hinsichtlich Calciumspiegel in Kombination mit dem Parathormonspiegel kommt man zu folgendem Ergebnis (Abb. 8).

Es konnten Serumwerte in Höhe von 30 bis 669 pg/ml für das Parathormon und 2,39 bis 3,67 mmol/l für Calcium verzeichnet werden.

Unter den insgesamt 143 Teilnehmern, lag bei 82,5 % (n=118/143) der Patienten eine kombinierte Erhöhung beider Parameter vor (Calcium über 2,52 mmol/dl, Parathormon über 65 pg/ml). In dieser Gruppe waren 47,5 % (n=56/118) der Patienten symptomatisch und 52,5 % (n=62/118) asymptomatisch. Bei 13,3 % (n=19/143) der Patienten konnte ein erhöhter Calciumspiegel und ein Parathormonwert im Normbereich festgestellt werden. 4,2 % (n=6/143) der Untersuchten wiesen jedoch einen erhöhten Serumparathormonspiegel über 65 pg/ml auf, während der Calciumspiegel im hochnormalen Bereich zwischen 2,47 und 2,52 mmol/l lag. Die genannten Korrelationen zeigten keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$).

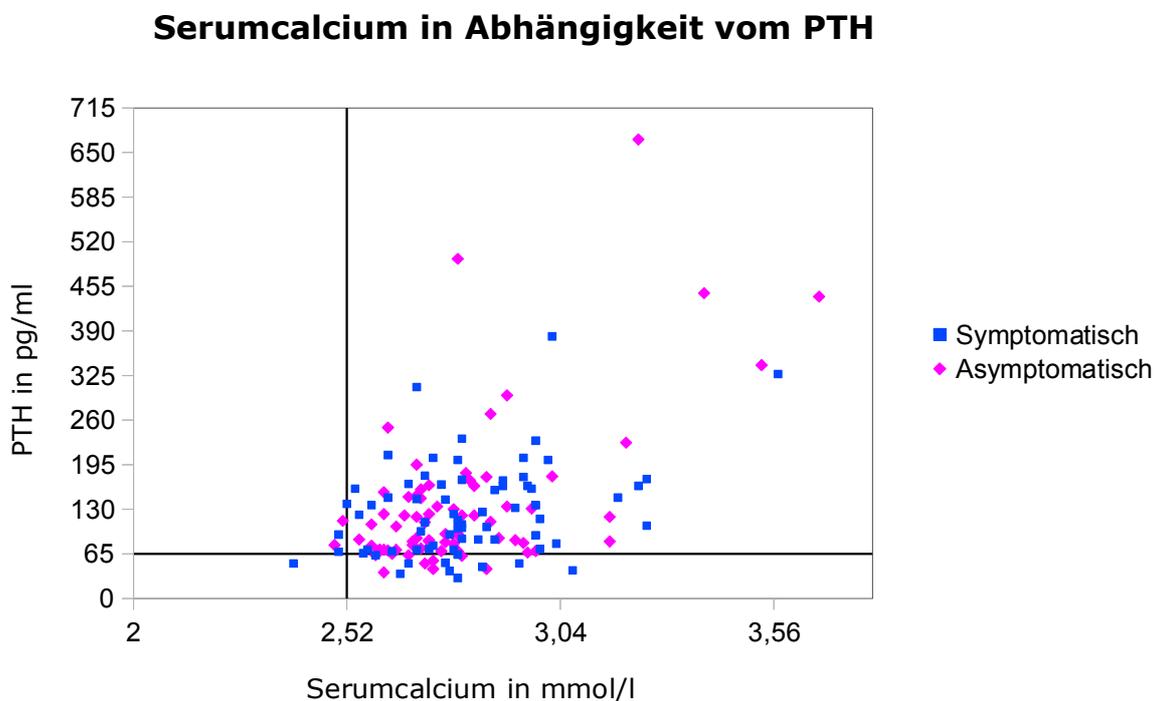


Abbildung 8: Serumcalcium in Abhängigkeit vom PTH bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten. Die schwarzen Linien kennzeichnen die oberen Normwertbereiche für Calcium und Parathormon ($p > 0,05$).

Im Vergleich von symptomatischen bzw. asymptomatischen pHPT-Patienten mit gleichzeitiger Erhöhung von Calcium und Parathormon in Hinblick auf ihr Geschlecht, zeigte sich im Chi-Quadrat-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,349$). (Daten nicht gezeigt)

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien für eine OP

Hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik im Vergleich zur Lokalisation des Operateurs, werden im folgendem entsprechend des Goldstandards der Lokalisationsdiagnostik lediglich solche Patienten betrachtet, die einer operativen Therapie zugeführt wurden. Bei asymptomatischen Patienten wurde eine Empfehlung zur OP ausgesprochen, wenn folgende Kriterien der Consensus Conference der NIH von 2001 vorlagen:

3.3.1 Operationskriterien (NIH-Kriterien)

- Serumcalciumerhöhung $> 2,77$ mmol/l (0,25 mmol/l über die Norm des jeweiligen Labors)
- Calciumerhöhung im 24 h Urin > 10 mmol/d
- Alter < 50 Jahre
- Nierensteine
- Knochenfraktur
- Allgemeinsymptome
- BMD Reduktion von T-Wert $< -2,5$

- Patientenwunsch (zusätzlich für diese Studie mit aufgeführt, kein NIH-Kriterium)

3.4 Patientenkollektiv im Überblick

Betrachtet man das symptomatische und asymptomatische Kollektiv im Hinblick auf eine erfolgte Erst-Operation, so kommt man zu folgendem Ergebnis: Wie schon in 3.1.1 erwähnt handelt es sich um 70 symptomatische und 73 asymptomatische Patienten. Innerhalb der symptomatischen Gruppe erfolgte bei 54,3 % ($n=38/70$) der Patienten eine Operation, bei 45,7 % ($n=32/70$) hingegen nicht. Im Kollektiv der asymptomatischen Patienten unterzogen sich lediglich 26 % ($n=19/73$) einer Operation. Bei 74 % ($n=54/73$) wurde kein operativer Eingriff durchgeführt.

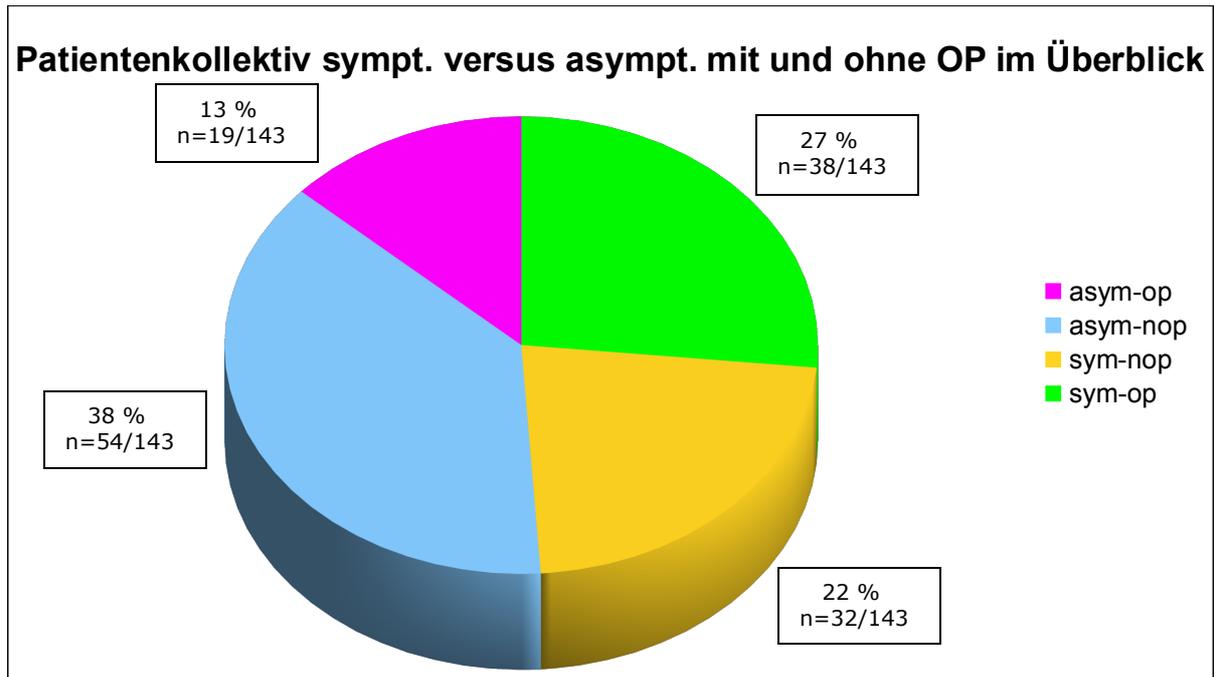


Abbildung 9: Gesamtes Patientenkollektiv sympt. versus asypt. (nach den unter 1.4.2.1 genannten Kriterien) mit und ohne OP im Überblick

Wie aus Abbildung 9 ersichtlich, sind 51 % ($n=73/143$) der Patienten asymptomatisch und 49 % ($n=70/143$) symptomatisch nach den unter 1.4.2.1 genannten Kriterien (Nierenstein, Knochenschmerzen, -frakturen, Allgemeinsymptome, Depression, Ulcus-leiden und Pancreatitis).

Weiterhin erfolgt eine detailliertere Betrachtung der Patienten, die nicht operiert wurden. Hierbei werden die Kriterien der NIH Consensus Konferenz von 2001 im Hinblick auf das Vorliegen einer prinzipiellen OP-Empfehlung mit in Betracht gezogen. Insgesamt 4 Patienten, die nach den unter 1.4.2.1 für diese Arbeit genannten Kriterien, als klinisch symptomatisch bezeichnet wurden (und damit eine OP-Indikation im Sinne dieser Arbeit aufwiesen), müssten entsprechend den NIH-Kriterien, siehe 3.3.1, als Patienten mit asymptomatischem pHPT klassifiziert werden. Die Diskrepanz ergibt sich aus der Berücksichtigung der unter 1.4.2.1 genannten Symptome wie z.B. allgemeine Leistungsminderung, Knochenschmerzen und Depression, sowie Magenulcus und Pancreatitis die nicht im NIH-Kriterienkatalog aufgeführt werden.

Von den insgesamt 86 Patienten, die nicht operiert wurden, waren 62,8 % ($n=54/86$)

klinisch asymptomatisch und 37,2 % (n=32/86) klinisch symptomatisch im Sinne der unter 1.4.2.1 genannten Kriterien. Im Hinblick auf das Vorliegen einer Operationsindikation nach den NIH-Kriterien, bei den, nach den unter 1.4.2.1 genannten Kriterien, klinisch asymptomatischen Patienten, findet sich bei 40,7 % der Patienten (n=22/54) kein Operationskriterium nach NIH. Bei 59,3 % (n=32/54) der Patienten liegt ein solches vor (Abb. 10).

Die nicht-operierten Patienten, die nach den unter 1.4.2.1 genannten Kriterien als klinisch symptomatisch klassifiziert wurden, erfüllten in 90,6 % (n=29/32) ein NIH-OP-Kriterium, wohingegen bei 9,4 % (n=3/32) der symptomatischen Patienten (nach den Kriterien unter 1.4.2.1) kein NIH-OP-Kriterium vorlag. Die Patienten dieses Kollektiv litten unter Depression, Knochenschmerzen oder Ulcusleiden.

Betrachtet man die 61 Patienten 70,9 % (n=61/86) die trotz Vorliegens eines NIH-OP-Kriteriums nicht operiert wurden, so ergibt sich folgendes Bild (Abb. 10).

Bei 52,5 % (n=32/61) der Personen handelte es sich um asymptomatische und bei 47,5 % (n=29/61) um symptomatische Patienten.

In der Gruppe der 32 asymptomatischen Patienten entschieden sich 12,5 % (n=4/32) aktiv gegen die Option einer Operation. Bei 9,4 % (n=3/32) der Patienten konnte kein Grund für eine Ablehnung zur Operation in den Patientenakten gefunden werden, während bei 21,9 % (n=7/32) der Patienten keine OP-Indikation im Verlauf mehr festgestellt werden konnte. Bei einem kleinen Teil der Patienten 15,6 % (n=5/32) konnte kein Nachweis durch bildgebende Verfahren erbracht werden, sodass trotz NIH-Kriterium keine Operation erfolgte. Für die Mehrheit mit 40,6 % (n=13/32) der Patienten lagen keine weiteren Daten vor (lost to follow up).

Im Kollektiv der 29 symptomatischen Patienten mit Operationsindikation nach NIH, entschieden sich 17,2 % (n=5/29) aktiv gegen einen operativen Eingriff. Bei 24,1 % (n=7/29) der Patienten erfolgte trotz vorliegender Indikation zur Operation keine weitere Konsultation der Klinik (lost to follow up). In weiteren 34,5 % (n=10/29) der Fälle wurden in der zweiten Wiedervorstellung tendenziell rückläufige Laborwerte verzeichnet, weswegen keine Operation, sondern abwartendes Verhalten vereinbart wurde. In 24,1 % (n=7/29) der Fälle konnten keine weiteren Informationen eruiert werden.

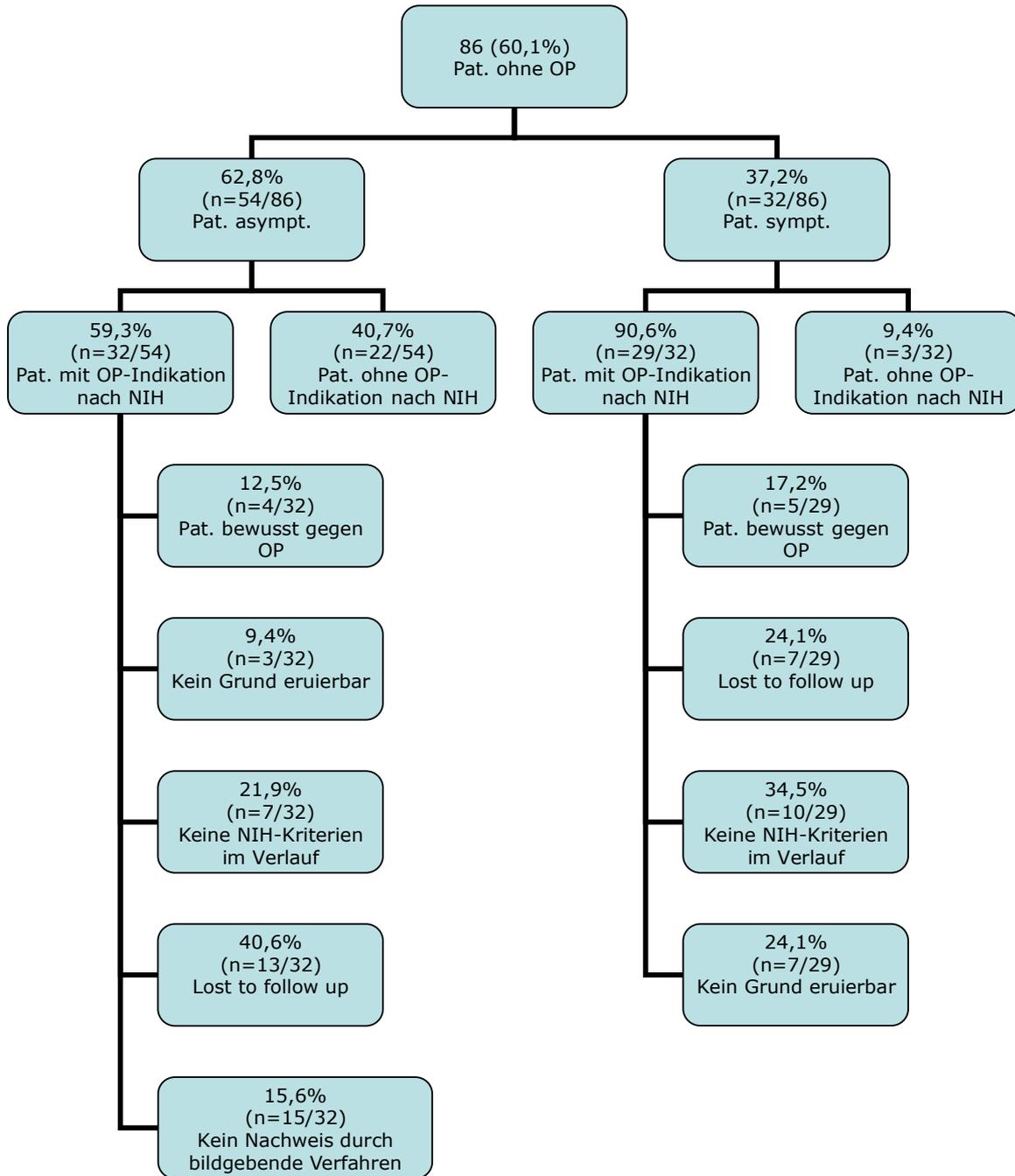


Abbildung 10: Charakterisierung der Nicht-operierten Patienten

Im Kollektiv der 19 klinisch asymptomatischen pHPT-Patienten (nach den unter 1.4.2.1 genannten Kriterien), die sich einer Operation unterzogen, erfüllten 89,5 % (n=17/19) der Untersuchten die Operationskriterien der NIH Consensus Konferenz. Bei 10,5 % (2/19) der Patienten konnte kein NIH-Kriterium festgestellt werden; die Patienten wurden jedoch auf eigenen Wunsch operiert (Abb. 10). In der Gruppe der klinisch symptomatischen pHPT-Patienten (nach den unter 1.4.2.1 genannten Kriterien), die operiert wurden, erfüllten 100 % (n=38/38) der Untersuchten die Kriterien nach NIH.

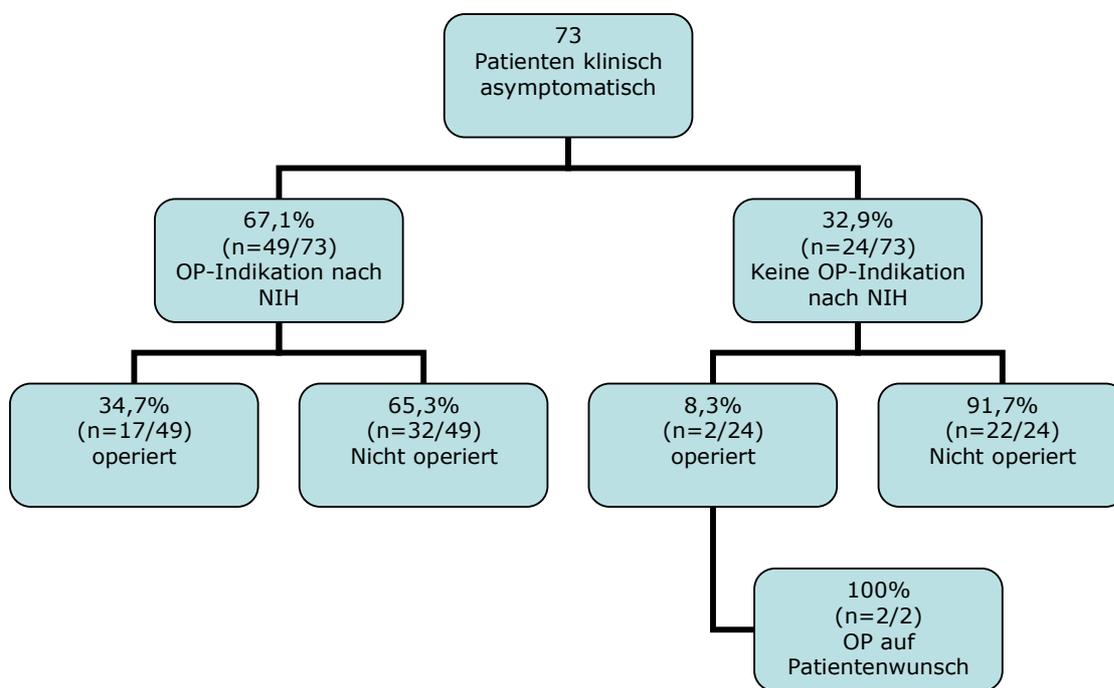


Abbildung 11: Charakterisierung der asymptomatischen pHPT-Patienten unter Berücksichtigung der NIH Consensus Konferenz Kriterien

Des Weiteren konnten von 70 klinisch symptomatischen pHPT-Patienten (entsprechend der unter 1.4.2.1 aufgeführten Symptome), 95,7 % (n=67/70) der Patienten mit einer Operationsempfehlung gemäß dem Operations-Kriterienkatalog der NIH Consensus Konferenz dokumentiert werden. In diesem Kollektiv befanden sich 56,7 % (n=38/67) der Patienten, die sich einer Operation unterzogen. 5,3 % (n=2/38) der Untersuchten wiesen nicht nur die Operationskriterien der NIH Consensus Konferenz auf, sondern wurden zusätzlich auf eigenen Wunsch operiert. Die Gründe der 43,3 % (n=29/67) der Patienten, die sich trotz Operationsindikation des NIH Kriterienkataloges nicht operieren ließen, wurden in Abbildung 10 veranschaulicht.

Lediglich 4,3 % (n=3/70) der klinisch symptomatischen pHPT-Patienten (entsprechend der unter 1.4.2.1 genannten Kriterien) hatten keine Operationsempfehlung nach dem NIH Operationskriterienkatalog. In diesem Kollektiv wurde kein Patient operiert.

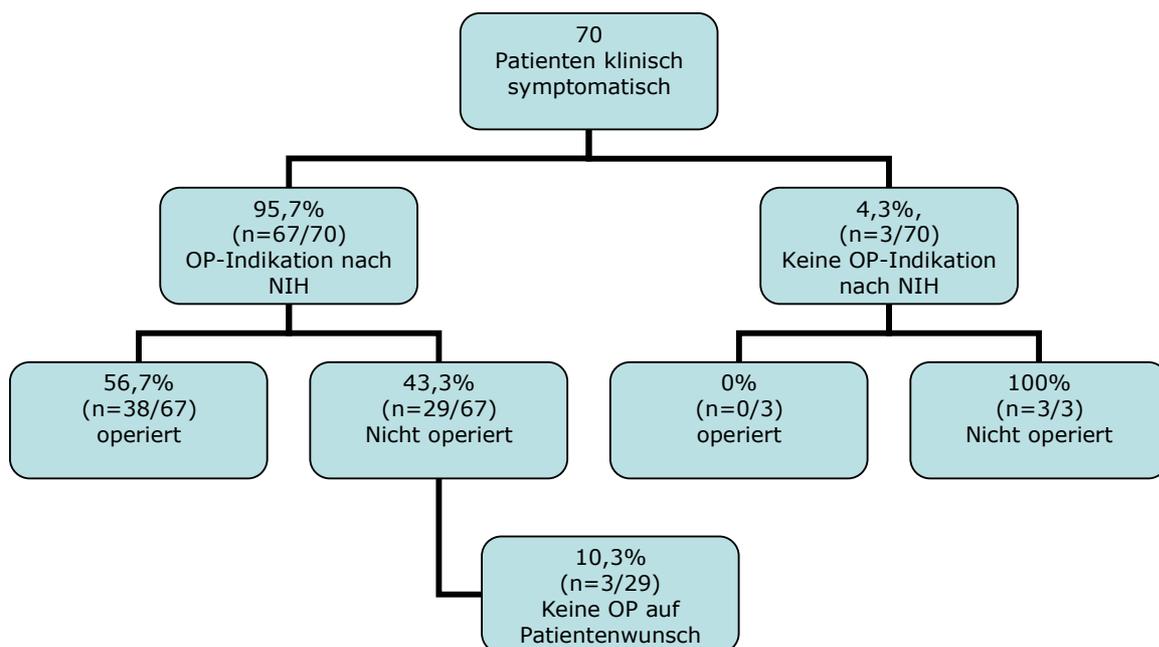


Abbildung 12: Charakterisierung der symptomatischen pHPT-Patienten unter Berücksichtigung der NIH Consensus Konferenz Kriterien

3.4.1 Charakterisierung der symptomatischen/asymptomatischen Patienten

Im Folgenden wurde das gesamte Patientenkollektiv, unter Berücksichtigung der OP-Indikation der NIH Consensus Konferenz, in Abhängigkeit der Symptomatik bzw. Asymptomatik entsprechend der unter 1.4.2.1 genannten Kriterien charakterisiert. In Abbildung 11 wurden die klinisch asymptomatischen, in Abbildung 12 die klinisch symptomatischen pHPT-Patienten betrachtet.

Unter den 73 klinisch asymptomatischen pHPT-Patienten im Gesamtkollektiv wurden 67,1 % (n=49/73) der Patienten mit einer OP-Indikation nach der NIH Consensus Konferenz dokumentiert. Von diesen 49 klinisch asymptomatischen pHPT-Patienten unterzogen sich 34,7 % (n=17/49) einer Operation. Obgleich 65,3 % (n=32/49) der Patienten Operationskriterien nach der NIH Consensus Konferenz aufwiesen, wurde bei diesen keine Operation durchgeführt (die Gründe hierfür sind in Abb. 10 dargestellt).

Betrachtet man in der Abbildung 11 das Kollektiv der klinisch asymptomatischen pHPT-Patienten, wird deutlich, dass von den 32,9 % (n=24/73) Patienten, die keine OP-Kriterien der NIH Consensus Konferenz aufwiesen, 91,7 % (n=22/24) nicht operiert wurden. Lediglich 8,3 % (n=2/24) der Untersuchten wurde auf eigenen Wunsch der Patienten operiert (Abb. 11).

3.4.2 Einteilung der Patienten in beide Operationskriterienkataloge

Im Folgenden wird die Charakterisierung der symptomatischen und asymptomatischen pHPT-Patienten nach den Kriterien dieser Arbeit und der NIH Consensus Konferenz vereinfacht dargestellt.

Vergleicht man beide Kriterienkataloge ergibt sich ein Unterschied von 3 Patienten, die nach den Operationskriterien dieser Arbeit als symptomatische pHPT-Patienten gemäß 1.4.2.1 klassifiziert wurden, jedoch nach den NIH Operationskriterien als nicht symptomatische pHPT-Patienten gelten.

Dies beruht auf der Tatsache, dass die Symptome Depression, Knochenschmerzen und Ulcusleiden in dieser Arbeit als Operationskriterium aufgenommen wurden, jedoch in dem Kriterienkatalog der NIH Consensus Konferenz nicht aufgeführt wurden (Tab. 2).

	Kriterien der zugrundeliegenden Arbeit	NIH Consensus Konferenz
Symptomatisch	70	67
Symptomatisch ohne OP-Indikation nach NIH	0	3
Asymptomatisch mit OP-Indikation nach NIH	49	49
Asymptomatisch ohne OP-Indikation nach NIH	24	24
Gesamt	143	143

Tabelle 2: Charakterisierung der pHPT-Patienten nach den Kriterien der zugrundeliegenden Arbeit und dem NIH-Kriterienkatalog

3.5 Präoperative Ultraschalldiagnostik des gesamten Kollektivs

3.5.1 Erstlokalisierung

Im Folgenden wurden die unterschiedlichen bildgebenden Diagnoseverfahren (Sonographie, Nebenschilddrüsenszintigraphie und Computertomographie der Nebenschilddrüse) im Hinblick auf die korrekte präoperative Lokalisation des Nebenschilddrüsenadenoms (der Nebenschilddrüsenadenome) betrachtet.

Insgesamt wurden bei 97,9 % (n=140/143) eine Ultraschalldiagnostik durchgeführt. Bei 76,4 % (n=107/140) der Untersuchten wurde hierbei sonographisch ein Nebenschilddrüsenadenom nachgewiesen, während bei 23,5 % (n=33/140) keines dokumentiert werden konnte (Tab. 6).

Nebenschilddrüsenadenome können cranial (zum Schädel hin gelegen in Bezug zur SD), caudal (zum Schwanz hin gelegen/ nach unten in Bezug zur SD) oder an ectoper (am falschen Ort gelegen in Bezug zur SD) Stelle liegen.

Insgesamt 64,3 % (n=92/143) der Patienten wurden einer Sestamibi-Szintigraphie unterzogen. Die Sestamibi-Szintigraphie zeigte eine vergrößerte Nebenschilddrüse in 59,7 % (n=55/92) der Fälle, wohingegen bei 40,3 % (n=37/92) der Befund negativ war (Tab. 6).

Zusätzlich wurden alle Patienten, die sich einer Sestamibi-Szintigraphie unterzogen, mit Ultraschall untersucht. Bei 46,7 % (n=43/92) waren sowohl die Ultraschalluntersuchung, als auch die Sestamibi-Szintigraphie positiv. Bei 90,6 % (n=39/43) dieser Patienten zeigte sich in der Ultraschalluntersuchung und der Sestamibi-Szintigraphie ein übereinstimmendes Ergebnis mit Lateralisation einer vergrößerten Nebenschilddrüse auf der gleichen Seite, wohingegen die Ergebnisse bei den übrigen 9,3 % (n=4/43) nicht übereinstimmten.

Bei 3 dieser 4 Patienten zeigte die Sestamibi-Szintigraphie, einschließlich SPECT-Bildgebung, Nebenschilddrüsenadenome korrekt an, die ectop lokalisiert waren (retroösophageal, retrotracheal), wohingegen durch Ultraschall fälschlicherweise andere Strukturen (Lymphknoten, prävertebrale Muskulatur) als vermeintliche Nebenschilddrüsen identifiziert wurden.

Bei 1 dieser 4 Patienten zeigte die Sestamibi-Szintigraphie zusätzliche Nebenschilddrüsenadenome an, die auf eine Mehrdrüsenerkrankung hinwiesen, die durch die Ultraschalluntersuchung nicht erkannt wurden. Dieser Patient hatte jedoch keinen operativen Eingriff. 2 der 3 Patienten, bei denen eine Erst-Operation vorgenommen wurde, mussten ein weiteres Mal operiert werden.

Im Gegensatz dazu wurden bei 31,5 % (n=29/92) durch die Ultraschalluntersuchung Nebenschilddrüsenadenome entdeckt, während die Sestamibi-Szintigraphie hier ein negatives Ergebnis lieferte. Umgekehrt zeigten sich bei 13 % (n=12/92) in der Sestamibi-Szintigraphie Nebenschilddrüsenadenome, während die Ultraschalluntersuchung negative Ergebnisse brachte. Bei 8,6 % (n=8/92) der Fälle waren sowohl Ultraschall-diagnostik, als auch Sestamibi-Szintigraphie negativ (Tab. 6).

Zur weiteren Bewertung der präoperativen Lokalisation durch Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie wurden zum einen Lateralisation und zum anderen Lokalisation (kaudal, cranial Lokus auf der korrekten Seite) der präoperativen Bildgebung mit den Ergebnissen der Eingriffe in Beziehung gesetzt (Tab. 6).

Bei 87,7 % (n=50/57) mit Nebenschilddrüseneingriffen lieferte die präoperative Ultraschalluntersuchung ein positives Ergebnis in Bezug auf korrekte Lokalisation und Lateralisation. Bei 84 % (n=42/50) der Patienten lateralisierte der Ultraschall ein Nebenschilddrüsenadenom korrekt (Tab. 3, Tab. 6).

Bei 7 dieser 50 Patienten wurde die präzise Lokalisation vom Operateur nicht ange-

geben, sodass diese Fälle bei der Berechnung der korrekten Lokalisation ausgeschlossen werden mussten. Bei 31 der übrigen 43 Patienten konnten mittels Ultraschall Nebenschilddrüsenadenome korrekt lokalisiert werden, was einen positiven Vorhersagewert von 72 % ergab (Tab. 6).

Entsprechende Ergebnisse für positive Sestamibi-Szintigraphie ergaben einen positiven Vorhersagewert von 96 % für die korrekte Lateralisation ($n=26/27$) und 77 % ($n=17/22$) für die korrekte Lokalisation (Tab. 4, Tab. 6). In 91 % ($n=20/23$) der Fälle kam es zu Übereinstimmungen der positiven Ergebnissen zwischen Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie, in Bezug zu einem positiven Vorhersagewerte, für die korrekte Lateralisation und für die korrekte Lokalisation in 73 % ($n=14/19$) der Fälle (Tab. 5).

Bei 95 % ($n=19/20$) der Patienten, die operiert wurden und vor dem Eingriff eine übereinstimmende Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen durch Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie aufwiesen, wurde die Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen durch den Operateur bestätigt. Alle diese 19 Patienten wurden durch die Nebenschilddrüsenadenektomie geheilt. Bei 1 Patienten 5 % ($n=1/20$) konnte der Chirurg kein Nebenschilddrüsenadenom finden, dieser Patient verweigerte einen weiteren Eingriff.

Der Vergleich der Ergebnisse aller operierten Patienten ($n=42$) mit Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie zu allen Patienten mit Ultraschall und Sestamibi-Szintigraphie ($n=92$) zeigte keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der positiven und negativen Gesamtergebnisse der Ultraschalluntersuchung (Chi-Quadrat-Test, $p=0,07$) oder Sestamibi-Szintigraphie (Chi-Quadrat-Test, $p=0,61$).

		Anzahl positiver Ergebnisse	Anzahl negativer Ergebnisse	Vorhergesagte Singuläradenome auf falscher Seite	Vorhergesagte Singuläradenome, Mehrdrüsenerkrankung gefunden
Operatives Ergebnis	n				
Singuläradenom, eutop	48	41 (85 %)	6 (13 %)	1	nz
Singuläradenom ectop	2	0	1	1	nz
Zweifachadenom	3	1 (33 %)	0	0	2
Hyperplasie	2	0	0	0	2
Unbekannte Lokalisation	2	0	0	2	
Gesamt	57	42 (74 %)	7 (12 %)	4 (7 %)	4 (7 %)

nz=nicht zutreffend

Tabelle 3: Ergebnis, der durch Ultraschalluntersuchung festgestellten und entsprechend operativ bestätigten Befunde, von 57 Patienten mit pHPT

		Anzahl positiver Ergebnisse	Anzahl negativer Ergebnisse	Vorhergesagte Singuläradenome auf falscher Seite	Vorhergesagte Singuläradenome, Mehrdrüsenerkrankung gefunden
Operatives Ergebnis	n				
Singuläradenom, eutop	34	22 (65 %)	12 (35 %)	0	nz
Singuläradenom ectop	2	2 (100 %)	0	0	nz
Zweifachadenom	3	2 (67 %)	0	0	1
Hyperplasie	2	0	2	0	0
Unbekannte Lokalisation	1	0	1		
Gesamt	42	26 (62 %)	15 (36 %)	0 (0 %)	1 (2 %)

nz=nicht zutreffend

Tabelle 4: Ergebnis, der durch Sestamibi-Szintigraphie festgestellten und entsprechend operativ bestätigten Befunde, von 42 Patienten mit pHPT

	Sestamibi-Scan			
n=42	Positiv concordant	negativ	Positiv discordant gegenüber Ultraschall	Positive MIBI gegenüber Ultraschall negativ
Ultraschall positiv (n=37)	20	14	3	-
Ultraschall negativ (n=5)	-	1	-	

Tabelle 5: Übereinstimmung von präoperativen Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie, die intraoperativ bei 42 Patienten mit pHPT, in anatomisch korrekter Lage bestätigt werden konnten.

	Ultraschall	Sestamibi	p-Wert
Gesamtes Patientenkollektiv			
Positives Ergebnis	107/140 (76 %)	55/92 (60 %)	< 0,05
Operiertes Patientenkollektiv			
Positives Ergebnis	50/57 (88 %)	27/42 (64 %)	< 0,05
Positives Ergebnis (Seite)	42/57 (75 %)	26/42 (62 %)	0,21
Positiv korrekte Vorhersage	42/50 (84 %)	26/27 (96 %)	0,1
Positive korrekte Vorhersage in Übereinstimmung mit chirurgischem Ergebnis (Lokalisation)			
Orthotopes Singuläradenom	31/41 (76 %)	17/22 (77 %)	0,88
ectopes Singuläradenom	0/2	2/2 (100 %)	0,22
Alle Singuläradenome	31/43 (72 %)	19/24 (79 %)	0,52
Mehrdrüsenerkrankung	1/5 (20 %)	2/5 (40 %)	0,49

Tabelle 6: Vergleich zwischen Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie bei Patienten mit pHPT

3.5.2 Lokalisationsdiagnostik nach frustraner Operation

Neun Patienten konnten bei dem ersten Eingriff nicht geheilt werden. Bei 33 % (n=3/9) der Patienten zeigten präoperative Bildgebungsuntersuchungen unterschiedliche Ergebnisse bei der Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie. Wiederum bei 33 % (n=3/9) der Patienten war die Sestamibi-Szintigraphie negativ, bei 22 % (n=2/9) der Patienten war der Ultraschall negativ, bei einem Patienten waren sowohl die Ultraschalluntersuchung, als auch die Sestamibi-Szintigraphie negativ, und ein Patient hatte nur eine präoperative Ultraschall-untersuchung. Lediglich bei einem Patienten gab es ein übereinstimmendes Ergebnis von Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie. Bei diesem Patienten wurde jedoch bei dem chirurgischen Eingriff kein Nebenschilddrüsenadenom entdeckt. Ein erneuter Eingriff bei diesem Patienten nach einer umfassenden Neubewertung (Computertomographie, selektive Blutentnahme, wiederholte Sestamibi- und Ultraschalluntersuchung) war nicht erfolgreich. Nach der zweiten Operation konnte der Patient nicht nachuntersucht werden (Lost to follow up).

Bei 50 % (n=4/8) der Patienten, bei denen ein zweiter Eingriff durchgeführt wurde, wurde ein ectop lokalisiertes Nebenschilddrüsenadenom gefunden, und bei 37,5 % (n=3/8) der Patienten hat der Operateur im ersten Eingriff ein orthotopes Nebenschilddrüsenadenom übersehen.

2 dieser 3 Patienten hatten übereinstimmende Lokalisierungsergebnisse bei der Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie im Neubewertungsverfahren. Es zeigten sich bei 40 % (n=2/5) der Patienten, die sich keiner erneuten Operation unterzogen, histologisch nachweislich eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und 60 % (n=3/5) der Patienten konnten nicht nachuntersucht werden (Lost to follow up) (Tab. 7).

Pat.- Nummer	Ultraschall 1./2.	Mibi 1./2.	US/Mibi 1./2.	Lokalisation bei zweiter Operation	Bemerkung
1	+/+	-/+	---/cc	orthotop	In 1. OP übersehen?
2	+/+	+/+	dc/cc	ectop	Rechts/retrotracheal
3	+/-	+/-	---/---	Nicht gefunden	Venöses sampling und CT- Untersuchung
4	-/nd	+/+	---/---	ectop	retroösophageal
5	+/nd	+/nd	dc/---	ectop	Retroösophageal/venöses sampling und CT- Untersuchung
6	-/+	-/nd	---/---	orthotop	In 1. OP übersehen?
7	?/+	?/+	---/cc	orthotop	In 1. OP übersehen?
8	?/-	?/-	---/---	ectop	Retroösophageal/venöses sampling und CT- Untersuchung

Tabelle 7: Ergebnis der bildgebenden Verfahren von Patienten, die einer Zweitoperation unterzogen wurden

Legende zu Tabelle 7:

- 1. = Evaluation vor erster OP
- 2. = Reevaluation vor zweiter OP
- +/- = positiv/negativ bei erster/zweiter Evaluation
- cc = concordantes Ergebnis bei erster/zweiter Evaluation
- dc = discordantes Ergebnis bei erster/zweiter Evaluation
- = keine Übereinstimmung möglich
- Mibi = Sestamibi-Szintigraphie
- US/Mibi = Korrelation von Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie
- nd = nicht durchgeführt
- ? = bildgebende Untersuchungsergebnisse vor Erstoperation nicht bekannt

Venöses sampling mit CT Untersuchung wurden bei den Patienten mit der Nummer 3,5 und 8 durchgeführt. Bei Patient Nummer 3 ist das reoperative Ergebnis nicht sicher, da er nicht nachuntersucht werden konnte (Lost to follow up). Die Patienten Nummer 7 und 8 wurden vor der Reoperation ausschließlich in der Endokrिनologischen Ambulanz der Universitäts-Poliklinik untersucht.

4. Diskussion

Der klinische Zustand von Patienten mit einem klassischen symptomatischen primären Hyperparathyreoidismus bessert sich fast immer nach erfolgreicher chirurgischer Parathyreoidektomie. Nach den aktualisierten Kriterien des 3. internationalen Workshops für asymptomatischen pHPT (Udelsman et al., 2009) wird auch asymptomatischen Patienten mit pHPT eine Operation empfohlen. Zudem zeigen verschiedene Berichte, dass Patienten mit nicht klassischen Symptomen des primären Hyperparathyreoidismus, wie zum Beispiel neurokognitive Funktionsstörungen (Brown et al., 1987), von erfolgreichen chirurgischen Eingriffen in einem signifikanten Anteil profitieren könnten. Darüber hinaus sind die Auswirkungen des anhaltenden primären Hyperparathyreoidismus auf die kardiovaskuläre Gesundheit (Vestergaard et al., 2003), Knochenstruktur und -funktion nicht ausreichend untersucht worden. Daher bleibt die Chirurgie eine wertvolle Option für Patienten mit asymptomatischen pHPT.

Derzeit umfassen chirurgische Ansätze klassische bilaterale Halsuntersuchungen (BNE) mit Exploration aller vier Nebenschilddrüsen, unilaterale Explorationen (UNE) mit vermeintlicher Entfernung des Nebenschilddrüsenadenoms und Inspektion einer normal grossen Nebenschilddrüse auf der gleichen Seite und schließlich eine einseitige fokale Exploration (FE), die nur auf die Entfernung des Nebenschilddrüsenadenoms zielt (Lal and Clark, 2003). Die einseitigen Ansätze hängen von der präoperativen Lokalisationsdiagnostik ab und können durch intraoperative PTH-Überwachung unterstützt werden.

Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie sind die am weitesten verbreiteten bildgebenden Verfahren zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei primärem Hyperparathyreoidismus (Johnson et al., 2007). Civelek et al., 2002 untersuchten prospektiv 287 Patienten mit neuentdecktem pHPT durch Sestamibi-Szintigraphie und berichtete über eine allgemeine Sensitivität von 87% und positiven prädiktiven Wert von 86 %. Weiterhin beschrieben sie ähnliche Sensitivität und positive Vorhersagewert-Verhältnissen für Patienten, die nach der ersten erfolglosen Operation für pHPT erneut untersucht wurden. Ähnliche Ergebnisse wurden von Pappu et al., 2005 beschrieben, die mittels eines modifizierten Bildaufnahme- und Verarbeitungsprotokolls für Sestamibi-Szintigraphie, die Erkennungsrate sogar bis auf 96 % erhöhen konnten. Moka et al.,

2000 berichteten über eine korrekte Lokalisation bei 71 % der Patienten mittels Sestamibi-Szintigraphie, die durch den Einsatz der SPECT-Bildgebung auf 95 % erhöht werden konnte. Ein kürzlich veröffentlichter Bericht von Ruda et al., 2005 der 96 Studien über Sestamibi-Szintigraphie zwischen 1995-2003 umfasste, berechnete eine allgemeine Sensitivität für einzelne Adenome von 88 %. Interessanterweise beschrieb eine kürzlich veröffentlichte prospektive Studie von Siperstein et al., 2008 von einer Identifizierung einzelner Nebenschilddrüsenerkrankungen durch Sestamibi-Szintigraphie in 74 %. Für Mehrdrüsenerkrankung ist die Sensitivität durch Sestamibi-Szintigraphie deutlich geringer (20-35 %) (Ruda et al., 2005; Siperstein et al., 2008; Haber et al., 2002).

Der positive prädiktive Wert für Sestamibi-Szintigraphie in der vorliegenden Studie liegt im Bereich von früheren Veröffentlichungen (96 %). Die Empfindlichkeit von 60,5 % für Sestamibi-Szintigraphie liegt im unteren Bereich der zuvor berichteten Ergebnisse.

Dies könnte durch mehrere Faktoren erklärt werden. Zunächst umfasste die vorliegende Studie unselektierte konsekutive Patienten mit etabliertem pHPT. Siperstein et al., 2008 schloss zum Beispiel 242 von 1158 Patienten aus, bei denen in der präoperativen Diagnostik eine Schilddrüsenerkrankung eruiert wurde. Weiterhin könnte sich die Früherkennung von milden asymptomatischen pHPT und relativen kleinen Nebenschilddrüsenadenomen der Erfassung durch Sestamibi-Szintigraphie entzogen haben. In diesem Zusammenhang wiesen mehrere Berichte eine Korrelation zwischen Nebenschilddrüsenadenomgröße und positiver Sestamibi-Szintigraphie auf (Ansquer et al., 2008; Berber et al., 2008).

Die Sensitivität für den Ultraschallnachweis von vergrößerten Nebenschilddrüsen in unserer Studie betrug 86 % mit einem positiven prädiktiven Wert von 84 % für die korrekte Lateralisation. Präoperative Ultraschalluntersuchungen wiesen eine Sensitivität von 51-96 % (Haber et al., 2002; Tublin et al., 2009; Whitson and Broadie, 2008; Sukan et al., 2008; Abboud et al., 2008; Purcell et al., 1999; Rickes et al., 2003; Carlier et al., 2008; Akinci et al., 2009; Soon et al., 2008; Soon et al., 2007; Milas et al., 2005) für die Erkennung von vergrößerten Nebenschilddrüsen auf, während positive prädiktive Werte von Ultraschalluntersuchungen im Bereich von 82-98 % (Haber et al., 2002; Abboud et al., 2008) lagen. Die Meta-Analyse von Ruda et al., 2005, die 54 Studien zwischen 1995-

2003 beinhaltetete, berechnete eine mittlere Empfindlichkeit für den Nachweis von vergrößerten Nebenschilddrüse von 78 % für einzelne Drüsen und 35 % für Mehrdrüsenerkrankungen. Auch könnten die sehr variablen Empfindlichkeiten durch deutlich unterschiedliche Patientenauswahlkriterien in den Studien, wie zum Beispiel die Aufnahme von Patienten mit anhaltendem primären Hyperparathyreoidismus nach vorheriger Operation, der Ausschluss von Patienten mit begleitender Struma und Unterschiede im Anteil der Patienten mit Mehrdrüsenerkrankung erklärt werden. Carlier et al., 2008 berichtete nur über Patienten, die durch eine Operation geheilt wurden. Ausserdem haben mehrere Publikationen gezeigt, dass die Erfassung von Nebenschilddrüsenadenomen abhängig von dem jeweiligen Anwender ist, mit verbesserter Sensitivität für die präoperative Ultraschalluntersuchungen, die von Chirurgen (Soon et al., 2008; Solorzano et al., 2005) oder Endokrinologen (Akinci et al., 2009) durchgeführt wird. Direkte Vergleiche von Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie in der gleichen Gruppe zeigen meist ähnliche Ergebnisse der Sensitivität der Erkennung und Sicherstellung des Nebenschilddrüsenadenoms (Johnson et al., 2007; Siperstein et al., 2008; Haber et al., 2002; von Breitenbuch et al., 2007).

Carlier et al., 2008 erfasst in der Sestamibi-Szintigraphie eine bessere Sensitivität (76 % vs 51 % für Ultraschalluntersuchung) bei 51 Patienten mit einer erfolgreichen Operation, während Tublin et al., 2009 eine Überlegenheit des Ultraschalls (74 % vs 58 % für Sestamibi-Szintigraphie) bei 144 Patienten verzeichnen konnte. In der großen prospektiven Studie von Siperstein et al., 2008, die 1158 Patienten erfasst, erkannte man durch die Sestamibi-Szintigraphie Nebenschilddrüsenadenome in 74 % und durch Ultraschalluntersuchung in 80 %. Die vorliegende Studie zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen positiven Test für Ultraschallnachweise im Vergleich zur Sestamibi-Szintigraphie (88 % vs 64 %), was statistisch signifikant war. Allerdings war die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Bestätigung nicht signifikant unterschiedlich für die Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie. Ein übereinstimmendes Ergebnis für Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie hatte eine Erfolgsquote von 95 % für Nebenschilddrüsen, die in unserer Gruppe chirurgisch erfasst wurden, die auch im Vergleich mit entsprechenden Erfolgsraten von anderen Serien (Haber et al., 2002; Siperstein et al., 2004) steht. Sestamibi-Szintigraphie übertraf in unserer Studie die Ultraschall-

untersuchung bei der Erkennung von Nebenschilddrüsenadenomen bei Patienten mit reexplorativer Chirurgie. Bei den 8 Patienten, die sich einer zweiten Operation aufgrund anhaltendem primären Hyperparathyreoidismus unterzogen, zeigte sich in 4 von 7 Fällen ein positiver Sestamibi-Szintigraphie-Nachweis, während die Ultraschalluntersuchung nur in einem Fall positiv übereinstimmend war, in dem 3 Nebenschilddrüsenadenome vermutlich in der ersten chirurgischen Untersuchung übersehen wurden.

Ectope Lokalisationen von Nebenschilddrüsenadenome wurden zuverlässiger durch die Sestamibi-Szintigraphie (3 von 4 Patienten) nachgewiesen, während die Ultraschalluntersuchung in beiden Fällen falsch positive Werte ergab. Nur bei einem der Patienten wurde durch die Ultraschalluntersuchung korrekt ein rechts retrooesophageal gelegenes Nebenschilddrüsenadenom nachgewiesen.

5. Zusammenfassung

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine häufige endokrinologische Erkrankung. Eine Heilung ist nur durch eine Parathyreodectomie möglich. Dies wird für alle symptomatischen und asymptomatischen Patienten, die die Kriterien der NIH Consensus Konferenz erfüllen, empfohlen. Neue minimal invasive chirurgische Eingriffe des primären Hyperparathyreoidismus bedürfen einer korrekten Lokalisation vergrößerter Nebenschilddrüsen.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 143 Patienten ausgewertet, die in der Zeit von 1996 bis 2008 in der Endokrinologischen Ambulanz der Universitäts-Poliklinik Bonn, mit der Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus behandelt wurden. Ziel dieser Arbeit war die Gegenüberstellung der präoperativen Lokalisation und Lateralisation durch Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie und die Korrelation der Lokalisation und Lateralisation mit den intraoperativen Befundergebnissen.

Die Ultraschalluntersuchung ergab positive Ergebnisse für eine vergrößerte Nebenschilddrüse in 76 % (n=107/140) der Fälle, während die Sestamibi-Szintigraphie in 60 % (n=55/92) der Fälle positiv war. Bei 47 % (n=43/92) der Patienten, die einer Sestamibi-Szintigraphie unterzogen wurden, kam es auch gleichzeitig in der Ultraschalluntersuchung zu positiven Ergebnissen, mit einer Prävalenz von 90 % übereinstimmender Ergebnisse (n=39/43).

Die Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis in der Ultraschalluntersuchung betrug 88 % mit einem positiven Vorhersagewert von 84 %. Die Sestamibi-Szintigraphie-Untersuchung ergab eine Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis von 64 %, mit einem positiven Vorhersagewert von 96 %. 95 % (n=19/20) der Patienten, die ein übereinstimmendes positives Ergebnis in der Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie hatten, konnten erfolgreich operiert werden, während nur 1 von 9 Patienten, die nicht durch die erste Operation geheilt werden konnten, ein übereinstimmendes Ergebnis in der Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie aufwiesen.

Aus der vorliegenden Arbeit ergibt sich somit, dass die Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und positiven prädiktiven Werten in Bezug auf die korrekte Lateralisation und Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen zeigen. Die Heilungsrate durch die erste Operation war besonders hoch bei Patienten mit übereinstimmend positiven Ergebnissen bei beiden bildgebenden Verfahren.

Die Sestamibi-Szintigraphie war besonders wertvoll bei Patienten, die durch die erste Operation nicht geheilt werden konnten. Es sollte daher bei Patienten mit negativer Ultraschalluntersuchung, vor der zweiten chirurgischen Intervention, die Sestamibi-Szintigraphie-Untersuchung in Betracht gezogen werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Nr.	Titel	Seite
1	Schilddrüse und Nebenschilddrüse	12
2	Geschlechtsspezifische Altersverteilung bei Diagnosestellung	28
3	Geschlechtsspezifische Verteilung symptomatischer und asymptomatischer Patienten des Gesamtkollektivs (n=143)	29
4	Symptomverteilung bei symptomatischen Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht	31
5	Symptomverteilung operierter versus nichtoperierter Patienten mit symptomatischen pHPT	33
6	Verteilung des Serumcalciums bei symptomatischen versus asymptomatischen Patienten	35
7	Parathormonverteilung symptomatischer versus asymptomatischer Patienten	36
8	Serumcalcium in Abhängigkeit vom Parathormon bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten	37
9	Gesamtes Patientenkollektiv sympt. versus asympt. (nach den unter 1.4.2.1 gen. Kriterien) mit/ohne OP im Überblick	39
10	Charakterisierung der Nicht-operierten Patienten	41
11	Charakterisierung der asympt. pHPT-Patienten unter Berücksichtigung der NIH Consensus Konferenz Kriterien	42
12	Charakterisierung der symptomatischen pHPT-Patienten unter Berücksichtigung der NIH Consensus Konferenz Kriterien	43

7. Tabellenverzeichnis

Nr.	Titel	Seite
1	Geschlechtsspezifische Symptomverteilung	30
2	Charakterisierung der pHPT-Patienten nach den Kriterien der zugrundeliegenden Arbeit und dem NIH-Kriterienkatalog	45
3	Ergebnis, der durch Ultraschalluntersuchung festgestellten und entsprechend operativ bestätigten Befunde, von 57 Patienten mit pHPT	48
4	Ergebnis, der durch Sestamibi-Szintigraphie festgestellten und entsprechend operativ bestätigten Befunde, von 42 Patienten mit pHPT	48
5	Übereinstimmung von präoperativen Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie, die intraoperativ bei 42 Patienten mit pHPT, in anatomisch korrekter Lage bestätigt werden konnten	49
6	Vergleich zwischen Ultraschalluntersuchung und Sestamibi-Szintigraphie bei Patienten mit pHPT	49
7	Ergebnis der bildgebenden Verfahren von Patienten, die einer Zweitoperation unterzogen wurden	51

8. Literaturverzeichnis

Abboud B, Sleilaty G, Rabaa L, Daher R, Abou Zeid H, Jabbour H, Hachem K, Smayra T. Ultrasonography: highly accuracy technique for preoperative localization of parathyroid adenoma. *Laryngoscope* 2008; 118: 1574-1578

Akinci B, Demir T, Yener S, Comlekci A, Binicier O, Ozdogan O, Secil M, Sevinc A, Kocdor MA, Bayraktar F, Canda T, Yesil S. Beneficial effect of endocrinologist-performed ultrasonography on preoperative parathyroid adenoma localization. *Endocr Pract* 2009; 15: 17-23

Ansquer C, Mirallie E, Carlier T, Abbey-Huguenin H, Aubron F, Kraeber-Bodere F. Preoperative localization of parathyroid lesions. Value of 99mTc-MIBI tomography and factors influencing detection. *Nuklearmedizin* 2008; 47: 158-162

Berber E, Parikh RT, Ballem N, Garner CN, Milas M, Siperstein AE. Factors contributing to negative parathyroid localization: an analysis of 1000 patients. *Surgery* 2008; 144: 74-79

Bilezikian JP, Khan AA , Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-339

Brennan MF, Norton JA. Reoperation for persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1985; 201: 40-44

Brown GG, Preisman RC, Kleerekoper M. Neurobehavioral symptoms in mild primary hyperparathyroidism: related to hypercalcemia but not improved by parathyroidectomy. *Henry Ford Hosp Med J* 1987; 35: 211-215

Carlier T, Oudoux A, Mirallie E, Seret A, Daumy I, Leux C, Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Ansquer C. 99mTc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: comparison with conventional SPECT, planar scintigraphy and ultrasonography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 637-643

Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab med* 2003; 127: 1424-1442

Chigot JP, Menegaux F, Achrafi H. Should primary hyperparathyroidism be treated surgically in elderly patients older than 75 years? *Surgery* 1995; 117: 397-401

Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 131: 149-157

- Fialkow PJ, Jackson CE, Block MA. Multicellular origin of parathyroid „adenomas“. *N Engl J Med* 1977; 297: 696-698
- Fuleihan GH. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. In: *J Bone Miner Res.* Nr 17 Suppl 2, 2002: 51-56
- Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m)technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 241-249
- Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR am J Roentgenol* 2007; 188: 1706-1715
- Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. *J clin Epidemiol* 2000; 53: 1164-1169
- Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. *J clin Epidemiol* 2000; 53: 1164-1169
- Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 417-422
- Lloyd HM. Primary hyperparathyroidism: An analysis of the role of the parathyroid tumor. *Medicine* 1968; 47: 53-71
- Miedlich S, Koch CA, Paschke R. Primärer Hyperparathyreoidismus: Heute ein meist asymptomatisches Krankheitsbild. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99: A 3340-3346
- Miedlich S, Krohn K, Paschke R. Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 539-554
- Milas M, Stephen A, Berber E, Wagner K, Miskulin J, Siperstein A. Ultrasonography for the endocrine surgeon: a valuable clinical tool that enhances diagnostic and therapeutic outcomes. *Surgery* 2005; 138: 1193-1200; discussion 1200-1191
- Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Preoperative localization of parathyroid adenomas using 99mTc-MIBI scintigraphy. *Am J Med* 2000; 108: 733-736
- Pappu S, Donovan P, Cheng D, Udelsman R. Sestamibi scans are not all created equally. *Arch Surg* 2005; 140: 383-386
- Pasieka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998; 22: 513-518; discussion 518-519
- Pfeilschifter J. Die hypercalcämische Krise. *Der Internist* 2003; 40: 1231-1236

Price DC. Radioisotopic evaluation of the thyroid and the parathyroids. *Radiologic Clinics of North America* 1993; 31: 991-1015

Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey RB, Lane MJ, Desser T, McDougall IR, Weigel RJ. Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium Tc 99m sestamibi. *Arch Surg* 1999; 134: 824-828; discussion 828-830

Rickes S, Sitzy J, Neye H, Ocran KW, Wermke W. High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Ultraschall Med* 2003; 24: 85-89

Rothmund M, Delling G, Dietel M, Günther RW, Müller-Leisse C, Reichel H, Ritz E, Vogel M, Wagner PK, Ziegler R. Pathologie des Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M, Hrsg. *Hyperparathyreoidismus*, 2. Auflage. Stuttgart - New York: Thieme, 1991: 10-28

Rothmund M, Delling G, Dietel M, Günther RW, Müller-Leisse C, Reichel H, Ritz E, Vogel M, Wagner PK, Ziegler R. Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M, Hrsg. *Hyperparathyreoidismus*, 2. Auflage. Stuttgart - New York: Thieme, 1991: 15

Rothmund M, Delling G, Dietel M, Günther RW, Müller-Leisse C, Reichel H, Ritz E, Vogel M, Wagner PK, Ziegler R. Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M, Hrsg. *Hyperparathyreoidismus*, 2. Auflage. Stuttgart - New York: Thieme, 1991: 43-44

Rothmund M, Delling G, Dietel M, Günther RW, Müller-Leisse C, Reichel H, Ritz E, Vogel M, Wagner PK, Ziegler R. Normale und pathologische Anatomie der Nebenschilddrüsen. In: Rothmund M, Hrsg. *Hyperparathyreoidismus*, 2. Auflage. Stuttgart - New York: Thieme, 1991: 66

Rothmund M, Wagner M, Pluntke K. Reoperation bei persistierendem oder rezidivierendem Hyperparathyreoidismus. *Chirurg* 1999; 70: 1113-1122

Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-372

Sadler TW, Langmann J. Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. In: Sadler, TW. Hrsg. *Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. Stuttgart: Thieme, 2003: 331-332

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Halseingeweide Schilddrüse und Nebenschilddrüse. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Hrsg. *Prometheus*, 1. Auflage. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag 2005: 22

Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 351-365

Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, Tsinberg M, Greene AB, Mitchell J, Milas M. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg* 2008; 248: 420-428

Solorzano CC, Lee TM, Ramirez MC, Carneiro DM, Irvin GL. Surgeon-performed ultrasound improves localization of abnormal parathyroid glands. *Am Surg* 2005; 71: 557-562; discussion 562-553

Soon PS, Delbridge LW, Sywak MS, Barraclough BM, Edhouse P, Sidhu SB. Surgeon performed ultrasound facilitates minimally invasive parathyroidectomy by the focused lateral mini-incision approach. *World J Surg* 2008; 32: 766-771

Soon PS, Yeh MW, Sywak MS, Roach P, Delbridge LW, Sidhu SB. Minimally invasive parathyroidectomy using the lateral focused miniincision approach: Is there a learning curve for surgeons experienced in the open procedure? *J Am Coll Surg* 2007; 204: 91-95

Sukan A, Reyhan M, Aydin M, Yapar AF, Sert Y, Canpolat T, Aktas A. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 123-131

Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, Ogilvie JB, Mountz JM, Bencherif B, Carty SE. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium Tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy: are both studies really needed? *J Ultrasound Med* 2009; 28: 183-190

Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 366-372

Uden P, Chan AK, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH. Primary Hyperparathyroidism in younger and older patients: symptoms and outcome of surgery. *World J Surg* 1992; 16: 791

Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003; 27: 216-222

von Breitenbuch P, Iesalnieks I, Piso P, Schlitt HJ, Agha A. Primary hyperparathyroidism: clinical symptoms, diagnostic significance and localization - a retrospective analysis. *Zentralbl Chir* 2007; 132: 497-503

Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS; Melton LJ. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 171-177

Whitson BA, Broadie TA. Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism. *Surg Today* 2008; 38: 222-226

Ziegler R. Definition des Hyperparathyreoidismus und Indikation zur chirurgischen Therapie. *Chirurg* 1999; 70: 1077-1081

9. Danksagung

Bei der Fertigstellung dieser Arbeit haben mich sehr viele Menschen unterstützt. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Udo Schmitz für das Überlassen der Thematik und die hervorragende Betreuung, stete Hilfsbereitschaft und konstruktive Kritik, wodurch er maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Frau Anne Briot, meiner guten Seele, für die unkomplizierte und schnelle Zusammenarbeit, sowie die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre während der Aktensichtung.

Petra und Tom Haesevoets standen mir mit Rat und Tat beim Erstellen der Arbeit und besonders des Layouts zu jeder Tages- und Nachtzeit zur Seite. Danke!

Abschliessend gebührt mein besonderer Dank meinen großartigen Eltern und meiner Tochter Luena, die alle stets größtes Verständnis für meinen beruflichen und privaten Lebensweg gezeigt haben. Sie hielten mir in jeder moralischen Krise vor Augen, dass ich nicht alleine bin. Ohne meine Familie wären viele meiner Träume niemals in Erfüllung gegangen.