

Aus der Klinik für Visceral- Thorax- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

**Bedeutung der intraoperativen Parathormonbestimmung für
Reoperationen wegen Hyperparathyreoidismus**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin

der Philipps - Universität

Marburg / Lahn

vorgelegt

von

Michael Schmelz

aus

Gedern

Marburg 2007

1 Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | INHALTSVERZEICHNIS..... | 2 |
| 2. | ABKÜRZUNGEN | 5 |
| 3. | EINLEITUNG..... | 6 |
| 3.1 | Physiologie des Kalzium und Parathormonstoffwechsels [1,32,33,39]..... | 6 |
| 3.1.1 | Kalzium (Ca^{++}) | 6 |
| 3.1.2 | Parathormon (PTH) | 7 |
| 3.1.3 | Calcitriol (Vitamin-D-Hormon, $1,25 (\text{OH})_2$ Cholecalciferol)..... | 9 |
| 3.1.4 | Calcitonin | 10 |
| 3.2 | Anatomische Grundlagen der Nebenschilddrüsen | 11 |
| 3.2.1 | Embryonale Entwicklung und topographische Anatomie [1,2,4,14,50,61] | 11 |
| 3.3 | Primärer Hyperparathyreoidismus | 12 |
| 3.3.1 | Definition und Epidemiologie | 12 |
| 3.3.2 | Symptomatik und Diagnose..... | 13 |
| 3.3.3 | Indikation und operative Therapie..... | 15 |
| 3.3.4 | Persistenz und Rezidiv..... | 16 |
| 3.4 | Sekundärer Hyperparathyreoidismus | 17 |
| 3.4.1 | Definition und Epidemiologie | 17 |
| 3.4.2 | Symptomatik und Diagnose..... | 18 |
| 3.4.3 | Konservative Therapie und Indikation zur Operation..... | 19 |
| 3.4.3 | Persistenz und Rezidiv..... | 20 |
| 4. | FRAGESTELLUNG..... | 21 |
| 5. | PATIENTEN UND METHODEN..... | 24 |
| 5.1 | Patienten..... | 24 |
| 5.2 | Statistische Methoden und Studiendesign | 24 |
| 5.3 | Präoperative Diagnostik..... | 25 |
| 5.3.1 | Selektive Venenblutentnahme | 26 |
| 5.3.2 | Sonographie | 26 |
| 5.3.3 | Kernspintomographie | 26 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 5.3.4 | Szintigraphie..... | 27 |
| 5.3.5 | Casanova Test..... | 27 |
| 5.4 | Intraoperatives Vorgehen | 27 |
| 5.5 | Auswertungskriterien..... | 29 |
| 5.5.1 | Aussagekraft des intraoperativen PTH Schnelltestes für eine postoperative Normokalzämie im Sinne eines biochemischen Schnellschnittes? | 30 |
| 5.5.2 | Präoperative und intraoperative selektive Venenblutentnahme | 31 |
| 6. | ERGEBNISSE | 33 |
| 6.1 | pHPT Patienten | 34 |
| 6.2 | sHPT Patienten | 35 |
| 6.3 | Ergebnisse bezüglich der primären Endpunkte | 36 |
| 6.3.1. | Wie groß ist die Aussagekraft des intraoperativen PTH Schnelltestes für eine postoperative Normokalzämie im Sinne eines biochemischen Schnellschnittes?..... | 36 |
| 6.3.2 | Kann die intraoperative, selektive Venenblutentnahme mittels des PTH Schnelltests die präoperative selektive Venenblutentnahme ersetzen? | 41 |
| 6.3.3 | Wie Aussagekräftig ist die MRT Untersuchung verglichen mit der SestaMIBI Szintigraphie in einer Bevölkerung mit endemischen Schilddrüsen- erkrankungen ?..... | 44 |
| 6.4 | Ergebnisse sekundärer Endpunkte | 48 |
| 6.4.1 | Treffsicherheit der Sonographie im Rahmen der Studie..... | 48 |
| 6.4.2 | Klinische Symptome der Studienpatienten..... | 49 |
| 7 | DISKUSSION | 51 |
| 7.1 | Aussagekraft der intraoperativen Parathormonschnellmessung für die postoperative Normokalzämie: „biochemischer Schnellschnitt“ | 52 |
| 7.2 | Wertigkeit der intraoperativen selektiven Venenblutenentnahme im Vergleich mit der präoperativen selektiven Venenblutentnahme..... | 55 |
| 7.3 | Aussagekraft der MRT verglichen mit der SestaMIBI Szintigraphie in einer Bevölkerung mit endemischer Schilddrüsenenerkrankung | 57 |
| 8 | ZUSAMMENFASSUNG | 59 |
| 9 | ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG | 62 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 10 | LITERATURVERZEICHNIS | 64 |
| 11 | ANHANG..... | 70 |
| 11.1 | Danksagung..... | 70 |
| 11.2 | Verzeichnis der akademischen Lehrer | 71 |
| 11.3 | Patientenerfassungsbogen..... | 72 |
| 11.4 | Patientenfragebogen Follow Up | 80 |
| 11.5 | Ehrenwörtliche Erklärung..... | 82 |

2. Abkürzungen

A. - Arteria

Aa: - Arteriae

d.F. – Der Fälle

Ext. – Externa

FN - Falsch negativ

FP – Falsch positiv

HPT – Hyperparathyreoidismus

Inf. – Inferior

Int. – Interna

iPTH – Intaktes PTH ⁽¹⁻⁶⁴⁾

KM – Kontrastmittel

M. - Musculus

N. - Nervus

NSD – Nebenschilddrüse

pHPT – primärer Hyperparathyreoidismus (p = Primär; s= Sekundär)

PTH – intaktes Parathormon

RN – Richtig Negativ

RP – Richtig Positiv

Rpm – Revolutions per Minute

sHPT – sekundärer Hyperparathyreoidismus (p = Primär; s = Sekundär)

Sup. – Superior

SVC – Präoperative selektive Venenblutentnahme

V. – Vena

Vit. - Vitamin

Vv. – Venae

3. Einleitung

3.1 Physiologie des Kalzium und Parathormonstoffwechsels [1,32,33,39]

3.1.1 Kalzium (Ca⁺⁺)

Der durchschnittliche Kalziumgehalt im Körper eines gesunden Erwachsenen beträgt etwa 400 mmol pro Kilogramm Körpergewicht. Das entspricht ca. 28 000 mmol bzw. 1 kg in einem 70 kg schweren Menschen. Knochen und Zähne speichern 99% dieser Menge in Form von Hydroxylapatit und dem ähnlich aufgebauten Dentin. Lediglich 1% des Gesamtkalziums befindet sich in der Extrazellulärflüssigkeit. Der Plasmareferenzbereich für Kalzium beträgt 2,1 – 2,6 mmol/l. Eine Erhöhung des Serum-Kalziums über 2,6 mmol/l (= 5,2 mval/l = 10.5 mg/dl) bezeichnet man als Hyperkalzämie. Eine Erniedrigung des Serum.Kalziums unter 2,0 mmol/l bezeichnet man als Hypokalzämie. Etwa 52% des Gesamtplasamakalziums liegen in ionisierter Form vor. 38% befinden sich in einer pH-abhängigen Proteinbindung und 10% sind komplexgebunden an Anionen wie Citrat und Hydrogenphosphat. Das ionisierte Kalzium ist die biologisch aktive Form. Seine Konzentration ist vom Plasma pH-Wert und der Konzentration von Proteinen und Komplexbildnern abhängig. Ionisiertes Kalzium ist entscheidend an der Aktivierung der intrinsischen und extrinsischen Blutgerinnung beteiligt. Eine Verminderung des ionisierten Kalziums erleichtert die Erregung von Nerv und Muskel durch eine Erniedrigung der Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials. Eine Erhöhung der Kalziumkonzentration wiederum wirkt diesem Effekt entgegen, erhöht die Reizschwelle und wirkt membranstabilisierend. Die intrazelluläre Kalziumkonzentration wird durch ATP – abhängige Kalziumtransportproteine und einen Natrium-Kalzium-Antiport sehr niedrig gehalten. Sie ist geringer als 1 µmol/l. Diese Konzentration kann durch rezeptorvermittelte Öffnung von Kalziumkanälen in der Zellmembran oder in der Membran intrazellulärer Speichervesikel schnell erhöht werden. Das intrazelluläre 17 kDa große Protein Calmodulin, das 4 Kalziumbindungsstellen besitzt, kann sich nun mit Kalzium sättigen,

wird auf diese Weise aktiviert und wirkt in dieser Form wiederum aktivierend auf intrazelluläre Enzyme. Somit kommt dem Kalzium eine Rolle als second messenger zu. Unter anderem stimuliert Calmodulin in aktiver Form den ATP - abhängigen Auswärtstransport von Kalzium, so daß die hohe Konzentrationsdifferenz zwischen Cytosol und Extrazellulärraum schnell wiederhergestellt wird. Außerdem vermittelt Kalzium die Kontraktion quergestreifter Muskulatur durch Bindung an die C Untereinheit des Troponins.

3.1.2 Parathormon (PTH)

PTH ist das Produkt der Nebenschilddrüsen. Das Peptidhormon wird zunächst als 115 Aminosäuren großes Prä-pro-PTH synthetisiert und nach Prozessierung im rauhen endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Komplex als 84 Aminosäuren umfassendes Polypeptidhormon sezerniert. Teilweise wird PTH bereits vor der Sekretion in ein N-terminales und ein C-terminales Fragment gespalten. Das N-terminale Fragment 1-33 ist das biologisch aktive und wird schneller abgebaut als das Intakt-PTH 1-84 oder das C-terminale Fragment 34-84, so daß in absteigender Menge sowohl C-terminales, intaktes und N-terminales PTH sezerniert und im Blut nachgewiesen werden können. Hier beträgt der obere Normalwert intakten Parathormons 65pg/ml. Eine Verringerung der Konzentration ionisierten Kalziums ist der adäquate Reiz für die PTH Sekretion. Eine Erhöhung der Konzentration ionisierten Kalziums führt zu einer verminderten PTH Sekretion. Die physiologische Wirkung des PTH ist die Erhöhung des Blutkalziumspiegels und eine Verringerung des Blutphosphatspiegels und wird über die Zielorgane der Parathormon-wirkung Knochen, Nieren und die intestinale Mucosa vermittelt. In den Knochen steigert PTH die Aktivität der Osteoklasten, was zur Freisetzung von Kalzium und Phosphat, zur Verminderung der Knochengrundsubstanz und zum Abbau ossären Kollagens führt. An der Niere vermittelt PTH die Hemmung der tubulären Phosphatreabsorption sowie der Kalziumauscheidung. Konsequenz ist ein absinken des Blutphosphatspiegels bei Hyperphosphaturie und eine Erhöhung des Serumkalziums. Des weiteren führt Parathormon zu einer erhöhten Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase, die zur Bildung des biologischen aktiven Vitamin-D-Hormons führt. Die Parathormonwirkung auf die intestinale Mucosa ist sehr gering. Hier kommt es unter PTH Einwirkung zur

gesteigerten Resorption von Kalzium und Magnesium. Die Kalziumresorption wird in Anwesenheit von Calcitriol wesentlich gesteigert.

3.1.3 Calcitriol (Vitamin-D-Hormon, 1,25 (OH)₂ Cholecalciferol)

Grundsubstanz für Calcitriol, also das biologisch aktive Vitamin-D-Hormon, ist Vitamin D₃ (Calcidiol), das der Körper über zwei Wege bezieht. Zum einen wird es mit der Nahrung aufgenommen, zum anderen wird es in der Haut unter Einwirkung von UV Strahlung aus dem Provitamin 7-Dehydrocholesterin gebildet. Im nächsten Schritt gelangt Vitamin D₃ in die Leber, wo es an Position 25 hydroxyliert wird. Das so entstandene 25 Hydroxycalciferol ist biologisch noch nicht aktiv und seine Synthese unterliegt lediglich der Produkthemmung. Erst der folgende Schritt, die Hydroxylierung an Position 1 in den Nieren, wird exakter geregelt. Unter Einfluß von PTH auf die Aktivität der 1 α -Hydroxylase wird das aktive 1,25 (OH)₂ Cholecalciferol (Calcitriol) vermehrt synthetisiert, während Calcium und Phosphat diesen Schritt inhibieren. Die Zielorgane der Calcitriol-Wirkung sind Darm, Niere und Knochen. Der Calciumtransport über die Dünndarmmucosa findet im wesentlichen im Duodenum statt. Der Einstrom in die Darmzelle erfolgt passiv über Calciumkanäle. Im Cytosol werden die Calciumionen durch Transportproteine abgefangen, biologisch inaktiviert und an die antiluminale Membran transportiert. Hier erfolgt der Transport durch ATP - abhängige Transportproteine und über einen 3Na⁺-Ca⁺⁺ Antiport. Calcitriol erhöht die Transportkapazität der luminalen Kanäle und der antiluminalen Transporter und steigert die Syntheserate des cytosolischen Transportproteins. Zusätzlich stimuliert Calcitriol die intestinale Phosphatresorption. Unter Anwesenheit von Calcitriol und PTH steigt ebenfalls die renale Calcium- und Phosphatreabsorption. Beide Wege führen zur Erhöhung des Mineralangebotes für den Knochen, der Ca⁺⁺ und HPO₄²⁻ zur Synthese von Hydroxylapatit benötigt.

3.1.4 Calcitonin

Calcitonin ist ein 32 Aminosäuren umfassendes Peptidhormon, das aus einem 136 Aminosäuren großem Vorläuferprotein entsteht. Sezerniert wird Calcitonin von den C-Zellen der Schilddrüse. Seine Haupeffekt ist die Senkung des Serumcalciumspiegels. Eine Erhöhung des ionisierten Ca führt zur Ausschüttung von Calcitonin. Ebenfalls führen die Hormone Gastrin und Pankreozymen zur Calcitoninsekretion. Die Folge ist eine Hemmung der gastrointestinalen Motilität sowie der Magen und Pankreassekretion. Dadurch wird die Calciumaufnahme verzögert und Calciumkonzentrationsspitzen im Blut vermieden. Seine Hauptwirkung entfaltet Calcitonin aber am Knochen, speziell an Osteoblasten. Es agiert hier als direkter Gegenspieler des PTH und stimuliert Knochenanbauprozesse, was zusammen mit der Calcitonin-vermittelten Erhöhung der renalen Calciumclearance die Serumcalciumkonzentration senkt [1,32,33,39].

3.2 Anatomische Grundlagen der Nebenschilddrüsen

3.2.1 Embryonale Entwicklung und topographische Anatomie [1,2,4,14,50,61]

Etwa 84 % der Menschen haben 4 Nebenschilddrüsen. Diese wiegen im Mittel 35 – 40 mg [10-78 mg], sind schwerer bei männlichen und jungen Individuen und leichter bei älteren Menschen und Frauen. Sie entstehen in den embryonalen Schlundtaschen und wandern während der Embryogenese in ihre entgültige, aber variable, Lage hinter der Schilddrüse. Die in der 3. Schlundtasche angelegten unteren NSD (PIII) schließen sich dem Thymus an und überholen auf ihrer Wanderung die, in der 4. Schlundtasche angelegten, oberen NSD (PIV), die sich der lateralen Schilddrüsenanlage anschließen. Hieraus erklären sich spätere Lagevariationen. Etwa 80% der oberen NSD befinden sich beim Erwachsenen ca. 1 cm kranial und dorsal der Kreuzung von A. thyroidea inferior und N. laryngeus recurrens. 12-22 % der oberen Drüsen befinden sich hinter dem kranialen Schilddrüsenpol und bis zu 4 % wurden, nach kaudal verlagert und von A. thyroidea inferior und N. laryngeus bedeckt, gefunden. Bis zu 1 % der oberen Drüsen befinden sich weiter kranial retropharyngeal oder retroösophageal. Die unteren NSD sind in ihrer Lage variabler, als die oberen. Sie liegen zum großen Teil kaudal und ventral der Kreuzung von A. thyroidea inf. und N. laryngeus recurrens. Während sich 42-44% der unteren Drüsen im Bereich des unteren Schilddrüsenpoles befinden, können sie auch mit dem Thymus weiter nach kaudal bis ins vordere Mediastinum absteigen. Dabei bleiben 26 –39 % in der Thymuszunge liegen. In ca. 2 % der Fälle findet man NSD im mediastinalen Thymus und selten (0,2 %) außerhalb des Thymus im vorderen Mediastinum. Bis zu 15 % der NSD findet man sehr weit latero-dorsal des unteren Schilddrüsenpoles und ca. 2 % kommen entlang der Carotisscheide zu liegen. Von den unteren NSD (PIII) weiß man, daß sie sehr weit kranial, z.B. im Bereich der Carotisbifurkation oder der Gl. Submandibularis, verbleiben können. Intrathyreoidale Drüsen sind extrem selten. Häufiger sind sie pseudointrathyreoidal, d.h. sie befinden sich außerhalb der Organkapsel aber sind zwischen Schilddrüsenknoten, z.B. bei der Knotenstruma, gefangen. Die letztendliche Lage der NSD folgt in einem Großteil der Fällen den Regeln der Seitensymmetrie. Während die oberen NSD in ungefähr 80 % d.F. symmetrisch Positionen annehmen, sind die unteren NSD in nur etwa 70 % d.F.

symmetrisch. Insgesamt liegen alle 4 Drüsen in 60 % d.F. symmetrisch zueinander. War der Fall der Symmetrie bei 4 Drüsen gegeben, so lagen in 88 % d.F die Drüsen an den typischen Positionen kranial und dorsal (PVI) und kaudal und ventral (PIII) der beschriebenen Kreuzungsstelle zwischen A. thyroidea inf. und N. laryngeus recurrens. In 8 % der Fälle mit 4 Drüsen-Symmetrie befanden sich alle 4 NSD komplett unterhalb und in 3-4 % d.F lagen die NSD komplett oberhalb der Kreuzung. Åkerström et.al. haben bei einer 503 Fälle umfassenden Autopsiestudie bei 13 % mehr als 4 NSD gefunden. In einem Großteil der Fälle waren dies geteilte normale NSD, oder sehr kleine, rudimentäre Drüsen, die in kleinen Gruppen dicht zusammen lagen. Nur bei 5 %, das sind 24 Autopsien, wurden wahre überzählige Drüsen gefunden. 18 mal waren es 5, fünf mal 6 und je ein mal 8 und 11 Drüsen mit einem mittleren Gewicht von 24 mg. Bei $\frac{2}{3}$ der Fälle mit 5 Drüsen lag die überzählige Drüse in der Thymuszunge oder im Thymus selbst und nur in $\frac{1}{3}$ Befand sich die überzählige Drüse zwischen den beiden anderen NSD auf einer Seite. Für das Verständnis der Vorgehensweise bei jeglicher Operation der NSD ist die Kenntnis der Lagevarianten und der Existenz überzähliger Drüsen von besonderer Wichtigkeit.

3.3 Primärer Hyperparathyreoidismus

3.3.1 Definition und Epidemiologie

Der pHPT ist ein Zustand vermehrter PTH Sekretion ohne erkennbaren physiologischen Sekretionsstimulus. Ein solitäres Adenom ist mit etwa 80% die häufigste Ursache für einen pHPT gefolgt von einer Mehrdrüsenhyperplasie in 8-16% d.F. An Doppeladenomen leiden bei der Erstdiagnose 5-12% der Patienten [9,16,57]. Ursachen für eine Mehrdrüsenhyperplasie sind z.B. der familiäre HPT oder das MEN Syndrom. Der pHPT tritt bei Menschen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr bevorzugt auf und zeigt eine Häufung beim weiblichen Geschlecht. Führt man routinemäßige Serum-Kalzium Bestimmungen durch, findet man pro Jahr etwa 30 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner. Die Prävalenz beträgt 0,1-0,5% [13,16,22,52]. Damit ist der pHPT im ambulanten Patientenkollektiv die führende Ursache für eine Hyperkalzämie, die nur bei stationären Patienten von der malignominduzierten Hyperkalzämie übertroffen wird

[13,10]. Nach dem Diabetes mellitus und den Erkrankungen der Schilddrüse nimmt der pHPT zur Zeit den dritten Rang auf der Liste der endokrinen Erkrankungen ein [13]. [9,13,16,22,57,52]

3.3.2 Symptomatik und Diagnose

Eine Hyperkalzämie mit einer inadäquaten Erhöhung des Serum-PTH belegt die Diagnose pHPT mit einer Wahrscheinlichkeit von >95% [13]. Das Serum-Kalzium ist von verschiedenen Parametern, wie Serum-Eiweiß und pH, abhängig und muß daher mit Rücksicht auf diese Werte interpretiert werden [1,32]. Im Rahmen der Erkrankung können Hypophosphatämie, Hyperphosphaturie und Hyperkalziurie vorkommen. Bei Lebergesunden spricht eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase für einen gesteigerten Knochenstoffwechsel. Differentialdiagnostisch zum pHPT kommen Zustände in Frage, die ihrerseits den Serum-Kalzium Spiegel erhöhen, wie maligne Erkrankungen, PTH-related peptide produzierende Tumoren, Sarkoidose, exzessive Einnahme von Vitamin D und die familiäre hypocalciurische Hypercalcämie, bei der die Parathyreoidektomie kontraindiziert ist.

Das klinische Bild des HPT wird von renalen, gastrointestinalen, neuromuskulären, ossären, psychiatrischen und unspezifischen Allgemeinsymptomen geprägt. Die Knochenbeteiligung zeigt sich durch Akroosteolysen und subperiostalen Resorptionszonen. Ihr Vollbild, die Osteitis fibrosa cystica generalisata von Recklinghausen, ist heute eher selten. Häufiger sind dagegen rheumatoide Rücken und Gelenkschmerzen [60]. Nephrolithiasis, Nephrocalcinose, Nierenisuffizienz, Spontanfrakturen, Knochenschmerzen, peptische Ulcera und Pankreatitiden sind die klassischen Organmanifestationen des pHPT [9,13,16,47,60,42]. Die Inzidenz dieser Erkrankungen ging aber seit der Einführung der routinemäßigen Serum-kalzium Bestimmung in den siebziger Jahren stetig zurück [60]. Zugenommen hat dagegen der Anteil der Patienten die am Hyperkalzämiesyndrom leiden. Eine höhere Rate an neuromuskulären und psychiatrischen Symptomen wurde vor allen Dingen bei älteren Patienten beobachtet [60]. Die Bandbreite der psychiatrischen Symptome umfasst Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Ermüdbarkeit, innere Unruhe und Traurigkeit. Ein großer Teil der Erkrankten leidet an Angstzuständen und Depression. Es besteht anscheinend keine Korrelation zwischen Ausprägung der Symptome und Grad der Hyperkalzämie [27,28]. Im Hinblick auf den Prozentsatz asymptomatischer

pHPT-Verläufe liefert die Literatur kein eindeutiges Bild. Während einige Autoren eine Rate an asymptomatischem pHPT bis zu 51% feststellen [22], sind andere der Ansicht, daß asymptomatische Patienten das Ergebnis ungenauer Anamnesen sind, da ein Großteil dieser Patienten postoperativ die messbare Linderung von Symptomen erfahren, die denen des Hyperkalzämiesyndroms entsprechen, so daß der Anteil der tatsächlich „asymptomatischen“ Erkrankungen zwischen 2 und 12 % gesehen wird [42]. Chan et.al beschreiben in einer Serie von 152 Patienten, daß lediglich 1 Patient (0,66%) den strengen Kriterien des asymptomatischen pHPT genügte [9]. Eine Übersicht über die Hyperkalzämiesymptomatik und die HPT assoziierten Erkrankungen bzw. Organmanifestationen gibt Tab. 1. [9,22,28,59,52,47,60,42]

| SYMPTOM | ASSOZIIERTE ERKRANKUNG |
|-------------------|-----------------------------|
| Müdigkeit | Hypertension |
| Schwäche | Nephrolithiasis |
| Gelenkschmerz | Hämaturie nach Steinpassage |
| Rückenschmerzen | Gelenkschwellung |
| Abgeschlagenheit | Gewichtsverlust |
| Polydipsie | Frakturen |
| Knochenschmerzen | Ulcus Ventriculi |
| Depression | Ulcus Duodeni |
| Polyurie | Gicht |
| Nykturie | Pankreatitis |
| Obstipation | Cholelithiasis |
| Reflux | |
| Gedächtnisverlust | |
| Übelkeit | |
| Pruritus | |
| Appetitverlust | |

Tabelle 1: Symptome und Organmanifestationen des pHPT nach Chan AK.: Clinical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism Before and After Parathyroidectomy. Ann Surg 1995;222: 402-14

3.3.3 Indikation und operative Therapie

Gemäß den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie steht die Indikation zur operativen Therapie mit der biochemischen Diagnose pHPT [13]. Bei asymptomatischem HPT und einem Serum-Kalzium unter 2,85 mmol/l wird die Möglichkeit eines konservativen Vorgehens bei angemessener Verlaufsbeobachtung eingeräumt. Die angemessene Art der Verlaufsbeobachtung wird vom Consensus Development Conference Panel des NIH genauer definiert [11]. Sie steht unter der Devise Früherkennung einer Crescendo Symptomatik im Sinne von Verschlimmerung von Hyperkalzämie und Nierenfunktion, Entwicklung einer Urolithiasis oder Hypertonie und Nachlassen der Knochendichte. Halbjährliche Kontrollen während der ersten 1-3 Jahre werden angeraten um auch die neuromuskuläre und psychiatrische Symptomatik zu erfassen.

Die Progression des verlaufskontrollierten HPT konnte in 20-30 % d.F. nachgewiesen werden [46,45,55]. Palmer und Hedbäck konnten nachweisen, daß pHPT Patienten bereits bei moderater Hyperkalzämie ein erhöhtes Risiko haben, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben [23,41,40]. Viele Autoren fordern eine großzügige Indikationsstellung, da ihre Studien zeigen konnten, daß sowohl symptomatische, als auch asymptomatische, Patienten deutlich von der Operation profitieren [9,28,59,52,47,60,27,55].

Goldstandard der operativen Therapie ist die bilaterale Halsexploration und Darstellung aller 4 Drüsen unter Schonung des N. laryngeus recurrens. Hierzu sollte die Kreuzung von N. laryngeus recurrens und A. thyroidea inferior aufgesucht werden. Die typische Lage der NSD im Bezug auf diese Stelle sowie die Lagevarianten wurden bereits besprochen. Die Eindrüsenerkrankung ist mit der sicheren Entfernung des Adenoms beendet. Bei Verdacht auf eine Mehrdrüsenerkrankung ist die Therapie der Wahl eine Entfernung der befallenen Drüsen, wenn es sich um eine 2-oder 3-Drüsenerkrankung handelt. Sind alle 4 NSD betroffen, so führt man eine 3½ Resektion oder eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation in die Beugemuskulatur des nicht dominanten Unterarmes durch. In diesem Fall ist außerdem eine Thymektomie indiziert [50,13]. Da bei der subtotalen und der totalen Parathyreoidektomie die Gefahr eines permanenten Hypoparathroidismus gegeben ist, gehört die Kryokonservierung des

NSD-Gewebes zum Zwecke der späteren heterotopen Autotransplantation zum Standard. Außerdem sollte eine prä- und postoperative Kontrolle des Stimmbandnerven erfolgen. Postoperative Recurrensparesen sind in einem Teil der Fälle passager. Das Risiko für eine dauerhafte Lähmung beträgt nur etwa 1-2 % [16,52,7].

3.3.4 Persistenz und Rezidiv

Fallen Kalzium und Parathormon postoperativ nicht ab, oder steigen sie innerhalb von 6 Monaten wieder an, spricht man von einer Persistenz. Kommt es nach dieser Frist zu einem erneuten Anstieg, bezeichnet man diesen Zustand als Rezidiv [13]. Ist der Patient symptomatisch oder besteht eine ausgeprägte Hyperkalzämie, von mehr als 2,8 mmol/l, so ist eine Reoperation indiziert [13]. Diese Indikation sollte wegen der höheren Morbidität und der geringeren Erfolgsrate der Reoperation sehr streng gestellt werden, daher ist bei asymptomatischem Verlauf oder einer Hyperkalzämie von weniger als 2,8 mmol/l die Verlaufskontrolle angezeigt [50 unten,13 unten,49 unten].

Vor der Reoperation sollte die Diagnose pHPT erneut überprüft werden. In einer Schwedischen Studie litten 9 von 93 Patienten mit Reoperationen an anderen Erkrankungen wie Sarkoidose, familiärer hypokalziurischer Hyperkalzämie oder malignen Tumoren [26]. Der nächste Schritt ist die Sichtung der OP Berichte und histopathologischen Befunde der Erstoperation. Sie können Hinweise auf verbliebene Adenome liefern, die durch die präoperative Lokalisationsdiagnostik verifiziert werden können. An Lokalisationsmethoden stehen Sonographie, Technetium 99^m Sesta-MIBI-Szintigraphie, MRT, CT und Selektive Venenblutentnahme und PTH Bestimmung aus den tiefen Halsvenen zur Verfügung.

| VERFAHREN | ANZAHL | RICHTIG POSITIV | |
|-----------------------------|--------|-----------------|----|
| | | ANZAHL | % |
| Sonographie | 52 | 26 | 50 |
| Sesta-MIBI | 21 | 11 | 53 |
| MRT | 33 | 12 | 36 |
| CT | 27 | 8 | 30 |
| Selektive Venenblutentnahme | 15 | 8 | 53 |

Tabelle 2: Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik vor Reoperationen wegen pHPT. Aus: Rothmund M. et. al. :Reoperationen bei persistierendem oder rezidivierendem Hyperparathyreoidismus. [49]

Unilateral kann exploriert werden, wenn alte OP Berichte und Lokalisationsdiagnostik Aufschluss über die Lage der überaktiven Drüse geben. Bei nicht eindeutiger Lokalisationsdiagnostik wird die bilaterale Exploration unter Verwendung des Kocherschen Kragenschnittes empfohlen. Natürlich müssen wieder der N. larygeus recurrens sowie alle verbliebenen NSD dargestellt werden. Typischen Lagevarianten sollten überprüft, und eine Thymektomie sollte durchgeführt werden [50,49,6]. Wegen der höheren Gefahr der permanenten Hypokalzämie nach Reoperationen wird auch hier die Kryokonservierung von entferntem NSD Gewebe empfohlen [50,13].

3.4 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

3.4.1 Definition und Epidemiologie

Die Ursache des sekundären HPT liegt in einer unphysiologisch hohen Syntheserate von PTH sowie einer nodulären Hyperplasie aller NSD als Reaktion auf eine chronische Hypokalzämie. Fast alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden an einem sHPT. Bei etwa 5 % dieser Patienten wird eine Operation wegen des sHPT erforderlich [37]. Im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zu einer Phosphatretention mit Hypokalzämie und einer Verringerung der Vit. D - Konzentration im Plasma. Jede dieser Veränderungen der Homöostase stellt einen Sekretionsstimulus für PTH dar [56]. Im weiteren Verlauf der Niereninsuffizienz kommt es zu einer zunehmenden PTH Resistenz des Skelettes und einer Abnahme der Vit. D und Kalziumrezeptoren der NSD [56]. Dies äußert sich als Resistenz aller NSD gegenüber der inhibitorischen Wirkung von Vit. D und ionisiertem Kalzium auf die Sekretion von PTH [56]. Die noduläre Hyperplasie der NSD wird in erster Linie durch die Hyperphosphatämie hervorgerufen und ist durch eine alleinige Normalisierung des Serumphosphates nicht reversibel [56,54].

3.4.2 Symptomatik und Diagnose

Die Diagnose sHPT wird in erster Linie im Rahmen der Anamnese vermutet. Bekannte Niereninsuffizienz oder langdauernde Dialysebehandlung in Verbindung mit den unten angeführten Symptomen legen die Diagnose nah. Geeignete Laboruntersuchungen sind die Bestimmung des Serumkalziums und der alkalischen Phosphatase. Da bei niereninsuffizienten Patienten Serumphosphat und PTH ohnehin erhöht sind, sind diese Parameter bei der Diagnosestellung von untergeordneter Bedeutung. Im klinischen Verlauf des sHPT steht die renale Osteopathie im Vordergrund, deren Ausprägung sich zwischen unspezifischen Knochenschmerzen und radiologisch fassbaren Befunden bewegt und deren feingewebliches Bild einer Osteomalazie oder einer Ostitis fibrosa generalisata entsprechen kann. Delling hat die renale Osteopathie nach histologischer Kriterien klassifiziert:

| | Morphologische Klassifikation der renalen Osteopathie |
|----------------------------|--|
| Typ I Typ II Typ III | Endoostfibrose. Osteoklasten vermehrt. Osteoid normal. Oberflächenosteoidose oder Volumen- und Oberflächenosteoidose (Mineralisationsstörung), keine Fibroosteoklasie Osteoidose und Fibroosteoklasie |
| a b c | Spongiosaumbau Spongiosaumbau reduziert Spongiosaumbau normal oder gering erhöht Spongiosaumbau stark erhöht |
| + - | Knochenmasse Osteosklerose Osteopenie |

Tabelle 3: Klassifikation der renalen Osteopathie aus: Delling G.: Morphologie der Knochenveränderungen bei primärem und sekundärem HPT . In: Rothmund M. (Hrsg.) Hyperparathyreoidismus. Thieme, Stuttgart, 1980.

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase gibt Auskunft über die Intensität des Knochenstoffwechsels im Rahmen der Erkrankung. Seltener beobachtet man Spontanfrakturen bzw. Weichteil- oder Gefäßverkalkungen im Zuge der übermäßigen Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen. Der häufig bestehende Juckreiz ist nicht selten therapierefraktär. Im Rahmen der Hyperkalzämie kann es außerdem zum Auftreten neuromuskulärer Symptome kommen.

3.4.3 Konservative Therapie und Indikation zur Operation

Der sHPT wird zunächst konservativ therapiert. Durch phosphatarmer Diät und die Einnahme von Phosphatbindern kann man das Serumphosphat auf annähernd normale Werte senken [13]. Ferner erfolgt eine verstärkte Eliminierung von Phosphat im Rahmen der Hämodialyse. Durch die Substitution von Calcitriol und den Einsatz von kalziumhaltigen Dialysemedien versucht man das Serumkalzium auf hochnormale Werte anzuheben [13]. Besteht eine therapieresistente Hyperkalzämie im Rahmen der konservativen Behandlung so ist eine Operation indiziert.

Auch bei Progredienz der Erkrankung und den folgenden therapieresistenten Symptomen und pathologischen Veränderungen im Rahmen eines sHPT kann eine Operation indiziert sein [13]:

- ✓ Extraossäre Verkalkungen
- ✓ Therapieresistente Hyperphosphatämie
- ✓ Hohe alkalische Phosphatase und Erhöhung des iPTH über das 10-fache der Norm
- ✓ Radiologischer und / oder histologischer Nachweis einer fortgeschrittenen renalen Osteopathie (Typ III b oder c nach Dellinger) und / oder Spontanfrakturen
- ✓ Starke Knochenschmerzen, therapieresistenter Juckreiz
- ✓ Kalziphylexie (ischämische Ulcera und Nekrosen)

Einer Operation wegen sHPT müssen sich etwa 5 % aller Patienten mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz unterziehen. Die etablierten Methoden sind einerseits die subtotale Parathyreoidektomie und andererseits die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation.

Bei der erstgenannten Methode wird lediglich ein gut vaskularisierter Rest der am wenigsten veränderten NSD belassen, nachdem zuvor alle 4 NSD aufgefunden und eine beidseitige Thymektomie durchgeführt wurde. 3 ½ NSD werden dabei entfernt, ein Teil des Gewebes wird, für den Fall einer zweizeitigen Autotransplantation bei postoperativem Hypoparathyreoidismus, kryokonserviert. [13]

Die Vorgehensweise bei der totalen Parathyreoidektomie umfaßt das Aufsuchen aller 4 NSD und deren Resektion nach vorangegangener Thymektomie beidseits. Während des

gleichen Eingriffes erfolgt die Autotransplantation von NSD Gewebe in die Muskulatur eines Unterarmes [13,48]. Können nicht alle NSD intraoperativ dargestellt werden, sollte die Autotransplantation unterbleiben und im postoperativen Verlauf die Indikation für eine Reoperation überprüft werden [13]. In jedem Fall sollte NSD Gewebe zu Zwecke einer zweizeitigen Autotransplantation kryokonserviert werden.

3.4.3 Persistenz und Rezidiv

Die Trennung zwischen Persistenz und Rezidiv vollzieht sich, wie beim pHPT, bei 6 Monaten. Eine erneute Hyperkalzämie oder ein auftreten von Krankheitssymptomen innerhalb dieser Zeit wird als Persistenz gewertet, während man jenseits von 6 Monaten von einem Rezidiv spricht. Die Kriterien für die Indikation einer Reoperation entsprechen denen einer Erstoperation [13]. Wie bei cervicalen Reexplorationen wegen pHPT ist auch bei Reoperationen wegen sHPT die Morbidität erhöht. Ziel der cervicalen Reoperation sollte die vollständige Parathyreoidektomie mit anschließender Autotransplantation und Kryokonservierung sein. Gelegentlich erweist sich das autotransplantierte Gewebe als Quelle einer Persistenz oder eines Rezidivs. In diesem Fall kann man Vergrößerungen des transplantierten NSD Gewebes am Unterarm tasten, bzw sonographisch feststellen. Hier führt der Casanova Test durch das temporäre Ausschalten des Autotransplantates aus dem systemischen Kreislauf zur Diagnose [7].

4. Fragestellung

Die Rate an erfolglosen Erstoperationen aufgrund eines Hyperparathyreoidismus beträgt an spezialisierten Zentren drei bis fünf Prozent [2,4] und kann bis zu 30 % an chirurgischen Kliniken mit weniger als 10 Parathyroidektomien pro Jahr betragen [35]. Gründe für den Mißerfolg sind neben Fehldiagnosen, übersehene solitäre Adenome, nicht erkannte Mehrdrüsenenerkrankungen, im Sinne von diffusen Hyperplasien und Doppeladenomen und selten ungewöhnliche Lagevarianten oder überzählige Drüsen. [2,50,26]. Bei cervicalen Ersteingriffen findet man im Regelfall eine intakte regionale Anatomie mit einer guten Abgrenzbarkeit von einzelnen Gewebsschichten vor. Funktionell relevante Strukturen, wie der N. laryngeus recurrens lassen sich identifizieren und können bei der Exploration des Halses geschont werden. Dadurch ist die Morbidität des Eingriffes niedrig zu halten. Die Rate an Paresen des N. laryngeus recurrens beträgt bei unkomplizierten Ersteingriffen zwischen ein und zwei Prozent [7,16,52]

Das chirurgisch relevante Problem einer Reoperation ist eine, durch Narbenbildung veränderte regionale Anatomie ohne klare Abgrenzbarkeit von Gewebsschichten und mit erschwelter Identifikation funktionell relevanter Strukturen wie beispielsweise des N. laryngeus recurrens.

Eine erhöhte Morbidität ist die Folge. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Morbidität bei Reoperationen. Hier beträgt die Rate an Recurrensparesen im Median sechs Prozent gegenüber ein bis zwei Prozent im Rahmen der Erstoperation.

| | ANZAHL DER REOPERATIONEN | HEILUNG IN % | RECURRENSPARESEN IN % | HYPOKALZÄMIEN IN % |
|----------------------|--------------------------|--------------|-----------------------|--------------------|
| Wang [62] | 112 | 91 | 0 | 3 |
| Brennan, Norton [5] | 179 | 90 | 6 | - |
| Grant et. al. [21] | 157 | 89 | 4 | 14 |
| Levin, Clark [30] | 89 | 91 | - | - |
| Rothmund et.al.[50] | 70 | 96 | 6 | 27 |
| Järhult et. al. [26] | 128 | 82 | 10 | 16 |
| Carty [6] | 206 | 96 | 6,6 | 8,3 |
| Median | | 91 | 6 | 14 |

Tabelle 4: Synopsis unterschiedlicher Mortalitätsraten in der Literatur

Im Rahmen publizierter Algorithmen zur Vorbereitung von Zweiteingriffen [49,50] wird die präoperative Lokalisationsdiagnostik empfohlen. Sinn dieser Lokalisationsdiagnostik ist präoperativ bereits die Lage des erkrankten Nebenschilddrüsengewebes darzustellen um das Ausmaß der Reexploration zu limitieren und somit die Morbidität zu senken, welches einen ganz konkreten Nutzen für den Patienten darstellt.

Das Spektrum anwendbarer Untersuchungen umfaßt bildgebende Verfahren wie Sonographie, MRT, CT, Technetium 99m SestaMIBI (SPECT) Szintigraphie sowie invasive Verfahren wie die selektive Venenblutentnahme (SVC) aus den tiefen Halsvenen.

Das Aufkommen von PTH Schnelltests, die eine intraoperative Bestimmung der Parathormonkinetik erlauben, wirft nun die Frage auf, wie diese sinnvoll in die bestehenden Algorithmen integriert werden können, oder ob die bekannten, zum Teil invasiven, Methoden der Lokalisationsdiagnostik zu Gunsten intraoperativer Tests verlassen werden können.

In diesem Zusammenhang wurden die folgenden primären Endpunkte der Studie festgelegt:

- 1.) Kann der intraoperative PTH Schnelltest zur Ermittlung einer PTH Kinetik nach Exzision eines Nebenschilddrüsenadenomes als Erfolgskontrolle der Operation, im Sinne eines biochemischen Schnellschnittes, eingesetzt werden und wie groß ist dessen Aussagekraft für die postoperative Normokalzämie?
- 2.) Kann die intraoperative, selektive Venenblutentnahme mittels eines PTH Schnelltests die präoperative selektive Venenblutentnahme ersetzen?
- 3.) Wie Aussagekräftig ist die MRT Untersuchung verglichen mit der SestaMIBI Szintigraphie in einer Bevölkerung mit endemischen Schilddrüsenerkrankungen?

Die sekundären Endpunkte dieser Untersuchung waren zum einen die Bewertung der

Aussagekraft der Sonographie im Rahmen der präoperativen Lokalisationsdiagnostik und zum anderen die Erfassung der Symptomatik der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

5. Patienten und Methoden

5.1 Patienten

Die Population für die vorliegende Studie wurde aus allen Patienten mit einem Rezidiv oder einer Persistenz eines primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus aus dem Krankengut der Klinik für Visceral- Thorax- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Marburg rekrutiert. Es erfolgte eine prospektive Patientenerfassung durch ein standardisiertes Vorgehen. Erhebungszeitraum war von März 1998 bis Mai 1999. Aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankungen [49] und des komplexen Patientengutes ergab sich nur ein geringer, zu erwartenden Studienumfang. Daher wurde nur wenige Ausschlußkriterien formuliert. Diese waren:

- Ablehnung der Studie durch den Patienten
- Patienten, die bereits an anderen Studien teilnahmen
- Patientenalter jünger als 18 Jahre
- Patienten denen die Studie nicht erklärt werden konnte

5.2 Statistische Methoden und Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektiv angelegte Beobachtungsstudie. Zur Auswertung wurden aufgrund des Studiendesigns ausschließlich auf Größen der deskriptiven Statistik wie Sensibilität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert sowie die Treffsicherheit einer Untersuchung berechnet. Folgende Formeln lagen diesen Berechnungen zugrunde:

$$\text{Sensitivität} = \text{RP} / \text{RP} + \text{FN}$$

$$\text{Spezifität} = \text{RN} / \text{RN} + \text{FP}$$

$$\text{Pos. Prädiktion} = \text{RP} / \text{RP} + \text{FP}$$

$$\text{Neg. Prädiktion} = \text{RN} / \text{RN} + \text{FN}$$

$$\text{Treffsicherheit} = \text{RP} + \text{RN} / \text{RN} + \text{RP} + \text{FN} + \text{FP}$$

Die Auswertung des gesamten Patientenkollektivs erfolgte gruppiert in pHPT und sHPT. Zur Auswertung wird ferner unterschieden zwischen:

- uni- und bilateralen Erkrankungen
- Ein- und Zweidrüsenerkrankungen

Der Median wurde zur Beschreibung der Verteilung dem Mittelwert aufgrund der Höheren Stabilität gegen Ausreißer bei der vorliegenden Fallzahl gewählt.

5.3 Präoperative Diagnostik

Alle Patienten wurden durch ein standardisiertes Protokoll erfasst. Dadurch wurden alle relevanten anamnestischen Daten, Voruntersuchungen im Rahmen der Lokalisationsdiagnostik und das klinische Beschwerdebild dokumentiert. Es erfolgte bei allen Patienten die Sichtung der Operationsberichte und histologischen Befunde vorangegangener Halsexplorationen soweit verfügbar. Dadurch wurde ermittelt, welche Nebenschilddrüsen möglicherweise belassen und welche möglicherweise bereits entfernt wurden. Ferner wurde regelhaft PTH, Serumkalzium und ionisiertes Kalzium bestimmt.

Bei allen Patienten wurden präoperativ ein standardisierter Algorithmus an Lokalisationsuntersuchungen durchgeführt. Hierbei kamen bei allen Patienten die folgenden Methoden der Lokalisationsdiagnostik zur Anwendung:

- Selektive Venenblutentnahme aus den tiefen Halsvenen
- Sonographie
- MRT
- Technetium 99m SestaMIBI Szintigraphie

Bei Patienten mit einem sHPT und einem bereits vorhandenen Autotransplantat an einem Unterarm erfolgte zusätzlich ein sog. Casanova Test [7], der in Kap. 5.3.5. näher erläutert wird.

5.3.1 Selektive Venenblutentnahme

Zur selektiven Venenblutentnahme wurde der Standard - Angiographiekatheter der Abteilung für Radiologie der Universitätsklinik Marburg verwendet. Es handelte sich dabei um den Multi Purpose Catheter der Firma Cordis mit 2 Seitlöchern. Über eine 5 French Schleuse in der V. femoralis com. wurde der Katheter über die Vv. iliaca externa, cava inferior sowie superior und die V. brachiocephalica in die tiefen Halsgefäße vorgeschoben. Dabei wurden Blutentnahmen aus den folgenden Gefäßen durchgeführt:

V. iliaca ext.

V. cava sup.

V.. brachiocephalica rechts und links

V. jugularis interna bds. oberes, mittleres und unteres drittel

Sowie nach Möglichkeit an den Mündungsstellen der Vv. thyroidea inf. und sup.

5.3.2 Sonographie

Die sonographische Darstellung der NSD erfolgte mit dem Sequoia 512 Gerät der Firma Acuson. Verwendet wurde ein Standard-Linearschallkopf mit einem variablen Frequenzbereich von 5 bis 8 MHz, wobei 8 MHz die regelhaft verwendete Frequenz war. Angefertigt wurden Bilder in transversaler und sagittaler Ebene.

5.3.3 Kernspintomographie

Zur Darstellung der NSD durch die MRT wurden koronare und transversale T1 und T2 gewichtete Turbospin - Echo Aufnahmen vor und nach Gadoliniuminjektion gemacht. Außerdem wurden stark T2 gewichtete, koronare Aufnahmen in der Gradienten Echo Sequenz angefertigt. Bei einigen Patienten erfolgte zusätzlich die Anfertigung fettgesättigter Aufnahmen.

5.3.4 Szintigraphie

Im Rahmen der Szintigraphie wurde nach Applikation von 700 MBq Tc 99m SestaMIBI mit einer γ -Kamera, ausgestattet mit einem Low Energy High Resolution (LEAR) Kollimator, planare, frontale Bilder nach 5, 15 und 120 Minuten angefertigt. Selten wurden zusätzliche Aufnahmen gemacht. Eine SPECT - Szintigraphie wurde nicht durchgeführt.

5.3.5 Casanova Test

Bei Patienten mit einem sHPT und einer vorangegangenen Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in einen Unterarm wurde präoperativ mittels eines modifizierten Casanova Tests [7] das Autotransplantat als Quelle des erhöhten PTH Spiegels ausgeschlossen. Hierzu wurde der Transplantat tragende Arm vom systemischen Kreislauf getrennt. Dies wurde durch eine herkömmlichen Blutdruckmanschette am Arm des Autotransplantates erreicht, die auf einen Druck von 30mm Hg oberhalb des systolischen Blutdruckes gebracht wurde. Über die folgenden 10 Minuten wurden alle zwei Minuten Blutentnahmen durchgeführt und der iPTH Spiegel bestimmt. Positiv war die Untersuchung bei einem PTH Abfall von 50 % nach 10 Minuten.

5.4 Intraoperatives Vorgehen

Die intraoperative PTH Bestimmung erfolgte mit dem Quick-IntraOperative™ Intakt PTH Assay von Nichols Institute Diagnostics. Der Referenzbereich dieses Immunlumineszenz Assays lag zwischen 10 und 65 pg/ml. Alle intraoperativen iPTH Schnellmessungen erfolgten in Doppelbestimmung mit einem Variationskoeffizienten von maximal 10 %. Bei Überschreiten dieser Toleranz wurde die Messung wiederholt. Als Messergebnis wurde der Mittelwert der Doppelbestimmung verwendet.

Sämtliche prä – und intraoperativen Blutentnahmen erfolgen mittels handelsüblicher 10 ml Sarstaedt EDTA-Monovetten.. Die Dauer einer Doppelbestimmung betrug 12-15

Minuten

Die Operation verlief standardisiert nach folgendem Schema:

- Narkoseeinleitung, Intubation, Lagerung des Patienten mit erhöhtem Oberkörper und rekliniertem Kopf
- Bestimmung des Serumparathormons mittels Quick - PTH aus einer Peripheren Vene
- Durchführung eines modifizierten Casanova Testes wenn ein Autotransplantat vorlag.
 - Stauung des Autotransplantat tragenden Armes auf Werte von 30 mm HG oberhalb des systolischen Blutdruckes. Blutentnahme aus einer Vene des kontralateralen Armes und Quick PTH Messung nach zwei und fünf Minuten. Wertung des Testes als positiv bei einem PTH Abfall um 50 % nach fünf Minuten
- Bei positivem intraoperativem Casanova Test Revision des Transplantatarmes
- Bei negativem intraoperativem Casanova Test Halsexploration

Die Halsexploration verlief ebenfalls standardisiert im Anschluss an das oben beschriebene Procedere.

- Kragenschnitt nach Kocher
- Spaltung der präthyreoidalen Längsmuskulatur in der Mittellinie
- Darstellung der Vv. jugulares internae beidseits
- Intraoperative selektive Venenblutentnahme aus den Vv jugulares internae im Bereich der oberen und unteren Schilddrüsenpole mittels steriler Butterfly-Kanülen
- Messung der intraoperativen selektiven Venenblutentnahme mittels Quick - PTH

Erhielt man bei der intraoperativen, selektiven Venenblutentnahme auf einer Halsseite einen Parathormonspiegel, der wenigstens 120 % des höchsten Wertes der Gegenseite betrug, so wurde dies als eindeutige Seitenangabe gewertet und die Exploration auf dieser Seite begonnen. Andernfalls begann die Exploration auf der Seite, die durch wenigstens zwei präoperative Lokalisationsuntersuchungen vorhergesagt wurde.

Fand man eine erkrankte Nebenschilddrüse auf, so wurde im Rahmen der Exzision durch den folgenden Algorithmus die Parathormonkinetik bestimmt:

- Periphere Blutentnahme zur Bestimmung des Parathormonausgangswertes (0-Wert)
- Exzision der aufgefundenen Nebenschilddrüse
- Periphere Blutentnahme und erneute Messung des Serum PTH (biochemischer Schnellschnitt) im Abstand von fünf und 15 Minuten nach Exzision

Der weitere Operationsverlauf nach Bestimmung des sog. biochemischen Schnellschnittes war abhängig von Verlauf des Parathormonserumspiegels:

- Bei einem Absinken des Parathormonserumspiegels um 50 % des 0 - Wertes nach fünf Minuten oder um 60 % nach 15 Minuten wurde die Exzision als erfolgreich bezeichnet und die Operation beendet
- Fiel das Parathormon zurück in den Normbereich, so wurde die Operation ebenfalls als erfolgreich angesehen und beendet
- Kam es nicht zu einem Rückgang des Parathormonspiegels in der o.g. Größenordnung, wurde die Halsexploration fortgesetzt

5.5 Auswertungskriterien

Die Referenz für alle Untersuchungen war der OP Situs. Eine Lokalisationsuntersuchung wurde als richtig positiv beschrieben, wenn der Operateur an der durch die Lokalisationsdiagnostik vorhergesagten Stelle eine makroskopisch veränderte Nebenschilddrüse fand und der Schnellschnitt ein aktiviertes und proliferiertes Epithelkörperchen zeigte. Die hier verwendeten Bezeichnungen Ein- und Mehr- Drüsen Erkrankung beziehen sich auf die aktuell vorliegende Anzahl der Drüsen und nicht auf die Zusammenschau mit den Voroperationen aufgrund eines HPT.

Bei der Beschreibung der Bildgebung wurden die Begriffe „oben“ und „unten“ als Lagebeschreibung relativ zu den Schilddrüsenpolen gesehen. Eine Aussage zur Lage der Nebenschilddrüsen relativ zur Kreuzung von A. thyroidea inferior und N. laryngeus

recurrens war in der Bildgebung, anders als intraoperativ, nicht möglich.

5.5.1 Aussagekraft des intraoperativen PTH Schnelltestes für eine postoperative Normokalzämie im Sinne eines biochemischen Schnellschnittes?

Ein intraoperativer Abfall des PTH Serumspiegels um 50 % des 0-Wertes nach fünf Minuten[31], um 60 % nach 15 Minuten [17], oder einen PTH Rückgang bis in den Normbereich [3] wurde als prognostisches Kriterium für eine postoperative Normokalzämie gesehen. Grundlage für die Wahl dieser Zeitintervalle waren Literaturdaten zur Halbwertszeit von Parathormon, die im Mittel 1,68 Minuten (0,42-3,81) betrug [31]. Ähnliche Messintervalle fanden sich ebenfalls in der zu Grunde gelegten Literatur wieder [3,18,31]

Fiel der intraoperative Parathormonspiegel entsprechend der o.g. Kinetik ab, so wurde der Parathormonschnelltest als negativ und die Nebenschilddrüsenexzision als kurativ angesehen. Die weitere Halsexploration wurde dann beendet. Bei einer Rückkehr des PTH Serumspiegels in den Normbereich wurde die Exzision ebenfalls als kurativ angesehen und die Operation beendet.

Bestand im Follow up eine Normokalzämie, wurde die Untersuchung als richtig negativ bezeichnet. Im Falle einer Hyperkalzämie mußte sie als falsch negativ in die Wertung einfließen.

Wenn kein Abfall des PTH Serumspiegels in der o.g. Größenordnung zu verzeichnen war, dann war die Untersuchung positiv, die Exzision somit nicht kurativ und die Operation wurde fortgesetzt. Fand man bei der fortgesetzten Halsexploration weitere erkrankte Nebenschilddrüsen war die Messung richtig positiv. Wurde die Operation trotz des ausgebliebenen Rückganges des Hormonspiegels beendet, ohne dass weitere Nebenschilddrüsen zu finden waren und wies der Patient im Follow up eine Hyperkalzämie auf, so war die Messung ebenfalls richtig positiv. Falsch positiv war die Messung daher, wenn keine weitere Drüse gefunden werden konnte und im Rahmen des Follow up eine Normokalzämie vorlag.

Bei fehlendem Follow up war die intraoperative Parathormonmessung demzufolge nicht abschließend zu bewerten, so daß Patienten ohne Follow up nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Eine Zusammenfassung dieser Testkriterien zeigt die folgende

Darstellung.

| | | |
|--|--|---|
| | Hyperkalzämie im Follow up oder weiteres Adenom auffindbar | Normokalzämie im Follow up oder keine weiteren Adenome auffindbar |
| <u>Testergebnis positiv:</u> Kein PTH Abfall >50 % nach fünf Min., oder >60 % nach 15 Min., oder in den Normbereich < 65pg/ml | Richtig positiv | Falsch positiv |
| <u>Testergebnis negativ:</u> PTH Abfall >50 % nach fünf Min., oder >60 % nach 15 Min. oder in den Normbereich <65pg/ml | Falsch negativ | Richtig negativ |

Tabelle 5: Interpretation der Testergebnisse der intraoperativen Parathormonmessung

5.5.2 Präoperative und intraoperative selektive Venenblutentnahme

Eine prä- oder intraoperative selektive Venenblutentnahme war richtig positiv, wenn die Seite, auf der sich die erkrankte Nebenschilddrüse befand, richtig vorhergesagt wurde. Zur richtig positiven Seitenangabe in der selektiven Venenblutentnahme mußte der höchste ermittelte Parathormonwert einer Seite den höchsten Wert der Gegenseite um 20 % übertreffen. Die Festlegung dieses Wertes war willkürlich und orientierte sich am Variationskoeffizienten der intraoperativen Parathormonschnellmessung. Dieser betrug 10 %. Der festgelegte Schwellenwert für die Seitenangabe war somit doppelt so hoch, wie der Variationskoeffizient der Parathormonschnellmessung (s.a. Kap. 5.4)

Um vergleichbare Resultate zu erhalten wurden die intraoperativ ermittelten PTH Werte der selektiven Venenblutentnahme, den korrespondierenden Werten der präoperativen selektiven Venenblutentnahme aus dem oberen und unteren drittel der V. jugularis

interna beidseits gegenübergestellt.

Eine Übersicht über die Auswertung der selektiven Venenblutentnahme gibt Tabelle 5.

| | | |
|--|---|----------------------------------|
| | Vergrößerte NSD gefunden und durch Schnellschnitt bestätigt | Keine vergrößerte NSD auffindbar |
| <u>Test positiv:</u> PTH Konzentration > 120 % der Gegenseite | Richtig positiv | Falsch positiv |
| <u>Test negativ:</u> PTH Konzentration <120 % der Gegenseite | Falsch negativ | Richtig negativ |

Tabelle 6: Interpretation der selektiven Venenblutentnahme

Waren bei einem Patienten mehrere erkrankte Drüsen vorhanden, konnte die Messung nur dann in die Auswertung einfließen, wenn es sich um eine unilaterale Drüsenverteilung handelte, denn für die Definition der erkrankten Halsseite war ein Hormongradient zur nicht betroffenen Halsseite erforderlich. Alle Patienten mit einer bilateralen Verteilung erkrankter Nebenschilddrüsen wurden daher in diesem Studienabschnitt nicht berücksichtigt.

6. Ergebnisse

20 konsekutive Patienten wurden im Rahmen der Studie untersucht. Alle Patienten waren aufgrund ihres Hyperparathyreoidismus bereits voroperiert. Neun Patienten waren zusätzlich aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung voroperiert. 10 Patienten waren männlich und 10 weiblich, 10 litten an primärem, und 10 an sekundärem HPT. Der Altersmedian lag bei 59,5 (39 – 78) Jahren. Der Median des Serum-Kalzium Spiegels betrug 2,8 (2,4-4,6) mmol/l und der des ionisierten Kalziums betrug 1,43 (1,25-1,56) mmol/l. Der Median des intakten PTH bei allen Patienten betrug 387 pg/ml (38 – 1873). Die Nachbeobachtungszeit betrug stets mindestens sechs Monate. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Patienten gebeten sich einer erneuten Blutentnahme zur Bestimmung des PTH, Serum- und ionisierten Kalziums zu unterziehen sowie einen kurzen standardisierten Fragebogen ihre Beschwerden betreffend zu beantworten.

| | Primärer HPT | Sekundärer HPT | Gesamt |
|-----------------------|--------------|----------------|--------------|
| Anzahl | 10 | 10 | 20 |
| Alter (Median) | 58 [39-78] | 59,5 [43-77] | 59,5 [39-78] |
| Frauen | 3 | 7 | 10 |
| Männer | 7 | 3 | 10 |
| Alter Männer (Median) | 55 [39-76] | 60 [46-68] | 57,5 [39-76] |
| Alter Frauen (Median) | 61 [53-78] | 59 [43-77] | 59,5 [43-78] |

Tabelle 7: Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten der Studie

18 von allen 20 Patienten konnten nach sechs Monaten nachuntersucht werden. Je ein Patient aus der pHPT und sHPT Gruppe entzog sich dem Follow up.

28 Nebenschilddrüsen wurden komplett exziiert. Zwei Nebenschilddrüse bei sHPT Patienten wurden zur Hälfte reseziert. Das Gewicht der entfernten Drüsen betrug im Median 2,05 g (0,1-9,2 g)

Bei 14 Patienten war lediglich eine Drüse betroffen, in sechs Fällen lag eine Erkrankung mehrerer Drüsen vor. Vier der Sechs Patienten mit einer Mehrdrüsenerkrankung litten unter einer beidseitigen Mehrdrüsenerkrankung.

12 von 18 Patienten waren im Follow up normokalzäm. Ein Patient litt an einem Hypoparathyreoidismus. Bei ihm musste zweizeitig kryokonserviertes, autologes NSD Gewebe replantiert werden.

Fünf Patienten (zwei pHPT, drei sHPT) erlitten erneut eine Persistenz ihrer Erkrankung, zwei davon (sHPT) aufgrund einer diffusen cervicalen Aussaat von Nebenschilddrüsengewebe.

Bei nur einer sHPT Patientin war der Casanova Test sowohl präoperativ als auch intraoperativ deutlich positiv, so dass das betroffene Autotransplantat an einem Unterarm entfernt wurde. Bei ihr wurde im Follow up eine Persistenz festgestellt. Aufgrund des präoperativen MRT Befundes wurde bei dieser Patientin eine cervical verbliebene NSD vermutet.

Bei einer Patientin entwickelte sich nach Sternotomie ein infiziertes mediastinales Hämatom. Eine weitere Patientin litt an einer revisionsbedürftigen Lymphfistel. Sonst ergaben sich keine Wundkomplikationen. Je eine vorübergehende und eine permanente Recurrensparese wurden beobachtet.

6.1 pHPT Patienten

Sieben männliche und drei weibliche Patienten mit pHPT wurden in die Studie eingeschlossen. Je fünf Patienten litten unter einer Persistenz, bzw. einem Rezidiv ihrer Erkrankung. Fünf der Patienten waren an der Schilddrüse voroperiert. Das mediane Alter betrug 58 Jahre (39 – 78).

| | Median | Schwankungsbreite |
|----------------------------|-------------|-------------------|
| Ca ²⁺ gesamt | 2,9 mmol/l | 2,6 – 4,6 mmol/l |
| Ca ²⁺ ionisiert | 1,5 mmol/l | 1,34 – 1,6 mmol/l |
| PTH intakt | 88,5 pg/dl | 38 – 362 pg/dl |
| Kreatinin | 1,165 mg/dl | 0,79 – 2,43 mg/dl |

Tabelle 8: Präoperative Laborparameter der pHPT Gruppe

6.2 sHPT Patienten

Ebenfalls in die Studie eingeschlossen wurden sieben weibliche und drei männliche Patienten mit sekundärem HPT. Der Altersmedian lag bei 59,5 Jahren (43-77 Jahre). Hier lagen vier Rezidive und sechs Persistenzen vor. Vier Patienten waren an der Schilddrüse voroperiert und bei sechs Patienten lag ein Autotransplantat an einem Unterarm vor.

| | Median | Schwankungsbreite |
|----------------------------|-------------|--------------------|
| Ca ²⁺ gesamt | 2,75 mmol/l | 2,4 – 3 mmol/l |
| Ca ²⁺ ionisiert | 1,31 mmol/l | 1,25 – 1,55 mmol/l |
| PTH intakt | 779 pg/dl | 412 – 1873 pg/dl |
| Kreatinin | 7,45 mg/dl | 5,33 – 12,4 mg/dl |

Tabelle 9: Präoperative Laborparameter der sHPT Gruppe

6.3 Ergebnisse bezüglich der primären Endpunkte

6.3.1. Wie groß ist die Aussagekraft des intraoperativen PTH Schnelltestes für eine postoperative Normokalzämie im Sinne eines biochemischen Schnellschnittes?

Bei allen 20 Patienten der vorliegenden Studie wurden 30 Messreihen nach Exzision von Gewebe aus dem Operationssitus durchgeführt. Pro exzidierte Nebenschilddrüse wurde eine Messreihe zur Ermittlung der Parathormonkinetik erstellt. Eine Messreihe bestand, wie in Kapitel 5.5.1 beschrieben, aus einem basalen Parathormonwert („0 - Wert“), der beim Auffinden von vermutet erkranktem Nebenschilddrüsengewebe, aus dem peripheren Blut, bestimmt wurde sowie einer erneuten PTH Messung fünf Minuten und 15 Minuten nach der Exzision des erkrankten Gewebes.

Die Bewertung der Messergebnisse konnte nur korrekt erfolgen, wenn der Patient im Rahmen des Follow up nachuntersucht werden konnte. Ziel war ja die Bewertung im Hinblick auf die postoperative Normokalzämie. 18 von 20 Patienten konnten postoperativ nachuntersucht werden, je 9 in der pHPT und 9 in der s HPT Gruppe. Bei diesen 18 Patienten wurden 26 von 30 Messreihen erhoben.

Ein typischer intraoperativer Ablauf wird anhand des folgenden Fallbeispielen skizziert.

Fallbeispiel:

Die umseitige Abbildung zeigt die intraoperative PTH Kinetik eines sHPT Patienten. Im Rahmen der Halsexploration wurden insgesamt zwei vergrößerte Nebenschilddrüsen aufgefunden und entfernt. Die erste Kurve der Abbildung zeigt, dass die intakt-PTH Serumkonzentration fünf und 15 Minuten nach Exzision der ersten Nebenschilddrüse nicht abfiel sondern gegenüber des ersten 0 Wertes sogar anstieg. Demzufolge war das Testergebnis **positiv** und die Operation wurde fortgesetzt.

Daraufhin wurde eine weitere vergrößerte Nebenschilddrüse gefunden, exzidiert und im Schnellschnitt als aktiviert und proliferiert bestätigt. Daher war die erste Parathormonschnellmessung **richtig positiv**.

Die zweite Kurve in der Abbildung zeigt die PTH Kinetik im Verlauf der Exzision der zweiten gefundenen Nebenschilddrüse. Hier fällt die iPTH Serumkonzentration um 73,7 % nach 15 Minuten. Im Rahmen der Auswertungskriterien war für ein negatives Testergebnis ein Abfall von 50 % nach fünf Minuten oder ein Abfall von 60 % nach 15 Minuten gefordert. Das Ergebnis des zweiten PTH Schnelltestes war in diesem Fall also **negativ** und wies somit auf eine kurative Parathyreoidektomie hin. Die Operation wurde beendet. Im Follow up stellte man bei diesem Patient eine Normokalzämie fest. Daher war das Ergebnis des zweiten PTH Schnelltestes **richtig negativ**.

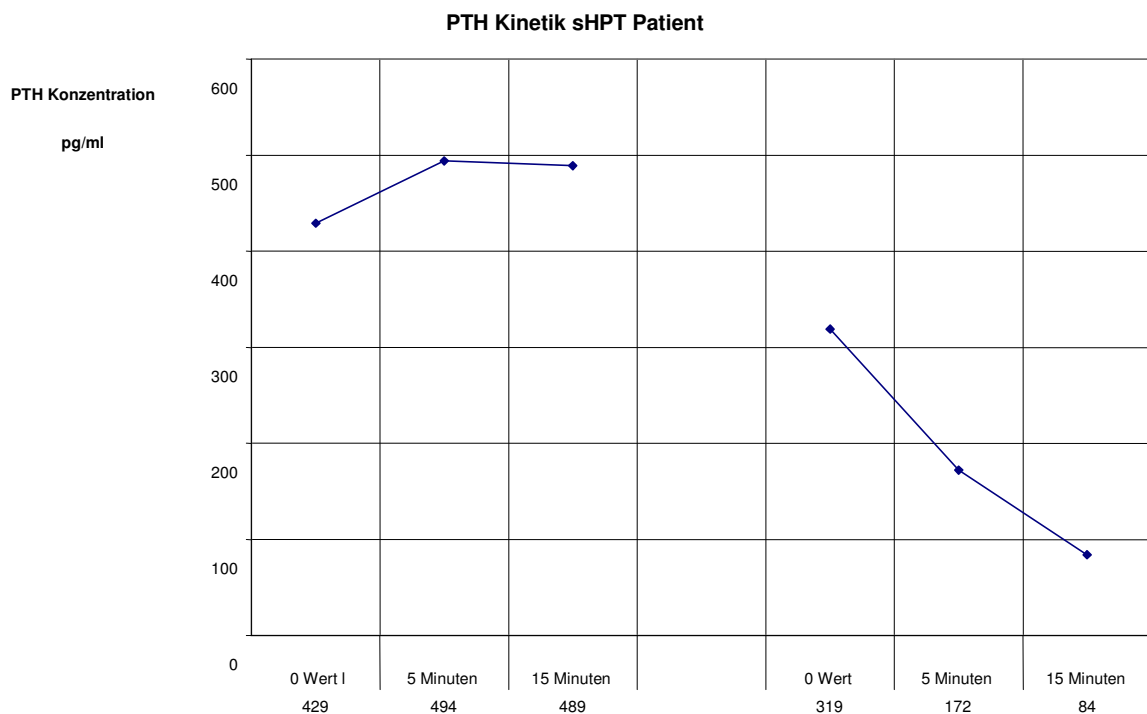


Abb.1: Exemplarische PTH Kinetik intraoperativ sHPT Patient

6.3.1.1 Patienten mit postoperativer Normokalzämie

Bei 13 (7 pHPT, 5 sHPT) von 18 Patienten (72,2 %) wurde im Rahmen der Nachuntersuchung eine Normokalzämie festgestellt. In sieben Fällen fiel das Serum PTH um 50 % nach fünf Minuten ab, in drei Fällen kam es zu einem Abfall um 60 % nach 15 Minuten. Bei zwei Patienten kam es nicht zu einem erwünschten PTH Abfall

nach fünf oder 15 Minuten, sondern zu einem Abfall in den Normbereich des Quick - PTH Assays im weiteren Verlauf der Operation. In einem Fall war die intraoperative Parathormonmessung falsch positiv. Somit war die Prognose einer postoperativen Normokalzämie durch den intraoperativen Parathormonschnelltest in 12 von 13 Fällen (92,3 %) zutreffend.

6.3.1.2 Patienten mit postoperativer Hyperkalzämie

Bei fünf der 18 nachuntersuchten Patienten (27,8 %) wurde im Follow up eine Persistenz ihres HPT festgestellt. Zwei davon gehörten der pHPT Gruppe und drei der sHPT Gruppe an. Bei Patientin Nr. 3 (sHPT) lag intraoperativ eine erhebliche Menge versprengten Nebenschilddrüsengewebes vor. Eine kurative Exzision erschien intraoperativ bereits aussichtslos und eine Persistenz wurde vermutet. Es kam hier erwartungsgemäß zu keinem adäquaten Abfall des intakt PTH Serumspiegels nach Exzision von vier Nebenschilddrüsen, so daß auch die intraoperative PTH Kontrolle eine Persistenz vorhersagte. Auch bei den Patienten Nr. 18 und 20 (pHPT) lag nach Exzision jeweils einer Nebenschilddrüse ein positives Testergebnis vor, ohne dass eine weitere erkrankte Nebenschilddrüse gefunden werden konnte. Beide litten im Follow Up an einer Hyperkalzämie. Die Prognose einer postoperativen Hyperkalzämie war dementsprechend bei drei von fünf Patienten korrekt.

Bei Patientin Nr. 1 (sHPT) und Patientin Nr. 16 (sHPT) lagen falsch negative Ergebnisse der intraoperativen Parathormonschnellmessung vor.

6.3.1.2 Zusammenfassung

Die oben geschilderten Ergebnisse zeigen, dass der Zustand postoperativer Normo- oder Hyperkalzämie sechs Monate postoperativ bei 15 von 18 Patienten durch die intraoperative Parathormonmessung richtig vorhergesagt wurde. Dies entspricht 83,3 % aller nachuntersuchten Patienten.

| | pHPT | sHPT | Alle Patienten |
|---------------------|--------|--------|----------------|
| Sensitivität | 100 % | 57,1 % | 75 % |
| Spezifität | 87,5 % | 83,3 % | 85,7 % |
| Positive Prädiktion | 83,3 % | 80 % | 81,8 % |
| Negative Prädiktion | 100% | 62,5 % | 80 % |
| Treffsicherheit | 92,3 % | 69,2% | 80,8% |

Tabelle 10 : Testgütekriterien der intraoperativen Erfolgskontrolle mit der Schnell PTH Messung

Die Methode der intraoperativen Erfolgskontrolle durch eine PTH Schnellmessung wies innerhalb dieses Patientenkollektives eine Treffsicherheit von 80,8 % (pHPT 92,3 %, sHPT 69,2 %) auf, wobei die Sensitivität bei Patienten mit einem pHPT 100 % betrug. Wenn also bei einem pHPT Patienten die intraoperative PTH Messung positiv war, wurde entweder eine weitere erkrankte Nebenschilddrüse gefunden, oder der Patient war im Follow up hyperkalzäm.

Ebenso betrug die negative Prädiktion im pHPT Patientenkollektiv 100 %, d.h. wenn ein negatives Testergebnis vorlag war der Patient postoperativ normokalzäm. Bei vier Patienten wurde die Halsexploration aufgrund des positiven PTH Schnelltestes fortgesetzt. Jedesmal konnten daraufhin weitere Nebenschilddrüsen aufgefunden werden. Demzufolge war die intraoperative Parathormonmessung vier mal direkt hilfreich für den Verlauf der Operation.

Somit ist die intraoperative Schnellmessung von Parathormon ein geeignetes Mittel zur vorhersage der postoperativen Hyper- oder Normokalzämie im Sinne eines biochemischen Schnellschnittes.

Die umseitige Tabelle zeigt schematisch die Operationsverläufe der 18 Nachuntersuchten Patienten. Jede Zeile repräsentiert die Operation eines Patienten. Jede Spalte repräsentiert die Bewertung einer Messreihe im Zuge einer Nebenschilddrüsenexzision. Im oberen Teil der Tabelle findet man alle pHPT Patienten, im unteren Teil alle sHPT Patienten, die im Follow up nachuntersucht werden konnten.

Beispiel: Patient Nr. sieben ist durch die entsprechende Zahl in der ersten Spalte zu identifizieren. Folgt man dieser Zeile, so erkennt man, daß im Verlaufe seiner Operation drei Nebenschilddrüsen exzidiert wurden. Zu jeder Parathyreoidektomie wurde eine Parathormonschnellmessung durchgeführt. Die Bewertung der ersten beiden Schnellmessungen lautet „richtig positiv“, die der dritten Messung richtig negativ.

| Messreihe Nr. Patient Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| 2 | RN (N) | | | |
| 7 | RP | RP | RN (N) | |
| 9 | RN (N) | | | |
| 10 | FP | RN (N) | | |
| 11 | RP | RN (N) | | |
| 13 | RN (N) | | | |
| 15 | RN (N) | | | |
| 18 | RP (P) | | | |
| 20 | RP (P) | | | |
| pHPT: 5xRP, 1xFP, 0xFN, 7xRN | | | | |
| 1 | FN | | | |
| 3 | RP | RP | FN | RP (P) |
| 4 | FP | | | |
| 6 | RN (N) | | | |
| 12 | RN (N) | | | |
| 14 | RP | RN(N) | | |
| 16 | FN | | | |
| 17 | RN (N) | | | |
| 19 | RN (N) | | | |
| sHPT: 4xRP, 1xFP, 3xFN, 5xRN | | | | |
| Σ: 9xRP, 2xFP, 3xFN, 12xRN | | | | |

Tabelle 11: Ergebnisse der Messreihen nach NSD Exzision; RP = richtig positiv; RN = richtig negativ; Fn falsch negativ; FP falsch positiv; (N) = vorhergesagte Normokalzämie; (P) vorhergesagte Persistenz

6.3.2 Kann die intraoperative, selektive Venenblutentnahme mittels des PTH Schnelltests die präoperative selektive Venenblutentnahme ersetzen?

Bei allen Patienten der vorliegenden Studie wurde prä- und intraoperativ eine selektive Venenblutentnahme durchgeführt. Präoperativ erfolgte dies interventionell über eine Punktion eine V. femoralis. Intraoperativ wurde allerdings die V. jugularis interna bds. im Zuge der Halsexploration freigelegt.

Zur Auswertung wurden die prä- und intraoperativ gemessenen intakt Parathormonkonzentrationen aus dem cranialen und caudalen Drittel der V. Jugularis interna bds. gegenübergestellt.

Eine selektive Venenblutentnahme war positiv, wenn der höchste gemessene Parathormonwert einer Seite 120% des höchsten Wertes der Gegenseite betrug. Ein richtig positiver Test lag vor, wenn auf der vorhergesagten Seite eine erkrankte Nebenschilddrüse gefunden wurde. Da bei einer beidseitigen Verteilung erkrankter Nebenschilddrüsen definitionsgemäß keine richtige Seitenangabe erfolgen konnte, wurden Patienten mit einer beidseitigen Drüsenverteilung nicht in die Bewertung einbezogen. Somit konnten die Daten von 16 aller 20 Patienten ausgewertet werden.

6.3.2.1 Resultate der präoperativen selektiven Venenblutentnahme

In fünf Fällen erhielt man durch die präoperative selektive Venenblutentnahme ein richtig positives Ergebnis.

Bei sechs Patienten konnte allerdings kein relevanter Seitengradient bestimmt werden. In drei weiteren Fällen war die präoperative selektive Venenblutentnahme aufgrund einer nicht kanülierbaren V. Jugularis interna inkomplett und bei zwei Patienten wurde ein falsch positives Testergebnis festgestellt.

Die präoperative selektive Venenblutentnahme war demzufolge bei 11 von 16 Patienten nicht hilfreich für die Begrenzung des Explorationsausmaßes.

Bei drei von vier Patienten mit einer bilateralen Verteilung erkrankter Nebenschilddrüsen ergab sich ein Seitengradient. Da bei bilateralen Erkrankungen eine korrekte Lateralisierung nicht erfolgen kann und eine bilaterale Exploration in jedem Fall erforderlich ist, wurden diese Patienten nicht in die Auswertung mit einbezogen.

| | Erkrankte Drüse | |
|--------------|-----------------|-----------------|
| | vorhanden | nicht vorhanden |
| Test positiv | 5 | 2 |
| Test negativ | 7 | 13 |

| | pHPT | sHPT | Alle 16 Pat. |
|---------------------|-------|-------|--------------|
| Sensitivität | 33,3% | 50% | 41,6% |
| Spezifität | 100% | 75% | 85,7% |
| Positive Prädiktion | 100% | 60% | 71,4% |
| Negative Prädiktion | 60% | 66,6% | 63,2% |
| Treffsicherheit | 66,6% | 64,3% | 65,4% |

Tabelle 12: Resultate der präoperativen selektiven Venenblutentnahme bei 16 Patienten mit ausschließlich unilateraler Drüsenverteilung in den unterschiedlichen Teilkollektiven

6.3.2.2 Resultate der intraoperativen selektiven Venenblutentnahme

Bei 9 von 16 Patienten mit einer einseitigen Nebenschilddrüsenerkrankung zeigte die intraoperative selektive Venenblutentnahme die richtige Seite und war somit hilfreich für den Verlauf der Operation. Von diesen neun waren sieben in der pHPT Gruppe zu finden. Acht Tests, davon lediglich drei in der pHPT Gruppe, erbrachten keine verlässliche Seitenangabe, während die technische Durchführbarkeit in allen Fällen gegeben war. Falsch positive Befunde lagen nicht vor, so dass bei einem positiven intraoperativen Test immer eine erkrankte Nebenschilddrüse auf der vorhergesagten Seite gefunden wurde.

Vier Mal war bei der intraoperativen selektiven Venenblutentnahme kein Seitengradient erkennbar. In allen vier Fällen befand sich die erkrankte Nebenschilddrüse im Thymus oder Mediastinum.

| | Erkrankte Drüse | |
|--------------|-----------------|-----------------|
| | vorhanden | nicht vorhanden |
| Test positiv | 9 | 0 |
| Test negativ | 5 | 15 |

| | pHPT | sHPT | Alle 16 Pat. |
|---------------------|--------|--------|--------------|
| Sensitivität | 85,7 % | 42,8 % | 64,3 % |
| Spezifität | 100 % | 100 % | 100 % |
| Positive Prädiktion | 100 % | 100 % | 100 % |
| Negative Prädiktion | 90 % | 63,6 % | 75 % |
| Treffsicherheit | 93,7 % | 71,4 % | 89,6 % |

Tabelle 13: Resultate des intraoperativen venösen Samplings bei 16 Patienten mit ausschließlich unilateraler Drüsenverteilung in den unterschiedlichen Teilkollektiven

6.3.2.3 Vergleichende Betrachtung von präoperativer und intraoperativer selektiver Venenblutentnahme

Die Treffsicherheit der intraoperativen selektiven Venenblutentnahme überragte die Treffsicherheit der präoperativen selektiven Veneblutentnahme deutlich (89,6 % vs. 65,4 %). Die Treffsicherheit beider Untersuchungen im sHPT Kollektiv fiel deutlich schlechter aus, als im pHPT Kollektiv.

Anhand der hier gezeigten Ergebnisse lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die intraoperative selektive Venenblutentnahme der präoperativen überlegen ist. Bei einer positiven intraoperativen selektiven Venenblutentnahme sollte die durch den Test angezeigte Seite exploriert werden. Kann intraoperativ kein eindeutiger Seitengradient festgestellt werden, sollte man die erkrankte Nebenschilddrüse aufgrund dieser Ergebnisse in Thymus oder Mediastinum suchen.

6.3.3 Wie Aussagekräftig ist die MRT Untersuchung verglichen mit der SestaMIBI Szintigraphie in einer Bevölkerung mit endemischen Schilddrüsen-erkrankungen ?

Bei drei Patienten wurde präoperativ eine Knotenstruma sonographisch beschrieben, während bei neun weiteren Patienten der Studie zuvor bereits ein Halsexploration aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung erfolgt war.

Fünf dieser Patienten gehörten zur pHPT Gruppe, darunter war ein Patient mit einem MEN I Syndrom, vier Patienten befanden sich in der sHPT Gruppe.

6.3.3.1 Treffsicherheit der SestaMIBI Szintigraphie

Die Szintigraphie wurde 16 Mal(8pHPT/ 8 sHPT) richtig positiv befundet. Falsch positive Ergebnisse gab es nicht.

Betrachtet man zunächst isoliert die 14 Patienten mit einer Erkrankung einer Drüse, so wurde in 13 Fällen die erkrankte Nebenschilddrüse durch die Szintigraphie korrekt identifiziert (92,3 %). Unter diesen 13 Patienten waren fünf mit einem intrathymal oder mediastinal gelegenen Adenom. In allen fünf Fällen wurde die richtige Seite angezeigt.

Bei beiden Patienten mit einer unilateralen Verteilung einer Mehrdrüsenerkrankung konnte die Szintigraphie die korrekte Seite anzeigen. Bei einem dieser Patienten lag ebenfalls eine erkrankte Nebenschilddrüse im Thymus.

Waren erkrankte Nebenschilddrüsen also nur auf einer Seite lokalisiert, konnte durch die Szintigraphie in 15 von 16 Fällen eine korrekte Seitenangabe erfolgen. Dies entspricht

93,7 %.

Bei keinem Patienten mit einer Mehrdrüsenerkrankung, gelang es alle Nebenschilddrüsen darzustellen. Bei drei der vier vorliegenden bilateralen Erkrankungen erbrachte die Szintigraphie einen beidseitig negativen Untersuchungsbefund.

Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass in 16 von 20 Fällen (80 %) die Szintigraphie die Lage von erkranktem Nebenschilddrüsengewebe richtig wiedergab.

| | Erkrankte Drüse | |
|--------------|-----------------|-----------------|
| | vorhanden | nicht vorhanden |
| Test positiv | 16 | 0 |
| Test negativ | 8 | 15 |

| | pHPT | sHPT | einseitige Drüsenlage | Alle Pat. |
|---------------------|--------|--------|--------------------------|-----------|
| Sensitivität | 66,7 % | 66,7 % | 93,7 % | 66,7 % |
| Spezifität | 100 % | 100 % | 100 % | 100 % |
| Positive Prädiktion | 100 % | 100 % | 100 % | 100 % |
| Negative Prädiktion | 66,7 % | 63,6 % | 93,7 % | 65,2 % |
| Treffsicherheit | 80 % | 78,9 % | 96,8 % | 79,5 % |

Tabelle 14: Resultate der Technetium 99m SestaMIBI Szintigraphie

6.3.3.2 Treffsicherheit der MRT

Bei sieben von allen 14 Patienten mit nur einer erkrankten Nebenschilddrüse war eine richtige Seitenangabe möglich. Bei fünf dieser 14 Patienten befand sich die erkrankte Drüse im Thymus oder in Mediastinum. In vier dieser fünf Fälle wurde die erkrankte Drüse durch die MRT richtig erkannt.

Bei einer sHPT Patientin erfolgte trotz eines positiven MRT Befundes cervical rechtsseitig, keine Halsexploration, sondern die Revision des Autotransplantates am linken Unterarm. Dieses Vorgehen wurde durch einen prä- und intraoperativ eindeutig positiven Casanova Test indiziert. Im Rahmen des intraoperativen Parathormonschnelltestes wurde ein regelhafter Rückgang von iPTH festgestellt, so dass der positive MRT Befund als falsch positiv in die Bewertung einging. Diese Patientin erlitt eine Persistenz ihrer Erkrankung, sie war im Follow up hyperkalzäm. Da keine Halsexploration durchgeführt wurde konnte der positive Befund der MRT nicht verifiziert werden, es wurde daher konsequenterweise die Bewertung eines falsch positiven Befundes beibehalten.

Bei den beiden Patienten mit einer unilateralen Mehr- Drüsen Erkrankung gelang der

MRT in einem Fall eine korrekte Seitenangabe. Bei vier Patienten mit einer bilateralen Erkrankung wurde drei Mal je eine Drüse aufgefunden

Ein Hinweis für eine bilaterale Erkrankung gelang in keinem Fall.

| | Erkrankte Drüse | |
|--------------|-----------------|-----------------|
| | vorhanden | nicht vorhanden |
| Test positiv | 11 | 3 |
| Test negativ | 11 | 13 |

| | pHPT | sHPT | einseitige Drüsenlage | Alle Pat.. |
|---------------------|--------|--------|--------------------------|------------|
| Sensitivität | 58,3 % | 40 % | 57 % | 50 % |
| Spezifität | 100 % | 62,5 % | 81,2 % | 81,2 % |
| Positive Prädiktion | 100 % | 57,1 % | 72,7 % | 78,6 % |
| Negative Prädiktion | 61,5 % | 45,5 % | 68,4 % | 54,2 % |
| Treffsicherheit | 75 % | 50 % | 70 % | 63,2 % |

Tabelle 15: Resultate der präoperative MRT

6.3.3.3 Vergleich beider Untersuchungstechniken

In der vergleichenden Betrachtung zeigte sich ein genereller Vorteil der SestaMIBI Szintigraphie mit einer Treffsicherheit von 79,5 % vs. 63,2 % durch die MRT. Während die Szintigraphie alle sechs im Thymus oder Mediastinum gelegenen Nebenschilddrüsen darstellte gelang dies der MRT nur in fünf Fällen. Falsch positive Befunde ergaben sich im Rahmen der Szintigraphie nicht. Zeigte die Szintigraphie die Lage einer erkrankten Nebenschilddrüse an, konnte an dieser Stelle immer eine entsprechend erkrankte Nebenschilddrüse gefunden werden, wobei sich die Testresultate sowohl von MRT als auch Szintigraphie mit steigender Anzahl der erkrankten Nebenschilddrüsen verschlechterten. Die Szintigraphie war in 16 von 20 Fällen direkt hilfreich für die Operation.

| | | | |
|------------------------|-----------------|--------|--------|
| Zahl erkrankter Drüsen | | n =1 | n > 1 |
| MIBI | Sens. | 92,8 % | 30 % |
| | Spez. | 100 % | 100 % |
| | Pos. Prädiktion | 100 % | 100 % |
| | Neg. Prädiktion | 92,8 % | 22,2 % |
| | Treffsicherheit | 96,3 % | 41,7 % |
| Zahl erkrankter Drüsen | | n =1 | n > 1 |
| MRT | Sens. | 58,3 % | 40 % |
| | Spez. | 85,7 % | 50 % |
| | Pos. Prädiktion | 77,8 % | 80 % |
| | Neg. Prädiktion | 70,6 % | 14,3 % |
| | Treffsicherheit | 73,1 % | 41,7 % |

Tabelle 16 Vergleich der Testresultate der MRT mit denen der SetaMIBI Szintigraphie bei unterschiedlicher Anzahl erkrankter Nebenschilddrüsen.

Die Szintigraphie stellt daher die ideale Eingangsuntersuchung bei Reoperationen dar. Bei einem positiven Befund empfiehlt es sich die Halsexploration auf der angezeigten Seite zu beginnen. Erhält man keinen positiven Szintigraphiebefund, sollte von einer bilateralen Verteilung erkrankter Nebenschilddrüsen ausgegangen werden. Liegt präoperativ eine unklare Befundlage vor, oder hat man den Verdacht auf ein Adenom in Thymus oder Mediastinum, kann die MRT hilfreich sein.

6.4 Ergebnisse sekundärer Endpunkte

6.4.1 Treffsicherheit der Sonographie im Rahmen der Studie

Eine korrekte Seitenangabe gelang durch die Sonographie bei sieben von 14 Patienten mit einer Ein- Drüsen Erkrankung. Bei beiden Patienten mit einer unilateralen Mehr-Drüsen Erkrankung gelang ebenfalls die Angabe der korrekten Seite, so daß bei 56 % aller Patienten mit einer einseitigen Lage erkrankter Nebenschilddrüsen eine richtige Seitenangabe erfolgte. Dies war nur wenig mehr als die Ratewahrscheinlichkeit in diesen Fällen.

Einen Hinweis auf eine bilaterale Drüsenverteilung konnte die Sonographie nicht liefern. Es wurde bei den vier betroffenen Patienten je eine Drüse aufgefunden. Die Treffsicherheit der Sonographie war schlechter, als die der MRT (69,2 % vs. 70 %). Die Sonographie eignete sich daher nur bedingt in der Verwendung als Lokalisationsuntersuchung vor Revisionseinsriffen bei Hyperparathyreoidismus.

| | Erkrankte Drüse | |
|--------------|-----------------|-----------------|
| | vorhanden | nicht vorhanden |
| Test positiv | 13 | 1 |
| Test negativ | 11 | 14 |

| | pHPT | sHPT | alle Pat |
|---------------------|--------|--------|----------|
| Sensitivität | 58,3 % | 50 % | 54,2 % |
| Spezifität | 87,5 % | 100 % | 93,3 % |
| Positive Prädiktion | 87,5 % | 100 % | 92,8 % |
| Negative Prädiktion | 58,3 % | 53,8 % | 56 % |
| Treffsicherheit | 70 % | 68,4 % | 69,2 % |

Tabelle 17: Resultate der Sonographie präoperativ

6.4.2 Klinische Symptome der Studienpatienten

Die häufigsten Symptome unserer Studienpatienten waren Müdigkeit, Knochenschmerz und Pruritus, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen, Depressionen, Nierensteinen und Muskelschmerzen. Wenige Patienten hatten eine Ulcusanamnese und bei keinem wurde präoperativ eine Pankreatitis verzeichnet.

Alle 18 für das Follow up erreichbaren Patienten hatten präoperative Krankheitssymptome. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren fünf Patienten völlig symptomlos. Zwei Patienten verloren 80 % und mehr ihrer Symptome, drei Patienten verloren mehr als 2/3 (66, 66 und 71 %) und ein Patient berichtete noch über eine Besserung von 20 % seiner Symptome. Eine Besserung gaben somit 11 von 18 Patienten an.

Bei vier Patienten trat keine Besserung ihrer Symptome auf.

Drei Patienten klagten postoperativ über Symptome innerhalb des HPT typischen Spektrums, die präoperativ nicht bestanden. Darunter hatte nur ein Patient eine Persistenz seiner Erkrankung im Follow up.

Zwei von fünf Patienten, mit einer im Follow up festgestellten Persistenz beschrieben eine 100% Besserung ihrer präoperativen Symptomatik. Ein weiterer berichtete über eine Besserung von fünf seiner sieben Symptome und eine Patientin machte hierzu keine Aussagen. Eine subjektive Beschwerdebesserung korrelierte daher nicht immer mit einer kurativen Operation.

Eine Patientin konnte bei ausgeprägter Parathyreose nach den vorangegangenen Operationen nicht von einer Befundänderung berichten.

| Symptom | PRÄ OP Anzahl der Patienten | FOLLOW UP Anzahl der Patienten |
|----------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Müdigkeit | 11 | 6 |
| Knochenschmerz | 10 | 4 |
| Pruritus | 9 | 4 |
| Kardiovaskulär | 8 | 4 |
| Depressionen | 6 | 2 |
| Muskelschwäche | 4 | 2 |
| Nierensteine | 4 | 1 |
| Ulcus | 3 | 0 |
| Σ | 55 | 32 |

Tabelle 18 : Veränderung der klinischen Symptomatik perioperativ

| Symptom | PRÄ OP PHPT / SHPT | FOLLOW UP PHPT / SHPT |
|----------------|-----------------------|--------------------------|
| Müdigkeit | 7 / 4 | 4 / 2 |
| Knochenschmerz | 5 / 5 | 1 / 2 |
| Pruritus | 3 / 6 | 2 / 2 |
| Kardiovaskulär | 4 / 4 | 2 / 1 |
| Depressionen | 5 / 1 | 1 / 1 |
| Muskelschwäche | 2 / 2 | 0 / 1 |
| Nierensteine | 4 / 0 | 1 / 0 |
| Ulcus | 1 / 2 | 0 / 0 |
| Σ | 31 / 24 | 11 / 9 |

Tabelle 19 : Veränderung der klinischen Symptomatik perioperativ bezogen auf die Grunderkrankung

7 Diskussion

Reoperationen wegen eines Hyperparathyreoidismus sind durch eine höhere Morbidität als Erstoperationen gekennzeichnet. Während in einem erfahrenen Zentrum 95 – 98 % der Erstoperationen erfolgreich sind und der Anteil an permanenten Recurrensparesen 1-2 % betragen kann, verändern sich diese Zahlen zum negativen, wenn bereits eine Halsexploration bei einem Patienten stattgefunden hat, oder die Operation in einer Einrichtung durchgeführt wird, in der weniger als 10 Parathyreoidektomien pro Jahr vorgenommen werden. Die Erfolgsrate der Reoperation kann dann 82-96% und die Häufigkeit der permanenten Recurrensparesen bis zu 10 % betragen [s. Tabelle 2].

Diese Zahlen legen nahe, dass für eine Erstoperation eines p oder s HPT, in einem spezialisierten Zentrum, eine Lokalisationsdiagnostik nicht zwingend erforderlich ist. Die Lokalisationsdiagnostik ist bei Erstoperationen nur dann von Bedeutung, wenn man sich gegen eine den Standard einer bilateralen Halsexploration und für ein unilaterales oder minimal invasives Vorgehen entscheidet. Dieses Vorgehen ist allerdings nur dann empfehlenswert, wenn eine verlässliche Methode der Erfolgskontrolle für die Parathyreoidektomie, wie beispielsweise die intraoperative Parathormonschnellmessung existiert.

Ein verringertes Explorationsausmaß einer Reoperation kann die Morbidität reduzieren. Häufig besteht allerdings Ungewissheit über das detaillierte Vorgehen im Rahmen der Voroperationen oder über eventuell bestehende Lageanomalien. Wenn daher eine geeignete Lokalisationsdiagnostik vorliegt sowie ein aussagekräftiger Test eine postoperative Normokalzämie oder das Vorhandensein weiterer erkrankter Nebenschilddrüsen vorhersagt, kann dies das Präparationsausmaß und somit die Morbidität des Eingriffes erheblich reduzieren.

7.1 Aussagekraft der intraoperativen Parathormonschnellmessung für die postoperative Normokalzämie: „biochemischer Schnellschnitt“

Die intraoperative Schnellmessung von intaktem Parathormon ist neben dem Schnellschnitt eine mittlerweile etablierte Methode zur Erfolgskontrolle einer Parathyreoidektomie. Durch den histologischen Schnellschnitt erhält der Operateur die Information, ob das resezierte Gewebe einem Nebenschilddrüsenadenom oder hyperplastischem NSD Gewebe entspricht.

Die wesentliche Information der intraoperativen iPTH Schnellmessung ist allerdings, ob das resezierte NSD Gewebe tatsächlich verantwortlich für die Erkrankung des Patienten war, oder ob die Halsexploration fortgeführt werden muß um den tatsächlichen Fokus der Erkrankung zu finden. Dies ist möglich, da die Halbwertszeit von intaktem Parathormon mit 1,68 Minuten [31] kurz genug ist um im Verlaufe einer Nebenschilddrüsenadenomexzision relevante Änderungen aufzuweisen.

Diesen Abfall des intakten Parathormones zu einem Zeitpunkt X nach einer Parathyreoidektomie setzt man zu einem zuvor bestimmten Ausgangswert in Beziehung und erhält so eine Auskunft zur Hormonkinetik die eine Prognose des postoperativen Kalziumspiegels ermöglichen soll.

Außerdem sind Geräteanordnungen wie das hier verwendete Quick PTH[®] System seit einigen Jahren in der Lage mit einer Gesamtuntersuchungsdauer von etwa 12 bis 14 Minuten innerhalb einer akzeptablen Zeitspanne intraoperativ verwertbare Resultate zu erzielen. So entstand der Begriff des „biochemischen Schnellschnittes“ als Synonym für die intraoperative Parathormonschnellmessung.

Die vorliegende Arbeit überprüfte die Aussagekraft dieses biochemischen Schnellschnittes für die postoperative Normokalzämie in einem Kollektiv mit einem Rezidiv oder einer Persistenz eines Hyperparathyreoidismus.

Die in der Literatur beschriebenen Vorgehensweisen zur Messung der PTH Kinetik nach der Exzision einer Nebenschilddrüse waren sehr heterogen. Regelmäßig wurden Messungen fünf, 10 und gelegentlich 15 oder 20 Minuten nach Adenomexzision durchgeführt [3,18]. Die Referenzwerte bzw. Ausgangswerte wurden vor Hautschnitt

[18], oder unmittelbar vor der Exzision einer Drüse [31] bestimmt. Garner et.al. verwendeten jeweils den höheren der beiden Referenzwerte [17], wobei sie feststellten, dass die iPTH Serumspiegel vor Hautschnitt und vor Exzision eines Adenoms zum Teil erheblich voneinander abwichen.

Die Werte, die durch die o.g. Autoren als prognostisches Kriterium für die postoperative Normokalzämie angenommen wurden waren ein Abfall um 50 % des PTH Serumspiegels nach fünf [31], oder 10 Minuten [17]. Andere Autoren hielten einen Abfall bis in den Normbereich [3], oder unter den präoperativ festgestellten Wert für relevant.

Libutti et al haben diese Heterogenität der Vorgehensweisen erkannt und versucht ein mathematisches Modell zur Errechnung des zu erwartenden PTH- Abfalles nach Adenomexzision zu entwickeln, so dass der Zeitpunkt der Blutentnahme bei Anwendung dieses Modells bedeutungslos werden sollte [31]. Zuvor zeigten sie die Zuverlässigkeit des, in der hier vorliegenden Studie ebenfalls verwendeten, Quick-PTH- Assays an einer Serie von 45 Patienten. Die iPTH- Halbwertszeit die sich hierbei offenbarte wies eine weite Streuung von 0,42 bis 3,81 Minuten mit einem Mittel von 1,68 Minuten auf. Parathormon fiel bei hohen Ausgangswerten schneller und auf niedrigere Werte ab, als bei niedrigen Ausgangswerten. Dieses mathematische Modell setzte sich in der klinischen Praxis nicht durch.

In Anbetracht der von Garner et.al. beschriebenen Schwankungen im PTH Serumspiegel im Verlauf der Präparation einer erkrankten Nebenschilddrüse [17] wurde für die vorliegende Promotionsarbeit der unmittelbar vor einer Adenomexzision festgestellte Parathormonspiegel als Ausgangswert (0-Wert) definiert. Vor dem Hintergrund der in der Literatur angegebenen Halbwertszeiten für PTH von $1,68 \pm 0,94$ Minuten [31] musste nach Exzision der erkrankten Parathyroidea eine Zeitspanne für die Durchführung der Messungen gewählt werden, die sicher über der zu erwartenden Halbwertszeit lag.

Bei der Festlegung der Auswertungskriterien der vorliegenden Arbeit wurde demzufolge ein Abfall von 50 % des intakten PTH nach fünf Minuten, ein iPTH Abfall um 60 % nach 15 Minuten oder ein Rückgang in den Normalbereich als prognostisches Kriterium für eine postoperative Normokalzämie definiert.

Die Treffsicherheit der intraoperativen iPTH Schnellmessung schwankte in den Literaturangaben zwischen 89% [18] und 97 % [3]. Diese Patientenkollektive enthielten allerdings zum großen Teil erstoperierte Patienten mit Eindrüsen- oder unilateralen Erkrankungen.

Alle 20 Patienten der vorliegenden Studie waren bereits einmal aufgrund eines HPT voroperiert. Zusätzlich bestand bei neun Patienten ein Zustand nach Halsexploration aufgrund einer Schilddrüsenpathologie.

Bei den zehn Patienten mit einem sHPT musste außerdem von einer Hyperplasie mehrerer Nebenschilddrüsen und einer bilateralen Verteilung der erkrankten Drüsen ausgegangen werden. Aus chirurgischer Sicht lag dieser Promotionsarbeit also ein deutlich komplexeres Patientenkollektiv zugrunde als der zitierten Literatur.

Von allen 20 Patienten konnten 18 nachuntersucht werden. Bei 12 Patienten wurde eine postoperative Normokalzämie richtig vorhergesagt, während eine postoperative Hyperkalzämie drei Mal korrekt prognostiziert wurde. In 15 von 18 Fällen (83,3 %) war die Prognose daher zutreffend. Bei vier Patienten war die intraoperative Parathormonschnellmessung nach der Exzision einer Nebenschilddrüse direkt ausschlaggebend für den Verlauf der Operation. Die Operation wurde jeweils fortgesetzt und weitere erkrankte Nebenschilddrüsen wurden aufgefunden.

Die intraoperative Parathormonschnellmessung ist daher eine effektive Erfolgskontrolle einer Parathyreoidektomie im Sinne eines biochemischen Schnellschnittes im beschriebenen komplexen Patientenkollektiv.

7.2 Wertigkeit der intraoperativen selektiven Venenblutentnahme im Vergleich mit der präoperativen selektiven Venenblutentnahme

Aktuelle Studien zum Einsatz der prä- und intraoperativen selektiven Venenblutentnahme umfassten zumeist retrospektiv erhobene Daten und beschränkten sich auf Teilkollektive größerer Serien [8,29]. Die vielfach in diesen Studien geschilderte Hauptindikation für die Durchführung der selektiven Venenblutentnahme war ein nicht schlüssiges Ergebnis der nicht invasiven Lokalisationsuntersuchungen, wie Szintigraphie und MRT. Die Anzahl richtig positiver Befunde der selektiven Venenblutentnahme variierte hierbei zwischen 75 und 88,8 %. Die geschilderten Fallzahlen bewegen sich zwischen 13 und 75 Patienten [8,15,29,43].

Aus einer Serie von 175 Patienten untersuchten Pattou et.al. 75 Patienten nach, die eine selektive Venenblutentnahme erhielten [43]. Sie errechneten eine Sensitivität von 41%, eine Spezifität von 90% und einen positiven prädiktiven Wert von 85%. Durch die Autoren wurde die selektive Venenblutentnahme als nicht hilfreich verglichen mit der Szintigraphie beschrieben.

Die Größenordnung dieser Werte entsprach den im Rahmen dieser Promotionsarbeit gewonnenen Erfahrung mit der präoperativen selektiven Venenblutentnahme. Demgegenüber zeigte die intraoperative selektive Venenblutentnahme durchweg bessere Resultate, vor allem bei pHPT oder Eindrüsenerkrankungen.

Bei sechs Patienten der vorliegenden Studie lag eine erkrankte Nebenschilddrüse im Thymus oder im Mediastinum. Bei fünf dieser Patienten gelang durch die intraoperative selektive Venenblutentnahme keine Seitendifferenzierung.

Auffällig war ferner das Fehlen falsch positiver Befunde bei der intraoperativen selektiven Venenblutentnahme, wodurch Spezifität und positive Prädiktion profitierten. Im direkten Vergleich der Testgütekriterien war die intraoperative selektive Venenblutentnahme der präoperativen überlegen.

Entsprechend der im Rahmen dieser Promotionsarbeit gewonnenen Erfahrungen können die folgenden Vorgehensweisen empfohlen werden:

1. Die präoperative selektive Venenblutentnahme kann in einem Patientenkollektiv mit einem Rezidiv oder einer Persistenz eines HPT durch die intraoperative selektive Venenblutentnahme aufgrund besserer Resultate ersetzt werden.
2. Erhält man durch die intraoperative selektive Venenblutentnahme eine eindeutige Seitenangabe, so sollte die Präparation auf dieser Seite begonnen werden, weil immer dann, wenn die intraoperative selektive Venenblutentnahme eindeutig positiv war, erkranktes Nebenschilddrüsengewebe auf der angezeigten Seite gefunden werden konnte.
3. Erhält man keine eindeutige Seitenangabe durch die intraoperative selektive Venenblutentnahme, sollte eine erkrankte Nebenschilddrüse im Thymus oder Mediastinum gesucht werden.

7.3 Aussagekraft der MRT verglichen mit der SestaMIBI Szintigraphie in einer Bevölkerung mit endemischer Schilddrüsenerkrankung

Die Literaturdaten zu den Testgütekriterien klinischer Studien die sich mit der Wertigkeit der Szintigraphie und der MRT befassen sind sehr heterogen. Eine Metaanalyse von 52 Studien zeigte eine Sensitivität der Szintigraphie, die zwischen 39 und 90 % variierte [19]. Gründe für die breite Streuung wurden durch die Autoren nicht genannt. Bei genauerer Betrachtung der in diese Metaanalyse eingeschlossenen Studien [19] fiel allerdings das sehr heterogene Studiendesign auf. Manche Studien waren retrospektiv, andere prospektiv angelegt. Die Fallzahlen lagen zwischen $n = 13$ und $n = 261$. Während sich einige Autoren mit Erstoperationen, beschäftigten, werteten andere Folgeoperationen aus. Ferner gab es apparative und statistisch mathematische Unterschiede in der Auswertung.

Torregosa et.al. zeigten die Korrelation der glandulären SestaMIBI Anreicherung mit dem Drüsenvolumen und dem Stadium des Zellzyklus in dem sich die Zellen einer Drüse befanden [58]. Ruhende Zellen im G_0 Stadium nahmen nur geringfügig Technetium auf, während stoffwechselaktive Zellen im $G_{1/2}$ Stadium einen erhöhten Uptake aufwiesen. Ferner zeigten die Autoren einen positiven Zusammenhang zwischen dem iPTH Serumspiegel und dem Grad der SestaMIBI Anreicherung einer erkrankten Nebenschilddrüse. Eine Verbindung zwischen Drüsengewicht und dem SestaMIBI Uptake wurde verneint.

Die gute Darstellbarkeit autonomer, überfunktionierender Nebenschilddrüsen wurde gegenüber schlechten Resultaten bei der Darstellung hyperplastischer Nebenschilddrüsen durch die Szintigraphie in verschiedenen Studien gezeigt [34,51,58]. Für die MRT galt dies gleichermaßen [34].

Auf die besseren Ergebnisse bei der Untersuchung von Patienten mit einer Eindrüsenerkrankung wiesen Pattou et.al. bereits hin [44]. Sie beschäftigten sich in einer retrospektiven Datenerhebung mit der Korrelation zwischen SestaMIBI Szintigraphie und anatomischen Befunden bei 261 Patienten mit einem pHPT. Die Autoren erkannten, daß bei solitären Adenomen eine gute Treffsicherheit gegeben war,

während diese bei einer Erkrankung von mehr als einer Nebenschilddrüse abnahm. Im Rahmen der hier vorliegenden Promotionsarbeit konnten die deutlich besseren Ergebnisse im Falle einer einzelnen erkrankten Nebenschilddrüse nachvollzogen werden und zwar unabhängig davon, ob ein pHPT oder sHPT bestand.

Auf die Treffsicherheit der MRT und der SestaMIBI Szintigraphie bei im Thymus oder Mediastinum gelegenen Nebenschilddrüsen gingen die o.g. Autoren nicht ein [44,51,58].

Lopez –Hanninen et. al und Ishibashi et. al. stellten allerdings fest, dass sowohl die Technetium 99m SestaMIBI Szintigraphie als auch die MRT über eine hohe Sensitivität bei der Darstellung ektooper mediastinaler, intrathymaler und submandibulärer Drüsen verfügte [25,34].

Sowohl Ishibashi et. al. als auch Lopez-Hanninen et. al. zeigten einen leichten Vorteil der SestaMIBI Szintigraphie, so daß sie als beste Eingangsuntersuchung bei vermuteten ektooper Nebenschilddrüsen bezeichnet wurde. Die MRT wurde für die Abklärung unklarer Befunde empfohlen.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Promotionsarbeit. Die Szintigraphie konnte alle sechs in Thymus oder Mediastinum gelegenen Nebenschilddrüsen zeigen, während der MRT dies noch in vier Fällen gelang.

Bei einer Sensitivität und einer positiven Prädiktion von 100% eignet sich die Szintigraphie als Eingangsuntersuchung. Eine Operation sollte auf der Seite begonnen werden, die durch die Szintigraphie angezeigt wird. Bei Fehlen einer eindeutigen Seitenangabe durch die Szintigraphie sollte das Vorliegen mehrerer erkrankter Nebenschilddrüsen angenommen werden.

8 Zusammenfassung

Die vorliegende Promotionsarbeit untersuchte unterschiedliche Methoden der Lokalisationsdiagnostik sowie die Einsatzmöglichkeiten der intraoperativen Parathormonschnellmessung bei Reoperationen aufgrund eines Hyperparathyreoidismus.

Eingeschlossen wurden 20 konsekutiv operierte Patienten der Klinik für Viszeral-Thorax- und Gefäßchirurgie der Philipps Universität Marburg. Bei 11 Patienten war bisher eine Halsexploration erfolgt, neun Patienten waren wenigstens zwei Mal voroperiert. Je 10 primäre und sekundäre Erkrankungen lagen vor. Präoperativ wurde bei allen Patienten ein standardisierter Ablauf an Lokalisationsuntersuchungen einschließlich MRT, Technetium 99m SestaMIBI Szintigraphie, Sonographie des Halses und selektiver Venenblutentnahme der tiefen Halsvenen über eine Punktion der V. Femoralis durchgeführt.

Die primären Fragestellungen dieser prospektiv angelegten Beobachtungsstudie waren:

- 1) Kann der intraoperative Parathormonschnelltest als Erfolgskontrolle der Operation, im Sinne eines biochemischen Schnellschnittes, eingesetzt werden und wie groß ist dessen Aussagekraft für die postoperative Normokalzämie?
- 2) Kann die intraoperative selektive Venenblutentnahme unter Verwendung eines PTH Schnelltests die präoperative selektive Venenblutentnahme ersetzen?
- 3) Wie Aussagekräftig ist die MRT Untersuchung verglichen mit der SestaMIBI Szintigraphie in einer Bevölkerung mit endemischen Schilddrüsenerkrankungen?

18 von 20 Patienten konnten mindestens 6 Monate postoperativ nachuntersucht werden. 13 Patienten waren normokalzäm, bei 5 Patienten lag eine Hyperkalzämie vor.

Bei 15 aller 18 nachuntersuchten Patienten wurde der Zustand postoperativer Normo-

oder Hyperkalzämie durch die intraoperative Parathormonmessung zutreffend vorhergesagt. Bei vier Patienten war die intraoperative Parathormonschnellmessung relevant für den Verlauf der Operation. In diesen vier Fällen wurde die Operation nach Exzision einer erkrankten Nebenschilddrüse aufgrund des intraoperativen iPTH Schnelltestes fortgesetzt und es wurden weitere erkrankte Nebenschilddrüsen gefunden. Die intraoperative Parathormonschnellmessung erwies sich daher als geeignetes Instrument zur Prognose einer postoperativen Normo- oder Hyperkalzämie und als geeignetes Hilfsmittel für die intraoperative Entscheidung eine Halsexploration fortzusetzen oder zu beenden.

Die Technetium 99m SestaMIBI Szintigraphie wies eine Spezifität und eine positive Prädiktion von 100% auf. Da sie zusätzlich als einzige Untersuchungsmethode in der Lage war alle im Thymus oder Mediastinum gelegenen erkrankten Nebenschilddrüsen darzustellen stellte sie, mit einer Treffsicherheit von 79 %, die rationalste Eingangsuntersuchung vor einem Reeingriff aufgrund eines Hyperparathyreoidismus dar.

In der Reihenfolge ihrer Treffsicherheit waren MRT (70 %) und Sonographie (69 %) Lokalisationsmethoden der zweiten Reihe. Sie eigneten sich lediglich zur Abklärung unklarer Befunde. Bei erkrankten Nebenschilddrüsen im Thymus oder Mediastinum, war die MRT der Sonographie überlegen, da durch sie noch vier von sechs erkrankte Nebenschilddrüsen intrathymal oder mediastinal dargestellt wurden. Durch die Sonographie gelang dies in keinem Fall.

Gemessen an der Invasivität der Maßnahme und den erzielten Ergebnissen war die präoperative selektive Venenblutentnahme die am wenigsten geeignete Methode der Lokalisationsdiagnostik. Die intraoperative selektive Venenblutentnahme aus der V. jugularis interna bds. war der präoperativen deutlich überlegen (Treffsicherheit 89,6 % vs 65,4 %).

Zusammenfassend ergeben sich auf der Basis der Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit folgende Empfehlungen:

1. Präoperativ sollte eine Technetium 99m SestaMIBI Szintigraphie angefertigt werden. Die Halsexploration sollte auf der Seite begonnen werden, wo durch die Szintigraphie erkranktes Nebenschilddrüsengewebe angezeigt wurde. Bei Fehlen eines eindeutig positiven Szintigraphiebefundes kann ergänzend eine MRT oder Sonographie erfolgen. Man muss in diesen Fällen allerdings von einem Vorliegen mehrerer erkrankter Nebenschilddrüsen ausgehen.
2. Sofern verfügbar, sollte intraoperativ eine selektive Venenblutentnahme mit Parathormonschnellmessung erfolgen. Weist eine Halsseite Parathormonwerte auf, die die der Gegenseite um 20 % übertreffen, sollte die Halsexploration auf dieser Seite begonnen werden. Fehlt ein eindeutiger Seitengradient, sollte eine intrathymale oder mediastinale Drüsenlage angenommen werden.
3. Nach der Exzision einer erkrankten Nebenschilddrüse sollte eine Parathormonschnellmessung erfolgen. Bei einem Absinken des intakten Parathormones entsprechend des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Algorithmus, kann die Halsexploration beendet werden. Fehlt ein adäquater Rückgang des Parathormones sollte die Halsexploration fortgesetzt werden.
4. Eine präoperative selektive Venenblutentnahme ist innerhalb dieser Vorgehensweise nicht hilfreich.

9 Englische Zusammenfassung

Patients with Hyperparathyroidism awaiting secondary procedure after failed initial operations are facing increased morbidity. Preoperative localisation of missing adenomas can reduce the extend and thus morbidity of the operation. The potential of intraoperative parathyroid hormone assaying to complete localisation workup and the prognostic value for postoperative normocalcaemia has not yet been examined and was the aim of this prospective observational clinical trial.

Patients and Methods

A consecutive series of 20 patients with reoperations for persistent or recurrent Hyperparathyroidism (primary and secondary) was studied. All patients underwent preoperative MRI, a Technetium 99m SestaMIBI scan, cervical Ultrasound and selective venous catheterisation for PTH sampling. Intraoperative approach included PTH sampling from the internal jugular veins and determination of post excisional systemic PTH levels using Quick-IntraOperative™ Intact PTH Assay by Nichols Institute Diagnostics. Follow up of patients took place at least six months after surgery.

Results

18 out of 20 patients were followed up six months after surgery. 13 were cured, five patients were still hypercalcemic. In 15 of the 18 Patients (83.3 %) postoperative normo- or hypercalcaemia was predicted by obtaining postexcisional PTH levels. The accuracy of this test was 80.8 %.

Accuracy of Technetium 99m SestaMIBI scans was 79 %. There were no false positive test results. Only SestaMIBI scans were able to detect all ectopic mediastinal glands in this survey. Four times SestaMIBI scans did not indicate an enlarged parathyroid gland. In all four cases bilateral disease was found during the operation.

MRI, with an accuracy of 70 %, and Ultrasound of the neck, with an accuracy of 69 %, were of less diagnostic value in this survey. MRI was able to detect four out of six ectopic mediastinal parathyroid glands and could thus be relied upon to verify inconclusive previous test results. Intraoperative venous sampling from the internal jugular veins was found to be more helpful than preoperative selective venous catheterization with an accuracy of 89,6 % vs. 65,4 %.

Conclusion

- 1 Neck exploration should begin at the site of an enlarged parathyroid gland shown by the SestaMIBI scan. If the Technetium 99m SestaMIBI scan does not reveal an enlarged parathyroid gland it is safe to assume bilateral disease.
- 2 If available intraoperative PTH sampling from the internal jugular veins should be obtained. Surgery should start on the side where this test indicates an enlarged parathyroid gland.
- 3 Post excisional systemic PTH levels should be obtained during surgery. If systemic PTH levels show a 50 % decline five Minutes or a 60 % decline 15 minutes after excision of an enlarged parathyroid gland cure of the patient can be assumed and the operation can be ended. If post excisional PTH levels fall within the range of physiologic PTH values, i.e. beneath 65 pg/l, cure can also be assumed and surgery can be ended. If no such a decline of PTH levels can be found one should assume another enlarged parathyroid and neck exploration should continue.

10 Literaturverzeichnis

1. Åkerström G., Malmaeus J., Bergström R.: Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95:14-21
2. Auguste L., Attie J., Schnaap D.: Initial failure of surgical exploration in Patients with primary Hyperparathyroidism. *Am. J. Surg.* 1990; 160: 333-336
3. Boggs JE., Irvin GL., et al: Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery* 1996, 120: 954-8
4. Boggs L., Irvin G., Carneiro D., Molinari A.: The evolution of parathyroidectomy failures. *Surgery* 1999; 126: 998-1003
5. Brennan MF., Norton JA.: Reoperation for persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1985; 201: 40-4
6. Carty S., Norton J.: Management of Patients with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 1991; 15: 716-723
7. Casanova D., Safarti E., De Francisco., Amado A., Arias M., Dubost C.: Secondary hyperparathyroidism: Diagnosis of site of recurrence. *World J. Surg.* 1991; 15: 546-550
8. Chaffanjon PC, Voirin D, Vasdev A, Chabrae O, Kenyon NM, Brichon PY: Selective venous sampling in recurrent and persistent hyperparathyroidism: indication, technique and results. *World Journal of Surgery* 2004; 28(10): 958-61
9. Chan AK., Duh QY., Katz MH., Siperstein AE., Clark OH.: Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Ann. Surg.* 1995; 222 402-414
10. Christenson T. et. al.: Prevalence of Hypercalcaemia in a Healthscreening in Stockholm. *Acta Med Scand* 1976; 200:131
11. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus development conference statement. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 593-597
12. Doherty GM., Weber B., Norton JA.: Cost of unsuccessful Surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1994, 116: 954
13. Dt. Ges. f. Chirurgie, Beilage zu den Mitteilungen der Dt. Ges. f. Chirurgie, 28

- Jg., Nr 4, Stuttgart Oktober 1999: Grundlagen der Chirurgie G 86: Therapie des Hyperparathyreoidismus
14. Edis AJ., Purnell DC., van Heerden JA.: The undescended „parathymus“ An occasional cause of failed neck exploration for hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 1979;190:64-68
 15. Estella E, Leong MS, Benett I, Hartley L, Wetzig N, Archibald CA, Harper JS, Cuneo RC: Parathyroid hormone venous sampling prior to reoperation for primary hyperparathyroidism. *A NZ J Surgery* 2003; 73(10): 800-5
 16. Funke M., Kim M., Hasse Ch., Bartsch D., Rothmund M.: Ergebnisse eines standardisierten Therapiekonzeptes bei primärem Hyperparathyreoidismus. *Dtsch. med. Wschr.* 1997; 122 : 1475-1481
 17. Garner SC., Leight GS., et al: Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999; 126: 1132-8
 18. Gordon L., Snyder WH., Wians F., Nwariaku f., Kim L.: The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: An evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. *Surgery* 1999; 126: 1030-5
 19. Gotthard M, Lohmann B, Behr TM: Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium 99^m MIBI: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis in literature. *World Journal of Surgery* 2004; 28 (1) : 100-7
 20. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH Higgins CB: Comparison between MR imaging and 99m TC MIBI szintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 2001; 218(3):783-90
 21. Grant CS., van Heerden JA., Charboneau JW., James EM., Reading CC.: Clinical management of persistent and / or recurrent primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1986; 10: 555-65
 22. Heath H., Hodgson S., Kennedy M.: Primary Hyperparathyroidism: Incidence, morbidity., and potential economic impact in a community. *N. Eng. J. Med.* 1980; 302: 189-193
 23. Hedbäck G., Oden A.: Increased risk of death from primary hyperprathyroidism-an update. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28(4) 271-276
 24. Irvin GL., Dembrow VD., et al: Clinical usefulness of an intraoperative „quick parathyroid hormone“ assay. *Surgery* 1993; 114: 1019-23

25. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N: Comparison of technetium – 99m – MIBI, technetium – 99m tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med* 1998; 39(2):320-4
26. Järhult J., Nordenström J., Perbeck L.: Reoperation for suspected primary hyperparathyroidism. *Br. J. Surg.* 1993;80: 453-456
27. Joborn C., Hetta J., Johansson H., Rastad J., Ågren H., Åkerström G., Ljunghall G.: Psychiatric Morbidity in primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 1988; 12: 476-481
28. Joborn C., Hetta J., Lind L., Rastad J., Åkerström G., Ljunghall S.: Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcaemia. *Surgery* 1989; 105: 72-78
29. Jones JJ, Brunaud L, Dowd CF, Duh QY, Morita E, Clark OH: Accuracy of selective venous sampling for intact PTH in difficult patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132(6):950-1
30. Levin KE., Clark OH.: The reasons for failure in parathyroid operations. *Arch. Surg.* 1989; 124:911-915
31. Libutti SK., Alexander HR., et al: Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism. *Surgery* 1999; 126: 1145-51
32. Löffler G.: „Hormone die den Calcium-und Phosphatstoffwechsel regulieren“ in Greiling, Gressner : *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie.* 3. Auflage Schattauer Verlag
33. Löffler G.: Hormone des Wasser und Elektrolythaushaltes“ in Löffler, Petrides : *Physiologische Chemie.* 4. Auflage Springer Verlag
34. Lopez-Hanninen E, Vogl TJ, Steinmüller T, Ricke J, Felix R: Preoperative contrast enhanced MRI of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Invest. Radiol.* 2000; 35(7): 426-30
35. Malmaeus J., Granberg PO, Halvorsen J, et. al.: Parathyroid Surgery in Scandinavia. *Acta chir Scand* 1988; 154; 409-413
36. Marx SJ., Stock LJ., Attie MF., Downs RW.: Familial hypocalcaemic hypercalcaemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med* 1980; 92: 351

37. Monchik J.M, Bendinelli C, Passero M.A, Roggin K.: Subcutaneous forearm transplantation of autologous parathyroid tissue in patients with renal parathyroidism. *Surgery* 1999; 126:1153-1157
38. Müller-Plathe O., Spichiger-Keller U.E., Lammers M.: „Wasser und Elektrolytstoffwechsel“ in Greiling, Gressner : *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie* 3. Auflage, Schattauer Verlag
39. Oberleithner H.: „Regulation der Körperflüssigkeiten“ in Klinker R., Silbernagl S.: *Lehrbuch der Physiologie*. 2. Auflage Thieme Verlag
40. Palmer M., Adami H., Bergström R., Åkerström G., Ljunghall S.: Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* 1987; 102 1-7
41. Palmer M., Adami H., Bergström R., Jakobsson., Åkerström G., Ljunghall S.: Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. *Lancet* 1987; 1: 59-62
42. Pasiaka J., Parsons L.: Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J. Surg* 1998; 22: 513-519
43. Pattou F, Oudar C, Huglo D, Racadot A, Carnaille B Proye C: Localization of abnormal parathyroid glands with jugular sampling for parathyroid hormone and subtraction scanning with sestamibi or tetrofosmine. *Aust N Z J Surg* 1998; 68 (02): 108-111
44. Pattou F, Torres G, Mondragon-Sanchez A, Huglo D, N'Guyen H, Carnaille B, Proye C: Correlation of parathyroid scanning and anatomy in 261 Patients with sporadic primary Hyperparathyroidism. *Surgery* 1999; 126(6): 1132-31
45. Purnell DC., Scholz DA „Smith LH.: Treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1974; 56: 800-9
46. Purnell DC., Smith LH., Scholz DA.: Primary hyperparathyroidism: A prospective clinical Study. *Am J. Med* 1971; 50: 670-8
47. Ronnie-Sivula H., Sivula A.: Long term effect of surgical treatment on the symptoms of primary hyperparathyroidism *Ann clin res.* 1985; ???:142-147
48. Rothmund M, Wagner PK.: Reoperations for persistent and recurrent primary Hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* 1988, 207: 310-314
49. Rothmund M., Wagner M., Pluntke.: Reoperationen bei persistierendem oder rezidivierendem Hyperparathyreoidismus. *Chirurg* 1999; 70 113-1122
50. Rothmund M., Wagner M., Zielke A.: Lehren aus Re-Operationen bei 55

- Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Dtsch. Med. Wschr. 1990; 115:1579-1585
51. Ruf J, Lopez Hanninen E, Steinmüller T, Bertram H, Gutberlet M, Lemke AJ, Felix R Amthauer H: Preoperative localisation of parathyroid glands. Use of MRI, Scintigraphy and image fusion. Nuklearmedizin 2004; 43 (3) :85-90
 52. Russell C., Edis A.: Surgery for primary hyperprathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. Br J Surg. 1982; 69: 244-247
 53. Ryan J., Lee F.: Effectiveness and safety of 100 consecutive parathyropidectomies. Am J Surg. 1997; 173: 441-444
 54. Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A, Kilav R, Naveh-Many T. : Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. Kidney International, 1999, 56 Suppl. 73: S2- S7
 55. Silverberg S., Shane E., Jacobs T., Siris E., Bilezikian J.: A 10-year prospective study of primary hyperprathyroidism with or without parathyroid surgery. N Eng J Med. 1999; 341: 1249-1255
 56. Slatopolski E, Brown A, Dusso A. :Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Kidney International, 1999, 56 Suppl. 73: S14 – S19
 57. Szabo E., Lundgren E., Juhlin C., Ljunghall S., Åkerström G., Rastad J.: Double Parathyroid Adenoma, a clinically nondistinct entity of primary Hyperparathyroidism. World J. Surg. 1998; 22: 708-713
 58. Torregrosa JV, Fernandez-Cruz L, Canalejo A, Vidal S, Astudillo E, Amaden Y, Pons F, Rodriguez M: 99^m Tc Sestamibi Scintigraphy and cell cycle in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. World Journal of Surgery 2000; 24 (11) 1386-90
 59. Vestergaard P., Mollerup Cl., FrøkjærVG., Christiansen P., Blichert-Toft M., Mosekilde L.: Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperprathyroidism. BMJ 2000; 321: 598-602
 60. Wagner PK., Seesko HG., Zielke A., Rothmund M.: Primärer HPT: Ein Krankheitsbild hat sich gewandelt. Dtsch. med. Wschr. 1990; 115: 1419-1425
 61. Wang C.A.: The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. Ann Surg 1976; 183: 271-275

62. Wang CA.: Parathyroid re-exploration. A clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg* 1977; 186: 140-5

11 Anhang

11.1 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. A. Bergenfelz für die Überlassung des Themas und die Einarbeitung in die chirurgischen Grundlagen. Außerdem danke ich den Professoren Nies und Zielke für die weitere Betreuung der Arbeit.

Ich bedanke mich bei Frau Anja Schlosser. Sie stand mir als medizinisch technische Assistentin im Labor der Chirurgischen Klinik der Universität Marburg stets mit Rat und Tat zur Seite, arbeitete mich in die labortechnischen Grundlagen ein und half mir mit Kompetenz und Gelassenheit über viele Hindernisse hinweg.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Fabienne und meinen Eltern für die Unterstützung im Verlauf meines gesamten Studiums und meines bisherigen beruflichen Werdeganges. Ohne ihre Hilfe wäre das bisher erreichte nicht möglich gewesen.

11.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine Akademischen Lehrer an der Philipps Universität zu Marburg waren die Damen und Herren Dozenten und Professoren:

Alfke, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Bergenfelz, Bertalanffy, Beyer, Christiansen, Daut, Dölp, Engenhardt-Cabilic, Ernst, Feusch, Fischer, Fruhstorfer, Geks, Gerdes, Geuß, Goerke, Görg, Gotzen, Gressner, Grimm, Griss, Groß, Grzeschik, Habermehl, Happle, Hellwig, Herzum, Hilgermann, Höffken, Joseph, Kern, Klenk, Klose, Köhler, Koolmann, Kretschmer, Kuhlmann, Lang, Lennartz, Leppek, Lorenz, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Nies, Prinz, Remschmidt, Richter, Röhm, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schnabel, Schüffel, Seifart, Seitz, Slenczka, Steiniger, Thomas, Umstadt, v. Wichert, Vohland , Wagner, Walthers, Werner, Westermann, Wilke, Wirth, Zelder, Zielke

11.3 Patientenerfassungsbogen

| |
|--|
| Erfassungsbogen HPT-Rezidivstudie |
|--|

Name:

Geschlecht:

Geburtsdatum:

Anamnese

primärer HPT

sekundärer HPT

Persistierender HPT

Rezidiv HPT

(Hyperkalzämie
einer
innerhalb von 6 Monaten)

(Hyperkalzämie 6 Monate nach
Halsexploration)

Frühere Halsexplorationen wegen HPT

Wann? _____

Wieviele normale Nebenschilddrüsen sind
dargestellt? _____

Wieviele normale Nebenschilddrüsen sind
exzidiert? _____

Wieviele normale Nebenschilddrüsen sind
biopsiert? _____

Wieviele pathologische Nebenschilddrüsen sind
exzidiert? _____

Transplantation von Nebenschilddrüsengewebe? Ja Nein

Falls ja,
patholog. Gewebe ? ja. nein.

normales Gewebe? ja. nein.

Im Sternocleidomastoideus? re. li.

Im Unterarm? re. li.

Schilddrüsenoperation Ja Nein

Falls ja,
Exzision re. li.

subtotale Resektion re. li.

Hemithyreoidektomie re. li.

Hat man an dem Schilddrüsenpräparat Nebenschilddrüsengewebe gefunden?

Ja Nein

Falls ja,
pathologisch? Ja Nein

normal? Ja Nein

Thymektomie? Ja Nein

Wenn ja, re. li.

Sternotomie? Ja Nein

Ist lt. OP-Bericht der N. recurrens dargestellt? Ja Nein

Falls ja, re. li.

Besteht nach Voroperationen bereits eine Recurrensparese

Falls ja re. li.

Ist lt. OP-Bericht die A. thyreoidea inferior dargestellt? Ja Nein

Falls ja, re. li.

Grund für Re-Operation? _____

Hyperkalzämie? Ja Nein

Beschwerden? Ja Nein

Falls ja, welche?

Knochenschmerzen Ja Nein

Nierensteine Ja Nein

Hyperkalzämische Krise Ja Nein

Puritus Ja Nein

Neuromuskuläre Symptomatik Ja Nein

Depression Ja Nein

Abdominelle Symptomatik Ja Nein

Kardiovaskuläre Erkrankungen Ja Nein

Präoperative Diagnostik

Kalzium: _____

ionisiertes Kalzium: _____

PTH: _____

Kreatinin: _____

Urin-Kalzium: _____

Ultraschalluntersuchung:

Vergrößerte Nebenschilddrüse dargestellt? Ja Nein

Falls ja : re. oben re. unten li. oben li. unten

Andere

Lokalisationen: _____

Punktion Ja Nein

Falls ja, PTH-Wert: _____

Wenn nein, warum? _____

Schilddrüsenbefund:

Knotenstruma Ja Nein

MIBI-Szintigraphie

Vergrößerte Nebenschilddrüse gefunden? Ja Nein

Falls ja, re. oben re. unten li. oben li. unten Mediastinum

Andere

Lokalisationen: _____

MRT-Untersuchung

Vergrößerte Nebenschilddrüse gefunden?

Falls ja re. oben re. unten li. oben li. unten Mediastinum

Andere

Lokalisationen: _____

Venöses Sampling (in pg/ml)

V. cava superior: _____ V. subclavia re.: _____ V. subclavia

li.: _____

V. jug. Int. re.o.: _____ V. jug. Int.

li.o.: _____

V. jug. Int. re.u.: _____ V. jug. Int.
 li.u.: _____
 Tr. Brachiocephalicus re.: _____ Tr.
 Brachioceph.li.: _____
 Andere:

Pooling-Test pathologisch normal

PTH-Konz.: 0': _____ 2': _____ 4': _____ 6': _____ 8': _____
 10': _____
 12': _____

Operation

OP-Zeit _____ Min.

Zeit für Anästhesie _____ Min.

PTH-Konzentrationen in der Jugularis interna (in pg/ml)

re. oben : _____ li. oben : _____
 re. unten : _____ li. unten : _____

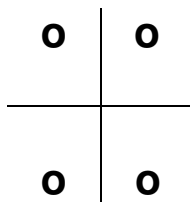
Casanova-Test (bei sek HPT mit Autotransplantat):

PTH Konz. zum Zeitpunkt 0': _____ 2': _____ 5': _____

Genaue Beschreibung, wo die Epithelkörperchen gefunden worden sind und in welcher Reihenfolge sie entfernt wurden:

Arm

Hals



Parathormon Abfall:

| | | | | | |
|-----|---------|----------|-----|---------|----------|
| 0 : | 5 min : | 15 min : | 0 : | 5 min : | 15 Min : |
| 0 : | 5 min : | 15 min : | 0 : | 5 Min : | 15 Min : |

Gewicht der entfernten Nebenschilddrüsen (in g)

| | |
|--|--|
| | |
| | |

Schnellschnittuntersuchung

normales Nebenschilddrüsengewebe

Ja

Nein

patholog. Nebenschilddrüsengewebe

Ja

Nein

Sonst _____

Rocaltrol Ja Nein
Dosierung_____

Calcium Frubiase Ja Nein
Dosierung_____

Calcium-Werte (6 Monate) _____

Recurrrens Parese (6 Monate) Ja Nein

11.4 Patientenfragebogen Follow Up

1.) Welche der folgenden Beschwerden hatten Sie vor der Operation und welche haben Sie heute noch ?

| | vor der Operation | heute |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Knochenschmerzen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nierensteine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Häufiger Juckreiz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Müdigkeit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Depressionen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Magengeschwüre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Übelkeit/Erbrechen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Blähungen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Muskelschwäche | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Herz-/ Kreislauf- Erkrankungen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Die folgenden beiden Fragen sind möglicherweise nur mit der Hilfe ihres Haus- oder Dialysearztes zu beantworten. Sind ihnen die entsprechenden Werte nicht erinnerlich, würden wir Sie bitten, diese von ihrem Haus – oder Dialysarzt bestimmen zu lassen. Bitte geben Sie uns möglichst Werte an, die mindestens 6 Monate nach ihrer Operation bestimmt worden sind. Zusätzlich stellen diese Werte auch für Sie persönlich eine sinnvolle Kontrolle ihres Gesundheitszustandes hinsichtlich der Diagnose Hyperparathyreoidismus dar.

2.) Wie hoch war der letzte ihnen bekannte Kalzium – Wert im Blut und wann wurde dieser abgenommen ?

.

3.) Wie hoch war der letzte ihnen bekannte Parathormon – Wert im Blut und wann wurde dieser bestimmt

4.) Bestand bei ihnen nach der Operation eine Lähmung des Stimmbandnerven?

Ja

Nein

5.) Besteht diese Lähmung heute noch ?

Ja

Nein

6.) Fühlen Sie sich seit der Operation besser als vorher ?

Ja, wesentlich

Ja, etwas

Keine Änderung

Eher nicht

11.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel“ Bedeutung der intraoperativen Parathormonbestimmung für Reoperationen wegen Hyperparathyreoidismus „, in der Klinik für Visceral- Thorax- und Gefäßchirurgie der Philipps Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Rothmund, mit Unterstützung durch PD Dr. med C. Nies und PD Dr. med. A Zielke sowie PD Dr. med. A Bergenfelz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem inländischen oder ausländischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation eingereicht.