UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie

Direktor Prof. Dr. med. Prof. h.c. Jacob R. Izbicki

Retrospektive Analyse und Vergleich von Parathyroidektomien mit und ohne Parathormon-Monitoring beim primären Hyperparathyreoidismus Ergebnisse der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf 1995 - 2006

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Carola Lamm
aus Arolsen

Hamburg 2013

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:	**Prof.Dr. Jakob Izbicki**
Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:	**Prof.Dr. Susanne Klutmann**
Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:	**PD Dr. Jens Aberle**

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 5

1.1 Fragestellung 5

1.2 Embryologie der Nebenschilddrüsen 7

1.3 Anatomie der Nebenschilddrüsen 7

1.4 Regelkreis des Kalziumstoffwechsels 8

1.5 Hyperparathyreoidismus 10

1.5.1 Primärer Hyperparathyreodismus 11

1.5.1.1 Epidemiologie 11

1.5.1.2 Symptomatik 11

1.5.1.3 Diagnostik 12

1.5.1.4 Therapie 15

1.5.1.5 Histologie 17

1.5.1.6 Postoperativer Verlauf 17

1.5.2 Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus 19

2 Patienten und Methodik 20

2.1 Patientenkollektiv 20

2.2 Datenerfassung 20

2.2.1 Präoperative Diagnostik 20

2.2.2 Intraoperatives PTH-Monitoring 21

2.2.3 Postoperatives Prozedere 21

2.3 Statistische Methoden 22

3 Ergebnisse 24

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung 24

3.2 Prä - und postoperative Laborparameter 24

3.3 Intraoperative Parathormonmessungen 25

3.4 Operationsverfahren 27

3.5 Vergleich der Gruppen nach OP-Zeit, Heilungs- und Komplikationsrate 28

3.6 Histologie 30

3.7 Postoperativer Verlauf 31

4 Diskussion 32

4.1 Bilaterale versus unilaterale Parathyroidektomien 32

4.2 Unilaterale Operation mit oder ohne ioPTH-Monitoring 38

4.3 Bilaterale Explorationen mit und ohne ioPTH-Monitoring 41

4.4 Detektion von weiteren (hyper-)aktiven NSD mittels ioPTH-Monitoring 43

5 Zusammenfassung 46

6 Abkürzungsverzeichnis 47

7 Literaturverzeichnis 48

8 Verzeichnis Abbildungen 57

9 Verzeichnis Tabellen 57

10 Danksagung 58

11 Lebenslauf 59

12 Eidesstattliche Versicherung 60

1 Einleitung

1.1 Fragestellung

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) gehört zu den häufigsten endokrinen Stoffwechselstörungen (von Breitenbuch et al. 2007 [97]). Er zeichnet sich durch einen Parathormonexzess überaktiver Nebenschilddrüsen aus und ist nur durch eine operative Therapie heilbar (Ziegler 1999 [103], Pfeilschifter 2007 [69]). Nebenschilddrüsenoperationen stellen aufgrund ihrer Größe und variablen Lage eine operative Herausforderung dar.

Neben dem operativen Erfolg (Vermeidung von Persistenzen/Rezidiven) sollen die Eingriffe heute so atraumatisch wie möglich sein. Die chirurgische Operationstechnik (mit oder ohne Hilfsmittel) des pHPT ist heutzutage ein kontrovers diskutiertes Thema. Es steht die unilateral/fokussierte gegen die bilaterale Parathyroidektomie. Jahrzehntelang war die bilaterale zervikale Exploration der Goldstandard in der Nebenschilddrüsenchirurgie. Der Grund dafür war die Sicherstellung, dass alle hyperaktiven NSD entfernt werden. Tibblin et al. [93] zeigten 1982 unilaterale Parathyroidektomien bei Ersteingriffen, wenn die präoperativer Diagnostik positiv war. Die Vorteile wären verminderte frühpostoperative Hypokalzämien, verminderte Nervenschäden und persistierender Hypoparathyreoidismus, reduzierte OP-Zeit und bessere Bedingungen bei Reoperationen (Tibblin et al.1982). Der Durchbruch der unilateralen Parathyroidektomie kam jedoch erst später mit Verbesserung der präoperativen Diagnostik, ioPTH-Monitoring und dem Wunsch des Patienten möglichst minimalinvasiv operiert zu werden.

IoPTH-Monitoring wird als „biochemischer“ Schnellschnitt bezeichnet. Hier wird intraoperativ Parathormon gemessen. Dieses Hormon bietet sich aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von ca. 3 Minuten an. Durch die intraoperative Messung sollen weitere hyperaktive NSD erkannt werden und damit Revisionseingriffe vermieden werden, v.a. auch bei minimalinvasiven Verfahren, wo nicht alle 4 NSD exploriert werden (Allolio et al. 2007 [3]).

1988 zeigten Nussbaum et al. [64] dass mit der Einführung sensitiver Assays (IRMA) für ioPTH-Messungen ein rascher Abfall von iPTH nach Entfernung eines Adenoms zu verzeichnen war. Bei Mehrdrüsenerkrankungen kam es nach Entfernung einer NSD zu keinem Abfall (Nussbaum et al.1988). Irvin und Deriso [43] untersuchten 1994 in ihrer Studie eine Weiterentwicklung IRMA´s, das sog. ICMA. Dieses Assay hatte den Vorteil, dass es eine längere Haltbarkeit, leichtere technischen Handhabung, eine Sensitivität von 94% und ein Ergebnis innerhalb von 10 Minuten aufweisen konnte. Außerdem würde kein radioaktives Material benutzt (Irvin und Deriso 1994). Die Vorzüge des ioPTH-Monitorings sind laut

Vignali et al. [96] die Sicherheit, dass bei iPTH Abfall alle hyperaktiven NSD entfernt sind (Detektion von Mehrdrüsenerkrankungen), daher habe man die Möglichkeit sichere unilaterale zervikale Explorationen durchzuführen ohne Heilungsraten zu senken und die Abkehr von Kryokonservierungen (Vignali et al. 2002). Weitere Vorteile sollten eine verkürzte OP-Zeit und weniger Komplikationen/Rezidive sein.
Hinsichtlich Persistenz/Rezidiv zeigte sich bei Sharma et al. [82] eine Korrelation zwischen letztem intraoperativ gemessenen iPTH-Wert und Persistenz/Rezidiv. Zeigte iPTH Werte im Normbereich, so war die Persistenz-und Rezidivrate niedriger, als wenn iPTH-Werte über der Norm lagen (Sharma et al. 2007). Laut Carter und Howanitz [18] ist ioPTH-Monitoring am besten anwendbar, wenn die präoperative Lokalisationsdiagnostik positiv ist, der Patient einen sporadischen pHPT und eine gute Nierenfunktion hat. Bei Mehrdrüsen- und familiären Erkrankungen (z. B. MEN) sind die Ergebnisse schwieriger zu interpretieren, da es zusätzliche Faktoren gibt, die berücksichtigt werden müssen wie die renale Dysfunktion (Carter und Howanitz 2003).

In diesem Zusammenhang sollen in der vorliegenden Promotionsarbeit folgende Operationsverfahren hinsichtlich Heilungsraten, Früh- Rezidivraten, Komplikationen und OP-Zeit retrospektiv verglichen werden:

1. Minimalinvasive (fokussierte) Operationen mit ioPTH-Monitoring im Vergleich zu bilateralen Explorationen
2. Fokussierte Operationen mit und ohne ioPTH-Monitoring
3. Bilaterale Operationen mit und ohne ioPTH-Monitoring

Zusätzlich besteht die Frage, wie hilfreich ioPTH-Monitoring bei Parathyroidektomien ist? Deshalb soll in der Studie auch untersucht werden, ob ioPTH-Monitoring zur Detektion weiterer überaktiver NSD in der Lage ist.

1.2 Embryologie der Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen entstammen neben dem Thymus und der Schilddrüse aus der Pharynxregion. Sie gehen aus der dorsalen Aussackung der 3. und 4. Schlundtasche des primitiven Vorderdarms (Entoderm) in der 4.- 5. Embryonalwoche hervor. Aus nicht näher bekannten Gründen enthalten sie epitheliale (ektodermale) Zellen. Daher leitet sich der weiter gebräuchliche Name der Nebenschilddrüsen ab, Epithelkörperchen. Die oberen Nebenschilddrüsen stammen aus der 4. Schlundtasche und müssen nur eine kurze Wanderung zum dorsalen oberen Schilddrüsendrittel zurücklegen. Die unteren Nebenschilddrüsen, aus der 3. Schlundtasche abstammend, überholen während der embryonalen Entwicklung die oberen Nebenschilddrüsen und finden sich häufig dorsal des unteren Schilddrüsendrittels. Durch ihre lange Wanderung kommt es hier häufiger zu einer variablen Lage. Sehr selten kommt es zu keinem Deszensus der unteren Nebenschilddrüsen. Da die Thymusdrüsen aus den ventralen Anteilen der 3. Schlundtasche entstehen kommt es in ca. 20 - 40% zu einer gemeinsamen topographischen Beziehung. Am häufigsten in den Gefäßstrukturen zwischen unteren Schilddrüsenpol und der Thymuszunge (Lig. thyreothymicum).

In der 5-6. Woche proliferiert das Epithel und es entstehen die Hauptzellen. Diese sind spätestens in der zweiten Schwangerschaftshälfte hormonaktiv und regulieren den Kalziumstoffwechsel. Die zweite Zellgruppe der Nebenschilddrüsen, die oxyphilen Zellen, entwickelt sich frühestens ab dem 5. Lebensjahr (Moore et al. 1996 [57], Fritsch und Kühnel 2005 [25], Allolio et al. 2007 [3]).

1.3 Anatomie der Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen liegen hinter der Schilddrüse und wurden erstmals 1880 von Sandström beschrieben (Lorenz und Dralle 2003 [50]).

Am häufigsten finden sich 4 Nebenschilddrüsen 84%, 3 Nebenschilddrüsen gibt es in 18% der Fälle und mehr als 4 Drüsen zeigen sich bei 13 - 20%, meist sind die Übrigen im Thymus lokalisiert. Bei 4 Nebenschilddrüsen zeigt sich in der Regel eine symmetrische Anordnung. Die zwei Oberen liegen in 80% der Fälle kranial der A. thyroidea inferior und dorsal des N. recurrens. Die zwei Unteren sind lagevariabler. Hier liegen kaudal der A. thyroidea inferior und ventral des N. recurrens nur 44% der aufgesuchten unteren Nebenschilddrüsen. 26% werden im Lig. thyreothymicum aufgefunden (Akerström et al. 1984 [2], Allolio et al. 2007 [3]).

Makroskopisch sind die Nebenschilddrüsen weizenkorngroß. Die Form ist länglich -oval, gelegentlich bohnenförmig oder kugelig. Sie sind von einer glatten, zarten, regelhaft

spiegelnden Kapsel umgeben. Im Durchschnitt beträgt die Größe einer Nebenschilddrüse 5 x 4 x 2 mm und das Gesamtgewicht bei Frauen 131+/- 45 mg, bei Männern 118+/- 46 mg. Die Farbe ist beim Erwachsenen rötlich-braun, bei alten Menschen gelblich-braun (Spelsberg und Peller-Sautter 1999 [87], Lorenz und Dralle 2003 [50], Groscurth 2004 [34]).

Die Nebenschilddrüsen werden fast ausschließlich über Äste (Aa. parathyreoidae) der A. thyroidea inferior versorgt, selten aus der A. thyroidea superior. Eine weitere Blutversorgung erhalten sie über kleine Äste aus der Schilddrüsenkapsel. Der venöse Abfluss ist in der Regel über die Vv. thyroideae. Nerval werden die Nebenschilddrüsen durch die zervikalen sympathischen und parasympathischen Fasern versorgt (Allolio et al. 2007 [3], Groscurth 2004 [34]).

Mikroskopisch zeigt sich eine umschließende Bindegewebskapsel. Darin befinden sich Bindegewebsfasern, Fettzellen, Epithelzellen und ein dichtes Netz von gefensterten Kapillaren, welches für den schnellen Abtransport des PTH und somit präzisen Regulation des Kalziumstoffwechsels wichtig ist. Bei den Epithelzellen unterscheidet man: Hauptzellen und oxyphile Zellen. Die Hauptzellen haben ein auffallend helles Zytoplasma und die Funktion der PTH-Synthese und Speicherung. In ihrer Membran befinden sich Kalziumsensoren, die die Kalziumkonzentration im Extrazellularraum ständig überprüfen. Bei erniedrigten Kalziumspiegeln wird PTH ausgeschüttet. Der Gesamtvorrat von PTH reicht für 1 ½ Stunden. Deshalb wird bei Ausschüttung von PTH direkt ein Reiz an die PTH-Produktion abgegeben. Die Anzahl der oxyphilen Zellen steigt mit zunehmendem Alter. Ihre Aufgabe ist unklar (Groscurth 2004 [34], Fritsch und Kühnel 2005 [25], Allolio et al. 2007 [3]).

1.4 Regelkreis des Kalziumstoffwechsels

Der Körper steuert durch mehrere Mechanismen die Aufrechterhaltung einer normalen Kalziumhomöostase. Diese ist essentiell für enzymatische, nervale, kontraktile und sekretorische Prozesse und für den Aufbau von Knochen. 99% des Kalziums sind im Knochen als Hydroxylapatit gespeichert, nur 1% liegt in löslicher Form vor (50% freies, ionisiertes Kalzium; 45% an Albumin und 5% an Anionen gebunden). Ca. 1% des filtrierten Kalziums wird täglich über die Nieren ausgeschieden, der Rest wird rückresorbiert (Allolio et al. 2007 [3], Bollheimer et al. 2009 [13]).

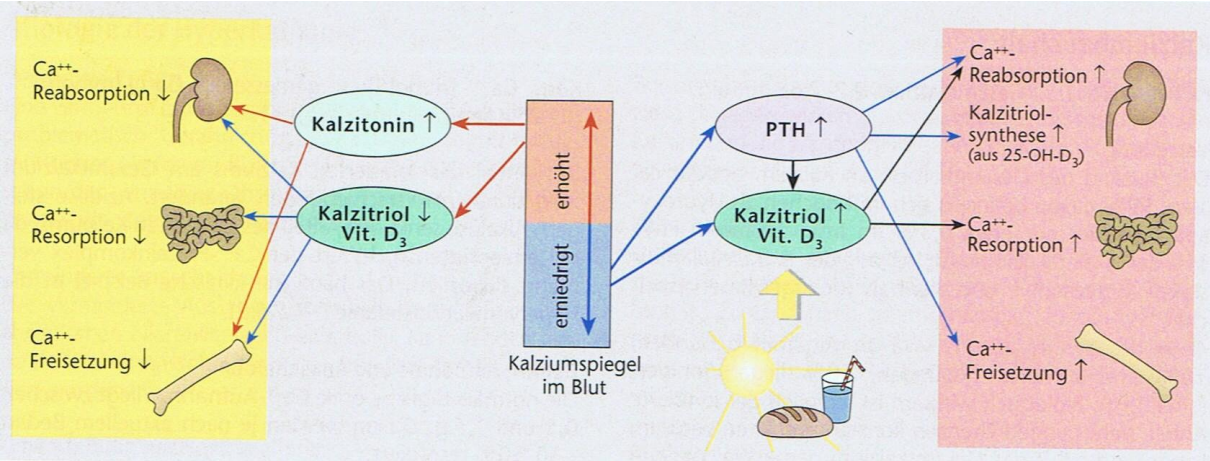

Abbildung 1: Regulation des Kalziumhaushaltes (74)

Ist freies (ionisiertes) Kalzium vermindert, wird es von Kalzium–sensing-Rezeptoren der Nebenschilddrüsenzellen (Hauptzellen) registriert und als Folge PTH ausgeschüttet. PTH ist ein einkettiges Polypeptid, das aus 84 Aminosäuren besteht und in den Nebenschilddrüsen synthetisiert und gespeichert wird. Der aktive Anteil beschränkt sich auf das aminoterminale 1-34 Peptid. Die Halbwertszeit dieses Peptids beträgt 3-5 Minuten. Inaktiviert und abgebaut wird PTH in den Nebenschilddrüsen, der Leber und Niere. Die inaktiven Fragmente haben eine längere Halbwertszeit (20-60 Minuten).

PTH mobilisiert das akut benötigte Kalzium auf verschiedenen Wegen:

a) am Knochen (aktiviert über Osteoblasten Osteoklasten und erwirkt damit eine Kalzium- und Phosphatfreisetzung)
b) an der Niere
    1. Kalziumrückresorption, Phosphatausscheidung im distalen Tubulus, jedoch wird durch die stark erhöhte Filtration von Kalzium meist die Ausscheidung überwiegen (kalziurischer Gesamteffekt) und
    2. Anregung zur Bildung von Kalzitriol. Kalzitriol (biologisch aktives Vitamin D3) entsteht über folgenden bildlich dargestellten Mechanismus:

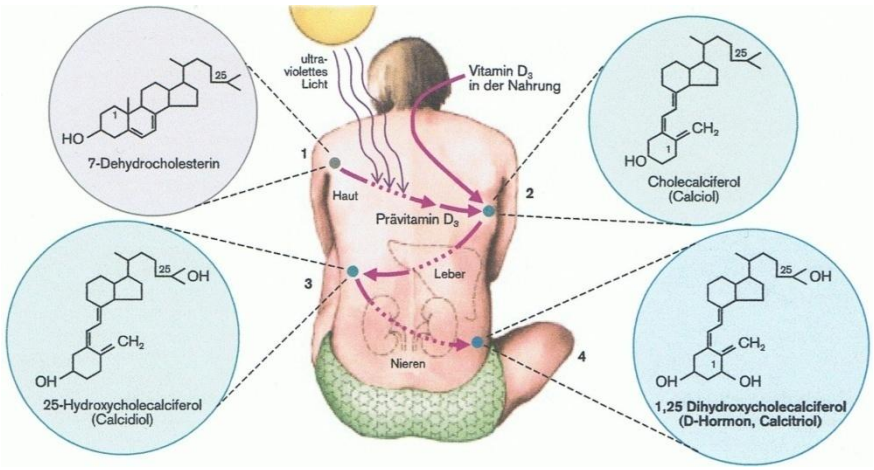

Abbildung 2: Vitamin D Metabolismus (47)

Kalzitriol steigert die Kalzium- und Phosphatspiegel durch vermehrte intestinale und renale Resorption (Greiling und Gressner 1995b [33], Klinke et al. 2000 [47], Kurtz 2006 [48], Löffler und Brigelius-Flohé 2006 [49], Mutschler et al. 2007 [61], Dörner 2009b [23]).

Reguliert wird PTH durch ein negatives Rückkopplungssystem, d.h. bei ausreichend vorhandenem Kalzium im Blut hemmt Kalzium sich selbst über Rezeptoren (Potts und Hörmann 2008 [70]). Der Gegenspieler von PTH ist Kalzitonin. Kalzitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und wird bei hohen Kalziumwerten ausgeschüttet. Es wirkt nur in der Niere synergistisch mit PTH.

Die Wirkung von Kalzitonin ist noch nicht eindeutig geklärt. Da es bei erhöhten Kalzitonin im Blut zu keiner Hypokalzämie kommt und auch keine Mangelsyndrome bekannt sind (Herold und Mitarbeiter 2008 [39], Klinke et al. 2000 [47], Kurtz 2006 [48], Renz-Polster et al. 2004a [73]).

1.5 Hyperparathyreoidismus

Der Hyperparathyreoidismus beschreibt eine vermehrte Bildung von Parathormon in den NSD. Meilensteine waren 1925 die erste Parathyroidektomie durch Mandl beim pHPT, 1963 entwickelten Berson et al. ein Radioimmunassay zur Messung von Parathormon und 1975 fand die erste Transplantation von NSD-Gewebe durch Wells et al. statt (Spelsberg und Peller-Sautter 1999 [87]).

Es werden pathophysiologisch drei Formen unterschieden (primär, sekundär, tertiär) (Spelsberg und Peller-Sautter 1999 [87], Lorenz und Dralle 2003 [50]).

1.5.1 Primärer Hyperparathyreodismus

Beim pHPT besteht eine funktionelle Übersekretion von PTH durch die Nebenschilddrüsen bei primär normalen Serum-Kalziumspiegeln. Dies führt langfristig zur Hyperkalzämie und Hypophosphatämie. Eine Übersekretion von PTH ist am häufigsten durch ein Nebenschilddrüsenadenom bedingt, welches durch klonale Proliferationen als Folge von Keimbahnmutationen entsteht, seltener durch Bestrahlung des Halses oder Lithiumtherapie. Abzugrenzen hiervon sind familiär vererbbare Formen wie MEN I/II mit Gendefekten (10-20%), bei denen meist Hyperplasien aller 4 Nebenschilddrüsen vorliegen (Miedlich et al. 2002 [53], Allolio et al. 2007 [3], Potts und Hörmann 2008 [70], Felger und Kandil 2010 [24]).

1.5.1.1 Epidemiologie

Der primäre HPT ist eine der häufigsten endokrinen Stoffwechselstörungen mit einer Prävalenz von 0,2 - 0,4%. Er tritt vermehrt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und bevorzugt bei Frauen auf, ca. 2-3 Mal so häufig wie bei Männern (Bartsch et al. 1995 [6], Rodgers et al. 2008 [78], von Breitenbuch et al. 2007 [97]). Heath et al. [37] zeigten, dass die Anzahl der asymptomatischen Fälle nach Einführung von Routinekalziummessungen von 18 auf 51% anstieg (Heath et al. 1980). Bei über 60jährigen Frauen ist die Inzidenz laut Oertli [65] 191 Fälle/ 100.000 (Oertli 2007).

1.5.1.2 Symptomatik

Heute dominiert eher das Bild des asymptomatischen Hyperparathyreoidismus. Mehr als 50% der Patienten zeigen keine oder nur unspezifische Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Reizbarkeit, Mangel an sexuellem Interesse. Die klassischen Trias Stein-, Bein-, Magenpein gibt es heute nur noch selten.

Symptome zeigen sich an folgenden Organen:

1. Niere (40-50%): am häufigsten Nephrolithiasis (Kalziumphosphat-, Kalziumoxalatsteine), selten und prognostisch ungünstiger ist die Nephrokalzinose, die zur Niereninsuffizienz führen kann.
2. Skelett (50%): osteoporotische Frakturen, rheumatoide Rücken-, Gelenkbeschwerden, heute selten ist die Ostitis fibrosa cystica. Dabei kommt es zu osteoklastären, pseudozystischen Markwucherungen in denen sich Hämosiderin ablagert. Deshalb wird die Erkrankung auch als brauner Tumor bezeichnet.
3. Gastrointestinal (50%): Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Meteorismus, Gewichtsabnahme, selten peptische Ulzera, Pankreatitis und Cholelithiasis.

Eine direkte pathophysiologische Verbindung zu den seltenen Komplikationen ist laut Renz-Polster et al. 2004a [73] nicht gesichert.

4. Kardiovaskulär: Hypertonus, Herzklappenverkalkung, Links-Herz-Hypertrophie, Herzrhythmusstörungen
5. Allgemeinsymptome: Polydipsie und Polyurie, rasche Ermüdbarkeit, Muskelschwäche, Digitalis-Überempfindlichkeit, depressive Verstimmung

(Heath et al. 1980 [37], Ziegler 1999 [103], Marx 2000 [51], Miedlich et al. 2002 [53], Renz-Polster et al. 2004a [73], Mutschler et al. 2007 [61], Pfeilschifter 2007 [69], Müller und Mitarbeiter 2008 [60], Dörner 2009b [23])

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten von allen eingeschlossenen Patienten 26,06% renale Symptome (am häufigsten Nephrolithiasis), 17,58% gastrointestinale Symptome (am häufigsten Cholelithiasis) und 16,97% ossäre Symptome (am häufigsten Osteoporose).

Ein Notfall ist die hyperkalzämische Krise mit Serumkalziumwerten über 3,5 mmol/l, andere Autoren geben Serumkalziumwerte von über 4 mmol/l als Referenz an. Sie tritt in <5% der Fälle auf. Symptome sind Oligurie/Anurie, Erbrechen, Exsikkose, Somnolenz, Koma. Es entwickelt sich relativ schnell eine Niereninsuffizienz, die zu Kalzifizierungen in unterschiedlichen Organen führt. Herzrhythmusstörungen können zum plötzlichen Tod führen. Die Letalität liegt bei bis zu 50% (Herold und Mitarbeiter 2008 [39], Dörner 2009a [22]).

1.5.1.3 Diagnostik

a) Labordiagnostik

Der Kalziumspiegel im Serum unterliegt Tageszeitschwankungen (höchste Werte am Vormittag). Es wird routinemäßig das Gesamtkalzium (Norm: 2,2-2,7 mmol/l) bestimmt. Dieses besteht zu ca. 50% aus freien (=ionisierten) biologisch aktiven Kalzium (Norm: 1,1-1,3 mmol/l), 35-45% sind proteingebunden [Albumin (80%), Globulin (20%)] und 5-15% bilden Komplexe mit Bikarbonat, Zitrat und Phosphat, Sulfat, Laktat. Am wichtigsten ist das freie aktive Kalzium. Dieses sinkt, wenn der Proteingehalt hoch ist (Greiling und Gressner 1995a [32], Bollheimer et al. 2009 [13], Hermann 2010 [38], Kurtz 2006 [48]).

Differentialdiagnosen der Hyperkalzämie:

1. Hyperparathyreoidismus
2. Tumorhyperkalzämie (z. B. Bronchial-, Mammakarzinome, Hypernephrom, Plasmozytom, Ösophagus), dabei wird Parathormon-related peptide gebildet, was die gleiche Wirkung wie PTH hat.
3. Hyperthyreose
4. Medikamente (Thiaziddiuretika, Lithium, Vitamin A-, D Überdosierung)
5. Immobilisation, Tuberkulose, Sarkoidose, Pilzinfektionen, Muskelerkrankungen

Die Punkte 1 und 2 machen 85-90% der Fälle aus (Allolio et al. 2007 [3], Pfeilschifter 2007 [69], Felger und Kandil 2010 [24]).

Die Messung von iPTH begann in den 1970igern. Die Anwendung eines Assays während einer Operation fand erstmals 1988 Anwendung (Nussbaum et al.1988 [64]). Parathormon eignet sich zur intraoperativen Erfolgskontrolle aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von ca. drei Minuten. Durch mehrfache proteolytische Veränderungen des PTH enthält der menschliche Organismus nicht nur das intakte aktive Molekül (aminoterminales Fragment), sondern auch andere inaktive Fragmente (Midregion Fragment, carboxyterminales Fragment) des Peptids. Dies führte bei Assays der 1. Generation zu Kreuzreaktionen mit den inaktiven Fragmenten, besonders bei Störungen der Nierenfunktion. Die neueren Assays sollen keine verfälschten Werte bei Nierenfunktionsstörungen zeigen. Eine Kreuzreaktion mit dem PTH-related peptide, das von manchen Tumoren produziert wird, besteht nicht. Bei Tumorkalzämien ist PTH in der Regel vermindert (Inabnet 2004 [40], Schmidt-Gayk und Roth 2005 [81]).

Das Assay arbeitet mit polyklonalen PTH-Antikörpern, die auf einer Polystyrol-Kugel unbeweglich gemacht werden (feste Phase). Ein weiterer PTH-Antikörper wird mit Acridinester markiert. Es binden beide Antikörper in der Patientenprobe und bilden einen sog. Sandwich-Komplex aus. Im Anschluss wird Wasserstoffperoxid (in verdünnter Säure) und verdünntes Natriumhydroxid zugefügt. Die dabei ausgelöste Lichtemission ist der PTH Konzentration in den Proben direkt proportional, da die Lichtreaktion auslösenden Antikörper direkt proportional zur PTH-Konzentration sind (Nichols Institute Diagnostics 1999 [62]).

Bis heute gibt es noch keine international allgemeingültige Leitlinie hinsichtlich der intraoperativen Aussagekraft. In der Regel wird vor Operationsbeginn eine Venenblutentnahme abgenommen und der PTH-Basalwert bestimmt, dann direkt vor

Entfernung und anschließend 5-10 Minuten nach Entfernung der erkrankten Drüse. Ist ein adäquater Abfall von mindestens 50% nach 5 Minuten (60% nach 10 Minuten) nach Entfernung einer überaktiven NSD zu verzeichnen, so spricht man von einer erfolgreichen Operation. Bei Ausbleiben des Erfolges muss eine weitere Exploration erfolgen, da von weiteren erkrankten NSD ausgegangen werden muss (Oertli 2007 [65], von Breitenbuch et al. 2007 [97]). Bei Mehrdrüsenerkrankungen zeigen die ioPTH Messungen häufig falsch positive Werte (Pfeilschifter 2007 [69]).

Weitere veränderte Laborparameter sind Phosphat im Serum, welches meist erniedrigt ist, als Zeichen einer beginnenden renalen Dysfunktion. Deshalb sollte primär auch der Kreatinin-Wert bestimmt werden (Miedlich et al. 2002 [53], Lorenz und Dralle 2003 [50], Mutschler et al. 2007 [61]).

b) Lokalisationsdiagnostik

Die präoperative Lokalisationsdiagnostik ist bei minimalinvasiven Operationsverfahren obligat. Bei bilateralen Explorationen ist sie nicht zwingend notwendig. Es ist jedoch sinnvoll eine Sonographie zu machen, um Schilddrüsenerkrankungen auszuschließen. Es gibt kein Verfahren/keine Verfahrenskombination um Mehrdrüsenerkrankungen sicher zu beweisen (Lorenz und Dralle 2003 [50]). Bei vorhandenen Doppeladenomen zeigte die präoperative Diagnostik bei 1 von 15 Patienten das Vorhandensein von zwei vergrößerten Nebenschilddrüsen (Bartsch et al. 1995 [6]).

Folgende Möglichkeiten zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik bestehen:

- Sonographie (Sensitivität: 61-88% für die korrekte Seite)
- Nuklearmedizinische Untersuchungen (v.a. ^{99m} Technetium-SestaMIBI-Szintigraphie)

  Kombiniert man Sonographie und Szintigraphie zeigt sich bei 86-95% ein Auffinden von einem solitären Adenom. Bei gleichzeitig vorhandener Struma der Schilddrüse (18%) sinkt die Spezifität (Prager et al. 1999 [71], Lorenz und Dralle 2003 [50], Felger und Kandil 2010 [24]).
- Weitere Verfahren, die v.a. bei persistierendem/rezidivierendem primärem HPT angewandt werden, sind: Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), selektive venöse Blutentnahme (SVS) mit PTH Bestimmung (von Breitenbuch et al. 2007 [97], Bilezikian et al. 2009 [10]).

1.5.1.4 Therapie

Die konservative Therapie findet ausschließlich bei asymptomatischen Patienten Anwendung, die die unten aufgeführten Voraussetzungen für eine OP nicht erfüllen. Die Therapie beinhaltet:

- Ausgewogene Kalzium-und Vitamin D-haltige Kost
- Vermeidung von Diuretika (v.a. Thiazide)
- jährliche Kontrollen von Serum-Kalzium, Kreatinin
- 1 - 2 jährliche Kontrollen der Knochendichte
- Medikamente: bei postmenopausalen Frauen selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), Bisphosphonate; Calcimemetika. Der Nutzen der Medikamente ist noch nicht ausreichend evaluiert. Hier sind weitere Studien erforderlich (Oertli 2007 [65], Bilezikian et al. 2009 [10])

Die operative Therapie ist bei Organmanifestation die einzige kurative Behandlung (Pfeilschifter 2007 [69]). Bei erfahrenen Chirurgen werden 90-95% der Patienten mit bilateralen Operationsverfahren geheilt bei geringer Mortalität und Morbidität (<1%) (Spelsberg und Pell-Sautter 1999 [87], Inabnet 2004 [40]).

Indikationen zur Parathyroidektomie sind laut National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference 2008:

1. Symptomatischer pHPT
2. Asymptomatischer pHPT, wenn folgende Bedingungen erfüllt:
    - Serum-Kalzium mehr als 0,25 mmol/l des Normalwertes
    - Verminderung Kreatinin-Clearance <60 ml/min
    - Knochendichte (Lumbal-Wirbelsäule, Hüftgelenk, Vorderarm) Abweichung T-score: < - 2,5
    - Patient < 50 Jahre
    - Medizinische Kontrolluntersuchungen unmöglich/nicht gewünscht (Oertli 2007 [65])

Die Indikation zur Operation beim asymptomatischen HPT wurden durch die NIH Consensus Conference beschlossen, da sich gezeigt hat, dass nur bei 27% der Fälle eine deutliche Progredienz des pHPT auftritt (Ziegler 1999 [103], Miedlich et al. 2002 [53], Oertli 2007 [65], Felger und Kandil 2010 [24]).

Es gibt im Wesentlichen zwei operative Techniken bei der Parathyroidektomie:

a) Konventionell offen: bilaterale zervikale Exploration mit Darstellung aller 4 NSD
b) Minimalinvasiv/fokussiert/unilateral:
    1. Fokussiert: Aufsuchen der präoperativ lokalisierten NSD und ggf. einer weiteren NSD, bei einem ioPTH Abfall von >50% Beendigung der OP, ansonsten Konversion des Verfahrens
    2. Weitere Verfahren: videoassistierte endoskopische Verfahren

Der Gold-Standard in der NSD-Chirurgie ist die bilaterale Exploration. Das fokussierte Verfahren sollte nur bei Eindrüsenerkrankungen (ca. 40-60% der Patienten) angewandt werden. Es ergeben sich Vorteile wie geringeres Komplikationsrisiko, OP-Zeit Verkürzung, Traumareduktion, bessere Bedingungen für eine Reoperation und ein besseres kosmetisches Resultat. Desweiteren zeigen sich gleiche Normokalzämieraten wie beim konventionell offenen Verfahren (Spelsberg und Peller-Sautter 1999 [87], Inabnet 2004 [40], Oertli 2007 [65], Rodgers et al. 2008 [78], Felger und Kandil 2010 [24]).

Bei Nichtauffinden eines Adenoms oder einer 4-Drüsen-Hyperplasie wird die erweiterte zervikale Exploration durchgeführt. Hier wird zusätzlich u.a. der Thymus exploriert (Allolio et al. 2007 [3]). Eine weitere, heutzutage seltene, Operationsmethode ist die obere mediane Längssternotomie. Sie wird fast ausschließlich nach frustranen Ersteingriffen durchgeführt (Spelsberg und Peller-Sautter 1999 [87]).

Intraoperativ findet sich am häufigsten eine vergrößerte Nebenschilddrüse, ein solitäres Adenom (80-90%), was meistens links kaudal (38%) zu finden ist. NSD sollten in toto geborgen werden, da es sonst ggf. zur Zellverschleppung kommen kann. Findet sich eine weitere vergrößerte Nebenschilddrüse wird empfohlen alle weiteren Nebenschilddrüsen aufzusuchen. Doppeladenome sind mit einer Häufigkeit von 2-5% angegeben. Hier sollten ausschließlich die beiden erkrankten Drüsen entfernt werden, da sonst die Gefahr eines Hypoparathyreoidismus droht. Bei einer Vierdrüsenhyperplasie (10-20%) wird je nach Erkrankung eine 3 ½ oder 4 Drüsen Resektion vorgenommen. Werden alle 4 Nebenschilddrüsen entfernt, sollte die kleinste Drüse zerteilt und in den Unterarm transplantiert werden (Bartsch et al. 1995 [6], Inabnet 2004 [40], Allolio et al. 2007 [3], von Breitenbuch et al. 2007 [97]).

Nebenschilddrüsenkarzinome finden sich mit einer Häufigkeit von ca. 1%. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 86% (Inabnet 2004 [40], Rodgers et al. 2008 [78]).

1.5.1.5 Histologie

Mit einem Anteil von 80% ist das solitäre Adenom die häufigste Ursache eines primären HPT. Adenome entstehen aufgrund einer gutartigen Proliferation endokriner Epithelzellen. Sie werden eingeteilt in Hauptzelladenome (am häufigsten vorkommend, dicht gelagert, kompakt angeordnet), oxyphile Adenome (Zellen mit eosinophiler Granulierung durch einen hohen Mitochondiengehalt) und Lipoadenome (Fettgewebe mit zwischenliegenden kleinen NSD-Gewebezellen).

Bei 10-15% finden sich Hyperplasien. Diese sind eingeteilt nach Hauptzellhyperplasien (am häufigsten, es finden sich Zellverbände mit Gruppen von oxyphilen Zellen oder oxyphilen Übergangszellen) und Klarzellhyperplasien (hier findet man große Zellen mit hellem, leer erscheinendem Zytoplasma. Dieses Bild entsteht aufgrund großer Zytoplasmavakuolen, die sich vom rauhen endoplasmatischen Retikulum oder Golgi Apparat ableiten) (Allolio et al. 2007 [3], Herold und Mitarbeiten 2008 [39]).

1.5.1.6 Postoperativer Verlauf

<u>Komplikationen</u> wie eine permanente N. recurrens Parese sind mit einer Häufigkeit von 0,5-4%, permanente Hypokalzämien 1-2%, Wundinfekte 1,6% und Mortalität 0,3% beschrieben, dabei unterscheiden sich die operativen Verfahren (bilaterale und fokussierte Exploration) nicht (Lorenz und Dralle 2003 [50], Pfeilschifter 2007 [69]).

Normokalzämisch sind im Durchschnitt 95% der Patienten (Allolio et al. 2007 [3]). Postoperativ kommt es häufig zu einem erhöhten PTH. Mechanismen, die dafür verantwortlich sein sollen sind:

1. reaktiver HPT (durch erniedrigtes Kalzium steigt physiologisch PTH an)
2. Hungry-bone-Syndrom (bei vorbestehender verminderter Knochendichte kommt es postoperativ zur Remineralisation)
3. Nierenfunktionsstörungen (werden noch kontrovers diskutiert, ob PTH dadurch beeinflusst wird)
4. Vitamin-D-Mangel (Vitamin D wirkt als Inhibitor auf PTH)

(Spelsberg und Peller-Sautter 1999 [87], Pfeilschifter 2007 [69], Hermann 2010 [38])

<u>Reoperationen</u> aufgrund eines persistierenden (häufiger) oder rezidivierenden Hyperparathyreoidismus ist mit einer Häufigkeit von 5% in Europa niedriger als in den USA (90er Jahre 15,4%). Ein persistierender HPT bezeichnet eine Hyperkalzämie innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ durch Nichtauffinden/Zurücklassen eines Adenoms. Als Rezidiv bezeichnet man Patienten, die mindestens 6 Monate nach der ersten Operation

normokalzämisch waren und erst dann wieder eine Hyperkalzämie entwickelten (durch de-novo-Wachstum von Parathyroidgewebe) (Rothmund et al. 1999 [79], Oertli 2007 [65]).
Reoperationen können entweder nach 1 Woche oder erst nach 3 Monaten stattfinden, da es sonst zu ausgeprägten Verwachsungen kommt. An anderer Stelle, als der Ersteingriff, ist eine OP jederzeit (z. B. im Mediastinum) möglich. Vor einer Reoperation sollten die Ursache der Persistenz, eine positive präoperative Diagnostik, der OP-Bericht und die Histologie des Ersteingriffs vorliegen (Rothmund et al. 1999 [79], Walgenbach und Junginger 1999 [98]).
Beim Zweiteingriff ist die Sensitivität der Sonographie (40-60%) und Szintigraphie (60-80%) schlechter (Rothmund et al. 1999 [79], Pfeilschifter 2007 [69]). Als neues Lokalisations-verfahren wird das 4D-CT, was dem Angio-CT ähnlich ist, getestet. In einer durchgeführten Studie zeigte es eine hohe Sensitivität für die exakte Lokalisation eines Adenoms (Rodgers et al. 2008 [78]).
Die Erfolgsraten bei Reoperationen liegen bei etwa 90%. Es zeigt sich ein Anstieg der Komplikationen, v.a. bei Rekurrensparesen (4-8%) und permanenten Hypokalzämien (4%) (Allolio et al. 2007 [3], Pfeilschifter 2007 [69]).

Der Hypoparathyreoidismus ist durch einen PTH Mangel wegen fehlender oder nur eingeschränkt arbeitender NSD bedingt. Als Folge, aufgrund verringerter Kalziumresorption und verringerter renaler Phosphatausscheidung, entsteht eine Hypokalzämie und Hyperphosphatämie (Kalzium <2 mmol/l, Phosphat >1,6 mmol/l). Die häufigste Ursache ist iatrogen bedingt durch Operationen im Halsbereich, hier v.a. an der Schilddrüse (1-1,5%). Weitere Ursachen sind eine chronische Niereninsuffizienz, Pseudohypoparathyreoidismus (ineffektive PTH-Wirkung), Hypomagnesiämie und aplastische/hypoplastische NSD, wie z. B. beim DiGeorge Syndom.

Klinisch zeigen die Patienten folgende Symptome:

1. Neuromuskulär:
   Parästhesien perioral und symmetrisch an Händen und Füßen, Hyperreflexie,
   Tetanische Krämpfe der Muskulatur mit Pfötchenstellung der Hände, Spitzfuß, gespitzte Lippen (Fischmaulstellung), seltener Broncho-, Laryngospasmus, generalisierte zerebrale Krampfanfälle bei erhaltenem Bewusstsein.
2. Kardiovaskulär:
   Verminderte Kontraktilität->Herzinsuffizienz, Bradykardie, Asystolie, QT-Zeit Verlängerung

Langzeitfolgen sind tetanische Katarakte und Basalganglienverkalkungen.
Zur Vorbeugung wird i.d.R. postoperativ über einen Zeitraum von 1-2 Wochen Kalzium und ggf. Kalzitriol appliziert. Es wird meist die untere Normgrenze für Kalzium im Serum als Richtwert gesehen, damit das Nebenschilddrüsengewebe zur Produktion angeregt wird. Trotz dieser Prophylaxe finden sich bei ca. 10% der Patienten ein Serumkalzium von unter 1,8 mmol/l (Mutschler et al. 2007 [61], Pfeilschifter 2007 [69], Renz-Polster et al 2004a [73]).

1.5.2 Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Beim sekundären Hyperparathyreoidismus entsteht die Überproduktion von PTH aufgrund einer chronischen Hypokalzämie und/oder Vitamin-D-Mangel. Diese wird am häufigsten durch eine chronische Niereninsuffizienz verursacht. Hier kommt es einerseits zur unzureichenden Bildung von Kalzitriol, was einen ständigen Reiz zur Produktion von PTH auslöst und zu einem Phosphatanstau in der Niere führt. Diese Störungen haben eine renale Osteopathie und eine Gefäßverkalkung mit Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität zur Folge. Seltenere Ursachen sind Malabsorptions-, Maldigestionssyndrome und chronische Diarrhoen. Eine Operation wird empfohlen bei zunehmender renaler Osteopathie, vor und nach erfolgreicher Nierentransplantation, bei persistierender Hyperkalzämie und Entwicklung eines tHPT (Ziegler 1999 [103], Renz-Polster et al. 2004a [73], Allolio et al. 2007 [3], Müller und Mitarbeiter 2008 [60]). Beim tHPT bleibt die eigentlich regulierende negative Feedbackkontrolle zwischen PTH und Kalzium aus. Dadurch kommt es zur reaktiven Mehrsekretion von PTH trotz hoher Kalziumspiegel (Renz-Polster et al. 2004a [73], Herold und Mitarbeiter 2008 [39]).

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Von Januar 1995 bis Oktober 2006 wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 182 Patienten an einem biochemisch gesicherten primären HPT operiert. 17 Patienten wurden wegen folgender Ausschlusskriterien nicht in die retrospektive Studie einbezogen:

- MEN-Syndrome
- Rezidiveingriffe ohne Erstversorgung im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Kinder (0-18 Jahre)
- Schilddrüsenkarzinome
- Zufallsbefunde
- histologisch gesicherte Normalbefunde

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Präoperative Diagnostik

Die präoperative Diagnostik umfasste die folgenden Laborwerte (in Klammern befinden sich die Normwerte des Labors):

Kalzium	(2,13 – 2,63 mmol/l)
iPTH	(10 - 65 ng/l)
Phosphat	(0,84 – 1,45 mmol/l)

Die Lokalisationsdiagnostik wurde mittels Ultrasonographie mit einem hochauflösendem Schallkopf (10MHz) und ab dem Jahr 2000 auch eine SestaMIBI-Szintigraphie durchgeführt.

Es erfolgte eine präoperative Stimmbandfunktionsprüfung in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Nach Erhebung der Befunde wurde die Operationsstrategie festgelegt.

a) Bei präoperativ seitengleicher Lokalisation mittels Sonographie und Szintigraphie und Vorhandensein von intraoperativen PTH-Monitoring: fokussiertes Vorgehen.
b) Bei präoperativ seitengleicher Lokalisation und keinem Vorhandensein von intraoperativer PTH-Messung: bilaterale Exploration oder fokussiertes Vorgehen.

c) Keine positive präoperative Lokalisationsdiagnostik: bilaterale zervikale Exploration mit oder ohne ioPTH-Monitoring.
d) Bei präoperativ seitendifferenter Lokalisation: bilaterale Exploration.

2.2.2 Intraoperatives PTH-Monitoring

Das intraoperative PTH-Monitoring wurde mit einem handelsüblichen Doppelt Antikörper-Chemolumineszenz-Schnelltest (Quick-Intraoperative Intakt PTH Assay der Firma Nichols Institute Diagnostics) durchgeführt. Der Normbereich lag zwischen 10 - 65 pg/ml (entspricht ng/l).

Die intraoperativ durchgeführten Blutentnahmen erfolgten aus der ipsilateralen Armvene mittels handelsüblicher EDTA-Monovetten vor dem Schnitt als Basalwert, vor Entnahme und 5 Minuten nach Entnahme der erkrankten NSD. Zeigte sich kein Abfall ≥ 50% des PTH erfolgte nach 10-15 Minuten eine erneute Blutentnahme. Dort musste ein 60%iger Abfall zu verzeichnen sein, ansonsten wurde eine weitere Exploration vorgenommen.

Das intraoperativ entnommene Gewebe wurde histopathologisch untersucht und nach der allgemein geltenden Klassifikation in

- Solitäre Adenome
- Doppeladenome
- Multiple Adenome
- Ein-Drüsen-Hyperplasien
- Zwei-Drüsen-Hyperplasien
- Mehr-Drüsen-Hyperplasien
- Normalgewebe
- Karzinome eingeteilt.

2.2.3 Postoperatives Prozedere

Zur postoperativen Erfolgskontrolle wurden Laboruntersuchungen (Kalzium, Parathormon, Phosphat) am ersten und dritten postoperativen Tag durchgeführt, ggf. Kalzium substituiert und eine Stimmbandfunktionsprüfung in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Als Ergänzung der postoperativen Verlaufskontrolle wurde ein Follow up Bogen erstellt und an die jeweiligen (in den Akten dokumentierten) Hausärzte der Patienten versandt. Der Bogen umfasste folgende Parameter:

1. Laborwerte: Kalzium, PTH intakt, Phosphat und Kreatinin
2. Nach der Operation aufgetretene Symptome der Hypo-, Hyperkalzämie
3. Postoperative medikamentöse Therapie mit Kalzium/Vitamin D
4. Rezidiveingriffe

2.3 Statistische Methoden

Die Datenerfassung und Auswertung erfolgte mit den Softwareprogrammen Microsoft Excel und Access 2007, sowie SPSS Version 18.0.

Die Patientendaten wurden in 4 Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte nach Operationsvorgehen, positiver/negativer präoperativer Diagnostik und ioPTH-Monitoring ja/nein.

- Gruppe A: Fokussiertes Vorgehen bei positiver präoperativer Diagnostik und ioPTH-Monitoring
- Gruppe B: Bilaterale Exploration bei positiver/negativer Diagnostik und ioPTH-Monitoring ja/nein
- Gruppe C: Fokussiertes Vorgehen bei positiver präoperativer Diagnostik und keinem ioPTH-Monitoring
- Gruppe D: Bilaterale Exploration trotz ioPTH-Abfall nach entfernter NSD

Es wurden die Gruppen A und B, A und C und die Untergruppen der Gruppe B miteinander hinsichtlich Heilungs-, Komplikationsraten und OP-Zeit verglichen.

Zur Beschreibung der Verteilung der quantitativen Merkmale wurde verwendet:

- Mittelwert
- Median
- Minimum und Maximum

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0{,}05$ festgelegt. Aufgrund der teilweise kleinen Stichproben wurden zur Signifikanzanalyse der Fisher-exact-Test (Heilungsraten) und der T-Test (OP-Zeit) genutzt. Desweiteren wurde die OP Zeit mit Hilfe eines gemischten Modells in SPSS analysiert. Feste Effekte waren Schilddrüsenentfernung, Gruppenzugehörigkeit und der zugehörige Interaktionsterm, zufälliger Effekt war der Operateur.

Zur Interpretation der intraoperativen Parathormon-Messwerte wurden folgende Testkriterien verwendet:

Fiel der ioPTH-Spiegel entsprechend der Kinetik ab, so wurde der Schnelltest als negativ bewertet und die NSD-Exstirpation als kurativ angesehen. Zeigte sich im postoperativen Verlauf eine Normokalzämie, so wurde der Test als richtig negativ (RN) bezeichnet. Bestand eine Hyperkalzämie musste der Test als falsch negativ (FN) bewertet werden.

Zeigte sich kein ioPTH-Abfall, so wurde die Untersuchung als positiv gewertet und die Operation weiter fortgesetzt. Fanden sich bei fortgesetzter Exploration weitere erkrankte NSD, so war die Untersuchung richtig positiv (RP). Konnte keine weitere erkrankte NSD aufgefunden werden und die Patienten waren postoperativ normokalzäm, so war die Untersuchung falsch positiv (FP).

Eine Zusammenfassung der beschriebenen Testkriterien zeigt die folgende Tabelle.

	Gesund (Normokalzämie)	Krank (Hyperkalzämie)
Test positiv (kein ioPTH-Abfall ≥50/60%)	Falsch positiv (FP)	Richtig positiv (RP)
Test negativ (ioPTH-Abfall ≥50/60%)	Richtig negativ (RN)	Falsch negativ (FN)

Tabelle 1: Interpretation der Testergebnisse der ioPTH-Messung

Daraus sich ergebende Wahrscheinlichkeiten sind:

Sensitivität = RP / (RP+FN)

Spezifität = RN / (RN+FP)

positiv prädiktiver Wert = RP / (RP+FP)

negativ prädiktiver Wert = RN / (RN+FN)

Treffsicherheit = (RP+RN) / (RN+RP+FN+FP)

3 Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Es wurden insgesamt 165 Patienten in die Studie einbezogen. Davon waren 118 (71,5%) Patienten weiblich und 47 (28,5%) männlich, das entspricht einer Geschlechterverteilung von 2,5: 1. Das Durchschnittsalter betrug insgesamt 59 Jahre (Altersspektrum 18-85 Jahre), bei Frauen 60 Jahre und bei Männern 56 Jahre.

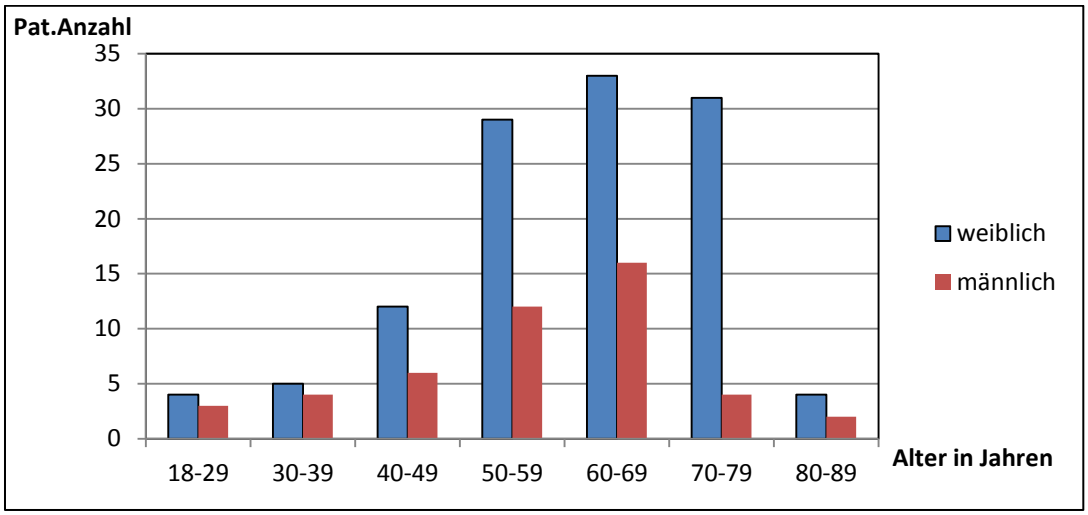

Abbildung 3: Geschlechtsspezifische Altersverteilung

3.2 Prä - und postoperative Laborparameter

Kalziummessungen wurden bei allen Patienten (n 165) präoperativ vorgenommen, es zeigte sich ein Mittelwert von 2,89 mmol/L (Median 2,87 mmol/l). Bei 99,4% der Patienten (n 164) erfolgte eine postoperative Kontrolle. Der mittlere Kalziumgehalt betrug 2,27 mmol/l (Median 2,25 mmol/l).

Präoperative Phosphatmessungen wurden bei 75,2% (n 124) durchgeführt, der mittlere Phosphatwert lag bei 0,78 mmol/l (Median 0,79 mmol/l). Postoperativ erfolgte die Ermittlung des Phosphatwertes bei 40,6% (n 67). Der Mittelwert betrug 0,93 mmol/l (Median 0,93 mmol/l).

Die Parathormonmessung erfolgte präoperativ bei 75,2% (n 124). Der Mittelwert zeigte 214,53 ng/l. Postoperativ fanden bei 55,8% (n 92) Parathormonmessungen statt. Die mittlere Parathormonkonzentration lag bei 24,22 ng/l (Median 16,0 ng/l).

	Kalzium (N. 2,13 – 2,63) (mmol/l)	Phosphat (N. 0,84 – 1,45) (mmol/l)	PTH intakt (N. 10 – 65) (ng/l)
N	165	124	124
Mittelwert	2,89	0,78	214,53
Median	2,87	0,79	162,00
Min	2,26	0,29	42,00
Max	3,75	1,68	1434,00

Tabelle 2: präoperative Laborparameter

	Kalzium (N. 2,13 – 2,63) (mmol/l)	Phosphat (N. 0,84 – 1,45) (mmol/l)	PTH intakt (N. 10 – 65) (ng/l)
N	164	67	92
Mittelwert	2,27	0,93	24,22
Median	2,25	0,93	16,00
Min	1,57	0,50	3,00
Max	3,29	1,63	186,00

Tabelle 3: postoperative Laborparameter

3.3 Intraoperative Parathormonmessungen

Intraoperativ wurden bei 74 Patienten iPTH-Messungen durchgeführt. Hier zeigte sich ein mittlerer Basalwert, d.h. vor dem Beginn der Operation, von 179,15 ng/l (Median 118,0 ng/l). Der Maximalwert lag bei 1216,00 ng/l. Der letzte mittlere intraoperativ gemessene Wert zeigte 33,16 ng/l (Median 24,0 ng/l).

Der Abfall des intraoperativ gemessenen PTH-Wertes nach 5 bzw. 10 Minuten betrug im Mittel 78% (Median 83%). Der geringste Abfall lag bei 35%, der stärkste Abfall bei 98%.

	PTH-Basalwert (ng/l)	Letzter io gemessener PTH-Wert (ng/l)	Abfall in %*
Mittelwert	179,15	33,16	78%
Median	118,00	24,00	83%
Min	25,85	6,00	35%
Max	1216,00	278,00	98%

Tabelle 4: ioPTH-Werte (*Abfall nach 5 Min. >50% oder nach 10 Min. >60%)

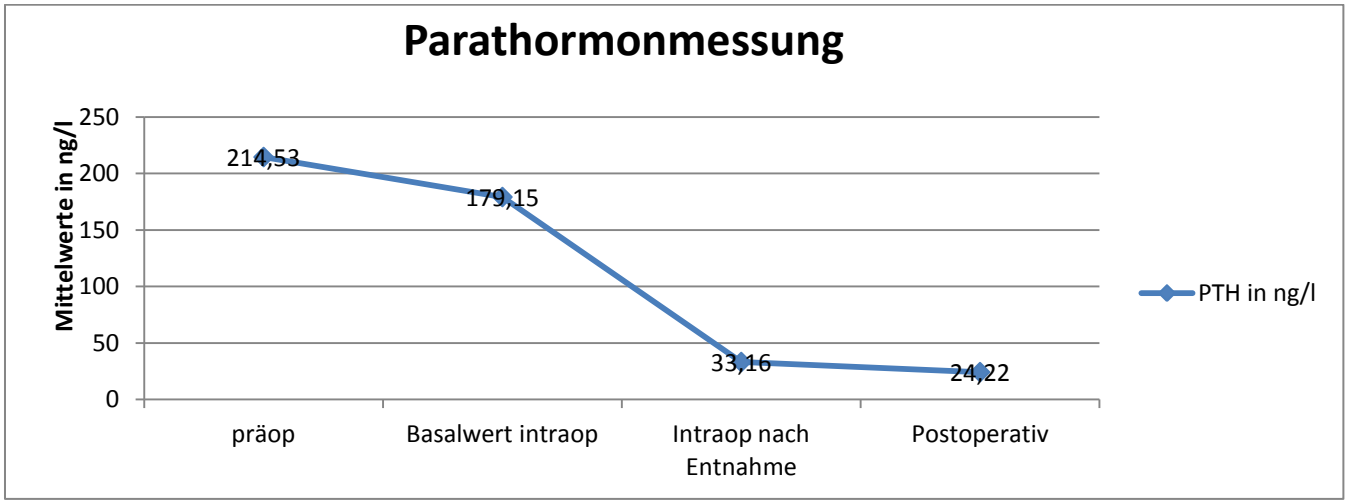

Abbildung 4: Verlaufskurve Parathormonmessungen

Der sich in Abbildung 4 zeigende Unterschied des iPTH präoperativ im Vergleich zur intraoperativen Messung vor der Entnahme der vergrößerten Nebenschilddrüse zeigte sich bei 42 von insgesamt 72 Patienten. Bei 23 Patienten zeigten sich gleiche iPTH-Werte (+/-20ng/l) und bei 7 Patienten zeigten sich intraoperativ höhere Werte als präoperativ, dies ist jedoch wahrscheinlich auf Manipulation während der Exploration zurückzuführen.

Es wurde anhand der 4-Felder-Tafel die Sensitivität und Spezifität bei einem Grenzwert von 50 bzw. 60% ioPTH-Abfall (vom Basalwert) und der postoperativen Kalziumkonzentration berechnet.

Abfall ioPTH > 50/60%	postoperativ normokalzäm	postoperativ hyperkalzäm
Nein (Test pos.)	4	2
Ja (Test neg.)	66	2

Tabelle 5: 4-Felder-Tafel, absolute Zahlen

Es zeigt, dass ioPTH-Monitoring RP 2 Patienten und RN 66 Patienten erkannte. Demgegenüber stehen aber 4 Patienten mit FP- und 2 Patienten mit FN-Werten.
2 der 4 FP-Patienten waren aus der fokussierten Gruppe, wo die präoperative Diagnostik konkordant positiv war. Daher wurde die Operation trotz nicht signifikanten ioPTH-Abfalls beendet. Die verbleibenden 2 FP-Patienten wurden bilateral exploriert. Da der Operateur keine weiteren sichtbar vergrößerten NSD fand, wurde die OP beendet. Einer der FN-Patienten trat bei der fokussierten Gruppe auf, trotz positiver präoperativer Diagnostik bei zusätzlich vergrößerter SD auf und der zweite Patient in der bilateral explorierten Gruppe ohne positive präoperative Diagnostik. Aufgrund der vorher dargestellten Daten liegen die Sensitivität der ioPTH-Messung bei 50%, die Spezifität bei 94,29%, der positiv prädiktive Wert bei 33,33%, der negativ prädiktive Wert bei 33,33% und die Treffsicherheit bei 91,9%.

3.4 Operationsverfahren

Eine fokussierte Operation wurde bei 41,8% (n 69) der Patienten durchgeführt. Dabei wurde bei 44,9% (n 31) mit ioPTH-Monitoring und bei 55,1% (n 38) ohne ioPTH-Monitoring operiert.

Eine bilaterale Exploration erfolgte bei 58,2% (n 96) der Patienten. Darin enthalten sind die Patienten, wo ein fokussiertes Vorgehen geplant war, es aufgrund keines signifikanten ioPTH Abfalls aber zu einer Konversion kam (5,2%, n 5), sowie Patienten, die trotz eines adäquaten ioPTH-Abfalls weiter exploriert wurden (11,5%, n11) und Patienten die geplant bilateral exploriert wurden. Hier wurden 56,25% (n 54) der Patienten ohne und 27,1% (n 26) Patienten mit ioPTH-Monitoring operiert.

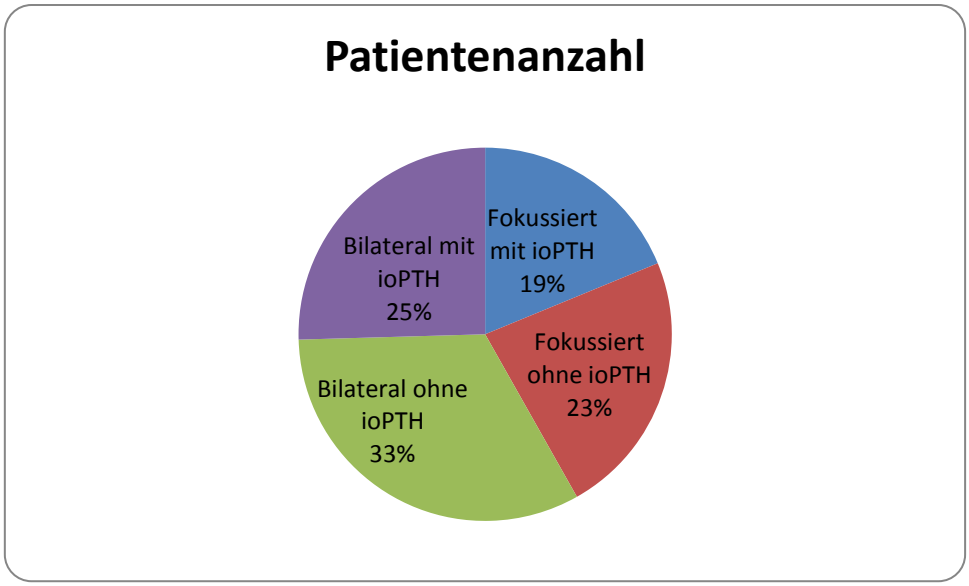

Abbildung 5: Operationsverfahren

Ein parallel durchgeführter Eingriff an der Schilddrüse fand sich bei 36,4% (n 60) der Patienten.

3.5 Vergleich der Gruppen nach OP-Zeit, Heilungs- und Komplikationsrate

Die Gruppeneinteilung erfolgte nach Operationsvorgehen, präoperativer Diagnostik und ioPTH-Monitoring.

Gruppe	Untergruppe	Bedingungen/Vorraussetzungen
A	36 Patienten	Positive präoperative Lokalisationsdiagnostik, ioPTH-Monitoring, fokussiertes Vorgehen
	a (31 Pat.)	Adäquater ioPTH-Abfall -> OP Ende
	b (5 Pat.)	Kein adäquater ioPTH- Abfall -> 4 Drüsen Exploration
B	80 Patienten	Negative oder positive präoperative Lokalisationsdiagnostik und/oder kein ioPTH-Monitoring, 4-Drüsen-Exploration
	a (26 Pat.)	Negative präoperative Lokalisationsdiagnostik und ioPTH-Monitoring
	b (19 Pat.)	Positive präoperative Lokalisationsdiagnostik und kein ioPTH-Monitoring

	c (35 Pat.)	Negative präoperative Lokalisationsdiagnostik und kein ioPTH-Monitoring
C	38 Patienten	Positive präoperative Lokalisationsdiagnostik, kein ioPTH-Monitoring und fokussiertes Vorgehen
D	11 Patienten	Positive präoperative Lokalisationsdiagnostik, ioPTH-Monitoring mit Abfall des ioPTH ≥50% nach Entfernung eines Adenoms, weitere Exploration (4-Drüsen-Exploration)

Tabelle 6: Gruppeneinteilung

Im Vergleich der Gruppe A und B lag in Gruppe A die mittlere OP-Zeit bei 93,49 Minuten (KI 68,272; 118,712), in Gruppe B bei 113,39 Minuten (KI 90,202; 136,568). Da Nebenschilddrüsenoperationen häufig in Kombination mit Schilddrüsenoperationen vorkommen (60 von 165 Patienten), wurde die Auswirkung bei zusätzlicher Schilddrüsenentfernung auf die OP-Zeit berechnet. Die mittlere OP-Dauer ohne Schilddrüsenentfernungen betrug 87,93 Minuten (KI 64,026; 111,837), mit Entfernung der Schilddrüse 118,95 Minuten (KI 95,206; 142,685). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p=0,000), ob die Schilddrüse entfernt wurde oder nicht. Es zeigte sich jedoch gruppenintern keine Signifikanz.
Der Vergleich der OP-Zeit zwischen den Gruppen A und B zeigte einen p-Wert von 0,021.
Die Heilungsrate der Gruppe A betrug 97,2%, der Gruppe B 96,25%, p=0,634. Komplikationen lagen in A bei 16,6% (Gruppe Aa: 9,68%, Ab: 60%), in B bei 8,75%.

Die unterschiedlichen Vorgehensweisen in Gruppe B zeigten keinen signifikanten Unterschied in der OP-Zeit und der Heilungsraten. Die höchste Komplikationsrate mit 10,53% fand sich in Gruppe Bb.

Gruppe	p-Wert OP-Zeit	p-Wert Heilungsrate
Bb - Ba	0,0906	0,4990
Bb - Bc	0,3803	0,4647
Ba - Bc	0,3553	0,4973

Tabelle 7: Vergleich der Untergruppen Gruppe B, p-Werte

Gruppe (Pat. zahl)	OP-Zeit in Minuten	Heilungsrate in %	Komplikationen in %
B (80)	108,98	96,25	8,75
Ba (26)	118,88	96,15	7,69
Bb (19)	96,79	94,74	10,53
Bc (35)	108,23	97,14	8,57

Tabelle 8: Vergleich der Untergruppen B, OP-Zeit, Heilungsrate und Komplikationen

In Gruppe C zeigte sich eine mittlere OP-Zeit von 67,67 Minuten (KI 58,401; 76,879), eine Heilungsrate von 100% und keine Komplikationen. Im Vergleich zur OP-Zeit der Gruppe Aa war p=0,004. Bei den Heilungsraten ergab p=0,4493.

In Gruppe D lag die mittlere OP-Zeit bei 127,45 Minuten (KI 114,204; 140,696), die Heilungsrate bei 100% und die Komplikationsrate bei 0%. Der OP-Zeitenvergleich zu B zeigte keinen signifikanten Unterschied (p=0,1793), auch der Vergleich der Heilungsraten ergab keinen Unterschied (p=0,6763).

3.6 Histologie

Die histologische Verteilung des Patientenkollektives mit pHPT zeigte 142 Patienten (86%) mit einem solitären Adenom, 12 Patienten (7%) mit Doppeladenomen,
1 Patienten (1%) mit multiplen Adenomen und 10 Patienten (6%) mit Hyperplasien.

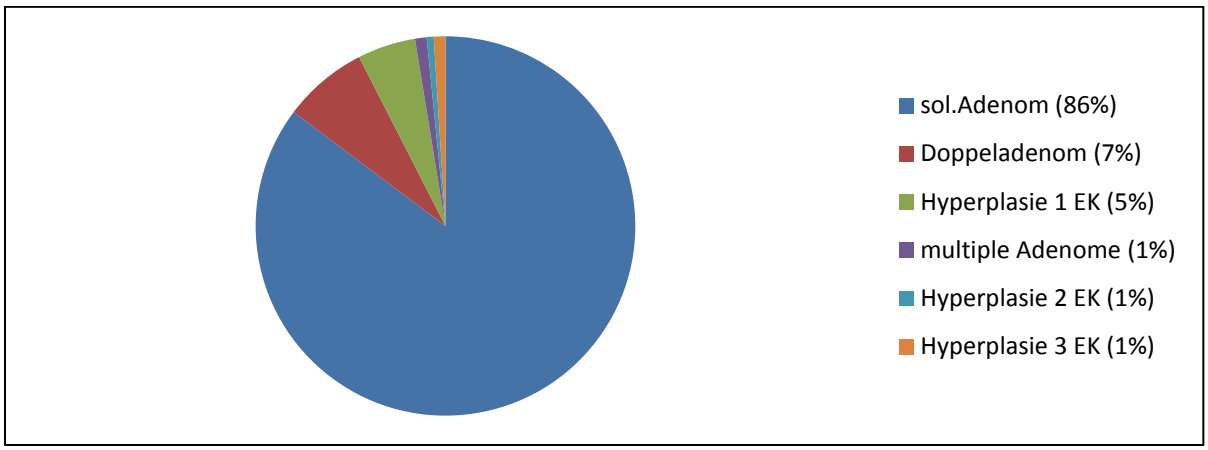

Abbildung 6: Histologische Verteilung bei Patienten mit pHPT

Bei der Einteilung nach Exploration finden sich folgende Daten:

a) Unilateral limitiert operiert:	88,90%	solitäre Adenome
	5,60%	Doppeladenome
	5,60%	Hyperplasie 1 EK
b) Bilateral operiert:	87,50%	solitäre Adenome
	3,75%	Doppeladenome
	2,50%	Hyperplasie 1 EK
	2,50%	Hyperplasie 2 EK
	2,50%	Hyperplasie 4 EK
	1,25%	Hyperplasie 3 EK

3.7 Postoperativer Verlauf

157 Patienten (96%) konnten die Klinik gesund (normokalzämisch) entlassen. Bei 4 Patienten (2%) kam es zu Re-Operationen aufgrund eines persistierenden HPT (1 Patient aus der Gruppe, die fokussiert operiert wurde, die weiteren 3 Patienten aus der bilateral operierten Gruppe), bei 1 Patienten (1%) kam es bei einem normokalzämischen HPT zur Re-OP (aus der bilateral operierten Gruppe). Bei 2 Patienten (1%) entstand postoperativ ein transplantationspflichtiger Hypoparathyreoidismus (bilateral explorierte Gruppe, die mit ioPTH-Monitoring operiert hat). Eine passagere Parese des N. recurrens fand sich bei 5% (8 Patienten, in allen Gruppen vertreten), eine Blutung fand sich bei einem Patienten (0,4%, aus der fokussiert operierten Gruppe).

Die Auswertung der eingegangenen Follow up Bögen (Anzahl: 25 von 165 versendeten) zeigte einen mittleren Gesamtkalziumwert von 2,41 mmol/l und mittleren PTH-Wert von 87,35 ng/l. Es war bei keinem der Patienten ein Rezidiveingriff, Symptome einer Hypo-, Hyperkalzämie oder permanente N. recurrens Parese bekannt.

4 Diskussion

Der pHPT ist eine häufige Erkrankung des weiblichen Geschlechts (Heath et al 1980 [37], Rodgers et al. 2008 [78]) und tritt bevorzugt während des 5.-6. Lebensjahrzehnts auf (Bartsch et al. 1995 [6], Felger und Kandil 2010 [24]). Die Geschlechtsverteilung lag im untersuchten Patientenkollektiv bei 2,5:1 (w:m), das durchschnittliche Alter betrug 59 Jahre.

Die einzige kurative Behandlungsform des pHPT ist die chirurgische Entfernung der vergrößerten hyperaktiven NSD (Pfeilschifter 2007 [69]). Die unterschiedlichen Operationstechniken (bilateral oder unilateral fokussiert) mit oder ohne Hilfsmittel werden kontrovers diskutiert und werden in dieser Promotion miteinander verglichen.

4.1 Bilaterale versus unilaterale Parathyroidektomien

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden retrospektiv unilateral fokussierte (mit ioPTH-Monitoring) und bilaterale Parathyroidektomien (mit und ohne ioPTH-Monitoring) verglichen. Die Heilungsraten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, die Komplikationsrate war in Gruppe B niedriger (8,75%) als in Gruppe A 16,6% (Gruppe Aa: 9,68%, Ab: 60%). Bei der OP-Zeit gab es einen signifikanten Unterschied. Gruppe A mit ioPTH-Monitoring hatte eine kürzere OP-Zeit (93,49 Minuten) als Patienten, bei denen eine bilaterale Exploration durchgeführt wurde (113,39 Minuten) (Gruppe B).

Keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Heilungsrate zeigte sich auch bei Bergenfelz et al. [9] (Bergenfelz et al. 2002). Eine höhere Heilungsrate bei unilateralen Eingriffen fanden Irvin et al. [41] (97%, p=0,02)(Irvin et al. 2004). Perrier et al. [68] und Norman und Politz [63] hatten bessere Heilungsraten bei bilateralen Eingriffen (Norman und Politz 2010, Perrier et al. 2002). Deshalb würden, so Norman und Politz [63] wieder mehr bilateralen Explorationen durchgeführt. Es würden zusätzlich keine Hilfsmittel wie ioPTH-Monitoring, Schnellschnitte und verschiedene Anästhesieverfahren benötigt. Die OP-Zeit verlängere sich nur um ca. 5 Minuten bei bilateralen Eingriffen (Norman und Politz 2010).

Die Komplikationsrate zeigte bei Spelsberg und Peller-Sautter [87] und Udelsman [95] keinen Unterschied zwischen den Operationsverfahren (Spelsberg und Peller-Sautter 1999, Udelsman 2002). Slepavicius et al. [85] ermittelten verminderte postoperative Schmerzen und ein erniedrigter Analgesiebedarf bei fokussiertem Vorgehen (p=0,001). Die Lebensqualität zeigte keine statistische Signifikanz (Slepavicius et al. 2008). Eine geringere Komplikationsrate bei limitierten Eingriffen wie Rekurrensparesen und Hypokalzämien zeigten Ozimek et al. [67], Thier et al. [92] und Tibblin et al. [93] (Ozimek et al. 2010, Their

et al. 2009, Tibblin et al. 1982). Slepavicius et al. [85] fanden keinen signifikanten Unterschied der Gruppen bei Hypokalzämien (Slepavicius et al. 2008). Laut Bergenfelz et al. [8] zeigte sich trotz unterschiedlicher postoperativer Kalziumspiegel rein klinisch kein Unterschied beider Verfahren. Die hypokalzämischen Symptome waren in beiden Gruppen gleich (Bergenfelz et al. 2004).

Die höhere Komplikationsrate im untersuchten Kollektiv der unilateralen Parathyroidektomien, v.a. bei Konversion zur bilateralen Exploration (Gruppe Ab) ist in der Literatur nicht beschrieben. Ursache könnte die geringe Gruppengröße sein (Gruppe A: 36 Patienten, Gruppe B: 80 Patienten). Untergruppe Ab mit nur 5 Patienten zeigt bei 3 Patienten Komplikationen (alle Rekurrensparesen). Leider konnten die Patienten im Follow-up nicht verfolgt werden. Daher ist nicht klar, ob es sich um eine passagere oder permanente Parese handelte.

In vielen Studien zeigte sich bei der Persistenz- und Rezidivrate kein signifikanter Unterschied beider Operationsverfahren (Irvin et al. 2004 [41], Miccoli et al. 2004 [52], Gordon et al. 1999 [30], Mihai et al. 2006 [54]), auch nicht bei unilateralen Operationen ohne ioPTH-Monitoring (Russell et al. 2006 [80]). Im Langzeit-Follow-up bei Carneiro und Irvin [15] (durchschnittlich 2,3/2,5 Jahre) war auch kein Unterschied zu erkennen, auch nicht nach 5 Jahren bei Westerdahl und Bergenfelz [100] (Carneiro und Irvin 2000, Westerdahl und Bergenfelz 2007). Es fand sich eine Inzidenz von Rezidiven bei bilateralen Eingriffen von 4% und Unilateralen von 3% (Irvin et al. 2004 [41]). So folgerten Westerdahl et al. [102] könne ioPTH-Monitoring zwischen Ein- und Mehrdrüsenerkrankungen unterscheiden (Exaktheit des Tests 95%) (Westerdahl et al. 2002). Auch Irvin et al. [41, 44] meinen, dass unilaterale limitierte Parathyroidektomien mit ioPTH-Monitoring bevorzugt werden sollten, da alle Anforderungen (Mehrdrüsenerkrankungen werden erkannt, hohe Heilungsraten, geringe Rezidivrate) erfüllt sind (Irvin et al. 2004 [44]) und es zu einer verkürzten OP-Zeit, besserer kosmetischer Resultate und ambulant durchführbarer Operationen kommen würde (Irvin et al. 2004 [41]).

Laut Udelsman [95] und weiteren Autoren [14, 67, 92] sprechen für die unilaterale fokussierte Parathyroidektomie der kosmetische Erfolg, die schnellere Genesung mit kürzeren Liegezeiten, damit einer Kostenreduktion und bessere Bedingungen im Falle von Reoperationen (Burkey et al. 2003, Ozimek et al. 2010, Their et al. 2009, Udelsman 2002). Slepavicius et al. [85] und Miura et al. [55] geben zu bedenken, dass Explorationen aufgrund des deutlich kleineren und somit unübersichtlicheren Operationsfeldes auch Schwierigkeiten z.B. bei der Identifikation des N. recurrens darstellen können (Miura et al. 2002, Slepavicius

et al. 2008). Miccoli et al. [52] konnten eine verkürzte Liegezeit bei Ihren Patienten (minimalinvasiv videoassistierte OP) nicht feststellen, da auch Patienten nach bilateralen Explorationen nur eine kurze Krankenhausverweildauer hätten. Dies könnte sich erst ändern, so Miccoli, wenn unilaterale limitierte Operationen ambulant durchgeführt würden (Miccoli et al. 2004). Damit könnte sich dann auch das Potential der Kostenreduktion einstellen (Gordon et al. 1999 [30]). Bei Slepavicius et al. [85] war die fokussierte OP teurer als die konventionelle Parathyroidektomie ($p<0,05$) (Slepavicius et al. 2008).
Eine verkürzte OP-Zeit wie im untersuchten Kollektiv zeigte sich auch bei Bergenfelz et al. [8] und Ozimek et al. [67] (Bergenfelz et al. 2002, Ozimek et al. 2010). Die Kostenersparnis der verkürzten OP-Zeit (unter Lokalanästhesie Median 22 Minuten) sei laut Bergenfelz et al. [8] wichtig, da die Kosten für ioPTH-Monitoring und präoperative Lokalisationsstudien ausgeglichen werden müssten (Bergenfelz et al. 2004).

Burkey et al. [14] untersuchten in ihrer Studie, dass bei positiver präoperativer Diagnostik (SestaMIBI-Szintigraphie und Ultrasonographie) und ioPTH-Monitoring eine erfolgreiche unilateral fokussierte Parathyroidektomie bei spHPT erfolgen kann, da die Sicherheit und Wirksamkeit vergleichbare Daten wie bilaterale Explorationen zeigen (Burkey et al. 2003). Ozimek et al. [67], Prager et al. [71], Westerdahl und Bergenfelz [101] zeigten, dass Mehrdrüsenerkrankungen nicht ausreichend mit präoperativer Diagnostik (Ultrasonographie und SestaMIBI-Szintigraphie) detektierbar sind (Ozimek et al. 2010, Prager et al. 1999, Westerdahl und Bergenfelz 2004). Trotzdem sind Ozimek et al. [67] der Meinung, dass ioPTH-Monitoring eine nützliche Unterstützung der unilateral limitierten Parathyroidektomie ist, da es sporadische Hyperplasien erkennen würde (Ozimek et al. 2010). Prager et al. [71] sind der Ansicht, dass der Erfolg der präoperativen Diagnostik abhängig sei von verschiedenen Faktoren, wie der Erfahrung des durchführenden Arztes, der Größe, Seite und Aktivität der erkrankten NSD und ob gleichzeitig eine Schilddrüsenerkrankung vorläge (Prager et al. 1999).
Westerdahl und Bergenfelz [101] zeigten in ihrer Studie, dass auch bei negativen SestaMIBI-Szintigraphien eine unilaterale fokussierte Exploration mit ioPTH-Monitoring möglich ist. Als Gründe führten sie auf, dass ein Wechsel zur bilateralen Exploration immer möglich sei, sich kein höherer Anteil an Mehrdrüsenerkankungen bei MIBI-negativen Scans zeigt, solitäre Adenome sich zu 50% links und zu 50% rechts befinden, v.a. am oberen Pol. Also bestünde eine Möglichkeit von 50% auf der adenomlokalisierten Seite zu beginnen (Westerdahl und Bergenfelz 2004) und ioPTH-Monitoring zeigt laut Carneiro et al. [15] und Bergenfelz et al.

[7] in gleicher Anzahl Mehrdrüsenerkrankungen auf wie konventionelle bilaterale Explorationen (Bergenfelz et al. 1994, Carneiro 2000). Thier et al. [92] operierten trotz negativer SestaMIBI-Szintigraphiebefunde 46% der Patienten unilateral limitiert mit einer Heilungsrate von 94%. Es zeigte sich hier keine erhöhte Inzidenz von Mehrdrüsenerkrankungen bei negativem Szintigraphiebefund (Thier et al. 2009).

Bei unilateralen Parathyroidektomien ist die Inzidenz von Mehrdrüsenerkrankungen laut Irvin et al. [41] bei 3%, bei bilateralen Parathyroidektomien liegt diese bei 10%, p=0,04 (Irvin et al. 2004). Die niedrigere Inzidenz ist entweder auf die verschiedene Herangehensweise während der Operation (bilateral nach Aussehen und Größe, bei ioPTH-Monitoring nach Aktivität der NSD) (Bergenfelz et al. 2002 [9], Ozimek et al. 2010 [67], Westerdahl und Bergenfelz 2007 [100]) oder laut Haciyanli et al. [35] durch die hohe Selektivität der Patienten präoperativ zu erklären. Die Selektivität der Gruppe würde die guten Ergebnisse der unilateralen limitierten Eingriffe erklären (Haciyanli et al. 2003). In verschiedenen Studien zeigt sich eine große Schwankungsbreite hinsichtlich der Patientenanzahl, die unilateral operiert werden konnten. Als Bedingung mussten eine positive konkordante präoperative Diagnostik (SestaMIBI-Szintigraphie und Ultrasonographie) und ioPTH-Monitoring zur Verfügung stehen. Bei Grant et al. [31] konnten 60-70% der Patienten mit pHPT unilateral fokussiert operiert werden (Grant et al. 2005), bei Barczynski et al. [4] 77,6% (Barczynski et al. 2007), bei Hallfeldt et al. [36] 40% (Hallfeldt et al. 2002) und bei Perrier et al. [68] 64% (Perrier et al. 2002).

Als Gründe für den Erfolg der unilateralen Exploration gibt es laut Siperstein et al. [83] zwei Lösungen. Zum Einen ist die Prävalenz von Mehrdrüsenerkrankungen so gering, dass eine bilaterale Exploration bei den meisten Patienten nicht nötig ist, ohne die Anzahl von Rezidiven zu erhöhen, zweitens gibt es wirksame Hilfsmittel wie SestaMIBI-Szintigraphie, Sonographie und ioPTH-Monitoring, so dass Mehrdrüsenerkrankungen meistens ohne vollständige Exploration identifiziert werden können. Laut Siperstein et al. [83] verfolgen die meisten Studien ihre Patienten mit unilateralen Parathyroidektomien nur kurzfristig und ändern die Definition der Langzeitheilung, z.B. nur Beachtung des Kalziumwertes und nicht des iPTH-Wertes. Daher ist der Langzeitverlauf bei unilateralen Explorationen noch unklar. Der Kurzzeitverlauf zeigt keine Unterschiede beider Operationstechniken (Siperstein et al. 2008). Die Kritik, dass die Rezidivrate beeinflusst wird, zeigt auch Robertson et al. [77]. Durch die Länge des Follow-ups und die Selektion der Blutwerte (Kalzium und/oder iPTH),

die zur Diagnostik herangezogen werden, könnte die Rezidivrate zum Positiven ausgelegt werden (Robertson et al. 1996).

Genc et al. [28] untersuchten in einer homogener Gruppe (positive präoperative Diagnostik) die unterschiedlichen (uni- und bilaterale Exploration) Operationsverfahren. Bei allen Patienten fand ein ioPTH-Monitoring statt. Bilateral fanden sich 84% solitäre Adenome, 7% Doppeladenome, 7% Hyperplasien und 2% Karzinome. Im Vergleich fanden sich unilateral 100% solitäre Adenome. Im mittleren Follow up (17 Monate) waren alle Patienten normokalzäm. Das kann einerseits laut Genc et al. daran liegen, dass die histologisch abnormen NSD nicht hyperaktiv waren oder es im Langzeitverlauf noch zu Rezidiven kommt. Das Problem bei fokussierten Parathyroidektomien sei, so Genc et al., die Nicht-Detektierbarkeit von Mehrdrüsenerkrankungen, weder ioPTH-Monitoring noch präoperative Diagnostik zeigt eine hohe Sensitivität (Genc et al. 2003). Siperstein et al. [83] fanden bei einer Idealgruppe (konforme SestaMIBI-Szintigraphie und Ultrasonographie, ioPTH-Monitoring) bei zusätzlicher bilateraler Exploration 10-16% abnorme NSD. Deshalb, so Siperstein et al. zeigt die bilaterale Exploration die beste Option für eine Langzeitheilung beim pHPT (Siperstein et al. 2008).

Der Kritikpunkt der Gegner von unilateralen Parathyroidektomien ist v.a. die Nicht-Detektierbarkeit von Mehrdrüsenerkankungen.
Die Arbeitsgruppe um Haciyanli et al. [35] zeigte, dass weder präoperative Diagnostik noch ioPTH-Monitoring alle vorhandenen Doppeladenome beim pHPT aufdecken konnte. Die Kombination aus zwei präoperativen Verfahren (MIBI-Szintigraphie und Ultrasonographie) und ioPTH-Monitoring konnte 80% der Patienten mit einem Doppeladenom detektieren. In der Studie wurde trotz eines ioPTH-Abfalls von ≥50% bei 12 von 21 Patienten weiter exploriert und ein weiteres Adenom entfernt (FP). Die Adenome, die bei der weiteren Exploration gefunden wurden, seien histologisch auffällig gewesen und es gebe bisher noch keinen Nachweis, das histologisch auffällige NSD eine normale Funktion hätten. Außerdem müsste ioPTH-Monitoring auch familiäre Erkrankungen erkennen können, wenn es zur Detektion einer Mehrdrüsenerkrankung fähig sei (Haciyanli et al. 2003).
Andere Studien [2, 30, 55] zeigten ähnlich Ergebnisse hinsichtlich der hohen Inzidenz von FP Werten des ioPTH-Monitorings. Hier wurde auch nach 50%igem ioPTH-Abfall weiter exploriert, dann aber nur noch anhand der Größe und Histologie der NSD vorgegangen

(Gauger et al. 2001, Gordon et al. 1999, Miura et al. 2002). Diskussion hierzu auch unter Punkt **4.4**.

Es hält sich seit Jahren die Kritik, dass kontralaterale abnorme Drüsen nicht erkannt werden (Burkey et al. 2003 [14]). Man muss jedoch berücksichtigen, dass die häufigste Ursache des pHPT solitäre Adenome (mehr als 80%) sind, bei 15-20% der Patienten finden sich Hyperplasien oder multiple Nebenschilddrüsenadenome (von Breitenbuch et al. 2007 [97]). Molinari et al. [56] zeigten in ihrer Studie, dass das Auftreten von Mehrdrüsenerkrankungen beim pHPT sehr variabel ist. Die Schwankungsbreite der Inzidenz lag zwischen 8% und 33%. Die hohe Variabilität sei auf die chirurgische Interpretation der Drüsengröße zurückzuführen. Diese würde jedoch nicht mit der exzessiven Hormonproduktion korrelieren. Mit ioPTH-Monitoring fanden sich bei Molinari et al. lediglich eine Inzidenz der Mehrdrüsenerkrankung von 5%. Dies läge daran, dass die Definition einer Mehrdrüsenerkrankung nicht mehr von der Größe der NSD abhängig gemacht würde, sondern von der (Hyper-)Aktivität der NSD (Molinari et al. 1996). Bei Bergenfelz et al. [9] zeigten sich ähnliche Inzidenzen der Mehrdrüsenerkrankung, bei unilateralen (13%) und bilateralen Explorationen (11%) (Bergenfelz et al. 2002).
Im untersuchten Kollektiv hatten 88,9% solitäre Adenome bei unilateralen und 87,5% solitäre Adenome in der bilateral operierten Gruppe. Hyperplasien und multiple Adenome fanden sich unilateral bei 11,1% und bilateral bei 12,5% der Fälle. Es zeigte sich kein Unterschied, ob unilateral oder bilateral operiert wurde. Bei Heath et al. [37] 1980 zeigten 83% der Patienten ein solitäres Adenom, 15% hatten multiple vergrößerte Nebenschilddrüsen (Heath et al. 1980). Auch bei Bartsch et al. [6] (121 Studienteilnehmer) fand sich in 82,7% ein solitäres Adenom, in 5,4% ein Doppeladenom, 10,8% der Fälle eine 4-Drüsen-Hyperplasie und bei 1% ein Nebenschilddrüsenkarzinom (Bartsch et al. 1995).

Die Diskussion, welches der beiden Verfahren das Bessere für die Patienten ist, ist von vielen Faktoren abhängig. Nun kehren die ersten Kliniken wieder zurück zur bilateralen Exploration (Norman und Politz 2010 [63]). Der strittigste Punkt ist die Gefahr der unerkannten Mehrdrüsenerkrankung. Hier kritisieren einige Autoren [77, 83], die bilateral explorieren, dass noch keine, für sie richtigen Langzeitstudien in Bezug auf die Rezidivrate verfasst wurden (Robertson et al. 1996, Siperstein et al. 2008). Ein weiteres Problem ist die unterschiedliche Sichtweise, welche Drüsen hyperaktiv sind und somit entfernt werden müssen. Die Vertreter der bilateralen Exploration gehen nach der Größe der NSD und

Histologie vor, Vertreter der unilateralen (mit ioPTH-Monitoring) Parathyroidektomie sagen, dass vergrößerte NSD nicht unbedingt funktionell überaktiv sein müssen und deshalb in situ verbleiben können. Gegner sind aber weiterhin davon überzeugt, dass es bei diesen Patienten dann zu einem Rezidiv im Langzeitverlauf kommen wird (Genc et al. 2003 [28]).

Gründe für eine bilaterale Parathyroidektomie sind laut Genc et al. [28] eine bessere Übersicht über das OP-Gebiet und dadurch auch sicheres Aufsuchen aller 4 NSD. Desweiteren benötige man kein ioPTH-Monitoring bei einer Erfolgsrate von >98%. Gründe, die für eine unilaterale Exploration sprechen seien weniger invasive Operationen, nur ein N. recurrens, der aufgesucht werden müsse und kosmetisch kleinere Narben (Genc et al. 2003).

Der Vorteil, dass sich die OP-Zeit bei der unilateralen Exploration verkürze, wie in der untersuchten Studie auch festgestellt wurde, geben Bergenfelz et al. [8] zu bedenken, dass dafür auch Kosten bei der präoperativen Diagnostik und ioPTH-Monitoring entstehen würden (Bergenfelz et al. 2008). Diese Kosten könnten bei bilateralen Explorationen so Norman und Politz [63] eingespart werden. Außerdem zeigte sich lediglich 5 Minuten Zeitunterschied zur bilateralen Exploration. Diese Studie wurde allerdings an einem Zentrum durchgeführt, das hohe Fallzahlen bei NSD Eingriffen aufweist (Norman und Politz 2010). Weitere Vorteile, wie postoperativ weniger Schmerzen konnten bei unilateralen Eingriffen belegt werden. Die kleinere kosmetische Narbe zeigte hinsichtlich der Lebensqualität im Langzeitverlauf keinen Unterschied zur bilateralen Exploration (Slepavicius et al. 2008 [85]). Die frühpostoperativen Hypokalzämien zeigten bei Bergenfelz et al. [8] keine klinische Relevanz. Im Langzeitverlauf verhielt sich das Kalzium i.S. dann in beiden Gruppen gleich (Bergenfelz et al. 2004).

4.2 Unilaterale Operation mit oder ohne ioPTH-Monitoring

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden unilateral fokussierte Parathyroidektomien mit und ohne ioPTH-Monitoring durchgeführt. Beide Gruppen (A und C) hatten eine positive präoperative Diagnostik. In Gruppe A wurde mit ioPTH-Monitoring operiert, in C ohne ioPTH-Monitoring. Die mittlere OP-Zeit in Gruppe A betrug 93,49 Minuten, in C 67,61 Minuten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p= 0,004). Die Heilungsrate lag in Gruppe C bei 100%, keine Komplikationen, in Gruppe A ergab die Heilungsrate 97,2%, Komplikationen bei 16,6% (Untergruppe Aa 9,68%, Ab 60%).

Bei Barczynski et al. [4] zeigte die Heilungsrate ohne ioPTH 91,9%, mit ioPTH 99,1% (p= 0,01). Bei einer selektiven Gruppe sei es auch möglich, dass die Heilungsraten bei minimalinvasiven Parathyroidektomien ohne ioPTH-Monitoring exzellent sein (konkordante präoperative Diagnostik) (Barczynski et al. 2007). Ähnliche Resultate finden sich bei Chen et al. [20] und Carneiro-Pla et al. [17]. Mit ioPTH konnten alle hyperaktiven NSD, die auch präoperativ mit Lokalisationsstudien nicht gefunden wurden, entfernt werden. Somit sollte mit jeder minimal invasiven Parathyroidektomie ein ioPTH-Monitoring stattfinden (Carneiro-Pla et al. 2006, Chen et al. 2005).

Carneiro-Pla et al. [17] kritisieren, dass in vielen Studien [45, 88] minimalinvasive Parathyroidektomien ohne ioPTH-Monitoring vorgeschlagen würden (Jacobson et al. 2004, Stalberg et al. 2006). Diese könnten aber nur bei einer hochselektiven Gruppe (mit positiver konkordanter Lokalisationsdiagnostik) durchgeführt werden. In der Studie von Carneiro-Pla et al. konnten 71% der Patienten mit einem negativen SestaMIBI Befund erfolgreich minimalinvasiv operiert werden. Positive SestaMIBI-Szintigraphien zeigten sich in 86% der Fälle. Bei 14% hätte der Falschbefund zu einer insuffizienten Parathyroidektomie oder unnötigen erweiterten Halsexploration geführt (Carneiro-Pla et al. 2006).

Sharma et al. [82] sind auch der Meinung, dass mit ioPTH-Monitoring operiert werden sollte, da ioPTH ein zuverlässiger Prädiktor für Mehrdrüsenerkrankungen sei (Sharma et al. 2007).

Riss et al. [76] zeigten in ihrer Studie, dass es einen Anstieg von persistierenden pHPT von 0,9% auf 5% ohne ioPTH-Monitoring gegeben hätte. Deshalb ist die Empfehlung, vor allem in Strumaendemiegebieten bei jeder Operation, auch wenn die konkordante positive präoperative Diagnostik eindeutig ist, ein ioPTH-Monitoring durchzuführen (Riss et al. 2009).

Einige Autoren [29, 45, 54, 86, 88] zeigen bei fokussierten Operationen ohne ioPTH-Monitoring ähnliche Heilungsraten wie mit ioPTH-Monitoring. Sie sind der Meinung, dass bei positiver präoperativer Diagnostik (SestaMIBI-Szintigraphie und/oder Ultrasonographie), welche eine hohe Sensitivität besitzt, und einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Auffinden eines solitären Adenoms beim pHPT kein ioPTH-Monitoring nötig ist (Jacobson et al. 2004, Stalberg et al. 2006, Smith et al. 2009, Mihai et al. 2006, Gil-Cárdenas et al. 2007). Das Patientenkollektiv, dass bei Jacobson et al. [45] ohne ioPTH-Monitoring operiert werden konnte, lag bei 9% des Gesamtkollektivs (Jacobson et al. 2004). Die Vorteile, die durch das Operieren ohne ioPTH-Monitoring entstehen sind weniger intraoperative Kosten durch weniger Laborkosten und kürzere Operationszeit (Smith et al. 2009 [86], Mihai et al. 2006

[54], Gil-Cárdenas et al. 2007 [29]). Desweiteren würde es, laut Thakur et al. [91], zu keinen Konversionen wegen FP-Ergebnisse kommen (Thakur et al. 2009).
Durch zusätzlichen Einsatz von ioPTH-Monitoring konnte die Heilungsrate bei Stalberg et al. [88] um nur 1% gesteigert werden. Auf der anderen Seite hätte ioPTH-Monitoring bei 9% der Patienten wegen der FN-10 Minuten Probe oder 4% der FN- 30 Minuten Probe zu einer 4-Drüsen-Exploration geführt. Dies hätte zu einer längeren OP-Dauer mit erhöhten Kosten sowie einer möglichen gesteigerten Morbidität geführt (Stalberg et al. 2006).
Das Ansteigen der FN Voraussagen liegt nicht am ioPTH Assay, so Carneiro et al. [16] und Irvin et al. [44], sondern am Wechsel der Kriterien. Als Beispiel: Wird nicht der Präinzisionswert benutzt, um den Abfall in Prozent nach 10 Minuten zu ermitteln, dann sinkt die Sensitivität von 97% auf 85%, da es einen Anstieg von FN Resultaten gibt (Carneiro et al. 2003, Irvin et al. 2004 [44]).

Morris et al. [58] zeigten, dass nur bei wenigen Patienten durch ioPTH-Monitoring ein Nutzen entsteht. Die Heilungsrate werde nur minimal verbessert bei erhöhten Kosten pro Patient. Die Toleranz für die vermehrten Kosten durch ioPTH-Monitoring sei klinikabhängig, wenn es z. B. eine hohe Prävalenz von unerkannten Mehrdrüsenerkrankungen in der Klinik gibt oder Zentren, die als Ziel eine 100%ige Heilungsrate haben tolerieren die erhöhten Kosten pro Patient. Trotz allem sind die wahren Kosten des ioPTH-Monitorings schwierig zu quantifizieren und variieren stark (Morris et al. 2010).

Ollila et al. [66] untersuchten limitierte Parathyroidektomien ohne ioPTH-Monitoring. Sie kombinierten die präoperative SestaMIBI-Szintigraphie mit intraoperativer Lokalisations-technik (Gammaprobe) und Schnellschnittuntersuchungen. Es zeigte sich eine Heilungsrate von 96%. Deshalb sind sie der Meinung, dass kein ioPTH-Monitoring nötig ist (Ollila et al. 2006).

Agarwal et al. [1] untersuchten die Kosteneffektivität des ioPTH-Assays. Es zeigte sich, dass ohne ioPTH-Monitoring 97% der Patienten geheilt werden konnten. Bedenkt man dann zusätzlich die FN Raten zeigt sich keine Kosteneinsparung im Vergleich zur postoperativen PTH-Messung am selben Tag (Agarwal et al. 2001).

Der Einsatz von ioPTH-Monitoring bei fokussierten minimalinvasiven Parathyroidektomien bleibt kontrovers diskutiert. Einerseits sind Kritiker des ioPTH-Monitorings der Auffassung,

dass bei positiver präoperativer Diagnostik eine unilaterale Parathyroidektomie ohne ioPTH durchgeführt werden sollte (Jacobson et al. 2004, Stalberg et al. 2006). Andererseits sind Befürworter des ioPTH-Monitorings der Ansicht, dass das vorher genannte nur auf eine hoch selektive Gruppe passen würde und deshalb ioPTH-Monitoring bei allen fokussierten Operationen eingesetzt werden sollte (Barczynski et al. 2007, Chen et al. 2005).

Die Detektion einer Mehrdrüsenerkrankung, die bei 8-33% der pHPT-Patienten vorkommt, ist laut Chen et al. [20], Prager et al. [72] und Molinari et al. [56] jedoch nur mit ioPTH-Monitoring möglich, da u.a. die präoperative Diagnostik häufig keine Mehrdrüsenerkrankung erkennt (Chen et al. 2005, Molinari et al. 1996, Prager et al. 2003). Bei Kandil et al. [46] detektierte ioPTH-Monitoring 46 der 47 Doppeladenome. Im Follow up (min. 6 Monate) waren die Patienten alle normokalzäm. Deshalb sei ioPTH-Monitoring ein guter Prädiktor für Doppeladenome (Kandil et al. 2009). Bei Clerici et al. [21] zeigte sich nur bei 2 von 8 Patienten mit einer Mehrdrüsenerkrankung ein RN Wert. Bei den anderen Patienten fanden sich FP Werte. Deshalb wäre das ioPTH-Monitoring kein guter Detektor zum Auffinden einer Mehrdrüsenerkrankung (Clerici et al. 2004). Bei Gauger et al. [27] schlug die Erkennung von Mehrdrüsenerkrankungen mit Hilfe des ioPTH-Monitorings auch fehl, besonders bei Doppeladenomen. IoPTH-Monitoring sei eine nützliche Komponente in der Neben-schilddrüsenchirurgie, es ersetze aber nicht die Erfahrung eines endokrinen Chirurgen. Gauger et al. meinen, dass der ioPTH Test am besten funktioniert, wenn man ihn als letztes braucht (Gauger et al. 2001).

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich kein Vorteil in der Gruppe, die mit ioPTH-Monitoring operiert wurde. Deshalb ist zu überlegen, ob bei gut durchgeführter und positiver konkordanter Diagnostik (SestaMIBI-Szintigraphie und Ultrasonographie) und einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen eines solitären Adenoms nicht ohne ioPTH-Monitoring, trotz selektiver Gruppe, operiert werden sollte.

4.3 Bilaterale Explorationen mit und ohne ioPTH-Monitoring

In Gruppe B wurden über den Zeitraum der Studie verschiedene bilaterale Explorations-modelle durchgeführt. Es ergaben sich drei Untergruppen (negative präoperative Diagnostik und/oder kein ioPTH sowie positive präoperative Diagnostik und kein ioPTH).

Es zeigte sich zwischen den einzelnen Untergruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Heilungsraten sowie der Dauer der OP-Zeit. Die Komplikationsrate war mit 10,53% am höchsten in der Untergruppe mit präoperativ positiver Diagnostik und keinem

ioPTH-Monitoring. 2 der 19 Patienten zeigten Komplikationen (eine passagere Rekurrensparese sowie einen persistierenden Hyperparathyreoidismus mit Re-Operation). In der Gruppe B insgesamt lag die Komplikationsrate bei 8,75%.
Bei Funke et al. [26] (478 Patienten) fand sich bei 1,8% der Patienten postoperativ eine permanente Rekurrensparese und 1,2% benötigten eine langfristige postoperative Kalziumsubstitution (Funke et al. 1997).
Daher stellt sich die Frage, der Wirksamkeit von ioPTH-Monitoring bei einer 4-Drüsen-Exploration. Denn auch im Vergleich der Gruppen Ba - D [Ba (neg. präop. Diagnostik, ioPTH); D (pos. präop. Diagnostik, Entfernung des Adenoms mit >50%igem Abfall wurde weiter exploriert)] zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Heilungsraten und Komplikationen. Die OP-Zeit war im Mittel höher in D (127,45 Min.) als in Ba (118,88 Min.).

Irvin et al. [42] zeigten 1991, dass ioPTH-Monitoring eine nützliche Unterstützung für den Chirurgen sei und es die Erfolgsrate bei Parathyroidektomien steigern würde (Irvin et al. 1991). Auch Trupka et al. [94] waren in ihrer Studie der Auffassung, dass auch erfahrene endokrine Chirurgen teilweise Probleme haben ein solitäres Adenom von einer Hyperplasie zu unterscheiden. Dahingehend würde das ioPTH-Monitoring die Arbeit vereinfachen, da es eine sichere Differenzierung zwischen einem solitärem Adenom und einer Mehrdrüsenerkrankung aufzeige. Bei Rezidiveingriffen würde das ioPTH-Monitoring immer einen Nutzen darstellen (Trupka et al. 2001). Laut Burkey et al. [14] sei ioPTH bei bilateralen Eingriffen eine Bereicherung, da es das Ausmaß der Exploration und die Gewebsresektion limitieren könnte (Burkey et al. 2003). Bei Sharma et al. [82] zeigte sich kein Unterschied, ob bilateral mit oder ohne ioPTH-Monitoring operiert wurde (Heilungsraten von 97% und 98%) (Sharma et al. 2007).

Parathyroidektomien haben eine Erfolgsrate ohne ioPTH-Monitoring von mehr als 95% in den Händen erfahrener endokriner Chirurgen so Boggs et al. [12]. Um Kosten zu sparen, weiterhin aber die Erfolgsrate hoch zu halten, sollte durch ioPTH-Monitoring die OP-Zeit verkürzt werden. In der Studie bei Boggs et al. konnte die OP-Zeit verkürzt werden, da bei sicherer Entfernung der vergrößerten NSD die Exploration beendet werden konnte (Boggs et al. 1996). Dabei müssten jedoch die Kosten des Assays berücksichtigt werden. Boggs et al. [11] zeigten 1999 mit einer weiteren Studie, dass durch die Kombination von präoperativer Diagnostik und ioPTH-Monitoring bei uni- und bilateraler Exploration die operative

Fehlerrate (durch verbleibende hypersekretierende Drüsen) signifikant vermindert werden konnte (Boggs et al. 1999).

Starr et al. [89] hatten in ihrer Studie eine Erfolgsrate ohne ioPTH-Monitoring von 98% (postoperativ nach 1 Monat normokalzäm) und mit ioPTH-Monitoring von 94%. Es zeigte sich aber während der Operation mit ioPTH-Monitoring ein signifikanter Rückgang an Kryokonservierungen, die OP-Zeit veränderte sich aber nicht. Trotzdem sind sie der Meinung, dass ioPTH-Monitoring ein gutes Hilfsmittel sei, vor allem bei Reoperationen (Starr et al. 2001). In der Studie von Tan et al. [90] zeigten 3 von 31 Patienten keinen signifikanten Abfall von iPTH nach Exzision trotz erfolgreicher Parathyroidektomie (3 Monate postoperativ normokalzäm und normale PTH-Werte). Deshalb hätte es durch alleiniges Vertrauen auf ioPTH-Monitoring zur weiteren unnötigen Exploration geführt (Tan et al. 1995).

Gordon et al. [30] untersuchten in ihrer Studie die Aussagekraft der ioPTH-Messung. Sie führten bei allen Patienten eine bilaterale Exploration mit ioPTH-Monitoring durch. Dabei entschieden die Operateure nach Aussehen und Größe der NSD, ob diese entfernt werden sollte. Parallel beobachtete man den Verlauf des ioPTH-Wertes. Dabei hätte bei 4 von 72 Patienten eine unnötige weitere Exploration aufgrund des ioPTH-Wertes stattgefunden und 4 Patienten hätten sich ggf. einer erneuten Operation unterziehen müssen, da ioPTH die Mehrdrüsenerkrankung nicht erkannt hatte. Hier ist jedoch zu beachten, dass bei der Studie nach Aussehen der NSD und Histologie vorgegangen wurde und nicht, wie ioPTH nach der (Hyper-) Aktivität der NSD (Gordon et al. 1999). Carneiro und Irvin [15] kritisieren, dass die Entfernung von NSD aufgrund der Größe dazu führen kann, das normal funktionierende NSD entfernt werden (Carneiro und Irvin 2000). Andererseits kritisieren Gordon et al. [30] und Weber und Ritchie [99], dass durch das Verbleiben vergrößerter NSD es zu einer höheren Rate an Rezidiven kommen kann (Gordon et al. 1999, Weber und Ritchie 1999). Dies konnte bisher aber nicht gezeigt werden.

4.4 Detektion von weiteren (hyper-)aktiven NSD mittels ioPTH-Monitoring

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei der ioPTH-Messung ein FN-Ergebnis, d.h. ioPTH-Abfall laut Kinetik, aber postoperativ hyperkalzäm, bei 2 Patienten (fokussierte und bilaterale OP). Ein FP-Ergebnis (kein ioPTH Abfall, aber postoperativ normokalzäm) lag bei 4 Patienten vor, auch in beiden Gruppen je 2 Patienten. RN-Werte (ioPTH-Abfall und

postoperativ normokalzäm) zeigten sich bei 66 Patienten. RP-Werte (ioPTH kein Abfall und postoperativ hyperkalzäm) bei 2 Patienten. Somit mussten 4 Patienten in unserem Kollektiv reoperiert werden bei persistenter Hyperkalzämie.
Die Sensitivität lag bei 50%, die Spezifität bei 94,29%, der positiv prädiktive Wert 33,33%, der negativ prädiktive Wert bei 33,33% und die Treffsicherheit bei 91,9%.
Normalerweise liegt die Sensitivität des ioPTH Assays liegt laut Hallfeldt et al. [36] bei 97%, die Spezifität bei 89% (Hallfeldt et al. 2002). Ähnliche Werte zeigte auch Irvin et al. [44] (Sensitivität 98%, Spezifität 96%) und weitere Autoren (Barczynski et al. 2007, Boggs et al. 1996, Irvin et al. 2004). Der positiv prädiktive Wert zeigte in anderen Studien [4,44] 99%, der negativ prädiktive Wert 90% (Barczynski et al. 2007, Irvin et al. 2004). Die Exaktheit des Tests liegt laut Boggs et al. [12] bei 97%, bei Barczynski et al. [4] ergab sie 99,1% (Barczynski et al. 2007, Boggs et al. 1996).

Bei Mozzon et al. [59] zeigte der 5-Minuten-Wert einen hohen ppW mit 99,5%, aber einen niedrigen npW (19,5%), dieser würde zu unnötigen Explorationen und verlängerten operativen Prozeduren führen. Der npW steigt nach 30 Minuten (61,5%) und ist am höchsten am 1. postoperativenTag (88,9%). Deshalb sind Mozzon et al. der Ansicht, dass es besser wäre, dass ioPTH-Monitoring aufzugeben und stattdessen am 1. postoperativen Tag das PTH als Vorhersagewert für eine erfolgreiche Parathyroidektomie anzusehen (Mozzon et al. 2004). Ozimek et al. [67] zeigten in ihrer Studie, dass bei 6 unnötigen zervikalen Explorationen (FN), 1 Rezidiv (FP), 7 korrekte Indikationen für Konversionen (TN) die Möglichkeit iPTH am 1. postoperativen Tag zu testen und ioPTH-Monitoring aufzugeben eine zu berücksichtigende Alternative darstellt (Ozimek et al. 2010).

Sitges-Serra et al. [84] untersuchten, ob FP-Werte beim ioPTH-Monitoring vom Gewichtsunterschied der abnormen Drüsen abhängig sind. Bei den Patienten mit RN Werten (1/3) zeigten beide Adenome ein ähnliches Gewicht, bei den Patienten mit FP Werten (2/3) wog das erste entfernte NSD-Adenom deutlich mehr als das Zweite. Deshalb sollte laut Sitges-Serra eine bilaterale Exploration bei V. a. Doppeladenom in Betracht gezogen werden. Wird eine unilateral limitierte Operation bevorzugt, so sollte ein 15-20 Minuten iPTH-Wert abgewartet werden. Liegt dieser nicht im Normbereich, sollte weiter exploriert werden (Sitges-Serra et al. 2010). Dieser Ansicht sind auch Barczynski et al. [5]. Sie fordern bei jeder Operation striktere Erfolgskriterien zu definieren, als Beispiel: PTH-Werte sollten nach 15 Minuten im Normbereich liegen. Dies würde die Detektion von Mehrdrüsenerkrankungen

verbessern (Barcynski et al. 2009). Bei Cayo et al. [19] zeigte sich eine richtige Detektion von ioPTH bei 97,5% der Patienten mit Mehrdrüsenerkrankungen. Gemessen wurde iPTH vor der Inzision und 5, 10 und 15 Minuten nach Exstirpation. Im Follow-up (minimal 6 Monate) zeigte sich keine erhöhte Rezidivrate (Cayo et al. 2009).

Die verminderte Sensitivität im Vergleich zu den o.g. Studien könnte durch eine falsche Berechnung der Blutproben entstanden sein. Durch z. B. falsches Deklarieren des Ausgangswertes könnte der 10 Minuten Wert nicht zum gewünschten >50%igen Abfall führen, damit würde die Sensitivität fallen und die falsch negativen Werte steigen. Die Exaktheit des ioPTH-Monitorings ist abhängig von gut geführten intraoperativem Protokoll und den Kriterien, nach denen man vorgeht (Carneiro et al. 2003, [16]).

Durch die Variabilität der existenten Kriterien wird seit Jahren versucht, das Kriterium herauszufiltern, welches die höchste Exaktheit bietet.
Riss et al. [75] verglichen 3 verschiedene Kriterien. Das Miami Kriterium (Abfall des ioPTH Wertes vom höchst gemessenen PTH-Level (Präinzion/Präexzision) um ≥ 50% 10 Minuten nach Entfernung der NSD), das Wien Kriterium (Basalwert ist der Präinzisionswert und dann wie das Miami Kriterium, einen Abfall von mindestens 50% 10 Minuten nach Exstirpation der vergrößerten NSD aufzeigen muss) und das Halle Kriterium (PTH Wert von ≤ 35 pg/ml 15 Minuten nach Exstirpation der vergrößerten NSD). Die Patienten wurden 1 Jahr lang postoperativ weiter betreut. Riss et al. empfahlen, sich weiterhin am Wien Kriterium zu orientieren (Riss et al. 2007). Barczynski et al. [5] empfahlen das Miami und Wien Kriterium. Das Rom- und Hallekriterium seinen am besten zur Detektion einer Mehrdrüsenerkrankung (Barczynski et al. 2009). Hallfeldt et al. [36] forderten zusätzlich zum 50%igem Abfall einen PTH-Spiegel im Bereich des Normalwertes (<65pg/ml) (Hallfeldt et al. 2002).

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Promotionsarbeit untersuchte die unterschiedlichen operativen Verfahren bei Parathyroidektomien mit und ohne ioPTH-Monitoring beim pHPT.

Eingeschlossen wurden 165 Patienten, die im Zeitraum von 01/1995 – 10/2006 in der Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf an einem pHPT erstmalig operiert wurden. Es wurde untersucht, ob ioPTH-Monitoring bei fokussierten Operationen die OP-Zeit im Vergleich zu bilateralen Eingriffen ohne ioPTH-Monitoring verkürzt, welches der beiden operativen Verfahren besser ist (mit und ohne ioPTH-Monitoring) und ob ioPTH-Monitoring weitere überaktive NSD direkt nach Entfernung des ersten Adenoms zeigt.

In allen Gruppen, die miteinander verglichen wurden, zeigte sich kein Unterschied der Heilungsraten und Persistenzen. Beim Vergleich der unilateralen mit ioPTH operierten Gruppe und bilateral Exploration waren die Komplikationen nach unilateralen Eingriffen höher, die OP-Zeit kürzer (p=0,021). Der Vergleich der unilateralen Gruppe mit und ohne ioPTH zeigte weniger Komplikationen in der Gruppe ohne ioPTH, die OP-Zeit war kürzer (p=0,0004).Bei den bilateralen Explorationen mit und ohne ioPTH waren die Komplikationen am höchsten in der Gruppe mit positiver präoperativer Diagnostik und keinem ioPTH. Die OP-Zeit zeigte keinen signifikanten Unterschied. Deshalb kommen wir zu dem Schluss, dass bei positiver präoperativer Diagnostik unilateral limitiert operiert werden kann, da sich die Heilungsraten nicht von den Patienten, die bilateral operiert wurden unterschieden. Die höhere Komplikationsrate trat in unserer Studie v.a. bei den Patienten, die weiter exploriert wurden (da kein ≥50%iger Abfall zu verzeichnen war) auf. In der Subgruppe, die ausschließlich unilateral operiert wurde zeigt sich kein Unterschied zur bilateralen Exploration. Die Verwendung von ioPTH-Monitoring bei unilateralen Eingriffen ist bei konkordanter positiver Diagnostik und einer hohen Wahrscheinlichkeit eines solitären Adenoms laut unseren Daten nicht notwendig. Die Gruppe ohne ioPTH-Monitoring hatte weniger Komplikationen und kürzere OP-Zeiten bei gleichen Heilungsraten. Die Kosten des ioPTH-Assays würden eingespart. Bei bilateralen Eingriffen zeigt sich kein Nutzen des ioPTH-Monitorings bei primären Operationen. Die Heilungsraten und OP-Zeiten zeigten keine Unterschiede, ob mit oder ohne ioPTH operiert wurde. Deshalb können bilaterale Eingriffe ohne ioPTH-Monitoring durchgeführt werden.

6 Abkürzungsverzeichnis

A. / Aa.	Arteria / Arteriae
ca.	circa
CT	Computertomographie
et al.	et aliii
FN	falsch Negative
FP	falsch Positive
Ggf.	Gegebenenfalls
ioPTH	intraoperatives Parathormon
iPTH	intaktes Parathormon
Lig.	Ligamentum
LWS	Lendenwirbelsäule
MEN I/II	multiple Endokrine Neoplasie I/II
MIBI	Methoxyisobutyl-Isonitril
N.	Nervus
NIH	National Institutes of Health
npW	negativ prädiktiver Wert
NSD	Nebenschilddrüse
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
ppW	positiv prädiktiver Wert
PTH	Parathormon
RN	richtig Negative
RP	richtig Positive
SD	Schilddrüse
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
spHPT	sporadischer Hyperparathyreoidismus
tHPT	tertiärer Hyperparathyreoidismus
u.a.	unter anderem
V. / Vv.	Vena / Venae
v.a.	vor allem

7 Literaturverzeichnis

1. Agarwal G, Barakate MS, Robinson B, Wilkinson M, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW (2001): Intraoperative quick parathyroid hormone versus same-day parathyroid hormone testing for minimally invasive parathyroidectomy: A costeffectiveness study, Surgery 130: 963-970
2. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R (1984): Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 95: 14-21
3. Allolio A., Bergenfelz A., Blind E., Clerici Th., Dietel M., Franzius C., Gotthardt M., Niederle B., Ritz E., Rothmund M., Schilling T., Wagner H.J., Weismann D., Zielke A. (2007) Nebenschilddrüsen. In: Praxis der Viszeralchirurgie-Endokrine-Chirurgie , J.R. Siewert, M. Rothmund, V. Schumpelik (Hrg.), 2. Auflage, Band 3, Springer, Heidelberg , 183-280
4. Barczynski M, Konturek A, Cichon S, Hubalewska-Dydejczykt A, Gokowski F, Huszno B (2007): Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging, Clinical Endocrinology 66: 878-885
5. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W (2009): Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy, Langenbecks Arch Surg 394: 843-849
6. Bartsch D, Nies C, Hasse C, Willuhn J, Rothmund M (1995): Clinical and surgical aspects of double adenoma in patients with primary hyperparathyroidism, British J. of Surgery 82: 926-929
7. Bergenfelz A, Isaksson A, Ahrén B (1994): Intraoperative monitoring of intact PTH during surgery for primary hyperparathyroidism, Langenbecks Arch Chir 379: 50-53
8. Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, Nies C, Rothmund M (2004): Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism, Br J Surg 92: 190-197
9. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J (2002): Unilateral versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism, A Prospective Randomized Controlled Trial, Annals of Surgery 236 (5): 543-551
10. Bilezikian J, Khan A, Potts J (2009): Guidelines for the Management of Asymptomatic primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop, J. Clin. Endocrinol. Metab. 94: 335-339

11. Boggs JE, Irvin III GL, Carneiro DM, Molinari AS (1999): The evolution of Parathyroidectomy failures, Surgery 126: 998-1003
12. Boggs JE, Irvin III GL, Molinari AS, Deriso GT (1996): Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy, Surgery 120 (6): 954-958
13. Bollheimer L, Büttner R, Girlich C (2009): Nebenschilddrüse. In: Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie, Stoffwechsel, Schäffler A. (Hrg.), 1. Auflage, Springer, Heidelberg, 43-52
14. Burkey SH, Snyder III WH, Nwariaku F, Watumull L, Mathews D (2003): Directed Parathyroidectomy, Feasibility and Performance in 100 Consecutive Patients With Primary Hyperparathyroidism, Arch Surg 138: 604-609
15. Carneiro DM, Irvin III GL (2000): Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration, Surgery 128 (6): 925-929
16. Carneiro DM, Solorzano C, Nader MC, Ramirez M, Irvin III GL (2003): Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: Which criterion is the most accurate?, Surgery 134 (6): 973-979
17. Carneiro-Pla DM, Solorzano C, Irvin III GL (2006): Consequences of Targeted Parathyroidectomy guided by Localization Studies Without Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring, American College of Surgeons 02(003): 715-722
18. Carter AB, Howanitz PJ (2003): Intraoperative Testing for Parathyroid Hormone, Arch Pathol Lab Med 127: 1424-1442
19. Cayo AK, Sippel RS, Schaefer S, Chen H (2009): Utility of Intraoperative PTH for Primary Hyperparathyroidism Due to Multigland Disease, Ann Surg Oncol 16: 3450-3454
20. Chen H, Pruhs Z, Starling JR, Mack E (2005): Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy, Surgery 138, 583-590
21. Clerici T, Brandle M, Lange J, Doherty GM, Gauger PG (2004): Impact of Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring on the Prediction of Multiglandular Parathyroid Disease, World J. Surgery 28: 187-192
22. Dörner K (2009a): Calcium. In: Klinische Chemie und Hämatologie, 7. Auflage, Thieme, Stuttgart, 462-468
23. Dörner K (2009b): Nebenschilddrüse, Parathormon und Cholecalciferol. In: Klinische Chemie und Hämatologie, 7. Auflage, Thieme, Stuttgart, 237-239

24. Felger E, Kandil E (2010): Primary Hyperparathyroidism, Otolaryngol Clin N Am 43: 417-432
25. Fritsch H, Kühnel W (2005): Endokrines System: Nebenschilddrüsen. In: Taschenatlas Anatomie, 9. Auflage, Band 2, Thieme, Stuttgart, 352
26. Funke M, Kim M, Hasse Ch, Bartsch D, Rothmund M (1997): Ergebnisse eines standardisierten Therapiekonzepts bei primärem Hyperparathyreoidismus, Dtsch. Med. Wschr. 122, 1475-1481
27. Gauger PG, Agarwal G, England BG, Delbridge LW, Matz KA, Wilkinson M, Robinson BG, Thompson NW (2001): Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: A 2-institution experience, Surgery 130: 1005-1010
28. Genc H, Morita E, Perrier ND, Miura D, Ituarte P, Duh QY, Clark OH (2003): Differing Histologic Findings after Bilateral and Focused Parathyroidectomy, J. Am Coll Surg. 196: 535-540
29. Gil-Cárdenas A, Gamino R, Reza A, Pantoja JP, Herrera M.F. (2007): Is Intraoperative Parathyroid Hormone Assay Mandatory for the Success of Targeted Parathyroidectomy? J Am Coll Surg 204: 286-290
30. Gordon LL, Snyder III WH, Wians F, Nwariaku F, Kim LT (1999): The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: An evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria, Surgery 126 (6): 1030-1035
31. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J(2005): Primary Hyperparathyroidism Surgical Management Since the Introduction of Minimally Invasive Parathyroidectomy, Arch Surg. 140: 472-479
32. Greiling H, Gressner A (1995a): Calcium, 3. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, 378-384
33. Greiling H, Gressner A (1995b): Hormone, die den Calcium- und Phosphatstoffwechsel regulieren, 3. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, 837-845
34. Groscurth P (2004): Nebenschilddrüsen. In: Anatomie, Benninghoff A, Drenckhahn D, 16. Auflage, Elsevier, München, 203-206
35. Haciyanli M, Lal G, Morita E, Duh QY, Kebebew E, Clark OH (2003): Accuracy of Preoperative Localization Studies and Intraoperative Parathyroid Hormone Assay in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Double Adenoma, J. Am Coll Surg 197: 739-746

36. Hallfeldt K, Trupka A, Gallwas J, Horn K (2002): Intraoperative Bestimmung des intakten Parathormons (iPTH) in der Chirurgie des primären Hyperparathyreoidismus, Zentralbl Chir 127: 448-452

37. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA (1980): Primary Hyperparathyroidism: Incidence, Morbidity, and Potential Economic Impact in a Community, N. Engl. J. Med. 302: 189-193

38. Hermann M (2010): Primärer Hyperparathyreoidismus, postoperative normokalzämische Hyperparathyrinämie nach kurativer Parathyroidektomie, Chirurg 81: 447-453

39. Herold G. , Mitarbeiter (2008) Nebenschilddrüse, Vitamin D-Stoffwechsel und Kalzium- Phosphathaushalt. In: Innere Medizin, G.Herold, Verlag, Köln, 704-709

40. Inabnet W (2004): Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring, World J.Surgery 28 (12): 1212-1215

41. Irvin III GL, Carneiro DM, Solorzano C (2004): Progress in the operative Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism Over 34 Years, Annals of Surgery 239 (5): 704-711

42. Irvin III GL, Dembrow VD, Prudhomme DL (1991): Operative Monitoring of Parathyroid Gland Hyperfunction, American Journal of Surgery 162: 299-302

43. Irvin III GL, Deriso G (1994): A New, Practical Intraoperative Parathyroid Hormone Assay, Am J Surg 168: 466-468

44. Irvin III GL, Solorzano C, Carneiro DM (2004): Quick Intraoperative Parathyroid Hormone Assay: Surgical Adjunct to Allow Limited Parathyroidectomy, Improve Success Rate, and Predict Outcome, Word Journal of Surgery 28: 1287-1292

45. Jacobson SR, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Mullan BP, Curlee KJ (2004): Focused Cervical Exploration for Primary Hyperparathyroidism without intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring or Use of the Gamma Probe, Word Journal of Surgery 28: 1127-1131

46. Kandil E, Alabbas HH, Bansal A, Islam T, Tufaro AP, Tufano RP (2009): Intraoperative Parathyroid Hormone Assay in Patients With Primary Hyperparathyroidism and Double Adenoma, Arch Otolaryngol Head Neck Surg 135(12): 1206-1208

47. Klinke R, Pape HC, Silbernagl S (2000): Calcium- und Phosphatbilanz. In: Physiologie, Klinke R, Pape HC, Silbernagl S, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart, 398-403

48. Kurtz A (2006): Der Calcium- und Phosphathaushalt. In: Biochemie&Pathobiochemie, Löffler G, Petrides P, Heinrich P, 8. Auflage, Springer, Heidelberg, 930-939
49. Löffler G, Brigelius-Flohé R (2006): Vitamin D. In: Biochemie & Pathobiochemie, Löffler G, Petrides P, Heinrich P, 8. Auflage, Springer, Heidelberg, 688-691
50. Lorenz K, Dralle H (2003): Chirurgie des Hyperparathyreoidismus, Chirurg 74: 593-616
51. Marx S (2000): Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders, N.Engl.Journal, 343 (25): 1863-1875
52. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN (2004): Results of video-assisted Parathyroidectomy: Single Institution´s Six-year Experience, World J. Surg. 28: 1216-1218
53. Miedlich S, Koch C, Paschke R (2002): Primärer Hyperparathyreoidismus, Deutsches Ärzteblatt, 99 (49): A3340-A3348
54. Mihai R, Palazzo FF, Gleeson FV, Sadler GP (2006): Minimally invasive parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism, Br J Surg 94: 42-47
55. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh QY, Clark OH (2002): Does Intraoperative Quick Parathyroid Hormone Assay Improve the Results of Parathyroidectomy? World J.Surg. 26: 926-930
56. Molinari AS, Irvin III GL, Deriso GT, Bott L (1996): Incidence of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism determined by parathyroid hormone secretion, Surgery 120: 934-937
57. Moore K, Persaud T, Lütjen-Drecoll E, (1996): Derivate der Schlundtaschen. In: Embryologie. Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen, Moore K, Persaud T, Lütjen-Drecoll E, 4. Auflage, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 225-226
58. Morris LF, Zanocco K, Ituarte P, Ro K, Duh QY, Sturgeon C, Yeh M (2010): The Value of Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in Localized Primary Hyperparathyroidism: A Cost Analysis, Ann Surg Oncol 17: 679-685
59. Mozzon M, Mortier PE, Jacob PM, Soudan B, Boersma AA, Proye C (2004): Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism, The Case for Giving up Quick Intraoperative PTH Assay in Favor of Routine PTH Measurement the Moring After, Annals of Surgery 240: 949-954

60. Müller M, Mitarbeiter (2008): Nebenschilddrüsen. In: Chirurgie für Studium und Praxis, Müller M, 9. Auflage, Medizinische Verlags-und Informationsdienste, Breisach, 317-319

61. Mutschler E, Schaible HG, Vaupel P (2007): Nebenschilddrüsen und hormonale Calcium-und Phosphatregulation, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 559-563

62. Nichols Institute Diagnostics (1999): QuiCK-IntraOperative Intaktes PTH, 1-9

63. Norman J, Politz D (2010): Prospective Study in 3000 Consecutive Parathyroid Operations Demonstrates 18 Objective Factors that Influence the Decision for Unilateral versus Bilateral Surgical Approach, J Am Coll Surg 211: 244-249

64. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang CA (1988): Intra-operative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism, Surgery 104 (6): 1121-1127

65. Oertli D (2007): Indikationen zur Parathyroidektomie, Hans Huber Verlag, Praxis 2007, 96: 981-988

66. Ollila DW, Caudle AS, Cance WG, Kim HJ, Cusack JC, Swasey JE, Calvo BF (2006): Successful minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism without using intraoperative parathyroid hormone assays, The American Journal of Surgery 191: 52-56

67. Ozimek A, Gallwas J, Stocker U, Mussack T, Hallfeldt K, Ladurner R (2010): Validity and limits of intraoperative parathyroid hormone monitoring during minimally invasive parathyroidectomy: a 10-year experience, Surg Endosc 24: 3156-3160

68. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh QY, Clark OH (2002): Parathyroid Surgery: Separating Promise from Reality, J. Clin Endocrinol. Metab. 87 (3): 1024-1029

69. Pfeilschifter J (2007): Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels. In: Medizinische Therapie 2007/2008, Schölmerich J, Burdach SEG, Drexler H, Hallek M, Hiddemann W, Hörl WH, Klein HE, Landthaler M, Lenz K, Mann K, Mössner J, Müller-Ladner U, Reichen J, Schmiegel WH, Schröder JO, Seeger W, Stremmel W, Suttorp N, Weilemann LS, Wöhrle J, Zeuner R, 3. Auflage, Springer, Heidelberg, 725-740

70. Potts J, Hörmann R (2008): Erkrankungen der Nebenschilddrüse und andere Störungen des Kalziumstoffwechsels. In: Harrisons Innere Medizin, Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Band 2, ABW Wissenschaftsverlag, 17. Auflage, 2933-2950

71. Prager G, Czerny C, Kurtaran A, Passler Ch, Scheuba Ch, Niederle B (1999): Der Stellenwert präoperativer Lokalisationsmethoden beim primären Hyperparathyreoidismus, Chirurg 70: 1082-1088
72. Prager G, Czerny C, Ofluoglu S, Kurtaran A, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B (2003): Impact of Localization Studies on Feasibility of Minimally Invasive Parathyroidectomy in an Endemic Goiter Region, J Am Coll Surg 196: 541-548
73. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2004a): Kalzitrope Hormone und metabolische Knochenerkrankungen. In: Basislehrbuch Innere Medizin, Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J, 3. Auflage, Elsevier, München, 753-761
74. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2004b): Kalzium. In: Basislehrbuch Innere Medizin, Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J, 3. Auflage, Elsevier, München, 979-983
75. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B (2007): A „defined baseline“ in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease, Surgery 142: 398-404
76. Riss P, Scheuba C, Asari R, Bieglmayer C, Niederle B (2009): Is minimally invasive parathyroidectomy without QPTH monitoring justified? Langenbecks Arch Surg 394: 875-880
77. Robertson G, Johnson P, Bolia A, Iqbal J, Bell P (1996): Long-Term Results of Unilateral Neck Exploration for Preoperatively Localized Nonfamiliar Parathyroid Adenomas, Am J Surg 172: 311-314
78. Rodgers S, Lew J, Solórzano C (2008): primary hyperparathyroidism. Current Opinion in Oncology 20: 55-58
79. Rothmund M, Wagner M, Pluntke K (1999): Reoperationen bei persistierendem oder rezidivierendem Hyperparathyreoidismus, Chirurg 70: 1113-1122
80. Russell CFJ, Dolan SJ, Laird JD (2006): Randomized clinical trial comparing scan-directed unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma, Br J Surg 93: 418-421
81. Schmidt-Gayk H, Roth HJ (2005): Klinische Wertigkeit der Parathormon-Bestimmung, Sonderdruck Abbott Times, Heft 1: 1-8
82. Sharma J, Milas M, Berber E, Mazzaglia P, Siperstein A, Weber CJ (2007): Value of Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring, Ann Surg Oncol 15 (2): 493-498

83. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, Tsinberg M, Greene AB, Mitchell J, Milas M (2008): Predicting the Success of Limited Exploration for Primary Hyperparathyroidism Using Ultrasound, Sestamibi, and Intraoperative Parathyroid Hormone, Annals of Surgery 248: 420-428

84. Sitges-Serra A, Díaz-Aguirregoitia FJ, de la Quintana A, Gil-Sánchez J, Jimeno J, Prieto R, Sancho JJ (2010): Weight Difference Between Double Parathyroid Adenomas Is the Cause of False-positive IOPTH Test After Resection of the First Lesion, World J Surg 34: 1337-1342

85. Slepavicius A, Beisa V, Janusonis V, Strupas K (2008): Focused versus conventional parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized, blinded trial, Langenbecks Arch Surg 393: 659-666

86. Smith N, Magnuson JS, Vidrine DM, Kulbersh B, Peters GE (2009): Minimally Invasive Parathyroidectomy, Use of Intraoperative Parathyroid Hormone Assays After 2 Preoperative Localization Studies, Arch Otolaryngol Head Neck Surg 135 (No. 11): 1108-1111

87. Spelsberg F, Peller-Sautter RH (1999): Operative Technik beim primären Hyperparathyreoidismus, Chirurg 70: 1102-1112

88. Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Wilkinson M, Deibridge L (2006): Intraoperative Parathyroid Hormone Measurement During Minimally Invasive Parathyroidectomy: Does it "Value-Add" to Decision- Making?, Journal of American College of Surgeons 203(1): 1-6

89. Starr FL, DeCresce R, Prinz R (2001): Use of Intraoperative Parathyroid Hormone Measurement Does Not Improve Success of Bilateral Neck Exploration for Hyperparathyroidism, Arch Surg. 136: 536-542

90. Tan P, Leveson SH, Wilkinson H (1995): Limited role for intraoperative intact PTH measurement in parathyroid surgery, Ann R. Coll Surg Engl 77: 28-30

91. Thakur A, Sebag F, Slotem E, Ippolito G, Taieb D, Henry JF (2009): Significance of Biochemical Parameters in differentiating Uniglandular from Multiglandular Disease and Limiting Use of Intraoperative Parathormone Assay, World J Surg 33: 1219-1223

92. Thier M, Nordenström E, Bergenfelz A, Westerdahl J (2009): Surgery for patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scintigraphy – a feasibility study, Langenbecks Arch Surg 394: 881-884

93. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O (1982): Unilateral Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism due to Single Adenoma, Ann Surg. 195: 245-252

94. Trupka A, Hallfeldt K, Horn K, Gärtner R, Landgraf R (2001): Intraoperatives Monitoring des intakten Parathormons (iPTH) in der Chirurgie des primären Hyperparathyreoidismus mit einem neuen Schnelltest, Chirurg 72: 578-583

95. Udelsman R (2002): Six Hundred Fifty-Six Consecutive Explorations for Primary Hyperparathyroidism, Annals of Surgery 235 (5): 665-672

96. Vignali E, Materazzi G, Steffè S, Berti P, Cianferotti L, Cetani F, Ambrogini E, Miccoli P, Pinchera A, Marococci C (2002): A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases, European Journal Endocrinology 146: 783-788

97. Von Breitenbuch P, Iesalnieks I, Pompiliu P, Schlitt HJ, Agha A (2007):Der primäre Hyperparathyreoidismus: klinische Beschwerden, diagnostische Wertigkeit und Lokalisation – eine retrospektive Analyse, Zentralbl. Chir. 132: 497-503

98. Walgenbach S, Junginger Th (1999): Frühdiagnostik und frühzeitige Reoperation des persistierenden primären Hyperparathyreoidismus, Chirurg 70: 1126-1130

99. Weber CJ, Ritchie JC (1999): Retrospective analysis of sequential changes in serum intact parathyroid hormone levels during conventional parathyroid exploration, Surgery 126: 1139-1144

100. Westerdahl J, Bergenfelz A (2007): Unilateral Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism, Five-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial, Annals of Surgery 246 (6): 976-981

101. Westerdahl J, Bergenfels A (2004): Sestamibi Scan-Directed Parathyroid Surgery: Potentially High Failure Rate Without Measurement of Intraoperative Parathyroid Hormone, World Journal of Surgery 28: 1132-1138

102. Westerdahl J, Lindblom P, Bergenfelz A (2002): Measurement of Intraoperative Parathyroid Hormone Predicts Long-term Operative Success, Arch Surg 137: 186-190

103. Ziegler R (1999): Definition des Hyperparathyreoidismus und Indikation zur chirurgischen Therapie, Chirurg 70: 1077-1081

8 Verzeichnis Abbildungen

Abbildung 1: Regulation des Kalziumhaushaltes (74) 9
Abbildung 2: Vitamin D Metabolismus (47) 10
Abbildung 3: Geschlechtsspezifische Altersverteilung 24
Abbildung 4: Verlaufskurve Parathormonmessungen 26
Abbildung 5: Operationsverfahren 28
Abbildung 6: Histologische Verteilung bei Patienten mit pHPT 30

9 Verzeichnis Tabellen

Tabelle 1: Interpretation der Testergebnisse der ioPTH-Messung 23
Tabelle 2: präoperative Laborparameter 25
Tabelle 3: postoperative Laborparameter 25
Tabelle 4: ioPTH-Werte 26
Tabelle 5: 4-Felder-Tafel, absolute Zahlen 27
Tabelle 6: Gruppeneinteilung 29
Tabelle 7: Vergleich der Untergruppen Gruppe B, p-Werte 29
Tabelle 8: Vergleich der Untergruppen B, OP-Zeit, Heilungsrate und Komplikationen 30

10 Danksagung

Nach Fertigstellung der Dissertationsschrift möchte ich denjenigen danken, die das Zustandekommen ermöglicht haben.

Herrn Prof. Dr. med. Prof. h.c. Jacob R. Izbicki, Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Jürgen Kahl und Frau Dr. med. Nadine Roch für die ausgezeichnete Betreuung, Geduld und Hilfestellung trotz der wenigen Zeit, die ihnen zur Verfügung stand.
Auch Frau Broderson und Frau Hell aus der Studienzentrale bin ich zu Dank verpflichtet für die fantastische Unterstützung während der Archivarbeit.

Mein besonderer Dank geht an meinen Mann Björn, meine Eltern Heike & Norbert und meine Patentante Petra für die Unterstützung im Verlauf meines gesamten Studiums und meines bisherigen Werdeganges. Ohne ihre Hilfe wäre das bisher erreichte nicht möglich gewesen.

11 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

12 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....