

Aus der *KLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN*
im *MEDIZINISCHEN ZENTRUM FÜR RADIOLOGIE*
(Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. Klaus J. Klose)

des Fachbereichs Medizin der *PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG*
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Retrospektive Analyse der Ergebnisse präoperativer
Lokalisationsdiagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen
mittels planarer ^{99m}Techne-^{99m}Tium-Sestamibi-Szintigraphie,
SPECT und Sonographie beim primären
Hyperparathyreoidismus in Abhängigkeit von
Schilddrüsengröße und Schilddrüsenknoten

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von
Verena Franziska Sieber
aus Reutlingen
Marburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am 19.06.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. M. Gotthardt

Korreferent: Prof. Dr. P. Kann

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Nebenschilddrüsen	1
1.2	Erkrankungen der Nebenschilddrüsen.....	4
1.3	Diagnostik des pHPT	7
1.4	Therapie des pHPT.....	8
1.5	Überblick über Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen	11
1.5.1	Nebenschilddrüsenszintigraphie	12
1.5.2	Hochauflösender Ultraschall.....	14
1.5.3	Computer- und Magnetresonanztomographie	16
1.5.4	PET.....	16
1.5.5	Selektive Venenblutentnahme und Arteriographie.....	17
1.6	Fragestellung.....	18
2	Patienten und Methoden	19
2.1	Patienten.....	19
2.2	Methodik	21
2.2.1	Labordiagnostik	21
2.2.2	Durchführung und Beurteilung der ^{99m} Tc-Sestamibi-Zwei-Phasen- Szintigraphie	21
2.2.3	Durchführung und Beurteilung der Sonographie.....	22
2.2.4	Operatives Vorgehen.....	23
3	Ergebnisse	25
3.1	Allgemeines	25
3.2	Ergebnisse der Szintigraphie	33
3.3	Ergebnisse der Sonographie.....	46
3.4	Ergebnisse der Szintigraphie und Sonographie in der Zusammenschau	57
4	Diskussion	66
5	Zusammenfassung.....	77

6	Abkürzungen	81
7	Abbildungsverzeichnis.....	82
8	Tabellenverzeichnis.....	83
9	Literaturverzeichnis	85
10	Anhang	92
11	Verzeichnis meiner akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg	95
12	Danksagung	96

1 Einleitung

1.1 Nebenschilddrüsen

Nebenschilddrüsen werden synonym auch Epithelkörperchen genannt. Auf Lateinisch werden sie als Parathyroideae bezeichnet (para= neben; thyroidea= Schilddrüse).

In der Regel besitzt jeder Mensch vier Nebenschilddrüsen, die sich dorsal der Schilddrüse befinden. Sie sind normalerweise circa 6 x 4 x 2 mm groß und jede Nebenschilddrüse hat ein Gewicht von 30 bis 50 mg (Mariani et al., 2003). Eine Autopsiestudie zeigte, dass 84 % aller Menschen 4 Nebenschilddrüsen besitzen, bei 3 % fanden sich 3 und bei 13 % fanden sich mehr als 4 Nebenschilddrüsen. Maximal wurden 8 Nebenschilddrüsen gefunden (Wang, 1976; Akerstrom et al., 1984).

Die Nebenschilddrüsen sind normalerweise paarig angelegt. Man findet 2 obere und 2 untere Nebenschilddrüsen. Die beiden oberen Nebenschilddrüsen befinden sich am häufigsten auf Höhe des Ringknorpels des Kehlkopfes bzw. in Assoziation zu den oberen zwei Schilddrüsendritteln. Die oberen Nebenschilddrüsen können auch zwischen dem äußeren und inneren Blatt der Schilddrüsenkapsel liegen. Meist liegen die oberen Nebenschilddrüsen kraniodorsal der Kreuzungsstelle von Arteria thyroidea inferior und dem Nervus laryngeus recurrens. Die beiden unteren Nebenschilddrüsen befinden sich meist in Höhe des unteren Schilddrüsenpols kaudoventral der eben erwähnten Kreuzungsstelle.

Befinden sich die Nebenschilddrüsen nicht in oben beschriebenen Lagen wird ihre Lage als ektop bezeichnet. Mehr als 90 % der oberen Nebenschilddrüsen finden sich in orthotoper Lage. In abnehmender Häufigkeit befinden sich die oberen Nebenschilddrüsen oberhalb der Schilddrüse, retropharyngeal, retrooesophageal oder intrathyreoidal (Johnson et al., 2007).

Die unteren Nebenschilddrüsen zeigen eine größere Lagevariabilität. Diesbezüglich ist die ontogenetische Entwicklung der Nebenschilddrüsen von Bedeutung.

Die beiden oberen Nebenschilddrüsen entstammen der 4. Kiementasche, die beiden unteren der 3. Kiementasche. Das bedeutet, dass die unteren Nebenschilddrüsen ursprünglich oberhalb der letztlich oberen angelegt sind. Sie wandern in der Fetalzeit mit dem Thymus herab und kommen normalerweise auf

Höhe des unteren Schilddrüsenpols zu liegen (Coakley et al., 1989). Vermutlich aufgrund des komplexeren und längeren Wanderungsprozesses während der Fetalentwicklung finden sich intraoperativ circa 50 % der unteren Nebenschilddrüsen in einem 20 cm Radius um den unteren Schilddrüsenpol (Mariani et al., 2003). In abnehmender Häufigkeit finden sich die unteren Nebenschilddrüsen zwischen Schilddrüse und Thymus, in der Thymuszunge, im Thymus selbst, im Mediastinum oder intrathyreoidal. Neben vielen weiteren Lagevarianten besteht z.B. die Möglichkeit, dass die unteren Nebenschilddrüsen durch eine ausgeprägte Struma nach lateral kaudal verdrängt werden können, im Extremfall bis ins Mediastinum (Price, 1993). Auch eine Lage in der Gefäßscheide der Arteria carotis ist möglich (O'Doherty and Kettle, 2003). Meist findet man die ektopen unteren Nebenschilddrüsen in Kombination mit wenig verstreutem Thymusgewebe.

Wenn Nebenschilddrüsen erkranken und zu Nebenschilddrüsenadenomen oder hyperplastischen Nebenschilddrüsen werden, kann sich ihre Lage verändern. Befinden sich die Nebenschilddrüsen jedoch innerhalb der Schilddrüsenkapsel, ändert sich ihre Lage nicht. Extrakapsulär gelegene Nebenschilddrüsen wandern entlang des geringsten Widerstandes oftmals bis ins Mediastinum (Wang, 1976).

Es gibt also zwei Typen von ektop gelegenen Nebenschilddrüsenadenomen: der eine Typ resultiert aus anormaler Organogenese und betrifft hauptsächlich die unteren Nebenschilddrüsen, der andere Typ resultiert aus primär orthotop liegenden Nebenschilddrüsen, die erkranken, sich vergrößern und sekundär ihre Lage ändern.

Insgesamt findet man 80 bis 85 % der Nebenschilddrüsenadenome in orthotoper Lage und 15 bis 20 % in ektopen Lagen (Mariani et al., 2003).

Makroskopisch heben sich die Nebenschilddrüsen durch ihre bräunliche Färbung von der rotblauen Schilddrüse ab. Je älter ein Mensch wird, umso mehr Fettzellen befinden sich in den Nebenschilddrüsen und um so mehr geht die rotbraune Färbung in einen gelb-braunen Farbton über.

Histologisch bestehen Nebenschilddrüsen hauptsächlich aus 2 Zelltypen. Aus Hauptzellen und oxyphilen Zellen. Daneben sind noch Fettzellen anzutreffen. Bei den Hauptzellen unterscheidet man dunkle Hauptzellen, welche stoffwechselaktiv und damit sehr organellenreich sind, von hellen, wasserklaren Zellen, welche weniger aktiv sind. Die dunklen Hauptzellen sezernieren hauptsächlich das

Parathormon (Pino Rivero et al., 2006). Oxyphile Zellen sind sehr mitochondrienreich. Ihre Funktion ist bislang unklar.

Parathormon wird synonym auch Parathyrin genannt und ist ein Peptidhormon. Es ist zusammen mit seinem Gegenspieler Calcitonin, welches in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird, für die Regulation des Blutkalziumspiegels zuständig.

Physiologischerweise liegt der Parathormonspiegel zwischen 12-72 pg/ml wobei minimale Pulsationen und eine Tagesrhythmik mit etwas höheren Spiegeln am Abend beobachtet werden.

Die Nebenschilddrüsen sezernieren neben dem sogenannten intakten Parathormon zu einem kleinen Teil auch Parathormonfragmente, welche jedoch biologisch inaktiv sind (Mariani et al., 2003).

Neben Parathormon und Calcitonin spielt auch das Vitamin-D-Hormon, Calcitriol, eine wichtige Rolle im Kalziumhaushalt des Körpers.

95 % des Gesamtkalziums im Körper befinden sich in Form von Kalziumphosphat und Hydroxylapatit im Knochen. Diese „Speicher“ helfen durch ständige Auf- und Abbauprozesse den Anteil des ionisierten Kalziums im Blut in einem engen physiologischen Bereich zwischen 1,1 und 1,3 mmol/l zu halten.

Kalzium liegt im Blut zu etwa 50 % in ionisierter Form vor, welches die eigentlich physiologisch wirksame Form ist. Die anderen 50 % sind an Proteine, v. a. Albumin, gebunden (Delorme and Hoffner, 2003). Das Gesamt-Kalzium liegt zwischen 2,2 und 2,6 mmol/l.

Parathormon erhöht durch verschiedene Mechanismen den Blutkalziumspiegel. Calcitonin, sein Gegenspieler, senkt den Blutkalziumspiegel, hat jedoch eine wesentlich geringere Bedeutung in der Regulation der Kalziumhomöostase.

Fällt der Spiegel des ionisierten Kalziums im Blut unter 1,25 mmol/l wird die Parathormonsekretion stimuliert. Ebenso hat eine hohe Phosphatkonzentration (z.B. bei Urämie) eine direkte stimulierende Wirkung auf die Sekretion von Parathormon.

Beim Gesunden besteht zwischen Parathormon und dem ionisierten Blutkalziumspiegel ein negativer Feed-back-Mechanismus in Form einer gegensinnigen Veränderung beider Größen. Es besteht eine umgekehrt sigmoidale Beziehung, d. h. ein kleiner Anstieg des Kalziumspiegels führt zu einem starken Abfall von Parathormon.

Parathormon erhöht über verschiedene Mechanismen den Blutkalziumspiegel. Zum einen werden über eine Stimulierung der Adenylatzyklase im Knochen vermehrt Kalzium und Phosphat aus dem Knochen freigesetzt. Des Weiteren hat Parathormon auch auf die Niere Einfluss. Parathormon fördert die Rückresorption von Kalzium in der Henleschen Schleife und hemmt die Phosphatresorption am proximalen Tubulus. Damit wird verhindert, dass das aus dem Knochen freigesetzte Phosphat das Löslichkeitsprodukt für Kalzium negativ beeinflusst. Der absinkende Phosphat Spiegel stimuliert die Calcitriolbildung in der Niere. Calcitriol wird aus 7-Dehydrocholesterol über Cholecalciferolbildung in der Haut und weitere Hydroxylierungsschritte in der Leber und im letzten Schritt in der Niere synthetisiert und sorgt als sogenanntes Vitamin-D-Hormon für eine vermehrte Kalziumresorption im Darm (Herold, 2007b).

1.2 Erkrankungen der Nebenschilddrüsen

Besteht eine Unter- bzw. Überfunktion der Nebenschilddrüsen mit verminderter bzw. vermehrter Parathormonsekretion spricht man von einem Hypo- bzw. Hyperparathyreoidismus.

Man unterscheidet drei verschiedene Formen des Hyperparathyreoidismus (HPT). Den **primären, sekundären und den tertiären Hyperparathyreoidismus**.

Da in die vorliegende Studie nur Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) eingeschlossen wurden, wird auf den pHPT im Folgenden detaillierter eingegangen werden.

Beim pHPT handelt es sich um eine primäre Erkrankung der Nebenschilddrüsen, die autonom vermehrt, d.h. über den Bedarf hinaus, Parathormon bilden.

Seit der Einführung der routinemäßigen Serumkalziumbestimmung in den 1970er Jahren nahm die Rate an diagnostiziertem pHPT deutlich zu. Der pHPT wird heute viel früher diagnostiziert und die Krankheit ist meist noch nicht weit fortgeschritten.

In Europa liegt die geschätzte Prävalenz des pHPT in der Bevölkerung bei 0,3 % und steigt bei Frauen zwischen 55 und 75 Jahren sogar auf 2,1 % (Mariani et al., 2003). Frauen sind insgesamt rund viermal häufiger betroffen als Männer (Grosso et al., 2007).

Der pHPT tritt bevorzugt im 5. und 6. Lebensjahrzehnt auf. Erkrankungsfälle vor dem 20. Lebensjahr sind selten. Nach Malignomen ist der pHPT mit über 30 % die zweithäufigste Ursache eines erhöhten Serumkalziumspiegels (AWMF Leitlinien, 1999).

Als Risikofaktor für die Entstehung eines pHPT konnte eine Radiatio des Halses und des oberen Thorax nachgewiesen werden (Mariani et al., 2003).

In 80 bis 85 % der Fälle handelt es sich um ein solitäres Adenom und in nur 4 % um zwei Adenome. In 11 bis 16 % findet man jedoch auch eine Nebenschilddrüsenhyperplasie, hier sind dann meist alle 4 Nebenschilddrüsen betroffen (Reidel et al., 2006). Nur in weniger als 1 % handelt es sich um ein Nebenschilddrüsenkarzinom.

Die histopathologischen Kriterien zur Unterscheidung eines Adenoms von einer Hyperplasie sind nicht genau definiert. Ein Nebenschilddrüsenadenom und die Hyperplasie könnten die gleiche Krankheitsentität sein (Mariani et al., 2003) und um Verwirrung zu vermeiden, werden die Ausdrücke Adenom austauschbar mit einer Ein- oder Zwei-Drüsen-Erkrankung und die Hyperplasie austauschbar mit einer Mehr-Drüsen-Erkrankung verwendet, in der oft alle 4 Drüsen hyperplastisch sind.

Statistisch sind alle vier Nebenschilddrüsen in gleicher Häufigkeit erkrankt und damit zu je 25 % verantwortlich für Adenome (Thompson et al., 1992).

Nebenschilddrüsenadenome sind schon makroskopisch deutlich vergrößert. Sie sind gut durchblutet und zeigen eine rotbraune Färbung. Erkrankt eine Nebenschilddrüse, verändern sich die anderen Nebenschilddrüsen kompensatorisch. Sie atrophieren und erhalten eine eher gelblichbraune Färbung. Bei einer Hyperplasie erscheinen alle Drüsen hyperämisch und rotbraun (Wang, 1976).

Laborchemisch findet man beim pHPT eine Hyperkalzämie sowie einen erhöhten Parathormonspiegel.

Molekularbiologische Untersuchungen konnten in 23 bis 40 % der Nebenschilddrüsenadenome die Überexpression eines Onkogenproduktes, PRAD 1, identifizieren.

Erwähnenswert ist, dass der pHPT auch im Rahmen von familiären Syndromen auftreten kann, wie z.B. eines multiplen endokrinen Neoplasie-Syndroms (MEN-Syndroms). Hierbei sind immer mehrere Nebenschilddrüsen befallen (Malette, 1994; Herfarth and Wells, 1997).

Es werden 3 Formen des MEN-Syndroms unterschieden. Beim Typ I (Wermer-Syndrom) findet sich der pHPT zusammen mit Pankreas- und Hypophysentumoren. Mit medullären Schilddrüsenkarzinomen und Phäochromozytomen ist der pHPT beim Typ IIa (Sipple-Syndrom) assoziiert. Der Typ IIb (Gorlin-Syndrom) ist hingegen durch medulläre Schilddrüsenkarzinome, Phäochromozytome, Ganglioneuromatosen und einen marfanoiden Habitus gekennzeichnet. Patienten mit MEN-Syndromen sind sehr selten und es befand sich kein Patient mit einem pHPT im Rahmen eines MEN-Syndroms in dem hier untersuchten Patientenkollektiv.

Oft ist die Diagnose eine pHPT ein Zufallsbefund und wird im Rahmen einer routinemäßigen Blutentnahme entdeckt. Die Patienten geben bei Diagnosestellung meist keine Beschwerden an. Retrospektiv lassen sich der Erkrankung dann meist jedoch Symptome zuordnen (Hasse et al., 2000).

Die Klinik des pHPT ist vielfältig. Es kann zu einer Osteopathie mit Knochenschmerzen, Osteoporose, subperiostalen Resorptionszonen und in seltenen Fällen zum Vollbild der Osteodystrophia cystica generalisata von Recklinghausen mit braunen Tumoren kommen. Braune Tumoren sind zystische Knochenveränderungen mit sekundären Einblutungen und erhöhter Frakturneigung. Dieses Vollbild wird hierzulande jedoch kaum noch gesehen.

Des Weiteren kann es zu einer Nephropathie mit Nephrolithiasis und selten zu einer Nephrokalzinose kommen. Die dauerhafte Hyperkalzämie führt zu einer verstärkten Gastrinsekretion und kann hiermit zu Magen- und Duodenalulzera führen. Des Weiteren kann es zu Pankreatitiden kommen, der genaue Entstehungsmechanismus ist bislang jedoch noch nicht geklärt.

Typisch ist auch die Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit der Niere, was zu Polyurie, Polydipsie und bis zur Niereninsuffizienz führen kann. Die Störungen im Elektrolythaushalt können auch zu neurologischen Symptomen wie Schwäche und

Hyporeflexie oder aber auch zu Herz-Kreislauf-Symptomen mit arteriellem Hypertonus und QT-Zeit Verkürzungen führen (Delorme and Hoffner, 2003). Gehäuft treten auch depressive Verstimmungen auf. Die Ursache hierfür ist jedoch noch nicht hinreichend geklärt.

Besonders zu fürchten sind die in weniger als 5 % auftretenden hyperkalzämischen Krisen. Sie können durch Herzrhythmusstörungen in bis zu 50 % zum plötzlichen Tod führen.

Führt eine nicht parathyreogene Erkrankung zu einem Absinken des Serumkalziums, reagieren sekundär die Nebenschilddrüsen mit einer Mehrsekretion von Parathormon. Man spricht dann von einem **sekundären HPT** (sHPT).

Beim sHPT findet sich meist eine pathologische Nierenfunktion mit Hypokalzämie und Phosphatretention bei eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate und verminderter Bildung von Calcitriol durch Fehlen des letzten Hydroxylierungsschrittes in der Niere. Reaktiv führt dies aufgrund der oben erwähnten Stimuli zu einer verstärkten Parathormonbildung mit Anhebung des Kalziumspiegels und konsekutiver Entmineralisierung der Knochen.

Von einem **tertiärem HPT** (tHPT) spricht man definitionsgemäß, wenn sich 1 Jahr nach einer Nierentransplantation bei einem terminal niereninsuffizienten Patienten mit einem sHPT der Parathormonspiegel nicht wieder normalisiert hat.

1.3 Diagnostik des pHPT

Zur Diagnostik sollten natürlich die ausführliche Anamnese und die körperliche Untersuchung eines jeden Patienten gehören. Manchmal können kleine Knötchen, die vergrößerten Nebenschilddrüsen entsprechen, am Hals getastet werden.

Im Labor müssen zur Diagnosestellung eines pHPT folgende Kriterien erfüllt sein: Die Serumkalziumwerte müssen in mindestens 3 Proben an verschiedenen Tagen bei normaler Nierenfunktion und normalem Gesamteiweiß über 2,6 mmol/L liegen. Findet sich zusätzlich eine Erhöhung des intakten Parathormon über die Norm, dann liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines pHPT bei über 95 %.

In seltenen Fällen, z.B. bei Vitamin D3 Mangel und Hypoproteinämie, kann ein pHPT auch normokalzämisch verlaufen (Harinarayan, 1995; Bhansali et al., 2005)

Auch kann ein pHPT mit einem im oberen Normbereich liegenden Parathormon einhergehen (AWMF Richtlinien, 1999).

Neben dem Serumkalzium und dem intakten Parathormon sollten immer auch das Phosphat, die alkalische Phosphatase, das Kreatinin, der Harnstoff und das Gesamteiweiß bestimmt und in der Gesamtheit beurteilt werden. Bei der Interpretation des Serumkalziums ist insbesondere der Gesamteiweiß-Spiegel zu beachten. Bei niedrigem Proteingehalt finden sich falsch tiefe Kalziumspiegel und umgekehrt. Auch die Schilddrüsenparameter (TSH, freies T3, freies T4) sollten mitbestimmt werden (Delorme and Hoffner, 2003).

1.4 Therapie des pHPT

Bislang kann die Heilung eines pHPT nur durch die operative Entfernung der erkrankten Nebenschilddrüsen erfolgen. Die Indikation zur Operation ist bei symptomatischen Patienten ohne Frage gegeben. Es herrscht jedoch Uneinigkeit darüber, ob und wie asymptomatische Patienten therapiert werden sollten. 2002 wurden Kriterien zur Operationsindikation bei asymptomatischen Patienten mit pHPT von den „National Institutes of Health“, Bethesda, USA aufgestellt. Hierzu zählen ein Serumkalzium $>0,25$ mmol/l über der Normobergrenze, eine Einschränkung der Kreatininclearance, eine Abnahme der Knochendichte, Alter unter 50 Jahren und eine Hyperkalziurie (Bilezikian et al., 2002).

Mittlerweile wird jedoch die Notwendigkeit der frühen chirurgischen Intervention betont (Utiger R., 1999; Toft A., 2000) und die Überzeugung setzt sich durch, dass alle Patienten mit einem diagnostizierten pHPT einer Operation zugeführt werden sollten (Thomas and Wishart, 2003).

Dies unterstreicht auch eine im Jahr 2000 veröffentlichte Studie, die zeigte, dass die meisten Patienten nach kurativer Operation retrospektiv Symptome eines HPT angaben. Die Zahl an wirklich asymptomatischen Patienten war sehr klein und diese Gruppe konnte präoperativ nicht ermittelt werden (Hasse et al., 2000).

Wird entweder keine Operationsindikation gestellt, gibt es Kontraindikationen für eine Operation oder lehnt ein Patient eine Operation ab, so werden vorbeugende Maßnahmen empfohlen. Es sollten z.B. Faktoren vermieden werden, die eine Hyperkalzämie aggravieren könnten. Des Weiteren wird körperliche Aktivität zur Vorbeugung des Knochenabbaues empfohlen.

Auch gibt es medikamentöse Therapien wie z.B. Bisphosphonate, kombinierte Östrogen/Progesteron Präparate oder ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator wie Raloxifen, die die Knochendichte erhöhen sollen. Als weitere medikamentöse Alternative gibt es Kalzimumimetika wie Cinacalcet, die die PTH Sekretion in den Nebenschilddrüsen inhibieren.

Die Operation mit Entfernung der erkrankten Nebenschilddrüsen ist derzeit die einzig kurative Therapie (AAACE/ AAES, 2005). Die erste erfolgreiche Operation wurde von Mandl im Jahr 1925 durchgeführt (Mandl, 1925).

Die bilaterale Halsexploration ist bis heute das gängigste Operationsverfahren eines pHPT (Kaplan et al, 1992). Die Erfolgsraten liegen bei einem erfahrenen Chirurgen bei 86 bis 100 % (Krausz et al., 2000). Intraoperativ werden hierbei alle 4 Nebenschilddrüsen dargestellt. Die vergrößert erscheinenden Drüsen werden entfernt und einer histologischen Diagnostik zugeführt. Von den verbliebenen Drüsen wird je nach Operateur teilweise ebenfalls eine Biopsie entnommen.

Ist mehr als eine Nebenschilddrüse makroskopisch vergrößert, wird in der Regel von einer Hyperplasie ausgegangen (Siewert, 2001). Es werden dann meist alle 4 Drüsen entfernt und histologisch mittels Schnellschnitt verifiziert (Mariani et al., 2003). Die kleinste der entnommenen Drüsen wird dann in circa 20 Stücke á 1 bis 2 mm Kantenlänge zerkleinert und heterotop autotransplantiert. Als bevorzugter Ort für die Autotransplantation dient die Beugemuskultur des Unterarms des nicht dominanten Armes. Alternativ kann auch der Musculus sternocleidomastoideus als Ort für die Autotransplantation verwendet werden. Das übrige entfernte Gewebe wird kryokonserviert, so dass bei Bedarf zu einem späteren Zeitpunkt Teile davon erneut autoimplantiert werden könnten, wenn z.B. ein Autotransplantat wegen Überfunktion entfernt werden müsste (Malette, 1994). Alternativ können auch 3½ Nebenschilddrüsen entfernt werden, wobei circa die Hälfte der makroskopisch am wenigsten veränderten Nebenschilddrüse in situ belassen wird.

Immer häufiger wird ein minimal invasives operatives Vorgehen der bilateralen Halsexploration vorgezogen (Slater and Gleeson, 2005).

Mit der Einführung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigraphie begann auch die Ära der minimal invasiven Parathyreoidektomie (MIP) und an manchen Kliniken ersetzt ganz allmählich die MIP die traditionelle bilaterale Halsexploration (Rubello et al., 2003). Bis im Jahr 2000 war die ^{99m}Tc-Sestamibi basierte MIP schon von

mehr als 50 % der endokrinen Chirurgen weltweit als Operationsverfahren eingeführt worden (Sackett et al., 2002).

Es existieren verschiedene minimal invasive Verfahren. Bei der unilateralen, offenen Operation wird ein circa 1 bis 2 cm langer Hautschnitt gesetzt. Nach der Exstirpation des Adenoms stellen manche Operateure die ipsilaterale Nebenschilddrüse dar, um damit die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Hyperplasie mit Vergrößerung aller 4 Drüsen zu verringern. Dieses Verfahren kann auch in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Des Weiteren gehört die endoskopische Parathyreoidektomie zu den minimal invasiven Verfahren. Hier wird eine kleine Hautinzision oberhalb des Jugulums gemacht. Unter Insufflation von Kohlenstoffdioxid werden weitere Trokare auf der Seite des vermuteten Adenoms eingebracht. Von Miccoli et al. wurde 1997 erstmalig die videoassistierte Parathyreoidektomie beschrieben. Hier wird ebenfalls ein Zugang oberhalb des Jugulums gewählt, von wo aus offen operiert wird. Nach Insufflation von Kohlenstoffdioxid wird auf der Seite des vermuteten Adenoms zur Videoassistenz ein weiterer Zugang geschaffen. Beide letztgenannten Verfahren erlauben intraoperativ einen Zugang zu beiden Halsseiten (Miccoli P. et al., 1997).

Die verschiedenen operativen Verfahren können durch folgende intraoperative Maßnahmen ergänzt werden. Es bietet sich die Möglichkeit eine sogenannte „radioguided“ oder „ γ -probe-guided surgery“ durchzuführen. Hier wird nach präoperativer Applikation eines Radiopharmakons intraoperativ mit Hilfe einer kleinen Gammakamera, die der Operateur in der Hand führen kann, die erkrankte Nebenschilddrüse aufgesucht. Hierfür existieren verschiedene Protokolle. Norman führt die Operation am selben Tag wie die ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie durch (Norman, 1998). Casara et al. und Rubelo et al. gehen nach einem Mehrtagesprotokoll vor. Die Nebenschilddrüsenszintigraphie wird einige Tage vor der Operation durchgeführt. Unmittelbar präoperativ wird dem Patienten erneut eine niedrige Dosis von Sestamibi injiziert (Casara et al., 2001; Rubello et al., 2002).

Als weitere intraoperative Maßnahme steht der sogenannte Quick-PTH, oder auch PTH-assay genannt, zur Verfügung. Hierbei wird intraoperativ der Serumparathormonspiegel des Patienten nach Entfernung des vermeintlichen Nebenschilddrüsenadenoms bestimmt. Intaktes Parathormon hat eine kurze Halbwertszeit von nur 3 Minuten und der Abfall des Parathormons sollte nach 5

Minuten mindestens 50 % und nach 15 Minuten mehr als 60 % betragen. Dann kann von einer sicheren Adenomentfernung ausgegangen werden (AWMF Richtlinien, 1999).

Allen minimal invasiven Operationsverfahren ist gemeinsam, dass eine präoperative Lokalisationsdiagnostik unerlässlich ist (Mariani et al., 2003; Rubello et al., 2005).

Selbstverständlich ist nicht jeder Patient für ein minimal invasives Verfahren geeignet. Es bedarf einer genauen Selektion. Es finden sich je nach Operateur und Zentrum unterschiedliche Ausschlusskriterien. Patienten mit einer Nebenschilddrüsenhyperplasie, also einer Mehrdrüsenerkrankung, Patienten mit kurzem Hals, am Hals bestrahlte oder voroperierte Patienten sind z.B. meist nicht geeignet (Thomas and Wishart, 2003). Auch sind eine negative oder nicht konklusive präoperative Diagnostik, eine palpable Knotenstruma oder gleichzeitig geplante große Eingriffe am Hals Ausschlusskriterien (Lo et al., 2007).

Kommt es bei einem Patienten nach einer Nebenschilddrüsenoperation nicht zu einer Normalisierung des Kalzium- und Parathormonspiegels oder steigen diese innerhalb eines halben Jahres wieder an, spricht man von einem persistierenden HPT. Tritt ein Anstieg später als nach einem halben Jahr auf, spricht man von einem Rezidiv.

1.5 Überblick über Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen

Zur präoperativen Lokalisation der erkrankten Nebenschilddrüsen gibt es eine Vielzahl an möglichen Verfahren, welche in der Literatur kontrovers diskutiert werden. Insbesondere über die Notwendigkeit von präoperativ durchgeführter Lokalisationsdiagnostik herrscht Uneinigkeit. Im Folgenden soll ein Überblick über die gängigsten Verfahren gegeben werden.

Die ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie und die Sonographie des Halses sind die verbreitetsten präoperativen Lokalisationsverfahren. Da diese auch Inhalt der vorliegenden Studie sind, wird auf diese beiden Verfahren genauer eingegangen werden.

1.5.1 Nebenschilddrüsenszintigraphie

Bis heute ist kein Radiopharmakon verfügbar, das sich einzig und allein in den Nebenschilddrüsen bzw. Nebenschilddrüsenadenomen und nicht in anderen Strukturen des Halses wie z.B. der Schilddrüse anreichert. Jedoch besitzen die verwendeten Pharmaka unterschiedliche Auswasch-Zeiten aus dem Gewebe (auch Wash-Out-Zeiten genannt). Diese Beobachtung führte zur Entwicklung der Zwei-Phasen-Single-Tracer-Szintigraphie.

Das entsprechende Radiopharmakon (z.B. ^{99m}Tc -Sestamibi) reichert sich zwar sowohl in der Schilddrüse als auch in erkrankten Nebenschilddrüsen an, jedoch wäscht es sich aus der Schilddrüse schneller aus als aus den Nebenschilddrüsenadenomen. Demzufolge werden zu verschiedenen Zeiten Bilder gemacht, um so Nebenschilddrüsenadenome zu detektieren. In den frühen Aufnahmen, etwa 5 bis 15 Minuten nach Applikation des Radiopharmakons, sieht man einen Uptake sowohl in der Schilddrüse als auch in möglichen Nebenschilddrüsenadenomen. Zum Zeitpunkt der späten Aufnahmen nach circa 120 Minuten ist der Auswasch aus der Schilddrüse weitestgehend erfolgt und es ist nur noch die Anreicherung in erkrankten Nebenschilddrüsen zu sehen.

Des Weiteren existiert das Verfahren der Dual-Tracer-Subtraktionsszintigraphie. Dual Tracer bedeutet, dass zwei verschiedene Tracer, also Radiopharmaka, zur Anwendung kommen. Zunächst wird eine Substanz appliziert, die sich nur in der Schilddrüse anreichert (z.B. $^{123}\text{Jodid}$). Es wird also ein Schilddrüsenszintigramm angefertigt. Danach wird ein Radiopharmakon injiziert (z.B. ^{99m}Tc - Sestamibi), das sich sowohl in den Nebenschilddrüsen als auch in der Schilddrüse anreichert. Die Bilder werden nun so überlagert, dass man das Schilddrüsenszintigramm vom Nebenschilddrüsenszintigramm abziehen kann. Was übrig bleibt, entspricht Arealen der überaktiven Nebenschilddrüsen.

Für beide Verfahren stehen unterschiedlichste Radiopharmaka zur Verfügung.

Bei der Dual-Tracer-Subtraktionsszintigraphie setzt man neben ^{99m}Tc - Sestamibi zur Darstellung der Schilddrüse bevorzugt $^{123}\text{Jodid}$ bzw. ^{99m}Tc -Pertechnetat ein. Alternativ zu Sestamibi kommt gelegentlich auch Tetrofosmin zum Einsatz.

Am weitesten verbreitet ist im Rahmen der Single-Tracer-Zwei-Phasen-Szintigraphie sicherlich die Szintigraphie mit ^{99m}Tc - Sestamibi.

Schommartz et al. fanden im Jahr 2006 eine höhere Sensitivität der 2-Phasen-Technik als der Subtraktionstechnik, jedoch empfehlen sie eine Kombination beider Techniken, da manche Nebenschilddrüsenadenome nur mit Hilfe der Subtraktionstechnik zu lokalisieren seien (Schommartz et al., 2006).

^{99m}Tc -Sestamibi fand ursprünglich und findet immer noch in der Myokardperfusionsszintigraphie Anwendung. In den späten 1980er Jahren führten Coakley et al. ^{99m}Tc -Sestamibi als einen Tracer zur Darstellung von Nebenschilddrüsenadenomen ein (Coakley et al., 1989). 1992 wurden von Taillefer et al. erstmals die Lokalisationsdiagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen mit der Zwei-Phasen- ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie beschrieben (Taillefer et al., 1992). Mittlerweile ist ^{99m}Tc -Sestamibi ein weltweit verbreitetes und anerkanntes Radiopharmakon (Mariani et al., 2003).

Das lipophile, kationische ^{99m}Tc -Sestamibi akkumuliert sowohl in Schilddrüsengewebe als auch in Nebenschilddrüsengewebe und zwar in den Mitochondrien der Zellen. Je nach Durchblutung, Nebenschilddrüsengröße und mitochondrialer Aktivität bzw. Stoffwechselaktivität der Zelle ergibt sich die Stärke der Anreicherung. Da die Zellen der Nebenschilddrüsenadenome einen hohen Gehalt an mitochondrienreichen oxyphilen Zellen haben, könnte dies die vermehrte Speicheraktivität von Sestamibi in den Adenomen erklären (Takebayashi et al., 1999).

Mit einer Gammakamera werden die vom Radionuklid ausgehenden radioaktiven Strahlen detektiert und letztlich Bilder erstellt, die den Uptake des Tracers im Gewebe widerspiegeln.

Es werden Aufnahmen der Kopf-Hals-Region und des Thorax gemacht, um hier etwaige ektop liegende Adenome aufzuspüren.

Aufnahmen können entweder in planarer Aufnahmetechnik oder in der sogenannten SPECT (**S**ingle **P**hoton **E**mission **C**omputed **T**omography) gemacht werden. Die planaren Bilder werden in der Regel nach 5, 15 und 120 Minuten angefertigt. Bei der SPECT werden herkömmlicherweise 240 Minuten nach der Injektion des Radiopharmakons mit beweglichen Gammakameras Bilder aufgenommen. Die Lage der Nebenschilddrüsenadenome im Raum, d. h. in drei aufeinander senkrecht stehenden Richtungen, wird rekonstruiert. Insbesondere ektop gelegene Herde können so dargestellt und die Traceranreicherung kann leichter einem Organ zugeordnet werden.

Da auch Nebenschilddrüsenadenome existieren, die einen Auswasch zeigen, der vergleichbar ist mit dem der Schilddrüse, wird in der Literatur über verschiedene Aufnahmezeitpunkte diskutiert. So wird empfohlen zwischen den 2 Aufnahmezeiten der Zwei-Phasen-Technik ein weiteres planares Bild anzufertigen. Des Weiteren fand Lorberboym bei der „Early-SPECT“, d.h. bei einer SPECT, die direkt im Anschluss an die ersten planaren Bilder gemacht wird, eine Verbesserung der Sensitivität (Lorberboym et al., 2003).

Die Art der Rekonstruktion der Bilder scheint ebenso eine Rolle in der Detektionsqualität von Nebenschilddrüsenadenomen zu spielen. Die iterative Rekonstruktion zeigte in einer Studie von Altenvoerde et al. eine deutlich höhere Sensitivität als die konventionelle Rekonstruktion mit gefilterter Rückprojektion (Altenvoerde A. et al., 2004). Es stehen auch verschiedene Kollimatoren zur Verfügung. Die Auflösung wird durch Pinhole-Kollimatoren im Vergleich zu Parallelloch-Kollimatoren verbessert, was zu einer besseren Detektionsqualität führt. Die Untersuchungszeiten sowohl für die planare Szintigraphie als auch für die SPECT werden durch die Verwendung von Pinhole-Kollimatoren aber deutlich länger (Gotthardt et al., 2007).

Ein weiteres, neueres diagnostisches Verfahren ist die SPECT-CT. Hier wird die SPECT durch eine Computertomographie (CT) ergänzt. Durch die Kombination der funktionellen Information durch die SPECT mit der morphologischen Information durch die CT soll ein Zugewinn erzielt werden. Vermutlich ist dieses Verfahren hauptsächlich bei der Diagnostik von ektopen Adenomen von Bedeutung (Gotthardt et al., 2007).

1.5.2 Hochauflösender Ultraschall

Der hochauflösende, zervikale Ultraschall, auch Sonographie genannt, wurde als präoperatives Lokalisationsdiagnostikum 1979 von Edis und Evans erstmalig beschrieben (Edis and Evans, 1979).

Mit der zervikalen Sonographie bietet sich eine kostengünstige, wenig zeitaufwendige und nicht invasive diagnostische Möglichkeit zur Darstellung von vergrößerten Epithelkörperchen, die zudem keinerlei Strahlenbelastung für den Patienten darstellt (AWMF Richtlinien, 1999).

Es werden Linearschallköpfe ab einer Frequenz von 7,5 MHz verwendet.

Sonographisch stellen sich Nebenschilddrüsenadenome als echoarme, glatt konturierte Areale dar. Eine ovale oder runde Form findet man meistens bei kleinen Nebenschilddrüsenadenomen, ansonsten stellen sich Nebenschilddrüsenadenome häufig unregelmäßig begrenzt dar. Es können dezente Binnenreflexe vorliegen. Zum Teil kommen auch zystische Areale vor, man spricht dann von zystischen Adenomen. Seltener findet man Nebenschilddrüsenadenome, die bezüglich ihrer Echogenität nahezu der Echogenität der Schilddrüse entsprechen (Wiedemann et al., 1997; Gotthardt et al., 2007).

Typisch für ein Nebenschilddrüsenadenom sind ein Polgefäß und periphere Gefäße, was besonders gut mit der Doppler-Sonographie dargestellt werden kann (Johnson et al., 2007).

Liegen die Nebenschilddrüsenadenome extrathyreoidal, befindet sich eine zarte, echoreiche Bindegewebsschicht zwischen Schilddrüse und Nebenschilddrüsenadenom. Die selten vorkommenden intrathyreoidalen Nebenschilddrüsenadenome lassen sich meist durch Form und Echogenität von Schilddrüsenknoten abgrenzen. In Zweifelsfällen kann eine sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion des fraglichen Befundes durchgeführt werden.

Nicht erkrankte Nebenschilddrüsen können selten in der Sonographie dargestellt werden.

Aus anatomischen Gründen ist es einleuchtend, dass der Ultraschall bei ektopt gelegenen Adenomen, wie z.B. retrosternal gelegenen Adenomen, an seine Grenzen kommen kann. Bei schlanken Patienten kann jedoch zuweilen weit in den Retrosternalraum hineingeschallt werden. Auch retrotracheal kommt es aufgrund des schlechten Schallfensters zu schlechter Detektierbarkeit.

Mit der zervikalen Sonographie bietet sich zugleich eine gute Möglichkeit die Schilddrüse mitzubeurteilen. Insbesondere deren Echogenität, Größe und das Vorhandensein von Schilddrüsenknoten wird untersucht. Auch kann bei unklaren Befunden in der Szintigraphie ein erfahrener Untersucher zwischen einem Nebenschilddrüsenadenom und einem Schilddrüsenknoten unterscheiden.

1.5.3 Computer- und Magnetresonanztomographie

Die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) werden ebenfalls in der präoperativen Diagnostik von Patienten mit einem HPT eingesetzt. Insbesondere bei Patienten mit rekurrendem oder persistierendem HPT, bei denen die Wahrscheinlichkeit für ektope Nebenschilddrüsenadenome höher ist, kommen diese beiden Verfahren zur Anwendung. Hier können die CT bzw. MRT die Lage der Adenome dreidimensional aufzeigen und den Operateur damit optimal auf die Operation vorbereiten.

Nach intravenöser Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel zeigen sich Nebenschilddrüsenadenome in der CT als kontrastmittelaufnehmende, hyperdense Raumforderungen (Gotway et al., 2002). Jedoch beschreiben O'Doherty und Kettle für die CT bei am Hals voroperierten Patienten niedrige Sensitivitäten (O'Doherty and Kettle, 2003). Ein weiterer Nachteil der CT ist es, dass aufgrund von ähnlichen Dichteverhältnissen verschiedener anatomischer Strukturen die Differenzierung zwischen Strukturen schwierig sein kann (Giordano et al., 2001); z.B. kann die Unterscheidung zwischen Nebenschilddrüsen, Lymphknoten und Schilddrüsenknoten oft Probleme bereiten (James et al., 1999).

Die MRT findet aufgrund ihrer hohen Kosten und der nicht überzeugenden Ergebnisse keine routinemäßige Anwendung, sie wird jedoch bei Verdacht auf ektop gelegene Drüsen zum Teil eingesetzt (James et al., 1999).

1.5.4 PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt ein relativ neues Verfahren dar, das jedoch wegen sehr hoher Kosten und eingeschränkter Verfügbarkeit nur in bestimmten Zentren und bei unklaren Fällen zum Einsatz kommt. Ein nahe gelegenes Zyklotron wird benötigt, um kurzlebige Radioisotope, die bei der PET zum Einsatz kommen, zur Verfügung zu stellen.

Meist wird die Substanz ^{11}C -Methionin verwendet. ^{18}F -Fluorodeoxyglukose (FDG) hat sich aufgrund von niedrigen Sensitivitäten nicht bewährt (Gotthardt et al., 2007).

1.5.5 Selektive Venenblutentnahme und Arteriographie

Die selektive Venenblutentnahme (SVBE) gehört zu den ältesten Lokalisationstechniken von Nebenschilddrüsenadenomen und wurde 1969 erstmals von Reitz et al. beschrieben (Reitz et al., 1969). Sie stellt heutzutage ein Reservediagnostikum dar und wird nur bei inkonklusiven Standard-Lokalisationsverfahren (wie Sonographie, Sestamibi-Szintigraphie, CT, MRT, PET) beim persistierenden oder Rezidiv HPT oder bei am Hals voroperierten Patienten empfohlen. In endokrinen Zentren wird sie weiterhin angewandt (Karakas et al., 2005).

Bei der SVBE wird die rechte Femoralvene punktiert und unter fluoroskopischer Kontrolle werden die Halsvenen lokalisiert und katheterisiert. Hier werden dann an definierten Orten Blutproben entnommen. Findet sich dann ein Parathormonwert, der im Vergleich zu einem Wert, der aus peripherem Blut bestimmt wurde, mindestens doppelt so hoch ist, lässt dies Rückschlüsse auf die Lage des Nebenschilddrüsenadenoms zu (Reidel et al., 2006). Eine exakte Lokalisierung der erkrankten Nebenschilddrüsen ist mit diesem Verfahren nicht möglich, es kann lediglich eine Regionalisierung erfolgen.

Die SVBE wurde früher in Kombination mit der selektiven Arteriographie der Arteria thyroidea inferior und superior, der Arteria thoracica interna und der Arteria subclavia durchgeführt. Jedoch ist die Arteriographie aufgrund der Invasivität und der niedrigen Sensitivität verlassen worden (Gotthardt et al., 2007).

Sowohl die Arteriographie als auch die SVBE sind mit erheblichen Risiken wie Embolien, Nervenverletzungen, Gefäßdissektionen oder Kontrastmittelreaktionen verbunden (O'Doherty and Kettle, 2003).

Alle oben erwähnten Verfahren haben gemeinsam, dass sie kein Verfahren zur Diagnosestellung eines HPT sind, sondern lediglich ein Lokalisationsdiagnostikum bei biochemisch gesichertem HPT darstellen.

Die Anwendung der verschiedenen Verfahren in den Kliniken hängt zum einen natürlich von der Überzeugung des Diagnostikers und zum anderen stark von der Verfügbarkeit des jeweiligen Verfahrens ab.

1.6 Fragestellung

Die Operation stellt bislang die einzig etablierte kurative Therapie des pHPT dar. Der bilaterale zervikale Zugang mit intraoperativem Aufsuchen und Darstellen aller 4 Nebenschilddrüsen war lange Zeit hierfür das bevorzugte Verfahren. Der Trend zur minimal invasiven Chirurgie hielt auch in die Nebenschilddrüsenchirurgie Einzug und die präoperative Lokalisationsdiagnostik wird immer bedeutsamer. Für ein minimal invasives Vorgehen ist eine genaue Vorhersage der Lokalisation der erkrankten Nebenschilddrüsen unerlässlich. Auch wenn ein bilateraler Halszugang geplant ist, kann die präoperative Lokalisationsdiagnostik dem Operateur gute Hilfestellung leisten. Die Indikation für präoperative Lokalisationsdiagnostik wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert. Einigkeit herrscht darüber, dass sie bei Patienten mit persistierendem HPT, einem Rezidiv eines HPT bzw. am Hals voroperierten Patienten ihren Stellenwert hat.

Der Einfluss von Schilddrüsengröße und Schilddrüsenknoten auf die Sensitivität der Szintigraphie und der Sonographie wird auch in aktuellen Untersuchungen kontrovers beurteilt. Die vorherrschende Meinung ist jedoch, dass Knotenstrumen die Sensitivitäten sowohl der Szintigraphie als auch der Sonographie senken und zu vermehrt falsch positiven Befunden in der Szintigraphie führen (Delorme and Hoffner, 2003; Kebapci et al., 2004; Barczynski et al., 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Sensitivität und Spezifität der präoperativ angewandten planaren ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie, der SPECT und des zervikalen Ultraschalls retrospektiv an einem Patientenkollektiv der Universitätsklinik Marburg aus dem Jahre 2001 untersucht. Insbesondere wurden der Einfluss der Schilddrüsengröße und Schilddrüsenknoten auf die Detektionsqualität untersucht. Deutschland ist aufgrund eines Jodmangels Strumaendemiegebiet und auch unser untersuchtes Patientenkollektiv wies einen hohen Anteil an Knotenstrumen auf.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Im Folgenden wird geschlechtsneutral von Patienten gesprochen werden. Dies beinhaltet sowohl weibliche als auch männliche Personen.

Die **Einschlusskriterien** für die Aufnahme der Patienten in die vorliegende Studie waren Patienten mit laborchemisch gesichertem pHPT, bei denen zumindest eine planare ^{99m}Tc -Sestamibi-Zwei-Phasen-Szintigraphie und eine zervikale Sonographie im Jahr 2001 in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg durchgeführt worden war. Eine zusätzliche SPECT war optional. Weiteres Einschlusskriterium war die im Anschluss an die Diagnostik erfolgreich durchgeführte Operation durch die Chirurgen im Hause mit Beseitigung der für die Hyperkalzämie verantwortlichen Ursache. Entscheidend für die Aufnahme der Patienten in die Studie war der Zeitpunkt der durchgeführten präoperativen Lokalisationsdiagnostik in der Nuklearmedizin, welcher im Jahr 2001 liegen musste. Die Operationen fanden zum Teil erst im Jahr 2002 statt.

Als **Ausschlusskriterien** galten das Vorliegen einer anderen für die Erhöhung des Parathormons ursächlichen Grunderkrankung als ein pHPT (z.B. ein sHPT) oder wenn den Untersuchungen keine oder keine erfolgreiche Operation nachfolgte.

Im Jahr 2001 stellten sich 80 Patienten in der Abteilung für Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg mit biochemisch gesichertem HPT zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik vor. Seit 2001 wurden alle Patienten mit einem HPT, die in der Nuklearmedizin vorgestellt wurden, präoperativ einer Nebenschilddrüsenszintigraphie und einer zervikalen Sonographie unterzogen.

70 Patienten litten unter einem primären, 8 Patienten unter einem sekundären HPT und von 2 Patienten konnten keine nuklearmedizinischen Akten gefunden werden.

Alle 70 Patienten mit einem pHPT erhielten präoperativ eine planare ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie und einen Ultraschall des Halses.

15 Patienten hiervon konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Gründe hierfür sind im Einzelnen folgende:

5 Patienten wurden im Anschluss an die Diagnostik nicht operiert, von 8 Patienten konnten deren chirurgischen Akten nicht gefunden werden und 2 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da sie postoperativ unter einem persistierenden pHPT litten.

55 Patienten wurden demzufolge in die Studie aufgenommen.

2.2 Methodik

2.2.1 Labordiagnostik

Bei allen in die Studien aufgenommenen Patienten wurden präoperativ das Serumkalzium und das Serumparathormon bestimmt.

Bei einigen Patienten wurde intraoperativ ein Quick-PTH durchgeführt, d.h. es wurde ca. 5 Minuten nach Entfernung des verdächtig erscheinenden Epithelkörperchens das Serumparathormon bestimmt. Bei Abfall von $\geq 50\%$ des präoperativen Wertes wurde von einer erfolgreichen Entfernung des Adenoms ausgegangen. Bei einem Abfall von $< 50\%$ wurde der Wert nach 15 Minuten bestimmt, dieser musste $\geq 60\%$ betragen.

Einen Tag postoperativ wurde der Erfolg der Operation durch einen Abfall des Serumkalziums in oder unter den Normbereich bestätigt. Bei einem Abfall des Serumkalziums unterhalb des Normbereiches wurde dem Patient intravenös oder per os Kalzium verabreicht. Ursache für einen Kalziumabfall unter den Normbereich ist der sogenannte Kalziumhunger, der postoperativ zu einer vermehrten Einlagerung von Kalzium in den Knochen führen kann. Innerhalb von sechs Monaten postoperativ stellt sich bei den meisten Patienten jedoch eine spontane Normalisierung des Kalziumhaushaltes ein (AWMF Richtlinien, 1999).

Des Weiteren wurde 3 bis 6 Monate postoperativ bei einigen Patienten das Serumkalzium bzw. Parathormon beim Hausarzt kontrolliert.

2.2.2 Durchführung und Beurteilung der ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie

Zur Lokalisationsdiagnostik vor einem geplanten operativen Eingriff wurde bei allen 55 Patienten eine planare Single-tracer- ^{99m}Tc -Sestamibi-Zwei-Phasen-Szintigraphie durchgeführt. Zusätzlich wurde bei 35 Patienten eine SPECT angefertigt.

500 bis 700 Mega-Becquerel (MBq) ^{99m}Tc -Sestamibi wurden den Patienten in die Kubitalvene injiziert. Während der Durchführung der Untersuchung befanden sich die Patienten in Rückenlage. Die Aufnahmen erfolgten im Tc-Fenster mit einer Gammakamera mit einem hoch auflösenden, niederenergetischen Parallelloch-

Kollimator. Es handelte sich um das Gerät „Diacam“ von Siemens. Planare Aufnahmen wurden vom Hals und vom Thorax nach 5, 15 und 120 Minuten angefertigt. Bei 35 Patienten wurde noch zusätzlich nach 240 Minuten eine SPECT durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung und der Auswertung waren dem Arzt die Verdachtsdiagnose eines pHPT bzw. andere etwaige Untersuchungsergebnisse aus anderen Abteilungen (wie z.B. Sonographie, CT oder MRT) bekannt. Im Anschluss an die Szintigraphie erfolgte die zervikale Sonographie. Das Ergebnis der Szintigraphie war vor Durchführung der Sonographie bereits bekannt.

Die Operation erfolgte meist am darauf folgenden Tag bzw. zeitnah. Nie erfolgte sie vor Beurteilung des szintigraphischen und sonographischen Befundes.

Als positiv im Sinne eines Nebenschilddrüsenadenoms wurden in der Szintigraphie Foci beurteilt, die im Vergleich zur Schilddrüse eine höhere Aktivität zeigten bzw. über die Schilddrüsenkontur hinausragten oder von ihr abgesetzt waren. Bei Aktivitätsabnahme im Bereich der Schilddrüse sollten diese Foci nahezu gleichbleibend fortbestehen.

Es sei jedoch noch einmal darauf hingewiesen, dass Nebenschilddrüsenadenome einen ähnlich schnellen Auswasch zeigen können wie die Schilddrüse. Es wurden also auch Befunde mit schnellerem Auswasch als Nebenschilddrüsenadenome gewertet, wenn sie eine für eine Nebenschilddrüse typische Lokalisation aufwiesen. Als negativ wurde ein Befund gewertet, wenn keine fokale Anreicherung zu sehen war.

Zu erwähnen ist, dass für die Erhebung der retrospektiven Studie keine Neubewertung der szintigraphischen und sonographischen Befunde z.B. durch einen Spezialisten stattgefunden hat. Der Studie wurden die damals erhobenen Originalbefunde zugrunde gelegt.

2.2.3 Durchführung und Beurteilung der Sonographie

Präoperativ wurde bei allen Patienten im Anschluss an die Szintigraphie eine Sonographie der Ventralseite des Halses und soweit möglich des Retrosternalraumes durchgeführt. Dem Ultraschaller waren die Ergebnisse der Szintigraphie vor der Durchführung der Sonographie bereits bekannt. Die Sonographie wurde stets von demselben Untersucher gemacht, der auch die Szintigraphie beurteilt hatte.

Es wurde ein 7,5 MHz Schallkopf des Gerätes „Digital GAIA“ der Firma Kretz verwendet. Die Patienten befanden sich hierzu in Rückenlage mit rekliniertem Kopf. Beurteilt wurden sowohl gegebenenfalls vergrößerte Nebenschilddrüsen als auch die Parenchymstruktur und die Echogenität der Schilddrüse.

Die Position der vermeintlich erkrankten Nebenschilddrüsen wurde dann, bei orthotoper Lage, in Relation zur Schilddrüse angegeben (rechts oben, rechts unten, links oben, links unten). Bei ektopen Nebenschilddrüsenadenomen erfolgte eine anatomische Beschreibung der Lage.

Des Weiteren wurden die Volumina der Schilddrüsenlappen bestimmt, sowie gegebenenfalls erhoben, ob sich in der Schilddrüse Strukturveränderungen des Parenchyms fanden.

Alle szintigraphischen und sonographischen Befunde wurden in der täglichen Besprechung der nuklearmedizinischen Abteilung vorgestellt und diskutiert.

2.2.4 Operatives Vorgehen

Ziel des operativen Vorgehens war es, alle hormonüberaktiven Drüsen zu entfernen.

Zu diesem Zweck wurde nach vorangegangener Lokalisationsdiagnostik der Hals eröffnet. Dies geschah durch einen bilateralen oder unilateralen Halszugang oder fokussiert in Lokalanästhesie.

Bei der bilateralen Halsexploration wurde der Zugang durch einen Kocher-Kragenschnitt gewählt. Danach erfolgte das Hochpräparieren des Hautplatysmalappens mit anschließendem Versuch alle, im Regelfall vier, Epithelkörperchen darzustellen. Die makroskopisch veränderten Epithelkörperchen wurden entfernt und histologisch durch einen Schnellschnitt als Nebenschilddrüsenadenome verifiziert. Stellte sich heraus, dass es sich um gesundes Nebenschilddrüsengewebe handelte, wurden die entfernten Nebenschilddrüsen reimplantiert. Von den verbleibenden, makroskopisch nicht veränderten Nebenschilddrüsen, wurde zum Teil eine Gewebeprobe entnommen, einem Schnellschnitt zugeführt, um sie als nicht erkrankte Nebenschilddrüsen zu verifizieren. In einigen Fällen wurde auch nach Entfernen der erkrankten Nebenschilddrüsen ein intraoperativer Quick-PTH zur Bestätigung der erfolgreichen Entfernung der Adenome gemacht.

Wurden mehrere Epithelkörperchen als vergrößert befunden, wurde von einer Hyperplasie ausgegangen. Es wurde die Hälfte des am wenigsten verändert erscheinenden Epithelkörperchens belassen und 3,5 Epithelkörperchen wurden entnommen. Die entnommenen Nebenschilddrüsen wurden kryokonserviert.

Gegebenenfalls wurden in der gleichen Operation Eingriffe an der Schilddrüse, wie z.B. eine Hemithyreoidektomie oder Thyreoidektomie, vorgenommen. Ektop gelegene Nebenschilddrüsenadenome erforderten zum Teil eine Sternotomie.

Bei allen Patienten erfolgte meist einen Tag postoperativ eine Kontrolle des Serumkalziumwertes, bei einigen Patienten wurde auch das Parathormon kontrolliert.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Von den 55 in die Studie eingegangenen Patienten waren 46 weiblich und 9 männlich, das entspricht einem Prozentsatz von 83,6 % bzw. 16,4 %. Die Altersvarianz lag zwischen 29 und 80 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 60,2 Jahren.

Schilddrüse

Das durchschnittliche Schilddrüsenvolumen aller Patienten lag bei 20,0 ml, bei den Frauen bei 19,0 ml, bei den Männern bei 22,1 ml. Der obere Referenzwert liegt für Frauen bei 18 ml, bei Männern bei 25 ml (Herold, 2007a). Bei 23 Patienten lag das Schilddrüsenvolumen damit über der Norm. Das durchschnittliche Volumen des rechten Schilddrüsenlappens lag bei 10,7 ml, das des linken bei 9,2 ml.

Das durchschnittliche Schilddrüsenvolumen bei nicht an der Schilddrüse voroperierten Patienten betrug 22,8 ml und lag damit über dem durchschnittlichen Schilddrüsenvolumen aller Patienten. Bei den Frauen (n=34) betrug es 21,9 ml, bei den Männern (n=7) betrug es 27,4 ml. Bei den nicht an der Schilddrüse voroperierten Patienten lag bei 20 Frauen und bei 3 Männern das Schilddrüsenvolumen über der Norm.

45 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation eine euthyreote Stoffwechsellaage. 3 hiervon erreichten diese durch die Einnahme von Schilddrüsenhormonen. 1 Patient war hypothyreot, 9 Patienten hatten eine hyperthyreote Stoffwechsellaage. Bei 26 Patienten wurden sonographisch Schilddrüsenknoten diagnostiziert (hierunter sind Echogenitätsveränderungen zusammengefasst, die als regressive Areale, echoarme oder echoreiche Knoten oder einfach als Knoten vom Untersucher beschrieben wurden; Patienten bei denen zystische Areale beschrieben wurden, gehen hier nicht mit ein). Bei 5 Patienten wurden zystische Areale beschrieben.

Labor

Die präoperativen Serumkalziumwerte lagen zwischen 2,6 und 3,7 mmol/l. (Referenzbereich 2,2-2,6 mmol/l). Es ist nicht bekannt, ob Patienten eine kalziumsenkende Therapie z.B. in Form eines Schleifendiuretikums erhalten hatten.

Die Parathormonkonzentrationen lagen zwischen 49 und 462 pg/ml. (Referenzbereich 12-72 pg/ml). Bei einem Patienten konnte der präoperative Wert nicht mehr ermittelt werden, bei einem Patienten unterlief ein Abnahmefehler.

Bei allen Patienten kam es postoperativ zu einem Abfall des Kalziumwertes. Die Werte lagen dann zwischen 1,9 und 2,5 mmol/l. Die Parathormonwerte waren am 1. postoperativen Tag nur bei 1 Patienten dokumentiert worden. Hier kam es zu einem Abfall von 88 auf 31 pg/ml.

3-6 Monate postoperativ wurden bei 33 Patienten die Kalziumwerte kontrolliert. Diese lagen alle im Normbereich. Bei 4 Patienten wurde das Parathormon bestimmt, welches ebenfalls im Normbereich lag.

Voroperationen

15 Patienten waren am Hals voroperiert. Davon waren 2 Patienten an den Nebenschilddrüsen und 10 Patienten an der Schilddrüse bereits operiert worden. 3 Patienten waren sowohl an der Schilddrüse als auch an den Nebenschilddrüsen operiert worden. Bei einem Patienten fehlten Angaben zu Voroperationen an der Schilddrüse. Die Indikationen für die Voroperationen an der Schilddrüse waren bei 9 Patienten eine Struma nodosa, bei 3 eine Struma diffusa und bei 1 Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom.

Operationstechnik

Bei 38 Patienten wurde eine bilaterale Halsexploration durch einen Kocher-Kragenschnitt durchgeführt. 10 Patienten wurden unilateral und 5 Patienten fokussiert in Lokalanästhesie operiert. Bei 1 Patienten konnte kein Operationsbericht gefunden werden und bei 1 Patienten fanden sich inkonklusive Angaben über den Operationszugang.

Von den am Hals voroperierten Patienten wurden 5 bilateral, 10 unilateral und keiner fokussiert operiert. Ein intraoperativer Quick-PTH wurde nur bei 6 Patienten der unilateral operierten Patienten durchgeführt.

Von den Patienten, die bislang keine Operation am Hals gehabt hatten, wurden 33 Patienten bilateral, keiner unilateral und 5 fokussiert in Lokalanästhesie operiert. Von den 33 bilateral operierten Patienten wurde bei 1 Patienten ein Quick-PTH durchgeführt. Bei allen 5 Patienten, die fokussiert operiert wurden, wurde ein Quick-PTH durchgeführt.

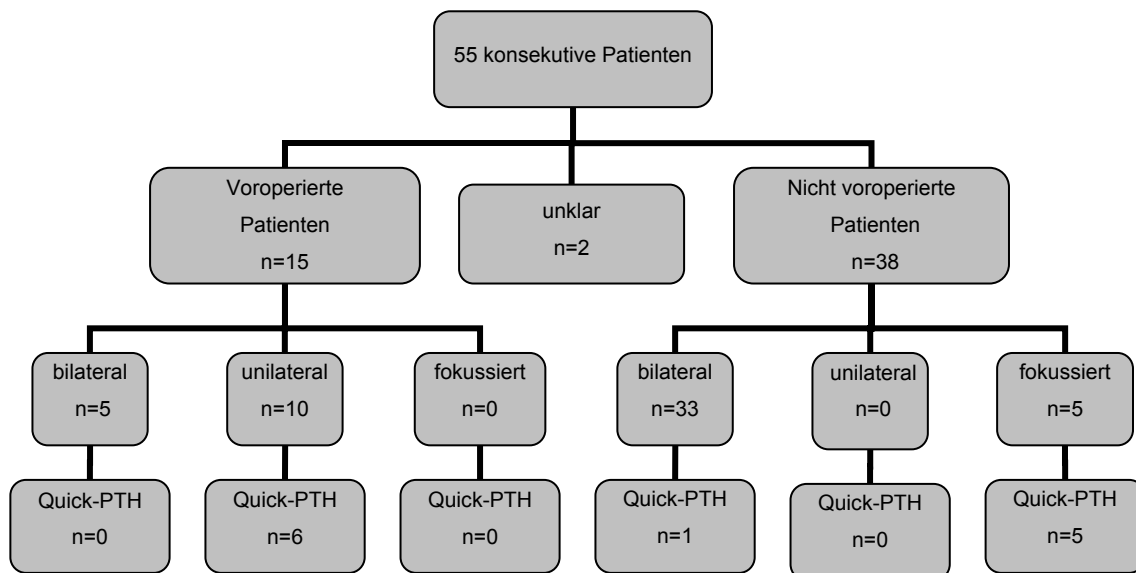


Abb. 3.1: Gliederung aller Patienten nach Voroperationen und Operationszugang

Von den Patienten, die bereits an den Nebenschilddrüsen voroperiert worden waren, wurden 1 Patient bilateral, 4 Patienten unilateral und keiner fokussiert operiert.

2 der Patienten, die unilateral operiert worden waren, erhielten intraoperativ einen Quick-PTH (s. Abb. 3.2).

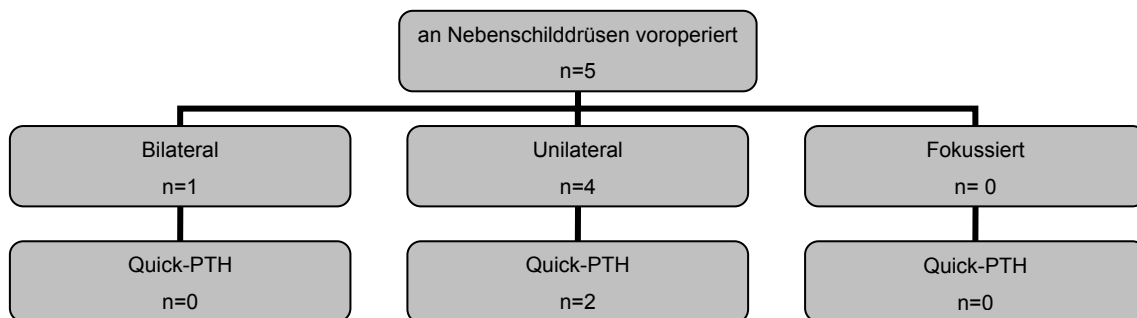


Abb. 3.2: Gliederung der an den Nebenschilddrüsen voroperierten Patienten nach Operationszugang

Erkrankte Nebenschilddrüsen

Insgesamt fanden sich 60 erkrankte Nebenschilddrüsen bei 55 Patienten.

Bei 52 Patienten konnte ein singuläres Adenom gefunden werden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 94,5 %. Bei 2 Patienten, bzw. 3,6 % der Patienten, wurden 2 Nebenschilddrüsenadenome exstipiert. 1 Patient litt unter einer Hyperplasie mit Befall von allen 4 Nebenschilddrüsen. Dies entspricht einem Prozentsatz von 1,8 %.

Sowohl die 2 Patienten bei denen jeweils 2 Nebenschilddrüsenadenome gefunden wurden als auch der Patient mit der Nebenschilddrüsenhyperplasie wurden bilateral operiert.

Insgesamt wurden 61,5 Epithelkörperchen entfernt, 2 davon wieder orthotop reimplantiert. Bei dem Patienten, der unter einer Nebenschilddrüsenhyperplasie litt, wurden nur 3,5 Epithelkörperchen exstipiert.

Ektope Adenome

Unter den erkrankten Nebenschilddrüsen fanden sich 5 Adenome in ektopter Lage. Dies entspricht einem Prozentsatz von 12 %. Hierbei handelte es sich um singuläre Adenome. 3 der ektopen Adenome waren im Thymus zu finden, eines zwischen Wirbelsäule und Ösophagus und eines im vorderen Mediastinum. Fanden sich die Nebenschilddrüsenadenome im Thymus, wurde zusätzlich eine zervikale Thymektomie durchgeführt.

Intraoperativ wurden bei allen Patienten mit ektopen Nebenschilddrüsenadenomen maximal 4 Nebenschilddrüsen identifiziert.

Begleitende Operationen

Bei 9 Patienten wurde neben der Exstirpation der Nebenschilddrüsenadenome eine subtotale bzw. totale Schilddrüsenresektion vorgenommen. Bei 3 Patienten erfolgte, wie oben erwähnt, eine Thymektomie.

Gewicht

Die entfernten Nebenschilddrüsen waren gewogen worden und wurden retrospektiv Gewichtsklassen zugeordnet. Waren mehrere Nebenschilddrüsen entfernt worden, war nur ein Gesamtgewicht angegeben worden.

Bei 2 Patienten waren keine Angaben zum Gewicht der entfernten Nebenschilddrüsen gemacht worden.

Die Gewichtsklassen wurden wie folgt festgelegt:

Gewichtsklasse 1: $\leq 0,5$ g

Gewichtsklasse 2: 0,51-1,0 g

Gewichtsklasse 3: 1,1-2,0 g

Gewichtsklasse 4: 2,1-5,0 g

Gewichtsklasse 5: 5,1-10,0 g

Gewichtsklasse 6: $>10,0$ g

In die folgende Übersicht (s. Tab. 3.1) sind nur exstipierte Nebenschilddrüsen eingegangen, für die separate Gewichtsangaben existierten (insgesamt 50 Nebenschilddrüsen).

(Für 7,5 entnommene Nebenschilddrüsen fanden sich keine separaten Gewichtsangaben, bei 2 Patienten, die jeweils 1 Nebenschilddrüsenadenom entfernt bekamen, fehlten die Gewichtsangaben.)

Gewichtsklasse	1	2	3	4	5	6
Anzahl Nebenschilddrüsen n=50	12	14	13	8	1	2

Tab. 3.1: Gewichtsverteilung der entfernten Nebenschilddrüsen

Das durchschnittliche Gewicht der entnommenen Nebenschilddrüsenadenome lag bei 1,8 g.

In der Tabelle 3.2 sind den Nebenschilddrüsen einer Gewichtsklasse die entsprechenden durchschnittlichen präoperativen Serumkalziumwerte und Serumparathormonwerte gegenübergestellt.

Gewichtsklasse	1 n=12	2 n=14	3 n=13	4 n=8	5 n=1	6 n=2
Präoperativer Kalziumspiegel [mmol/l]	2,78	2,86	2,82	3,01	3,0	3,4
Präoperativer Parathormonspiegel [pg/ml]	125,3	150,2	166,4	197,6	376	334,5

Tab. 3.2: Gegenüberstellung der Gewichtsklassen der Nebenschilddrüsenadenome mit den präoperativen Serumkalzium- und Serumparathormonspiegeln

Vergleicht man die Gewichtsklassen 1 bis 3 mit den Gewichtsklassen 4 bis 6, zeigen sich in den unteren 3 Gewichtsklassen im Durchschnitt niedrigere Serumkalzium- bzw. Serumparathormonspiegel als in den oberen 3 Gewichtsklassen.

Diagnostiker

Sowohl die Szintigraphie als auch die Sonographie eines Patienten wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt. Bei 11 Patienten war dies ein Assistenzarzt, bei 42 Patienten ein Oberarzt und 2 Patienten wurden vom Chefarzt untersucht.

Operateure

33 Patienten wurden durch einen Oberarzt operiert, 14 Patienten durch einen Assistenzarzt und 7 Patienten durch den Chefarzt. Bei einem Patienten bleibt der Operateur unklar. Von Assistenten operierte Patienten wurden mit Ausnahme von einem Patienten bilateral operiert.

Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse, sowohl der Szintigraphie als auch der Sonographie, lässt sich nach verschiedenen Gesichtspunkten durchführen.

Detailauswertung

Zum einen kann man eine Auswertung machen, die detailliert die Vorhersage der exakten Lokalisation des Adenoms (oder der Adenome) verlangt. Das heißt, es musste richtig vorhergesagt werden, ob sich die erkrankte Nebenschilddrüse rechts oben, rechts unten, links oben, links unten oder ektop gelegen befindet. Bei ektop gelegenen Adenomen galt die grobe anatomische Angabe der Lokalisation als richtig vorhergesagt (wie z.B. im Mediastinum liegend).

Bei der Vorhersage der exakten Lokalisation wurde bei nicht an den Nebenschilddrüsen voroperierten Patienten von 4 vorhandenen Nebenschilddrüsen ausgegangen. Bei voroperierten Patienten wurde von den ehemals 4 vorhandenen Nebenschilddrüsen die Anzahl der in der Voroperation entfernten Nebenschilddrüsen abgezogen und diese Anzahl der Auswertung zugrunde gelegt.

Seitenauswertung

Hier wird die Vorhersage der Halsseite, auf der die erkrankte Nebenschilddrüse liegt, als richtig oder falsch bewertet.

Die Berechnung der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten erfolgte nach folgender mathematischer Formel:

$$\text{Sensitivität} = \text{rp} / (\text{rp} + \text{fn}) \times 100 \text{ [\%]}$$

$$\text{Spezifität} = \text{rn} / (\text{rn} + \text{fp}) \times 100 \text{ [\%]}$$

rp = richtig positiv

rn = richtig negativ

fp = falsch positiv

fn = falsch negativ

3.2 Ergebnisse der Szintigraphie

Bei allen 55 Patienten wurde eine planare ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie durchgeführt. 35 Patienten erhielten zusätzlich eine SPECT.

Die SPECT ergab bei allen Patienten, bei denen sie durchgeführt wurde, exakt die gleichen Ergebnisse wie die planaren Bilder, d.h. sie konnte die Befunde der planaren Szintigraphie bestätigen und führte zu keinen zusätzlichen Aussagen.

Detailauswertung:

Für die planare Szintigraphie und dementsprechend auch für die SPECT ergibt sich eine Sensitivität von 46,7 % bei einer Spezifität von 93,5 %. (siehe Tab. 3.3)

Seitenauswertung:

Betrachtet man nur die Voraussage der richtigen Seite ergibt sich eine Sensitivität von 62,1 % bzw. eine Spezifität von 96,2 %. (siehe Tab. 3.3)

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	<i>Detailauswertung</i>		<i>Seitenauswertung</i>	
Alle Patienten n=55	46,7	93,5	62,1	96,2

Tab. 3.3: Sensitivitäten und Spezifitäten der Szintigraphie im Hinblick auf die Vorhersage der exakten Lokalisation (Detailauswertung) und die Vorhersage der richtigen Seite (Seitenauswertung)

Auswertung nach Besonderheiten der Schilddrüse:

Bei 23 Patienten konnte sonographisch eine Struma diagnostiziert werden, d.h. bei ihnen lag das Schilddrüsenvolumen oberhalb des Normbereiches. (Normwert für Frauen $\leq 18\text{ml}$, Normwert für Männer $\leq 25\text{ml}$).

Die Sensitivität lag für diese Patientengruppe bei 48,1 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. 60,0 % für die Vorhersage der richtigen Seite und die Spezifität lag bei 93,7 % bzw. 95,2 %.

Bei Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen kleiner als 12 ml (n=16 Patienten) ergab sich eine Sensitivität von 41,2 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation und für die Vorhersage der richtigen Seite ergab sich eine Sensitivität von 70,6 %. Die Spezifität betrug 88,8 % bzw. 93,6 %.

Bei 26 Patienten wurden sonographisch Schilddrüsenknoten gesehen. Für diese Patientenuntergruppe ergibt sich für die Szintigraphie eine Sensitivität von 43,3 % für die exakte Lokalisationsvorhersage bzw. 50 % für die Vorhersage der richtigen Seite und eine Spezifität von 95,9 % bzw. 100 %.

Bei 29 Patienten wurden sonographisch keine Knoten beschrieben. Für diese Patientenuntergruppe ergeben sich Sensitivitäten der Szintigraphie von 50 % bezüglich der Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. 73,3 % bezüglich der Vorhersage der richtigen Seite und eine Spezifität von 88,8 % bzw. 92,9 % (siehe Tab. 3.4).

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	<i>Detailauswertung</i>		<i>Seitenauswertung</i>	
Alle Patienten n=55	46,7	93,5	62,1	96,2
Patienten mit einer Struma n=23	48,1	93,7	60,0	95,2
Patienten mit Schilddrüsenvolumen <12ml n=16	41,2	88,8	70,6	93,6
Patienten mit Schilddrüsenknoten n=26	43,3	95,9	50,0	100,0
Patienten ohne Schilddrüsenknoten n=29	50,0	88,8	73,3	92,9

Tab. 3.4: Sensitivitäten und Spezifitäten der Szintigraphie abhängig vom Schilddrüsenvolumen und von Schilddrüsenknoten

Schilddrüsenvolumen bei falsch positiven oder falsch negativen Befunden in der Szintigraphie

Bei Patienten mit einem oder mehreren falsch positiven Befunde (n=12) lag das Schilddrüsenvolumen bei durchschnittlich 15,3 ml. (Zum Vergleich lag das Schilddrüsenvolumen aller Patienten bei 20,0 ml)

Patienten mit einem oder mehreren falsch positiven Befunden bezüglich der Vorhersage der richtigen Seite (n=2) hatten ein durchschnittliches Schilddrüsenvolumen von 16,9 ml.

Bei Patienten mit einem oder mehreren falsch negativen Befunden (n=30) lag das durchschnittliche Volumen bei 19,7 ml.

Ausgewertet nach der richtigen Seite ergab sich bei Patienten mit falsch negativen Befunden (n=22) ein Schilddrüsenvolumen von 21,8 ml.

Betrachtet man die falsch positiven bzw. die falsch negativen Befunde und ermittelt das durchschnittliche Volumen des Schilddrüsenlappens der Seite, auf der der falsch positive oder falsch negative Befund auftrat, ergibt sich ein durchschnittliches Lappenvolumen von 7,8 ml für die falsch positiven Befunde und ein Volumen von 9,5 ml für die falsch negativen Befunden. Falsch positive oder falsch negative Befunde bei ektopen Adenomen sind hier nicht mit berücksichtigt.

Die entsprechenden Lappenvolumina bei richtig positiven Befunden (n=28) lagen im Durchschnitt bei 11,3 ml.

Von den Patienten mit falsch positiven Befunden (n=12) wurden bei 3 Patienten sonographisch Schilddrüsenknoten beschrieben. Das entspricht einem Prozentsatz von 25,0 %.

Bei den Patienten mit falsch negativen Befunden (n=30) wurden bei 15 Patienten Schilddrüsenknoten gesehen, was einem Prozentsatz von 50,0 % entspricht.

Von den 23 Patienten, die komplett richtig diagnostiziert wurden (d.h. sie hatten keine falsch positiven oder falsch negativen Befunde), hatten 10 Patienten, also 43,5 %, Schilddrüsenknoten (s. Tab. 3.5).

	fp n=12	fn n=30	kein fp, kein fn n=23	rp n=28	fp n=2	fn n=22	kein fp, kein fn n=32
	<i>Detailauswertung</i>				<i>Seitenauswertung</i>		
durchschnittliches Schilddrüsen- volumen [ml]	15,3	19,7	19,3	20,3	16,9	21,8	18,0
durchschnittliches Schilddrüsen- lappenvolumen [ml]	7,8	9,5		11,3			
Vorkommen von Schilddrüsenknoten [%]	25	50	43,5				

Tab. 3.5: Durchschnittliches Schilddrüsenvolumen, Schilddrüsenlappenvolumen und Vorkommen von Schilddrüsenknoten bei *falsch positiven (fp) und falsch negativen (fn) Befunden in der Szintigraphie*

Die Tab. 3.6 gibt eine Übersicht über Patienten mit szintigraphisch falsch positiven Befunden, der Schilddrüsenlappengröße und zeigt auf, ob Schilddrüsenknoten auf entsprechender Seite sonographisch beschrieben worden waren.

Patient Nr.	fp Befund	Größe des Schilddrüsenlappens der entsprechenden Seite [ml]	Schilddrüsenknoten auf entsprechender Seite (Ø= kein Knoten)
4	re unten	re: 2,7	re: Ø
20	li unten	li: 0	li: Ø
30	re unten	re: 6,6	re: Ø
37	re unten	re: 10,2	re: Ø
47	li unten	li: 13,3	li: mittleres Lappendrittel echoreicher Knoten (zeigt in Szintigraphie keine Aktivitätsanreicherung)
56	li unten	li: 2,7	li: Ø
60	re unten	re: 9,8	re: Ø
68	re unten	re: 2,7	re: Ø
71	li unten	li: f1,5	li: Ø
72	retrosternal	gesamt: 18	Struma nodosa
77	re unten	re: 10,5	re: Ø
79	re unten	re: 23,0	re: ausgeprägte knotige Veränderungen im ges. Lappen (teils mit Kalkeinlagerungen)

Tab. 3.6: Gegenüberstellung aller szintigraphisch falsch positiven (fp) Befunde mit dem Volumen des entsprechenden Schilddrüsenlappens und dem Vorhandensein von Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite

Analog zu Tab. 3.6 findet sich in Tab. 3.7 eine Übersicht der falsch negativen Befunde.

Patient Nr.	fn Befund	Größe des Schilddrüsenlappens der entsprechenden Seite [ml]	Schilddrüsenknoten auf entsprechender Seite (Ø= kein Knoten)
4	re oben	re: 2,7	re: Ø
6	li unten	li: 2,6	li: regressive Areale mit Kalkeinlagerungen
13	li unten	li: 8,1	li: kleiner echoarmer Bezirk im mittleren Drittel, lateroventral
14	li unten	li: 15,4	li unten: regressives Areal
15	Thymus		
19	li oben	li: 12,5	li: Ø
20	li oben	li: 0,0	li: Ø
21	Thymus		
24	li oben	li: 10,0	li oben: echonormaler Knoten
30	re oben	re: 6,6	re: Ø
50	re oben	re: 14,7	re zentral: polyzystisch, gekammert mit Kalkeinlagerungen
51	li oben	li: 9	li mittig: Knoten, als Schilddrüsenadenom gewertet
52	li unten	li: 18,1	li mittleres Drittel: Knoten
56	li oben	li: 2,7	li: Ø
60	ektop (zwischen Wirbelsäule und Ösophagus)	gesamt: 14,6	Ø Knoten
62	re unten	re: 5,7	re: zystische Struktur
63	li unten	li: 9	li: Knoten
64	li oben	li: 15,2	li: Ø
65	re unten	re: 12,1	re: Ø
67	re oben	re: 1,5	re: Ø
68	re oben	re: 2,7	re: Ø

71	li oben	li: 1,5	li: Ø
72	li oben	li: 9	li: Struma nodosa
73	li unten	li: 4,15	li: Ø
74	re oben	re: 9	re: Ø
75	re oben	re: 19,2	re: echoarmer Knoten
	re unten		re: echoarmer Knoten
	li oben	li: 18,6	li: Ø
76	li unten	li: 16	li: echonormaler Knoten
77	re oben	re: 10,5	re: Ø
78	re unten	re: 6,2	re: echoarmer Knoten mittleres Drittel
79	re oben	re: 23	re: ausgeprägte knotige Veränderungen mit Kalkeinlagerungen

Tab. 3.7: Gegenüberstellung aller szintigraphisch falsch negativer (fn) Befunde mit dem Volumen des entsprechenden Schilddrüsenlappens und Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite

Auswertung nach Voroperationen

5 Patienten waren an den Nebenschilddrüsen bereits voroperiert und stellten sich vor mit einem Rezidiv bzw. persistierenden pHPT. Für 50 Patienten war es die Erstoperation. Für diese 2 Patientengruppen ergeben sich folgende Sensitivitäten bzw. Spezifitäten:

Die an den Nebenschilddrüsen voroperierten Patienten zeigten eine Sensitivität in der Szintigraphie von 60,0 % bezüglich der Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. 80,0 % bezüglich der Vorhersage der richtigen Seite und eine Spezifität von 87,5 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. 100,0 % für die Seitenvorhersage.

Bei den Patienten ohne Voroperation an den Nebenschilddrüsen zeigte die Szintigraphie eine Sensitivität von 45,5 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. 60,4 % für die Vorhersage der richtigen Seite und eine Spezifität von 92,4 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. 95,7 % für die Seitenvorhersage.

15 Patienten waren am Hals voroperiert, entweder an der Schilddrüse oder bzw. und an den Nebenschilddrüsen.

Bei dieser Patientengruppe lag die Sensitivität der Szintigraphie bei 40 % bzw. 73,3 % bezüglich der Vorhersage der richtigen Seite und die Spezifität bei 86,8 % bzw. 100,0 %.

39 Patienten hatten sich noch nie einem Eingriff am Hals unterzogen. Für diese Patientengruppe lag die Sensitivität bei 50 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. bei 59,5 % bezüglich der Seitenvorhersage und die Spezifität betrug 93,8 % bzw. 94,4%. (siehe Tab. 3.8)

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	<i>Detailauswertung</i>		<i>Seitenauswertung</i>	
Alle Patienten n=55	46,7	93,5	62,1	96,2
an Nebenschilddrüsen voroperierte Patienten n=5	60,0	87,5	80,0	100,0
nicht an Nebenschilddrüsen voroperierte Patienten n=50	45,5	92,4	60,4	95,7
am Hals voroperierte Patienten n=15	40,0	86,8	73,3	100,0
Patienten ohne Voroperationen am Hals n=39	50,0	93,8	59,5	94,4

Tab. 3.8: Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie in Abhängigkeit von Voroperationen

Auswertung nach Gewicht

Bei allen szintigraphisch richtig diagnostizierten Nebenschilddrüsenadenomen (n=27) lag das durchschnittliche Gewicht bei 1,7 g. (Für ein entferntes Nebenschilddrüsenadenom fehlte die Gewichtsangabe).

Das Durchschnittsgewicht der Nebenschilddrüsenadenome, die durch die Szintigraphie nicht vorhergesagt werden konnten (n=28), lag bei 2,1 g.

(siehe Tab. 3.9)

	Erkrankte Nebenschilddrüsen mit rp Befund n=27	Erkrankte Nebenschilddrüsen mit fn Befund n=28
Durchschnittliches Gewicht der entfernten Nebenschilddrüsen [g]	1,7	2,1

Tab. 3.9: Durchschnittliches Gewicht der in der Szintigraphie richtig positiv (rp) und falsch negativ (fn) diagnostizierten Nebenschilddrüsenadenome

In der folgenden Übersicht (Tab. 3.10) sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der Szintigraphie für die einzelnen Gewichtsklassen der entfernten Nebenschilddrüsenadenome angegeben. (Es wurden nur Gewichtsangaben miteinbezogen, die sich auf ein Einzelgewicht bezogen. Bei 2 Patienten fehlten Gewichtsangaben gänzlich und bei 3 Patienten war nur ein Gesamtgewicht der entfernten Nebenschilddrüsen angegeben worden.)

Gewichtsklasse	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	<i>Detailauswertung</i>		<i>Seitenauswertung</i>	
1 n=12	41,7	96,8	41,7	91,7
2 n=14	50,0	92,9	71,4	100,0
3 n=13	38,5	89,2	61,5	100,0
4 n=8	87,5	52,3	87,5	100,0
5 n=1	0,0	100,0	0,0	100,0
6 n=2	0,0	66,7	50,0	50,0

Tab. 3.10: Sensitivitäten und Spezifitäten der Szintigraphie der einzelnen Gewichtsklassen der entfernten Nebenschilddrüsenadenome

Auswertung nach Untersuchern

11 Szintigraphien wurden von Assistenzärzten, 42 von Oberärzten und 2 vom Chefarzt der nuklearmedizinischen Klinik befundet.

In Tab. 3.11 sind die Sensitivitäten und Spezifitäten für die einzelnen Untersuchergruppen dargestellt.

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	<i>Detailauswertung</i>		<i>Seitenauswertung</i>	
Von Assistenzärzten befundete Szintigraphien n= 11	58,3	96,9	66,7	100
Von Oberärzten befundete Szintigraphien n= 42	43,5	91,3	61,4	95,0
Vom Chefarzt befundete Szintigraphien n= 2	50,0	83,3	50,0	100

Tab. 3.11: Sensitivitäten und Spezifitäten der Szintigraphie in Abhängigkeit vom Untersucher

3.3 Ergebnisse der Sonographie

Bei allen 55 Patienten wurde im Anschluss an die ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie eine zervikale Sonographie durchgeführt.

Detailauswertung

Es ergab sich eine Sensitivität der Sonographie von 42,6 % und eine Spezifität von 93,5 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation.

Seitenauswertung

Für die Vorhersage der richtigen Seite ergaben sich eine Sensitivität der Sonographie von 56,1 % und eine Spezifität von 96,2 % (siehe Tab. 3.12).

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	<i>Detailauswertung</i>		<i>Seitenauswertung</i>	
Alle Patienten n=55	42,6	93,5	56,1	96,2

Tab. 3.12 : Sensitivitäten und Spezifitäten der Sonographie im Hinblick auf die Vorhersage der exakten Lokalisation (Detailauswertung) und der Vorhersage der richtigen Seite (Seitenauswertung)

Auswertung nach Besonderheiten der Schilddrüse

Bei den 23 Patienten, bei denen die Schilddrüsenvolumina über der Norm lagen, ergab sich eine Sensitivität der Sonographie von 40,7 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. 52,0 % für die Vorhersage der richtigen Seite und eine Spezifität von 93,7 % bzw. 95,2 %.

Bei Patienten, bei denen ein Schilddrüsenvolumen kleiner als 12 ml vorlag (n=16), ergab sich für die Sonographie eine Sensitivität von 48,5 % bzw. 59,4 % für die Vorhersage der richtigen Seite. Die Spezifität betrug 92,3 % bzw. 96,9 %.

Bei 26 Patienten wurden sonographisch Schilddrüsenknoten festgestellt. Für diese Patientengruppe ergaben sich für die Sonographie eine Sensitivität von 36,7 % bzw. 46,4 % und eine Spezifität von 95,9 % bzw. 100 %.

Bei den 29 Patienten, bei denen keine Schilddrüsenknoten vorlagen, ergaben sich eine Sensitivität von 50 % bzw. 65,5 % und eine Spezifität von 91,3 % bzw. 93,1 %.
(siehe Tab. 3.13)

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	<i>Detailauswertung</i>		<i>Seitenauswertung</i>	
Alle Patienten n=55	42,6	93,5	56,1	96,2
Patienten mit einer Struma n=23	40,7	93,7	52,0	95,2
Patienten mit Schilddrüsenvolumen <12ml (n=16)	48,5	92,3	59,4	96,9
Patienten mit Schilddrüsenknoten (n=26)	36,7	95,9	46,4	100
Patienten ohne Schilddrüsenknoten (n=29)	50,0	91,3	65,5	93,1

Tab. 3.13: Sensitivitäten und Spezifitäten der Sonographie abhängig vom Schilddrüsenvolumen und von Schilddrüsenknoten

Bei Patienten, die einen oder mehrere falsch positive Befunde hatten (n=10) lag das Schilddrüsenvolumen bei durchschnittlich 19,0 ml.

Patienten mit einem falsch positiven Befund bezüglich der Vorhersage der richtigen Seite (n=2) hatten ein durchschnittliches Schilddrüsenvolumen von 18,6 ml.

Bei Patienten mit einem oder mehreren falsch negativen Befunden (n=32) lag das durchschnittliche Volumen bei 20,3 ml.

Bei Patienten, die in der Seitenauswertung falsch negative Befunde zeigten (n=25), hatten ein durchschnittliches Schilddrüsenvolumen von 20,8 ml (s. Tab. 3.14).

	fp n=10	fn n=32	kein fp, kein fn n=22	rp n=26	fp n=2	fn n=25	kein fp, kein fn n=29
	<i>Detailauswertung</i>				<i>Seitenauswertung</i>		
durchschnittliches Schilddrüsen-Volumen [ml]	19,0	20,3	18,3	19,6	18,6	20,8	18,4
durchschnittliches Schilddrüsen-lappenvolumen [ml]	9,2	10,2		11,1			
Vorkommen von Schilddrüsenknoten [%]	30,0	50,0	36,4				

Tab. 3.14: Durchschnittliches Schilddrüsenvolumen, Schilddrüsenlappenvolumen und Vorkommen von Schilddrüsenknoten bei falsch positiven (fp) und falsch negativen (fn) Befunden in der Sonographie

Die Tab. 3.15 gibt eine Übersicht über Patienten mit sonographisch falsch positiven Befunden. Die Größe des entsprechenden Schilddrüsenlappens und die sonographischen Befunde dieses Lappens hinsichtlich Knoten sind ebenfalls gegenübergestellt.

Patient Nr.	fp Befund	Größe des Schilddrüsenlappens der entsprechenden Seite [ml]	Schilddrüsenknoten auf entsprechender Seite (Ø= kein Knoten)
4	re unten	re: 2,7	re: Ø
20	li unten	li: 0	li: Ø
21	re oben	re: 24,7	re: Ø
30	re unten	re: 6,6	re: Ø
47	li unten	li: 13,3	li: mittleres Lappendrittel echoreicher Knoten
50	li unten	li: 7,9	li: Ø
56	li unten	li: 2,7	li: Ø
60	re unten	re: 9,8	re: Ø
71	li unten	li: 1,5	li: Ø
79	re unten	re: 23,0	re: ausgeprägte knotige Veränderungen im ges. Lappen (teils mit Kalkeinlagerungen)

Tab. 3.15: Gegenüberstellung aller sonographisch falsch positiver (fp) Befunde mit dem Volumen des entsprechenden Schilddrüsenlappens und Schilddrüsenknoten der entsprechenden Seite

Analog zu den falsch positiven Befunden sind in der folgenden Tabelle (Tab. 3.16) alle in der Sonographie nicht erkannten also falsch negativen Befunde aufgelistet, die dazugehörige Schilddrüsenlappengröße und die in der Sonographie beschriebenen Besonderheiten des Schilddrüsenlappens.

Patient Nr.	fn Befund	Größe des Schilddrüsenlappens der entsprechenden Seite [ml]	Schilddrüsenknoten auf entsprechender Seite (Ø= kein Knoten)
4	re oben	re: 2,7	re: Ø
6	li unten	li: 2,6	li: regressive Areale mit Kalkeinlagerungen
13	li unten	li: 8,1	li: kleiner echoarmer Bezirk im mittleren Drittel, lateroventral
14	li unten	li: 15,4	li unten: regressives Areal
15	Thymus	x	
16	li unten	li: 14,5	li: Knoten (0,6x0,7x1,5ml)
19	li oben	li: 12,5	li: Ø
20	li oben	li: 0,0	li: Ø
21	Thymus		
24	li oben	li: 10,0	li oben: echonormaler Knoten
28	li oben	li: 13	li: multiple echoarme, nodöse Strukturen
30	re oben	re: 6,6	re: Ø
50	re oben	re: 14,7	re zentral: polyzystisch, gekammert mit Kalkeinlagerungen
51	li oben	li: 9	li mittig: Knoten, als Schilddrüsenadenom gewertet
52	li unten	li: 18,1	li mittleres Drittel: Knoten
56	li oben	li: 2,7	li: Ø
60	ektop (zwischen Wirbelsäule und Ösophagus)	gesamt: 14,6 1 Lappen ca. 14,6:2=7,3	Ø Knoten
62	re unten	re: 5,7	re: zystische Struktur

63	li unten	li: 9	li: Knoten
64	li oben	li: 15,2	li: Ø
65	re unten	re: 12,1	re: Ø
67	re oben	re: 1,5	re: Ø
71	li oben	li: 1,5	li: Ø
72	li oben	li: 9	li: Struma nodosa
73	li unten	li: 4,15	li: Ø
74	re oben	re: 9	re: Ø
75	re oben	re: 19,2	re: echoarmer Knoten
	re unten	re: 19,2	
	li oben	li: 18,6	li: Ø
76	li unten	li: 16	li: echonormaler Knoten
77	re oben	re: 10,5	re: Ø
78	re unten	re: 6,2	re: echoarmer Knoten mittleres Drittel
79	re oben	re: 23	re: ausgeprägte knotige Veränderungen mit Kalkeinlagerungen
80	ektop (vorderes Mediastinum)		

Tab. 3.16: Gegenüberstellung aller sonographisch falsch negativer (fn) Befunde mit dem Volumen des Schilddrüsenlappens und Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite

Auswertung nach Voroperationen

Analog zur Auswertung der Szintigraphie bezüglich Voroperationen wurde dies auch für die Sonographie berechnet. Die Ergebnisse sind der Tab. 3.17 zu entnehmen.

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	<i>Detailauswertung</i>		<i>Seitenauswertung</i>	
Alle Patienten n=55	42,6	93,5	56,1	96,2
an Nebenschilddrüsen voroperierte Patienten n=5	60,0	100,0	60,0	100,0
nicht an Nebenschilddrüsen voroperierte Patienten n=50	41,8	93,1	55,8	95,8
am Hals voroperierte Patienten n=15	40,0	89,5	66,7	100,0
Patienten ohne Voroperationen am Hals n=39	45,5	94,6	53,7	94,6

Tab. 3.17: Sensitivität und Spezifität der Sonographie in Abhängigkeit von Voroperationen

Auswertung nach Gewicht

34 Nebenschilddrüsenadenome konnten sonographisch nicht dargestellt werden, sie führten also zu falsch negativen Befunden. Das durchschnittliche Gewicht dieser Adenome lag bei 2,1 g. (Für 4 Adenome fehlten separate Gewichtsangaben).

Das durchschnittliche Gewicht aller richtig positiven Adenome lag bei 1,7 g (siehe Tab. 3.18).

	Erkrankte Nebenschilddrüsen mit rp Befund n=26	Erkrankte Nebenschilddrüsen mit fn Befund n=34
Durchschnittliches Gewicht der entfernten Nebenschilddrüsen [g]	1,7	2,1

Tab. 3.18: Durchschnittliches Gewicht der in der Sonographie richtig positiv (rp) und falsch negativ (fn) diagnostizierten Nebenschilddrüsenadenome

In der folgenden Übersicht (Tab. 3.19) sind die Sensitivitäten der Sonographie für die einzelnen Gewichtsklassen der entfernten Adenome berechnet.

(Es wurden nur Gewichtsangaben miteinbezogen, die sich auf ein Einzelgewicht bezogen. Bei 2 Patienten fehlten Gewichtsangaben gänzlich und bei 3 Patienten, war nur ein Gesamtgewicht der entfernten Drüsen angegeben worden.)

Gewichtsklasse	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	Detailauswertung		Seitenauswertung	
1 n=12	41,7	96,8	50	100
2 n=14	35,7	92,9	57,1	100,0
3 n=13	46,2	91,9	53,8	92,3
4 n=8	75,0	100,0	75,0	100,0
5 n=1	0,0	100,0	0,0	100,0
6 n=2	0,0	66,7	50,0	50,0

Tab. 3.19: Sensitivitäten und Spezifitäten der Sonographie ausgewertet nach Gewichtsklassen der entfernten Nebenschilddrüsenadenome

Auswertung nach Untersucher

Die Sensitivitäten und Spezifitäten der Sonographie in Abhängigkeit vom Untersucher (Assistenzärzte, Oberärzte, Chefarzt) sind folgender Tabelle (Tab. 3.20) zu entnehmen:

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	Detailauswertung		Seitenauswertung	
Von Assistenzärzten untersuchte Patienten n= 11	58,3	93,8	75,0	100,0
Von Oberärzten untersuchte Patienten n= 42	39,1	93,0	51,2	95,1
Vom Chefarzt untersuchte Patienten n= 2	50,0	100,0	50,0	100,0

Tab. 3.20: Sensitivitäten und Spezifitäten der Sonographie in Abhängigkeit vom Untersucher

3.4 Ergebnisse der Szintigraphie und Sonographie in der Zusammenschau

Rein rechnerisch ergab die Kombination der beiden Verfahren eine Sensitivität von 44,6 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. von 59,1 % hinsichtlich der Vorhersage der richtigen Seite. Die Spezifität lag bei 92,8 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. 96,2 % für die Vorhersage der richtigen Seite.

In der Praxis kam man jedoch in der Zusammenschau der Befunde der Szintigraphie und der Befunde der Sonographie zu einer gemeinsamen Beurteilung. In der Kombination der beiden Befunde, die in 9 Fällen voneinander differierten, kam man zu einem letztlichen Befund bzw. einer Lokalisationsvoraussage, die dann auch an die Chirurgen im Hause weitergegeben wurde.

Dieser Befund, der im folgenden Sonographie und Szintigraphie kombiniert genannt wird, wird den weiteren Betrachtungen zugrunde gelegt.

Hier 2 Beispiele:

- Die Szintigraphie wurde aufgrund des Befundes in der Sonographie anders beurteilt, als sie singulär befundet worden war.
- Wurden in einem der zwei diagnostischen Verfahren ein oder zwei Nebenschilddrüsenadenome mehr als im anderen detektiert, wurde das Verfahren, das mehr erkrankte Nebenschilddrüsen detektierte, für die Lokalisationsvorhersage herangezogen.

Für die Kombination der beiden Verfahren ergibt sich so eine Sensitivität von 46,7 % für die Vorhersage der exakten Lokalisation bzw. 61,4 % für die Vorhersage der richtigen Seite und eine Spezifität von 90,8 % bzw. 94,3 %.

Die folgende Tabelle (Tab. 3.21) gibt noch einmal eine Übersicht über alle Sensitivitäten und Spezifitäten.

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	Detailauswertung		Seitenauswertung	
Szintigraphie und Sonographie kombiniert	46,7	90,8	61,4	94,3
Szintigraphie	46,7	93,5	62,1	96,2
Sonographie	42,6	93,5	56,1	96,2

Tab. 3.21: Übersicht über Sensitivitäten und Spezifitäten

Unterschiede in der Detektionsqualität der Szintigraphie und der Sonographie

Bei 9 Patienten unterschieden sich die Ergebnisse der Sonographie von der Szintigraphie.

In 3 Fällen konnte die Szintigraphie ein Nebenschilddrüsenadenom richtig detektieren, wohingegen die erkrankte Nebenschilddrüse in der Sonographie nicht dargestellt werden konnte.

In 2 Fällen lieferte die Szintigraphie ein falsch positives Ergebnis, wobei die Sonographie eine richtig positive Vorhersage traf.

Bei 3 Patienten konnte sowohl die Sonographie als auch die Szintigraphie die erkrankte Nebenschilddrüse nicht detektieren, wobei sie jedoch unterschiedliche falsch positive Vorhersagen trafen.

In Tab. 3.22 sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der beiden kombinierten Verfahren in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen und Schilddrüsenknoten dargestellt.

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	Detailauswertung		Seitenauswertung	
Alle Patienten n=55	46,7	90,8	61,4	94,3
Patienten mit einer Struma n=23	44,4	90,5	60,0	90,5
Patienten mit Schilddrüsenvolumen <12ml n=16	47,1	88,6	68,8	100,0
Patienten mit Schilddrüsenknoten n=26	40,0	94,5	50,0	100,0
Patienten ohne Schilddrüsenknoten n=29	53,3	87,5	72,4	89,7

Tab. 3.22: Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie kombiniert mit der Sonographie abhängig vom Schilddrüsenvolumen und von Schilddrüsenknoten

Tabelle 3.23 gibt eine Übersicht über die Sensitivität und Spezifität der zwei Verfahren in Kombination in Abhängigkeit von Voroperationen.

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	<i>Detailauswertung</i>		<i>Seitenauswertung</i>	
Szintigraphie und Sonographie kombiniert, Alle Patienten n=55	46,7	90,8	61,4	94,3
an Nebenschilddrüsen voroperierte Patienten n=5	60,0	87,5	80,0	100,0
nicht an Nebenschilddrüsen voroperierte Patienten n=50	45,5	85,2	59,6	93,8
am Hals voroperierte Patienten n=15	46,7	84,2	80,0	100,0
Patienten ohne Voroperationen am Hals n=39	47,7	92,9	56,1	91,9

Tab. 3.23: Sensitivität und Spezifität der Sonographie und Szintigraphie kombiniert in Abhängigkeit von Voroperationen

In Tab. 3.24 finden sich alle falsch positiven Befunde, die sowohl in der Szintigraphie als auch der Sonographie fälschlicherweise als Nebenschilddrüsenadenome gedeutet wurden. Gegenübergestellt sind die entsprechenden Schilddrüsenlappenvolumina und ob Schilddrüsenknoten sonographisch beschrieben wurden.

Patient Nr.	fp Befund	Größe des Schilddrüsenlappens der entsprechenden Seite [ml]	Schilddrüsenknoten auf entsprechender Seite; (Ø= kein Knoten)
4	re unten	re: 2,7	re: Ø
20	li unten	li: 0	li: Ø
21	re oben	re: 24,7	re: Ø
30	re unten	re: 6,6	re: Ø
37	re unten	re: 10,2	re: Ø
47	li unten	li: 13,3	li: mittleres Lappendrittel echoreicher Knoten
50	li unten	li: 7,9	li: Ø
56	li unten	li: 2,7	li: Ø
60	re unten	re: 9,8	re: Ø
68	re unten	re: 2,7	re: Ø
71	li unten	li: 1,5	li: Ø
72	retrosternal	gesamt: 18	Struma nodosa
77	re unten	re: 10,5	re: Ø
79	re unten	re: 23,0	re: ausgeprägte knotige Veränderungen im ges. Lappen (teils mit Kalkeinlagerungen)

Tab. 3.24: Gegenüberstellung von allen szintigraphisch und sonographisch falsch positiven (fp) Befunden mit dem Volumen des Schilddrüsenlappens und Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite

Analog zu Tab. 3.24 sind in Tab. 3.25 alle falsch negativen Befunde zusammengestellt.

Patient Nr.	fn Befund	Größe des Schilddrüsenlappens der entsprechenden Seite [ml]	Schilddrüsenknoten auf entsprechender Seite (Ø= kein Knoten)
4	re oben	re: 2,7	re: Ø
6	li unten	li: 2,6	li: regressives Areal mit Kalkeinlagerungen
13	li unten	li: 8,1	li: kleiner echoarmer Bezirk im mittleren Drittel, lateroventral
14	li unten	li: 15,4	li unten: regressives Areal
15	Thymus		
19	li oben	li: 12,5	li: Ø
20	li oben	li: 0,0	li: Ø
21	Thymus		
24	li oben	li: 10,0	li oben: echonormaler Knoten
28	li oben	li: 13	li: multiple echoarme, nodöse Strukturen
30	re oben	re: 6,6	re: Ø
50	re oben	re: 14,7	re zentral: polyzystisch, gekammert mit Kalkeinlagerungen
51	li oben	li: 9	li mittig: Knoten, als Schilddrüsenadenom gewertet
52	li unten	li: 18,1	li mittleres Drittel: Knoten
56	li oben	li: 2,7	li: Ø
60	ektop (zwischen Wirbelsäule und Ösophagus)	gesamt: 14,6	Ø Knoten
62	re unten	re: 5,7	re: zystische Struktur
63	li unten	li: 9	li: Knoten
64	li oben	li: 15,2	li: Ø
65	re unten	re: 12,1	re: Ø
67	re oben	re: 1,5	re: Ø

71	li oben	li: 1,5	li: Ø
72	li oben	li: 9	li: Struma nodosa
73	li unten	li: 4,15	li: Ø
74	re oben	re: 9	re: Ø
75	re oben	re: 19,2	re: echoarmer Knoten
	re unten		
	li oben	li: 18,6	li: Ø
76	li unten	li: 16	li: echonormaler Knoten
77	re oben	re: 10,5	re: Ø
78	re unten	re: 6,2	re: echoarmer Knoten mittleres Drittel
79	re oben	re: 23	re: ausgeprägte knotige Veränderungen mit Kalkeinlagerungen

Tab. 3.25: Gegenüberstellung aller falsch negativer (fn) Befunde in der Szintigraphie und Sonographie mit dem Volumen des Schilddrüsenlappens und Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite

Auswertung nach Gewicht

In der nachfolgenden Tabelle 3.26 ist für die Kombination der beiden Verfahren für die einzelnen Gewichtsklassen der entfernten Adenome deren Sensitivität bzw. Spezifität angegeben.

Gewichtsklasse	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	Detailauswertung		Seitenauswertung	
1 n=12	41,7	93,5	50,0	91,7
2 n=14	42,9	92,9	64,3	100,0
3 n=13	46,2	86,5	61,5	92,3
4 n=8	87,5	95,8	87,5	100,0
5 n=1	0,0	100,0	0,0	100,0
6 n=2	0,0	66,7	50,0	50,0

Tab. 3.26: Sensitivitäten und Spezifitäten der Kombination von Szintigraphie und Sonographie, ausgewertet nach Gewichtsklassen der entfernten Nebenschilddrüsenadenome

Auswertung nach Untersuchern

In der folgenden Tabelle 3.27 sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Untersuchergruppen für die Kombination aus Szintigraphie und Sonographie dargestellt.

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
	Detailauswertung		Seitenauswertung	
Von Assistenzärzten untersuchte Patienten n=11	58,3	75,0	93,8	100,0
Von Oberärzten untersuchte Patienten n=42	43,5	58,1	90,4	92,7
Vom Chefarzt untersuchte Patienten n=2	50,0	50,0	83,3	100,0

Tab. 3.27: Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie und Sonographie in Kombination in Abhängigkeit vom Untersucher

4 Diskussion

Ein erfahrener Operateur kann in 86 bis 100 % der Fälle die erkrankten Nebenschilddrüsen identifizieren und entfernen (Krausz et al., 2000). Hierfür ist der bilaterale Zugang in Vollnarkose mit intraoperativer Darstellung aller vier Nebenschilddrüsen immer noch das Standardverfahren. Jedoch geht der Trend auch in der Nebenschilddrüsenchirurgie hin zu minimal invasiver Chirurgie. Durch die Verbesserung der präoperativen Lokalisationsverfahren in den letzten Jahrzehnten und durch die Entwicklung des intraoperativen Quick-PTH sowie der Verwendung der intraoperativen Gamma-Sonde findet die minimal invasive Parathyreoidektomie (MIP) immer mehr Beachtung (Sackett et al., 2002). So wurde der minimal invasive Zugang beim pHPT sogar in vielen spezialisierten Zentren weltweit schon zur Methode der 1. Wahl und die präoperative Lokalisationsdiagnostik gehört zur Routine vor jedem Eingriff (Lo et al., 2007). Es ist klar, dass die MIP nicht für alle Patienten gleichermaßen geeignet ist (s. Therapie des pHPT). Das minimal invasive Vorgehen bietet indes diverse Vorteile. Im Zeitalter der „Diagnosis Related Groups“ (= DRGs), der Fallpauschalen, spielt die Hospitalisationsdauer, welche durch die minimal invasive Chirurgie gesenkt werden kann, eine immer größere Rolle. Weiterhin verkürzen sich durch die minimal invasive Chirurgie die Operationszeiten, es kommt zu besseren kosmetischen Ergebnissen und weniger Komplikationen wie z.B. Verletzungen des Nervus laryngeus recurrens oder zu einem Hypoparathyreoidismus (Chen et al., 1995; Petti and Kirk, 1996; Slater and Gleeson, 2005; Malinvaud et al., 2006). Auch Patienten, deren Gesundheitszustand eine Vollnarkose für eine bilaterale Halsexploration nicht zulässt, profitieren von einem unilateralen Halszugang, der auch in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann.

Bedenkt man, dass in 80 bis 85 % der Fälle der pHPT durch ein solitäres Adenom verursacht wird (in unserer Studie waren es sogar 94.5 %; siehe Ergebnisteil) und nur in 4 % ein Doppel-Adenom (in unserer Studie 3.6 %) und in 11 bis 16 % eine Nebenschilddrüsenhyperplasie vorliegt (in unserer Studie bei 1.8 %) (Reidel et al., 2006), scheint eine routinemäßige bilaterale Halsexploration übertrieben. So propagiert Lorberboym, dass eine bilaterale Halsexploration nur durchgeführt werden sollte, wenn mehrere Adenome oder eine Hyperplasie vermutet werden (Lorberboym et al., 2003).

Ein geplantes minimal invasives Vorgehen stellt aber nicht die einzige Indikation für eine präoperative Lokalisationsdiagnostik dar. Die oben erwähnten guten Resultate einer Nebenschilddrüsenoperation gelten nur für erfahrene Chirurgen. Gerade für einen unerfahrenen Chirurgen, dessen Erfolgsrate nur bei etwa 70 % liegt (Moka et al., 1997), kann eine präoperative Diagnostik durchaus hilfreich sein.

Einige Autoren sind der Meinung, dass der Operateur durch die Informationen, die ihm die präoperative Diagnostik liefert, mehr Sicherheit erhält. Dadurch könnten Operationszeiten verkürzt, die Morbidität gesenkt werden (Casas et al., 1994) und der Operationsstress verringert werden (Grosso et al., 2007).

So gilt es, einen Zweiteingriff bei missglückter Erstoperation unbedingt zu vermeiden, denn Zweiteingriffe haben eine höhere Komplikationsrate (Rothmund et al., 1990; Jarhult et al., 1993). Des Weiteren führen sie zu längeren Operationszeiten und sind dadurch kostenintensiver.

Ein zusätzlicher Grund für die Anwendung präoperativer Verfahren sind die in circa 15 bis 20 % vorkommenden ektopen Nebenschilddrüsenadenome (Mariani et al., 2003). Deren intraoperatives Aufsuchen ohne vorhergegangene Lokalisationsdiagnostik gelingt zumindest oft nicht ohne Verlängerung der Operationszeit oder es kann sogar ein zweiter Eingriff notwendig werden.

Man ist sich in der Literatur weitgehend einig, dass auch bei Reoperationen, also bei Rezidiven oder persistierendem pHPT, eine präoperative Abklärung sinnvoll ist. Bei Reoperationen liegt die Prävalenz von ektopem Nebenschilddrüsengewebe höher, so dass die präoperative Lokalisationsdiagnostik die Erfolgsaussichten des chirurgischen Eingriffs erhöhen kann (Sandrock, 1998).

Die ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie sowie der zervikale Ultraschall stellen diesbezüglich die meist genutzten präoperativen Lokalisationsverfahren beim pHPT dar.

Für die Sestamibi-Szintigraphie gibt es verschiedene Protokolle. Ich möchte mich in der weiteren Diskussion auf die Single-Tracer-Zwei-Phasen-Szintigraphie mit planaren Aufnahmen und die SPECT konzentrieren.

Es wird in der Literatur unterschiedlich bewertet, ob die SPECT gegenüber der planaren Szintigraphie Vorteile bringt. Einige Studien zeigten, dass die SPECT die Sensitivität der Szintigraphie gegenüber den planaren Aufnahmen verbessern konnte (Moka et al., 2000). Chen et al. fanden, dass die SPECT keinen zusätzlichen Nutzen zur planaren Szintigraphie lieferte (Chen et al., 1997), andere

Autoren hingegen messen der SPECT Bedeutung bei, auch wenn sie nicht zu einer erhöhten Detektionsrate führte. Sie schätzten die zusätzlichen Informationen über die räumliche Lage der Nebenschilddrüsen (Staudenherz et al., 1997). Für einen limitierten unilateralen Eingriff sind diese zusätzlichen Informationen unerlässlich (Lorberboym et al., 2003). Es liegen jedoch auch Studien vor, die für die SPECT sogar niedrigere Sensitivitäten zeigen als für die planare Szintigraphie (Weiss et al., 2002).

Ein Nachteil der SPECT ist sicherlich die relativ lange Aufnahmezeit. Eine planare Aufnahme dauert meist nicht länger als 10 Minuten, wohingegen die SPECT bis zu 45 Minuten in Anspruch nehmen kann. Während dieser Zeit müssen die Patienten absolut ruhig liegen.

In unserer Studie erhielten 35 Patienten sowohl eine planare Szintigraphie als auch eine SPECT. Die SPECT konnte gegenüber den planaren Bildern keine weiteren Nebenschilddrüsenadenome detektieren, führte aber auch nicht zu weiteren falsch positiven Befunden. Zu bedenken gilt es aber, dass nur eine relativ kleine Anzahl an Patienten, nämlich 35 von 55 Patienten, zusätzlich zu planaren Aufnahmen eine SPECT erhielten. Auch muss berücksichtigt werden, dass unsere SPECT nie als so genannte „Early-SPECT“ durchgeführt wurde, d.h. SPECT Aufnahmen wurden in unserem Protokoll nicht direkt im Anschluss an die planaren Bilder angefertigt, sondern erst 240 Minuten nach der Injektion des Tracers. Lorberboym fand bei einer „Early-SPECT“, wie oben bereits erwähnt, eine bessere Sensitivität (Lorberboym et al., 2003).

Die Sensitivität der Szintigraphie für Patienten mit einem pHPT liegt in der vorliegenden Studie, sowohl für die planare Szintigraphie als auch für die SPECT mit 46,7 % weit niedriger als in weiten Teilen der Literatur. Man findet in der Literatur eine große Schwankungsbreite der Sensitivitäten von rund 40 % bis zu 100 %. Die meisten Studien liegen mit ihren Ergebnissen jedoch deutlich über unseren Ergebnissen (Übersicht bei Gotthardt et al., 2004). Wie bereits in anderen Arbeiten evaluiert (z.B. bei Gotthardt et al., 2004) mag das vielerlei Ursachen haben. Zu nennen ist hier der sogenannte „Publication Bias“, d.h., dass Arbeiten mit guten Ergebnissen eher veröffentlicht werden als Arbeiten mit weniger guten Ergebnissen. Des Weiteren handelt es sich bei einigen Studien um prospektive Studien. Möglicherweise findet sich dabei unter den Diagnostikern ein motivierteres Arbeiten oder es wird sogar für die Durchführung der Diagnostik besonders gut

ausgebildetes, sehr erfahrenes Personal rekrutiert. Viele Studien hatten sehr niedrige Patientenzahlen. Außerdem wurde teilweise für die Auswertung der Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik nicht die Vorhersage der exakten Lokalisation herangezogen sondern lediglich die Vorhersage der richtigen Seite. Durch letztgenannten Auswertungsansatz lässt sich die Sensitivität eines Verfahrens um circa 10 bis 20 % erhöhen (Martin et al., 2000; Gotthardt et al., 2004). In der vorliegenden Studie verbessert sich die Sensitivität der Szintigraphie um rund 15 %, die der Sonographie um rund 13 %, wenn nur die Vorhersage der richtigen Seite betrachtet wird. Die besseren Sensitivitäten sind naheliegend, wenn man bedenkt, dass für die Vorhersage der richtigen Halsseite bereits eine Ratewahrscheinlichkeit von 50 % vorliegt. Im Hinblick darauf, auf welcher Halsseite der Chirurg beim minimal invasiven Vorgehen seinen Zugang setzt, mag diese Vorhersage ausreichend sein, zumal intraoperativ auch bei minimal invasivem Vorgehen oft beide Nebenschilddrüsen einer Seite identifiziert werden. Für die Evaluation eines diagnostischen Verfahrens ist diese Betrachtung jedoch sehr ungenau.

Als weitere mögliche Ursache für die niedrigeren Sensitivitäten unserer Studie im Vergleich zu weiten Teilen der Literatur ist die Tatsache zu nennen, dass unserer Auswertung die Originalbefunde zugrunde gelegt wurden. D.h. im Gegensatz zu manchen anderen Studien, die die Szintigraphiebilder z.B. von erfahrenen Diagnostikern neu befunden ließen, gingen die Beurteilungen aus dem Jahr 2001 unverändert in die Auswertung ein.

Es bleibt offen, ob unsere Ergebnisse“ durch den Gebrauch von Pinhole-Kollimatoren statt der in unserer Studie verwendeten Parallelloch-Kollimatoren verbessert werden könnten.

Die wohl wichtigste methodische Limitation der vorliegenden Studie und eine weitere mögliche Erklärung für die relativ schlechten Sensitivitäten ist die Tatsache, dass eine unbekannte Anzahl an Patienten, die z.B. präoperativ eine eindeutige Sonographie hatten, ohne Szintigraphie direkt einer Operation zugeführt wurden und es sich somit in unserer Studie um ein vorselektiertes Krankengut handelt.

Der Einfluss von Schilddrüsengröße und Schilddrüsenknoten auf die Sensitivität der Szintigraphie und der Sonographie wird auch in aktuellen Untersuchungen kontrovers beurteilt. Jedoch ist die vorherrschende Meinung, dass Knotenstrumen

die Sensitivitäten sowohl der Szintigraphie als auch der Sonographie senken und zu vermehrt falsch positiven Befunden in der Szintigraphie führen (Delorme and Hoffner, 2003; Kebapci et al., 2004; Barczynski et al., 2006). Schilddrüsenknoten können einen vermehrten Sestamibi Uptake und eine verlängerte Auswaschzeit zeigen und so mit Nebenschilddrüsenadenomen verwechselt werden (Lorberboym et al., 2003).

In unserem Patientenkollektiv lag bei rund 42 % der Patienten (23 Patienten) das Schilddrüsenvolumen über der Norm. Für diese Patientenuntergruppe betrug die Sensitivität der Szintigraphie 48,1 %. Bei Patienten mit einem Schilddrüsenvolumen <12 ml ergab sich nur eine Sensitivität von 41,2 %. Des Weiteren lässt sich feststellen, dass bei Patienten, bei denen die Nebenschilddrüsenadenome szintigraphisch richtig vorhergesagt wurden, das Schilddrüsenvolumen durchschnittlich um rund 4 ml größer war als bei Patienten mit falsch positiven Befunden. Betrachtet man nicht das gesamte Schilddrüsenvolumen sondern das Schilddrüsenlappenvolumen der Seite, auf der der richtig positive, falsch positive oder falsch negative Befund vorhergesagt wurde, bestätigt sich obige Tendenz: Der Schilddrüsenlappen der entsprechenden Seite war bei den richtig diagnostizierten Befunden durchschnittlich um 3,5 ml größer als der Schilddrüsenlappen der Patienten mit falsch positiven Befunden und um 1,8 ml größer als die der Schilddrüsenlappen bei falsch negativen Befunden.

In unserem Patientenkollektiv hatte also eine Struma keinen negativen Einfluss auf die Detektierbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen in der Szintigraphie.

Die Behauptung, dass Schilddrüsenknoten häufig für falsch positive szintigraphische Befunde verantwortlich sind, kann durch unsere Ergebnisse nicht gestützt werden. Bei 43,5 % der Patienten, die durch die Szintigraphie richtig diagnostiziert wurden, lagen Schilddrüsenknoten vor. Bei Patienten, die falsch positive Befunde aufwiesen, lagen jedoch nur in 25 % Schilddrüsenknoten vor. Bei Patienten mit falsch negativen Befunden waren jedoch in 50 % der Fälle sonographisch Schilddrüsenknoten gesehen worden. Die hohe Rate an Schilddrüsenknoten bei Patienten mit falsch negativen Befunden könnte bedeuten, dass Nebenschilddrüsenadenome durch Schilddrüsenknoten maskiert worden waren. Auch wäre es möglich, dass Nebenschilddrüsenadenome als Schilddrüsenknoten missdeutet worden waren, was jedoch eigentlich durch die Sonographie hätte unterschieden werden können.

In der Gegenüberstellung der falsch negativen Befunde mit den sonographisch beschriebenen Schilddrüsenveränderungen findet sich bei einigen Patienten ein korrelierender Befund, d.h. auf Höhe einer als Schilddrüsenknoten befundeten Veränderung wurde intraoperativ extrathyreoidal ein Nebenschilddrüsenadenom gefunden. Fraglich ist, warum die SPECT Bilder die extrathyreoidal gelegenen Nebenschilddrüsenadenome, nicht sichtbar machen konnte. Bei Lorberboym konnte eine Knotenstruma nur die Sensitivität der planaren Sestamibi Szintigraphie senken, nicht aber die Sensitivität der SPECT (Lorberboym et al., 2003).

Verschiedene Schilddrüsenerkrankungen können einen vermehrten Sestamibi Uptake mit verlängerter Auswaschzeit zeigen und so zu falsch positiven Befunden führen. Dies findet man z.B. bei Hashimoto Thyreoiditis, Schilddrüsenadenomen oder Schilddrüsenkarzinomen (Taillefer et al., 1992; Lee et al., 1995; McHenry et al., 1996). Auch zervikale, supraklavikuläre und axilläre aktivierte wie auch pathologische Lymphknoten können Sestamibi vermehrt anreichern. Ein hyperplastischer Thymus kann leicht mit einem Nebenschilddrüsenadenom im Mediastinum verwechselt werden (Mudun et al., 1995; McHenry et al., 1996). In unserem Kollektiv zeigte sich ein falsch positiver Befund in der Sestamibi-Szintigraphie im Bereich des oberen Mediastinums. Diese Mehranreicherung könnte z.B. durch einen hyperplastischen Thymus bedingt gewesen sein.

In unserem Patientenkollektiv befinden sich nur 5 Patienten, die bereits an den Nebenschilddrüsen voroperiert waren und sich mit einem Rezidiv oder persistierenden pHPT vorstellten. Im Vergleich zu den Patienten, die an den Nebenschilddrüsen noch nie operiert worden waren, zeigte die Szintigraphie bei Ihnen eine um 15 % höhere Sensitivität von 60 %. In der Literatur finden sich meist niedrigere Sensitivitäten für an den Nebenschilddrüsen sowie für generell am Hals voroperierte Patienten (Van de Fliedrt et al., 2004). Bei Chen et al. ist die Sensitivität für an Nebenschilddrüsen voroperierte Patienten um fast 60 % niedriger im Vergleich zu nicht voroperierten Patienten (Chen et al., 1995). Allerdings ist die Anzahl in unserem Kollektiv von nur 5 Patienten, die an den Nebenschilddrüsen voroperiert waren, zu gering um eine relevante Aussage treffen zu können.

15 Patienten waren am Hals voroperiert, sie zeigten eine um 10 % niedrigere Sensitivität als die nicht am Hals voroperierten Patienten.

Es wird behauptet, dass durch die Narbenbildung nach vorangegangenen Operationen diagnostische Verfahren eine schlechtere Sensitivität zeigen, die sich

auf morphologische Grundlagen stützen, als Verfahren, die funktionelle Vorgänge zugrunde legen (Gotthardt et al., 2007). Die Sonographie zeigte in unserer Studie bei voroperierten Patienten jedoch keine schlechteren Ergebnisse als die Szintigraphie sondern vergleichbare Ergebnisse. Es ist natürlich aber zu bedenken, dass die Sonographie durchgeführt wurde, nachdem das Ergebnis der Szintigraphie bereits bekannt war.

Einige Studien hatten einen Zusammenhang der Sensitivität sowohl der Szintigraphie als auch der Sonographie mit dem Gewicht der entfernten Nebenschilddrüsenadenome hergestellt. Adenome, die weniger als 0,5 g bzw. weniger als 0,1 g wogen, wurden schlechter detektiert (Reading et al., 1982; Kipper et al., 1997; Lo et al., 2007). Dies konnte in unserem Patientenkollektiv weder für die Szintigraphie noch für die Sonographie bestätigt werden. Zu bedenken ist jedoch die teils geringe Anzahl an Adenomen in den einzelnen Gewichtsklassen.

Unser Patientenkollektiv beinhaltete nur einen Patienten mit einer Nebenschilddrüsenhyperplasie. Sowohl die Sonographie als auch die Szintigraphie konnten nur eine erkrankte Nebenschilddrüse von jedoch vier betroffenen Nebenschilddrüsen detektieren. Dies entspricht einer häufigen Beobachtung. Hyperplastische Nebenschilddrüsen werden häufig nicht detektiert. Wenn überhaupt, dann wird meist nur eine von ihnen szintigraphisch lokalisiert (Bergenfelz et al., 1997). Ein schneller Wash-Out könnte hierfür verantwortlich sein (Lee et al., 1995; Sandrock, 1998). Hyperplastische Nebenschilddrüsen können also Ursache sein für negative Sestamibi-Scans (Politz et al., 2006). Auch bei bifokalem Adenomaufreten werden schlechte Ergebnisse der Szintigraphie gefunden (McHenry et al., 1996; Bergenfelz et al., 1997). In unserem Kollektiv lag bei 2 Patienten ein bifokales Adenom vor. Hier wurde jeweils nur 1 Adenom detektiert.

Im Anschluss an die Szintigraphie wurde bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Sonographie des Halses durchgeführt. Die Sonographie stellt ein kostengünstiges, schnell anwendbares und breit verfügbares Verfahren dar. Es handelt sich um ein nicht invasives Verfahren, welches für den Patienten schmerzlos ist, aber in seiner Aussagekraft sehr untersucherabhängig.

Die Sensitivität der Sonographie lag mit 42,6 % weitenteils unter den Ergebnissen, die man in der Literatur findet (Übersicht bei Gotthardt et al, 2004).

Im Gegensatz zur Szintigraphie zeigten sich in der Sonographie bei Schilddrüsenvolumina über der Norm schlechtere Sensitivitäten als bei kleineren Schilddrüsenvolumina. Dies wird auch in der Literatur weitgehend bestätigt. Zieht man jedoch die etwas differenziertere Betrachtung heran und untersucht die Schilddrüsenlappengröße der entsprechenden Seite und nicht das Gesamtvolumen der Schilddrüse, so erhält man ein Ergebnis, das das oben genannte nicht unterstützt. Patienten mit einem richtig positiven Befund hatten ein Lappenvolumen der entsprechenden Seite, das um circa 1 ml größer war als das Lappenvolumen der falsch negativen Befunde und um fast 2 ml größer als das der falsch positiven Befunde.

Der Zusammenhang der Schilddrüsenknoten und der Detektierbarkeit von Nebenschilddrüsenadenomen in der Sonographie stellt sich hingegen etwas eindeutiger dar. Die Sensitivität der Sonographie ist bei Vorhandensein von Schilddrüsenknoten um 13,3 % geringer als die Sensitivität bei Patienten ohne Schilddrüsenknoten. Bei den Patienten mit falsch negativen Befunden wurden sonographisch bei 50 % Schilddrüsenknoten diagnostiziert. Dies ließe die Vermutung zu, dass Nebenschilddrüsenadenome entweder als dorsal gelegene Schilddrüsenknoten missdeutet wurden oder Schilddrüsenknoten Nebenschilddrüsenadenome schlechter sichtbar machten und so zu falsch negativen sonographischen Befunden führten. Auch die Gegenüberstellung der sonographisch falsch negativen Befunde mit den sonographisch beschriebenen Schilddrüsenveränderungen bringt in mindestens 13 Fällen eine mögliche Übereinstimmung der Lokalisation des Beschriebenen und der tatsächlich gefundenen Nebenschilddrüse. Hierbei fanden sich insbesondere auch in Quadranten, in denen sonographisch zystische Veränderungen beschrieben wurden, intraoperativ Nebenschilddrüsenadenome. Es wäre möglich, dass es sich hierbei um zystische Nebenschilddrüsenadenome gehandelt hat.

Ein ektop gelegenes Adenom eines Patienten unserer Studie, welches retrosternal im Thymus lag, konnte durch die Sonographie detektiert werden. Allerdings lag dieses Adenom relativ weit kranial und konnte so durch die Sonographie noch erfasst werden. Die Sonographie stieß jedoch in 4 Fällen von ektopten Adenomen an ihre Grenzen. Drei im Mediastinum bzw. im Thymus liegende Adenome konnten durch die Sonographie nicht dargestellt werden und ein Nebenschilddrüsenadenom, welches tief im Hals lag, konnte durch die

Sonographie ebenfalls nicht dargestellt werden. Eine aktuelle Studie zeigt, dass die Szintigraphie ektope Adenome besser aufzuspüren vermag als die Sonographie (Barczynski et al., 2006). In unserem Patientenkollektiv konnte durch die Szintigraphie ein ektopes Nebenschilddrüsenadenom im vorderen Mediastinum detektiert werden, welches in der Sonographie nicht dargestellt werden konnte.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Aussagen bezüglich der Sensitivitäten der Sestamibi-Szintigraphie im Vergleich zu den Sensitivitäten der Sonographie. Es finden sich in aktuellen Studien Sensitivitäten für die Szintigraphie, die weit höher liegen als die der Sonographie (Bhansali et al., 2006; Turgut et al., 2006; Gomez-Palacios et al., 2006; Lo et al., 2007). Es existieren jedoch auch Studien, die umgekehrte Verhältnisse zeigen (Grosso et al., 2007), sowie Studien, die in etwa gleiche Ergebnisse für die Szintigraphie und die Sonographie lieferten (Haber et al., 2002; Inabnet et al., 2002; Barczynski et al., 2006). Auch wird beschrieben, dass sich die Sensitivität verbessere, wenn beide Verfahren kombiniert werden (De Feo et al., 2000; Scheiner et al., 2001; Kebapci et al., 2004).

Die Sensitivität der Sonographie in unserer Studie lag rund 4 Prozentpunkte unter der der Szintigraphie. Auch konnte durch die Kombination der Szintigraphie mit der Sonographie die Sensitivität nicht verbessert werden, obwohl die Sonographie im Anschluss an die Szintigraphie durchgeführt wurde. Dem Untersucher war der Befund der Szintigraphie vor Durchführung der Sonographie also bereits bekannt. Denkbar wäre, dass der Untersucher durch den bereits bekannten Szintigraphiebefund zu sehr in eine Richtung beeinflusst wurde und damit die Detektionsqualität der Ultraschalluntersuchung gesenkt wurde. Auch Grosso konnte in einer 2007 veröffentlichten Studie keine Verbesserung der Sensitivität durch die Kombination der Szintigraphie mit der Sonographie erzielen (Grosso et al., 2007).

Unserer Meinung nach hat die Sonographie jedoch unabhängig von ihrer Sensitivität ihre Berechtigung. Neben der Szintigraphie, die funktionelle Aussagen macht, kann der Ultraschall dem Operateur wichtige anatomische Informationen liefern. Außerdem stellt die Sonographie für die zusätzliche Beurteilung der Schilddrüse ein einfaches und kostengünstiges Diagnostikum dar. Sie könnte dem Operateur präoperativ wichtige Informationen über strukturelle Schilddrüsenveränderungen, wie z.B. Knotenstrumen, liefern. Unter Umständen

wäre dann ein minimal invasiver Zugang sogar ungeeignet oder aber eine allenfalls notwendige Hemithyreoidektomie oder Thyreoidektomie könnte in gleicher Operation durchgeführt werden.

In der Literatur wird immer wieder darauf abgehoben, dass insbesondere die Ergebnisse der Sonographie aber auch die Auswertung der Szintigraphien sehr abhängig von der Erfahrung des Diagnostikers seien. Sowohl in der Szintigraphie als auch der Sonographie erreichten die Assistenzärzte die besten Sensitivitäten. Mitverantwortlich hierfür könnte sein, dass die Patienten, die als „schwieriger“ eingestuft worden waren, also z.B. voroperiert waren und damit auch veränderte anatomische Verhältnisse am Hals zeigten, eher von Kaderärzten untersucht wurden. Zwar wurden alle Befunde täglich in der nuklearmedizinischen Abteilungsbesprechung vorgestellt, es wäre jedoch möglich, dass über die von Oberärzten erhobenen Befunde weniger diskutiert wurde, als über die Befunde von Assistenzärzten, so dass man hier zu einem differenzierteren Ergebnis gekommen war.

Es wurden nur 2 Patienten in unserem Kollektiv vom Chefarzt der Abteilung untersucht, so dass über die Sensitivität keine relevante Aussage getroffen werden kann.

Abschließend lässt sich keine eindeutige Empfehlung geben, welches präoperative, diagnostische Verfahren zur Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen beim pHPT denn nun zu empfehlen ist. Dies war auch nicht Ziel unserer Untersuchung. Vielmehr lässt sich zusammenfassen:

Bei uns brachte die SPECT keine Verbesserung im Vergleich zur planaren Szintigraphie.

Die Sensitivität der Szintigraphie wurde durch das Vorliegen einer Struma nicht gesenkt. Bei Vorliegen von Schilddrüsenknoten lag die Sensitivität niedriger. Die Schilddrüsenknoten scheinen jedoch eher im Hinblick auf falsch negative Befunde eine Rolle zu spielen als im Hinblick auf falsch positive Befunde.

Sicherlich sind hier jedoch größere Patientenzahlen notwendig, damit eine definitive Aussage getroffen werden kann. Auch würde man sich eine prospektive Studie unter standardisierten Bedingungen wünschen. Hier sollte auch die „Early-SPECT“ untersucht werden, insbesondere um eine Aussage über die Verbesserung der Detektierbarkeit durch die zusätzliche Anwendung von SPECT

zu planaren Aufnahmen treffen zu können. Auch könnte untersucht werden, ob das Zwei-Phasen-Protokoll durch ein zusätzliches Scanintervall zwischen den ersten und den zweiten Aufnahmen erweitert werden sollte, wie es von Caixas empfohlen wird (Caixas et al., 1997). Auch wäre interessant, wenn man mittels einer Gammasonde intraoperativ die falsch positiven Befunde, welche in der Szintigraphie Aktivitätsanreicherung zeigten, aufsuchen würde, um festzustellen, um welche Strukturen es sich handelte.

In der Literatur finden sich die unterschiedlichsten Empfehlungen für die präoperative Diagnostik.

So empfehlen viele Autoren den Ultraschall als alleiniges Diagnostikum und nur im Falle einer inkonklusiven Aussage weiterführende Diagnostik wie eine Ultraschall gesteuerte Feinnadelpunktion von unklaren Herden (Barczynski et al., 2006) oder die Kombination mit der Sestamibi-Szintigraphie (Delorme and Hoffner, 2003; Bhattacharya et al., 2006; Grosso et al., 2007).

Andere Autoren empfehlen als Diagnostikum der ersten Wahl die Sestamibi-Szintigraphie, die dann z.B. durch die Sonographie oder das MRT ergänzt wird (Lee et al., 1996).

Andere empfehlen von vornherein aufgrund verbesserter Sensitivitäten die Kombination der Sestamibi-Szintigraphie mit der Sonographie (Lumachi et al., 2000; Bavor, 2006).

An der Universitätsklinik Marburg wird derzeit folgendes Verfahren angewendet:

Ist bei Erstoperationen ein bilateraler Eingriff unter Vollnarkose möglich und geplant und liefert der zervikale Ultraschall konklusive Ergebnisse, wird keine weitere Diagnostik durchgeführt. Ist jedoch ein unilaterales oder minimal invasives Vorgehen geplant oder war die Sonographie inkonklusiv, wird eine Sestamibi-Szintigraphie durchgeführt.

Bei voroperierten Patienten werden von vorneherein eine Szintigraphie und eine zervikale Sonographie durchgeführt. Liefern diese beiden Verfahren keinen kongruenten Befund, kommen ein MRT oder bei Kontraindikationen für ein MRT ein CT zum Einsatz.

5 Zusammenfassung

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine Erkrankung, die unbehandelt schwerwiegende Komplikationen hervorrufen kann. Die bislang einzige etablierte kurative Therapie ist die operative Entfernung der erkrankten Nebenschilddrüsen. Hierfür gibt es verschiedene Operationstechniken: die bilaterale Halsexploration sowie minimal invasive Techniken. Die präoperative Lokalisationsdiagnostik hat unbestritten bei einem minimal invasiven Vorgehen und bei Reoperationen ihren Stellenwert. Über den generellen Einsatz einer präoperativen Lokalisationsdiagnostik wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, wobei insbesondere die Nebenschilddrüsenzintigraphie und die Sonographie eine wichtige Rolle spielen.

Es besteht in der Literatur die vorherrschende Meinung, dass Knotenstrumen die Sensitivitäten sowohl der Szintigraphie als auch der Sonographie als präoperative Lokalisationsverfahren senken.

Die vorliegende Studie befasst sich mit den Sensitivitäten der ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie und des zervikalen Ultraschalls zur präoperativen Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus, insbesondere bei Vorliegen von Strumen und Schilddrüsenknoten.

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 55 Patienten mit einem pHPT aufgenommen, die im Jahr 2001 in der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Marburg eine ^{99m}Tc -Sestamibi-Zwei-Phasen-Szintigraphie in planarer Aufnahmetechnik erhielten. 5, 15 und 120 Minuten nach Injektion von 500 bis 700 Mega-Becquerel ^{99m}Tc -Sestamibi wurden planare Aufnahmen von Hals und Thorax angefertigt. Bei 35 Patienten wurde zusätzlich 240 Minuten nach Injektion eine „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT) zur dreidimensionalen Darstellung durchgeführt. Alle Patienten erhielten immer im Anschluss an die Szintigraphie durch denselben Nuklearmediziner, der auch die Szintigraphie befundet hatte, einen zervikalen Ultraschall. Hierdurch wurden zusätzlich die Schilddrüsenengröße und –struktur beurteilt. Alle Patienten wurden im Anschluss an die präoperative Lokalisationsdiagnostik einer Operation zugeführt, durch die ein oder mehrere Nebenschilddrüsenadenome entfernt und histologisch

bestätigt wurden. Die Operation bzw. die histopathologische Bestätigung eines Nebenschilddrüsenadenoms galt als Goldstandard.

Die Sensitivität der planaren Szintigraphie lag bei 46,7 %. Die SPECT konnte keine zusätzlichen Adenome detektieren.

Die Sensitivität der Sonographie war 42,6 %. Es ist klar, dass die Ergebnisse der Sonographie von den bereits bekannten Befunden der Szintigraphie beeinflusst wurden.

In unserem Patientenkollektiv wurde, entgegen der gängigen Meinung in der Literatur, die Sensitivität der Szintigraphie durch das Vorliegen einer Struma nicht gesenkt. Es zeigte sich bei Schilddrüsenvolumina über der Norm sogar tendenziell eine bessere Sensitivität von 48,1 %. Auch waren bei Vorliegen von Schilddrüsenknoten nicht häufiger falsch positive Ergebnisse als bei knotenfreien Schilddrüsen zu verzeichnen. Jedoch war die Anzahl der falsch negativen Befunde bei Schilddrüsenknoten erhöht und somit fand sich auch eine etwas niedrigere Sensitivität der Szintigraphie von 43,3 %, wenn Schilddrüsenknoten vorlagen. Möglicherweise wurden Nebenschilddrüsenadenome als Schilddrüsenknoten missdeutet, wobei dies in der Sonographie hätte auffallen sollen.

Die von uns festgestellten Sensitivitäten sowohl der Szintigraphie als auch der Sonographie (46,7 % bzw. 42,6 %) lagen im Vergleich mit denen der Literatur im unteren Bereich. Als mögliche Ursache hierfür ist unter anderem der „Publication Bias“ zu nennen. Des Weiteren hatten viele Studien sehr niedrige Patientenzahlen und für die Bewertung wurde zum Teil lediglich die Vorhersage der richtigen Seite und nicht die Vorhersage der exakten Lokalisation herangezogen, was die Sensitivität eines Verfahrens um circa 10 bis 20% erhöhen kann. In unserer Studie verbesserte sich durch diesen Auswertungsansatz die Sensitivität der Szintigraphie um rund 15%, die der Sonographie um rund 13%. Auch wurden in einigen Studien nicht die Originalbefunde zugrunde gelegt, sondern die Szintigraphiebilder wurden von erfahrenen Diagnostikern neu bewertet.

Die wohl wichtigste methodische Limitation der vorliegenden Studie und eine weitere mögliche Erklärung für die relativ schlechten Sensitivitäten ist die Tatsache, dass eine unbekannte Anzahl an Patienten, die z.B. präoperativ eine eindeutige Sonographie hatten, ohne Szintigraphie direkt einer Operation zugeführt wurden und es sich somit in unserer Studie um ein vorselektioniertes Krankengut handelt. Zur Verifizierung dieser Tatsache wäre eine prospektive Studie wünschenswert.

Summary

Left untreated, primary hyperparathyroidism (pHPT) is a disease with potentially serious consequences. Surgical excision of the diseased parathyroid tissue is currently the only established curative therapy. There are several different surgical techniques, ranging from minimally invasive surgery to bilateral cervical exploration. Preoperative localization is especially required when a minimally invasive technique is considered or in cases of recurrent disease. Several localization techniques exist but parathyroid scintigraphy and ultrasound are the most important.

Reports in the literature suggest decreased sensitivity of both scintigraphy and cervical ultrasound in the case of multinodular goiter.

The present study evaluates the sensitivity of Sestamibi scanning and cervical ultrasound to localize parathyroid adenoma in patients with pHPT, especially in patients with thyroid nodules or goiter.

55 Patients with pHPT were included in this retrospective clinical trial. All patients underwent planar ^{99m}Tc -Sestamibi-dual-phase-scintigraphy at the University Hospital Marburg (Department of Nuclear Medicine) in 2001. Imaging consisted of ^{99m}Tc -Sestamibi-dual-phase-scintigraphy with planar scans from the neck and thorax acquired at 5, 15 and 120 minutes after the intravenous injection of 500-700 mega-Becquerel ^{99m}Tc -Sestamibi. 35 patients also underwent "single photon emission computed tomography" (SPECT) imaging for 3-D localization 240 minutes after an i.v. injection of ^{99m}Tc -Sestamibi. Following scintigraphy, all 55 patients underwent cervical ultrasound. The scintigraphy findings were known at the time the ultrasound was performed. Finally, all patients underwent surgery with a histological examination of the excised material to confirm the presence of one or more parathyroid adenomas (gold standard).

Planar scintigraphy had a sensitivity of 46,7 %. SPECT imaging did not identify additional adenomas.

Ultrasound had a sensitivity of 42,6 %. Clearly, ultrasound findings were influenced by the results of scintigraphy.

Our data did not show decreased sensitivity in the presence of multinodular goiter. In contrast we found better sensitivity (48,1 %) if the volume of the thyroid gland was above the standard value. The presence of thyroid nodules did not increase

the rate of false positive findings. However, it did increase the rate of false negative findings. This could perhaps be as a result of mistaking parathyroid adenomas for thyroid nodules, but this should have been detected in the ultrasound.

Our reported sensitivities for both scintigraphy and ultrasound (46,7 % and 42,6 % respectively) are at the lower end of the range reported by other authors. One reason for this might be publication bias. Some clinical trials have very low patient figures. Likewise, some trials evaluate the ability to identify the correct side, as opposed to exact localization. This increases the sensitivity of a procedure by 10 to 20 %. In our study, this would have raised the sensitivity of scintigraphy by approximately 15 % and the sensitivity of ultrasound by approximately 13 %. Similarly, some trials were based on expert re-interpretation of the scans instead of the original interpretations.

The most important methodological limitation of this study and a further explanation for the relatively low sensitivities, that were found, is the fact that an unknown number of patients, who for example had another conclusive preoperative diagnostic procedure, had an operation without having a scintigraphy preoperatively. This would indicate that preselected patients were included in this study.

In conclusion we consider a prospective trial to be necessary.

6 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
fn	falsch negativ
fp	falsch positiv
HPT	Hyperparathyreoidismus
MBq	Mega-Becquerel
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MIP	Minimal invasive Parathyreoidektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
rn	richtig negativ
rp	richtig positiv
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SVBE	Selektive Venenblutentnahme
Tab.	Tabelle
Tc	Technetium
tHPT	tertiärer Hyperparathyreoidismus
z.B.	zum Beispiel

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 3.1: Gliederung aller Patienten nach Voroperationen und Operationszugang	27
Abb. 3.2: Gliederung der an den Nebenschilddrüsen voroperierten Patienten nach Operationszugang.....	28

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1: Gewichtsverteilung der entfernten Nebenschilddrüsen	30
Tab. 3.2: Gegenüberstellung der Gewichtsklassen der Nebenschilddrüsen- adenome mit den präoperativen Serumkalzium- und Serumparathormonspiegeln.....	30
Tab. 3.3: Sensitivitäten und Spezifitäten der Szintigraphie im Hinblick auf die Vorhersage der exakten Lokalisation (Detailauswertung) und die Vorhersage der richtigen Seite (Seitenauswertung)	33
Tab. 3.4: Sensitivitäten und Spezifitäten der Szintigraphie abhängig vom Schilddrüsenvolumen und von Schilddrüsenknoten	35
Tab. 3.5: durchschnittliches Schilddrüsenvolumen, Schilddrüsenlappenvolumen und Vorkommen von Schilddrüsenknoten bei falsch positiven (fp) und falsch negativen (fn) Befunden in der Szintigraphie	37
Tab. 3.6: Gegenüberstellung aller szintigraphisch falsch positiven (fp) Befunde mit dem Volumen des entsprechenden Schilddrüsenlappens und dem Vorhandensein von Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite	38
Tab. 3.7: Gegenüberstellung aller szintigraphisch falsch negativer (fn) Befunde mit dem Volumen des entsprechenden Schilddrüsenlappens und Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite.....	40
Tab. 3.8: Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie in Abhängigkeit von Voroperationen	42
Tab. 3.9: Durchschnittliches Gewicht der in der Szintigraphie richtig positiv (rp) und falsch negativ (fn) diagnostizierten Nebenschilddrüsenadenome.....	43
Tab. 3.10: Sensitivitäten und Spezifitäten der Szintigraphie der einzelnen Gewichtsklassen der entfernten Nebenschilddrüsenadenome.....	44
Tab. 3.11: Sensitivitäten und Spezifitäten der Szintigraphie in Abhängigkeit vom Untersucher	45
Tab. 3.12 : Sensitivitäten und Spezifitäten der Sonographie im Hinblick auf die Vorhersage der exakten Lokalisation (Detailauswertung) und der Vorhersage der richtigen Seite (Seitenauswertung).....	46
Tab. 3.13: Sensitivitäten und Spezifitäten der Sonographie abhängig vom Schilddrüsenvolumen und von Schilddrüsenknoten	48

Tab. 3.14: durchschnittliches Schilddrüsenvolumen, Schilddrüsenlappen-volumen und Vorkommen von Schilddrüsenknoten bei falsch positiven (fp) und falsch negativen (fn) Befunden in der Sonographie.....	49
Tab. 3.15: Gegenüberstellung aller sonographisch falsch positiver (fp) Befunde mit dem Volumen des entsprechenden Schilddrüsenlappens und Schilddrüsen-knoten der entsprechenden Seite.....	50
Tab. 3.16: Gegenüberstellung aller sonographisch falsch negativer (fn) Befunde mit dem Volumen des Schilddrüsenlappens und Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite.....	52
Tab. 3.17: Sensitivität und Spezifität der Sonographie in Abhängigkeit von Voroperationen	53
Tab. 3.18: Durchschnittliches Gewicht der in der Sonographie richtig positiv (rp) und falsch negativ (fn) diagnostizierten Nebenschilddrüsenadenome.....	54
Tab. 3.19: Sensitivitäten und Spezifitäten der Sonographie ausgewertet nach Gewichtsklassen der entfernten Nebenschilddrüsenadenome.....	55
Tab. 3.20: Sensitivitäten und Spezifitäten der Sonographie in Abhängigkeit vom Untersucher	56
Tab. 3.21: Übersicht über Sensitivitäten und Spezifitäten	58
Tab. 3.22: Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie kombiniert mit der Sonographie abhängig vom Schilddrüsenvolumen und von Schilddrüsenknoten.....	59
Tab. 3.23: Sensitivität und Spezifität der Sonographie und Szintigraphie kombiniert in Abhängigkeit von Voroperationen.....	60
Tab. 3.24: Gegenüberstellung von allen szintigraphisch und sonographisch falsch positiven (fp) Befunden mit dem Volumen des Schilddrüsenlappens und Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite	61
Tab. 3.25: Gegenüberstellung aller falsch negativer (fn) Befunde in der Szintigraphie und Sonographie mit dem Volumen des Schilddrüsenlappens und Schilddrüsenknoten der entsprechenden rechten (re) oder linken (li) Seite	63
Tab. 3.26: Sensitivitäten und Spezifitäten der Kombination von Szintigraphie und Sonographie, ausgewertet nach Gewichtsklassen der entfernten Nebenschilddrüsenadenome	64
Tab. 3.27: Sensitivität und Spezifität der Szintigraphie und Sonographie in Kombination in Abhängigkeit vom Untersucher	65

9 Literaturverzeichnis

- AACE/ AAES, 2005. Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. In: *Endocr. Pract.*, pp. 49-54.
- Akerstrom, G., Malmaeus, J., Bergstrom, R., 1984. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 95, 14-21.
- Altenvoerde A., Sahlmann, C.O., Altenvoerde, G., Lehmann, K., Meller, J., 2004. Diagnostischer Zugewinn durch iterativ rekonstruierte SPECT bei der Nebenschilddrüsen-Szintigraphie mit Tc-99m-MIBI. *Nuclear Med* 43.
- AWMF Richtlinien, 1999. Grundlagen der Chirurgie G 86. In: *Mitteilungen der dt. Ges. f. Chirurgie*.
- Barczynski, M., Golkowski, F., Konturek, A., Buziak-Bereza, M., Cichon, S., Hubalewska-Dydejczyk, A., Huszno, B., Szybinski, Z., 2006. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 65, 106-113.
- Bavor, P., 2006. News in parathyroid surgery. *Cas. Lek. Cesk.* 145, 918-921.
- Bergenfelz, A., Tennvall, J., Valdermarsson, S., Lindblom, P., Tibblin, S., 1997. Sestamibi versus thallium subtraction scintigraphy in parathyroid localization: a prospective comparative study in patients with predominantly mild primary hyperparathyroidism. *Surgery* 121, 601-605.
- Bhansali, A., Masoodi, S.R., Bhadada, S., Mittal, B.R., Behra, A., Singh, P., 2006. Ultrasonography in detection of single and multiple abnormal parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with radionuclide scintigraphy and surgery. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 65, 340-345.
- Bhansali, A., Masoodi, S.R., Reddy, K.S.S., Behra, A., Radotra, B.D., Mittal, B.R., Katariya, R.N., Dash, R.J., 2005. Primary hyperparathyroidism in North India: a description of 52 cases. *Annals of Saudi Medicine* 25, 29-35.
- Bhattacharya, A., Mittal, B.R., Bhansali, A., Radotra, B.D., Behera, A., 2006. Cervical paraganglioma mimicking a parathyroid adenoma on Tc-99m sestamibi scintigraphy. *Clin. Nucl. Med.* 31, 234-236.
- Bilezikian, J.P., Potts, J.T., Fuleihan, G.E., Kleerekoper, M., Neer, R., Peacock, M., Rastad, J., Silverberg, S.J., Udelsman, R., Wells, S.A., 2002. Summary statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *Journal of Bone and Mineral Research* 17, N2-N11.

- Caixas, A., Berna, L., Hernandez, J., et al, 1997. Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of technetium 99m-sestamibi scintigraphy in hyperparathyroidism. *Surgery* 121, 535-541.
- Casara, D., Rubello, D., Pelizzo, M.R., Shapiro, B., 2001. Clinical role of 99mTcO4/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Nucl. Med.* 28, 1351-1359.
- Casas, A.T., Burke, G.J., Mansberger, A.R., Wei, J.P., 1994. Impact of technetium-99m-sestamibi localization on operative time and success of operations for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 60, 12-17.
- Chen, C.C., Holder, L.E., Scovill, W.L., et al., 1997. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetat/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestambibi SPECT. *J Nucl Med* 38, 834-839.
- Chen, C.C., Skarulis, M.C., Fraker, D.L., Alexander, H.R., Marx, S.J., Spiegel, A.M., 1995. Technetium-99m-sestamibi imaging before reoperation for primary hyperparathyroidism. *J. Nucl. Med.* 36, 2186-2195.
- Coakley, A.J., Kettle, A.G., Wells, C.P., O'Doherty, M.J., Collins, R.E., 1989. 99Tcm sestamibi-a new agent for parathyroid imaging. *Nucl. Med.* 10 (11), 791-794.
- De Feo, M.L., Colagrande, S., Biagini, C., Tonarelli, A., Bisi, G., Vaggelli, L., Borrelli, D., Cicchi, P., Tonelli, F., Amorosi, A., Serio, M., Brandi, M.L., 2000. Parathyroid glands: combination of (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 214, 393-402.
- Delorme, S., Hoffner, S., 2003. Diagnosis of hyperparathyroidism. *Radiologe* 43, 275-283.
- Edis, A.J., Evans, T.C.Jr., 1979. High-resolution real-time ultrasonography and preoperative localization of parathyroid tumors. *New England Journal of Medicine* 301, 532-534.
- Giordano, A., Rubello, D., Casara, D., 2001. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 28, 1409-1420.
- Gomez-Palacios, A., Gomez Zabala, J., Gutierrez, M.T., Exposito, A., Barrios, B., Zorraquino, A., Taibo, M.A., Iturburu, I., 2006. Utility of methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) scintigraphy, ultrasound and computerized axial tomography in preoperative topographic diagnosis of hyperparathyroidism. *Cir. Esp.* 80, 378-384.
- Gotthardt, M., Lohmann, B., Behr, T.M., Bauhofer, A., Franzius, C., Schipper, M.L., Wagner, M., Hoffken, H., Sitter, H., Rothmund, M., Joseph, K., Nies, C., 2004. Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m

- methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature. *World J. Surg.* 28, 100-107.
- Gotthardt, M., Wagner, H.J., Franzius, C., Zielke, A., Rothmund, M., 2007. *Praxis der Viszeralchirurgie*. Springer.
- Gotway, M.B., Leung, J.W.T., Googing, G.A., Reddy, G.P., Morita, E.T., Webb, W.R., Clark, O.H., Higgins, C.B., 2002. Hyperfunctioning parathyroid tissue: spectrum of appearances on non-invasive imaging. *American Journal of Roentgenology* 179, 495-502.
- Grosso, I., Sargiotto, A., D'Amelio, P., Tamone, C., Gasparri, G., De Filippi, P.G., Picciotto, G., Isaia, G., 2007. Preoperative localization of parathyroid adenoma with sonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Ultrasound* 35, 186-190.
- Haber, R.S., Kim, C.K., Inabnet, W.B., 2002. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m)technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol* 57, 241.
- Harinarayan, C.V.G.N.&N., 1995. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism in India. *Clinical Endocrinology* 43, 351-358.
- Hasse, C., Sitter, H., Bachmann, S., Zielke, A., Koller, M., Nies, C., Lorenz, W., Rothmund, M., 2000. How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 108, 265-274.
- Herfarth, K.K., Wells, S.A., 1997. Parathyroid glands and the multiple endocrine neoplasia syndromes and familial hypocalciuric hypercalcemia. *Semin Surg Oncol* 13, 114-124.
- Herold, G., 2007a. *Innere Medizin. Schilddrüse*, 664.
- Herold, G., 2007b. *Innere Medizin. Nebenschilddrüse, Vitamin D-Stoffwechsel und Kalzium-/Phosphathaushalt*, 680-681.
- Inabnet, W.B., Kim, C.K., Haber, R.S., Lopchinsky, R.A., 2002. Radioguidance is not necessary during parathyroidectomy. *Arch. Surg.* 137, 967-970.
- James, C., Starks, M., MacGillivray, D.C., White, J., 1999. The use of imaging studies in the diagnosis and management of thyroid cancer and hyperparathyroidism. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 8, 145-169.
- Jarhult, J., Nordenstrom, J., Perbeck, L., 1993. Reoperation for suspected primary hyperparathyroidism. *Br. J. Surg.* 80, 453-456.
- Johnson, N.A., Tublin, M.E., Ogilvie, J.B., 2007a. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am. J. Roentgenol.* 188, 1706-1715.

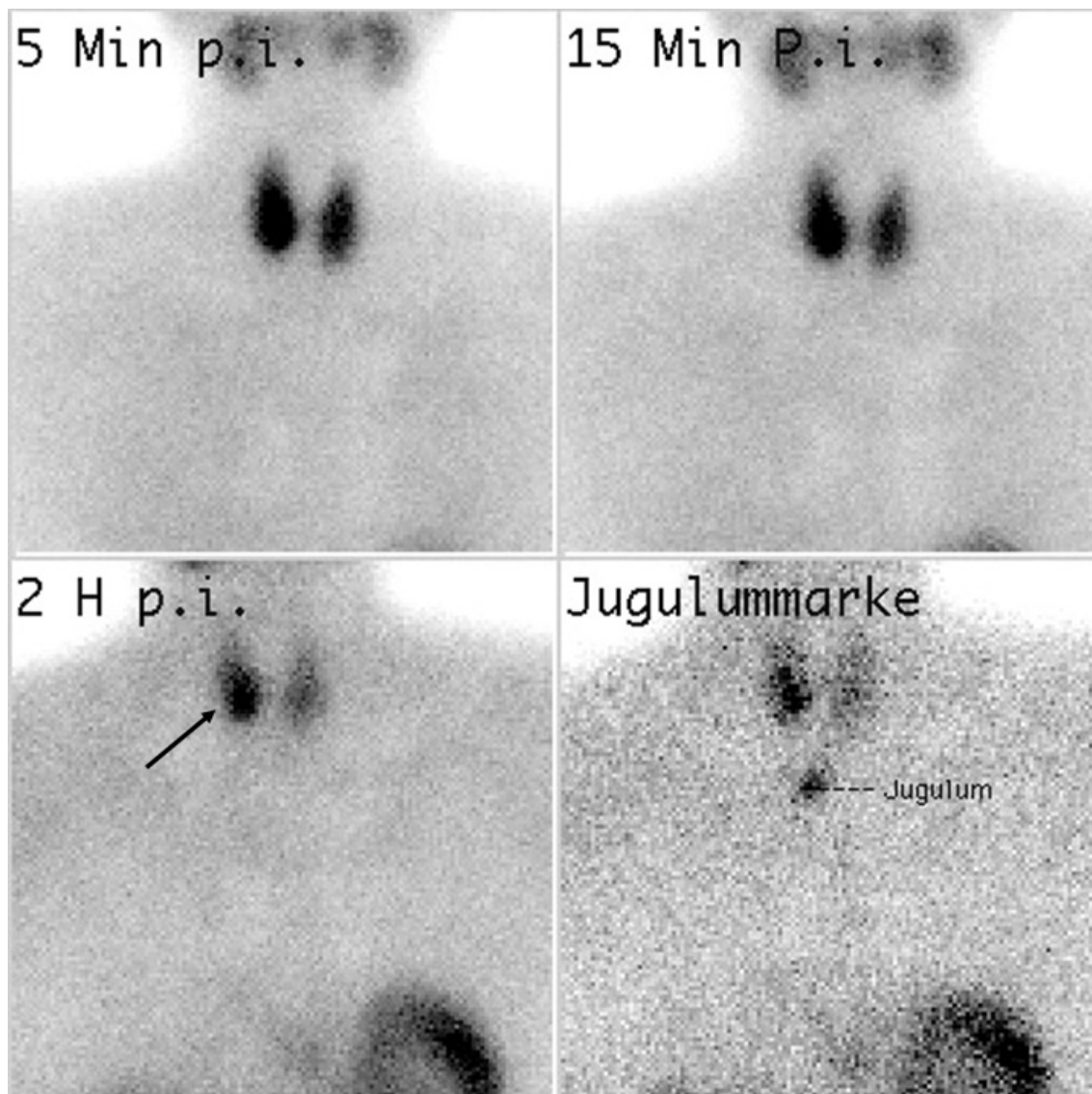
- Karakas, E., Zielke, A., Dietz, C., Rothmund, M., 2005. Reoperation for primary hyperparathyroidism. *Chirurg* 76, 207-216.
- Kebapci, M., Entok, E., Kebapci, N., Adapinar, B., 2004. Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy. *J. Endocrinol. Invest* 27, 24-30.
- Kipper, M.S., LaBarbera, J.J., Krohn, L.D., Marcou, L.M., 1997. Localization of a parathyroid adenoma by the addition of pinhole imaging to Tc-99m sestamibi dual-phase scintigraphy. Report of a case and review of experience. *Clin. Nucl. Med.* 22, 73-75.
- Krausz, Y., Lebensart, P.D., Klein, M., Weininger, J., Blachar, A., Chisin, R., Shiloni, E., 2000b. Preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with concomitant thyroid nodular disease. *World J. Surg.* 24, 1573-1578.
- Lee, V.S., Spritzer, C.E., Coleman, R.R., Wilkinson, R.H.j., Coogan, A.C., Leight, G.S.Jr., 1996. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase 99m Tc-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *AJR Am. J. Roentgenol.* 167, 1555-1562.
- Lee, V.S., Wilkinson, R.H., Leight, G.S., et al, 1995. Hyperparathyroidism in high-risk surgical patients: evaluation with double-phase technetium-99m sestamibi imaging. *Radiology* 197, 627-633.
- Lo, C.Y., Lang, B.H., Chan, W.F., Kung, A.W., Lam, K.S., 2007. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am. J. Surg.* 193, 155-159.
- Lorberboym, M., Minski, I., Macadziob, S., Nikolov, G., Schachter, P., 2003. Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J. Nucl. Med.* 44, 904-908.
- Lumachi, F., Zucchetta, P., Marzola, M.C., et al, 2000. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 1 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 143, 755-760.
- Malinvaud, D., Potard, G., Martins-Carvalho, C., Jezequel, J.A., Marianowski, R., 2006. Parathyroid adenoma: surgical strategy. *Ann. Otolaryngol. Chir Cervicofac.* 123, 333-339.
- Mallette, L.E., 1994. Management of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndromes and other familial endocrinopathies. *Endocrio* 23, 19-36.

- Mandl, F., 1925. Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata: Exstirpation eines Epithelkörperchen Tumors. *Wien. Klin. Wochenschr.* 50, 1343.
- Mariani, G., Gulec, S.A., Rubello, D., Boni, G., Puccini, M., Pelizzo, M.R., Manca, G., Casara, D., Sotti, G., Erba, P., Volterrani, D., Giuliano, A.E., 2003. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J. Nucl. Med.* 44, 1443-1458.
- Martin, R.C.G., Greenwell, D., Flynn, M.B., 2000. Initial neck exploration for untreated hyperparathyroidism. *Am. Surg.* 66, 269-272.
- McHenry, C., Lee, L.S., Saadey, J.e.al., 1996. Parathyroid localization with technetium-99m-sestamibi; a prspective evaluation. *J. Am. Coll. Surg.* 183, 25-30.
- Miccoli P., Pinchera, A., Ceccini, G., et al, 1997. Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J. Endocrinol. Invest* 20, 429-430.
- Moka, D., Voth, E., Dietlein, M., Larena-Avellaneda, A., Schicha, H., 2000. Technetium 99m-MIBI-SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 128, 29-35.
- Moka, D., Voth, E., Larena-Avellaneda, A., Schicha, H., 1997. 99m-Tc-MIBI SPECT parathyroid gland scintigraphy for the preoperative localization of small parathyroid gland adenomas. *Nuklearmedizin* 36, 240-244.
- Mudun, A., Kocak, M., Unal, S., Cantez, S., 1995. Tc-99m-MIBI accumulation in rmnant thymus: a caus of false-positive interpretation in prathyroid imaging. *Clin Nucl Med* 20, 379-380.
- Norman, J.G., 1998. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: an endocrine surgeon's perspective. *J. Nucl. Med.* 39, 15N, 24N.
- O'Doherty, M.J., Kettle, A.G., 2003. Parathyroid imaging: preoperative localization. *Nucl. Med. Commun.* 24, 125-131.
- Petti, G., Kirk, G., 1996. Parathyroid imaging. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 29, 681-690.
- Pino Rivero, V., Pantoja Hernandez, C.G., Gonzalez, P.A., Mora Santos, M.E., Pardo, R.R., Trinidad, R.G., Montero, G.C., Blasco, H.A., 2006. [Reoperation because of ectopic parathyroid adenoma with previous removal of lipothymoma. Importance of intraoperative PTH]. *An. Otorrinolaringol. Ibero. Am.* 33, 565-571.
- Politz, D., Livingston, C.D., Victor, B., Askew, R., Jones, L., 2006. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy in 152 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr. Pract.* 12, 630-634.

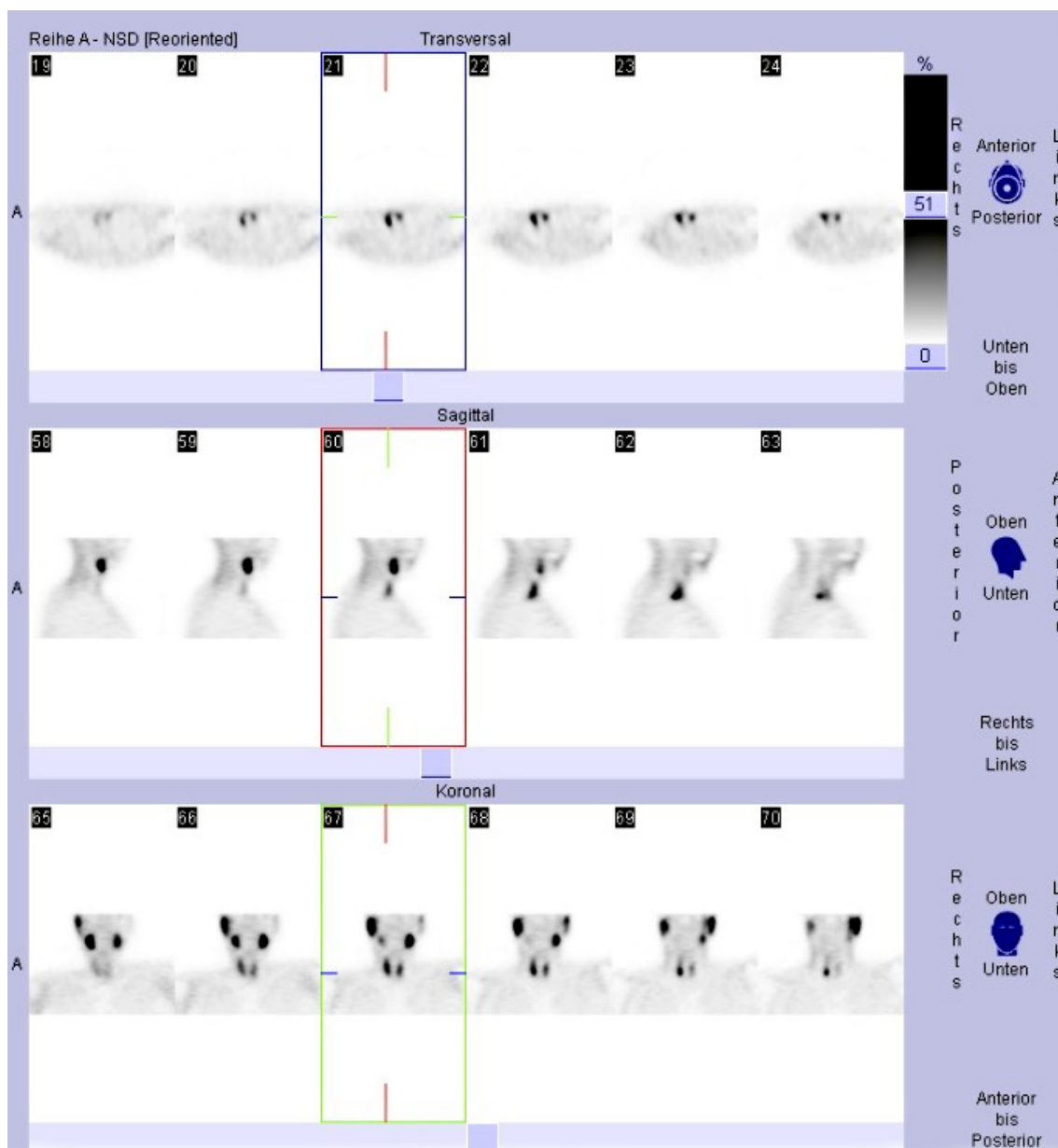
- Price, D.C., 1993. Radioisotopic evaluation of the thyroid and the parathyroids. *Radiologic Clinics of North America* 31, 991-1015.
- Reading, C.C., Charboneau, J.W., James, E.M., Karsell, P.R., Purnell, D.C., Grant, C.S., van Heerden, J.A., 1982. High-resolution parathyroid sonography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 3, 539-546.
- Reidel, M.A., Schilling, T., Graf, S., Hinz, U., Nawroth, P., Buchler, M.W., Weber, T., 2006. Localization of hyperfunctioning parathyroid glands by selective venous sampling in reoperation for primary or secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 140, 907-913.
- Reitz, R.E., Pollard, J.J., Wang, C., Fleischli, D.J., Cope, O., Murray, T.M., et al., 1969. Localization of parathyroid adenomas by selective venous catheterization and radioimmunoassay. *New England Journal of Medicine* 281, 348-351.
- Rothmund, M., Wagner, P.K., Seesko, H., Zielke, A., 1990. Lessons from reoperations in 55 patients with primary hyperparathyroidism. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 115, 1579-1585.
- Rubello, D., Casara, D., Saladini, G., Piotta, A., Pagetta, C., Pelizzo, M.R., 2002. ^{99m}Tc-MIBI radio-guided surgery in primary hyperparathyroidism: a prospective study of 128 patients. *Tumori* 88, S63-S65.
- Rubello, D., Pelizzo, M.R., Boni, G., Schiavo, R., Vaggelli, L., Villa, G., Sandrucci, S., Piotta, A., Manca, G., Marini, P., Mariani, G., 2005. Radioguided surgery of primary hyperparathyroidism using the low-dose ^{99m}Tc-sestamibi protocol: multiinstitutional experience from the Italian Study Group on Radioguided Surgery and Immunoscintigraphy (GISCRIS). *J. Nucl. Med.* 46, 220-226.
- Sackett, W., Barraclough, B.R.T.S., et al, 2002. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch. Surg.* 137, 1055-1059.
- Sandrock, D., 1998. Procedure Guidelines for parathyroid gland scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 39, 1111-1114.
- Scheiner, J.D., Dupuy, D.E., Monchik, J.M., Noto, R.B., Cronan, J.J., 2001. Pre-operative localization of parathyroid adenomas: a comparison of power and colour Doppler ultrasonography with nuclear medicine scintigraphy. *Clin. Radiol.* 56, 984-988.
- Schommartz, B., Cupisti, K., Antke, C., Schmidt, D., Knoefel, W.T., Muller, H.W., 2006. [Localisation of parathyroid glands using planar (^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy. Comparison between subtraction- and dual-phase technique]. *Nuklearmedizin* 45, 115-121.
- Siewert, 2001. *Chirurgie*. Springer.

- Slater, A., Gleeson, F.V., 2005a. Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase sestamibi for parathyroid adenoma detection. *Clin. Nucl. Med.* 30, 1-3..
- Staudenherz, A., Abela, C., Nieder, B., et al., 1997. Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant thyroid diseases. *Eur J Nucl Med.* 24, 143-149.
- Taillefer, R., Boucher, Y., Potvoiu, C., Lambert, R., 1992. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with ^{99m}Tc-sestamibi (double phase study). *J. Nucl. Med.* 33, 1891-1897.
- Takebayashi, S., Hidai, H., Chiba, T., Takagi, Y., Matsubara, S., 1999. Hyperfunctional parathyroid glands with ^{99m}Tc-MIBI scan: semiquantitative analysis correlated with histologic findings. *J. Nucl. Med.* 40, 1792-1797.
- Thomas, S.K., Wishart, G.C., 2003. Trends in surgical techniques. *Nucl. Med. Commun.* 24, 115-119.
- Thompson, N.W., Eckhauser, F.E., Harness, J.K., 1992. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 92, 814-821.
- Toft A., 2000. Surgery for primary hyperparathyroidism- sooner rather than later. *Lancet* 355, 1478-1479.
- Turgut, B., Elagoz, S., Erselcan, T., Koyuncu, A., Dokmetas, H.S., Hasbek, Z., Ozdemir, S., Aydin, C., 2006. Preoperative localization of parathyroid adenomas with technetium-99m methoxyisobutylisocyanide imaging: relationship with P-glycoprotein expression, oxyphilic cell content, and tumoral tissue volume. *Cancer Biother. Radiopharm.* 21, 579-590.
- Utiger R., 1999. Treatment of primary hyperparathyroidism. *New England Journal of Medicine* 341, 1301-1302.
- Van de Fliedt, E., Dropmann, A., Böckk, J., Spelsberg, F., Fürst, H., 2004. Primärer Hyperparathyreoidismus; Nebenschilddrüsenszintigraphie und Sonographie bei Problempatienten. *Chirurg* 75, 794-798.
- Wang, C., 1976. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann. Surg.* 183, 271-275.
- Weiss, M., Beneke, F., Schmid, R., Dresel, S., Hahn, K., 2002. [Can supplemental imaging with SPECT technique improve the diagnostic value of preoperative ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in primary hyperparathyroidism?]. *Med. Klin. (Munich)* 97, 389-395.
- Wiedemann, W., Wurster, K., Czempel, H., 1997. Lokalisationsdiagnostik extrathyroidaler Raumforderungen. *Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse.*

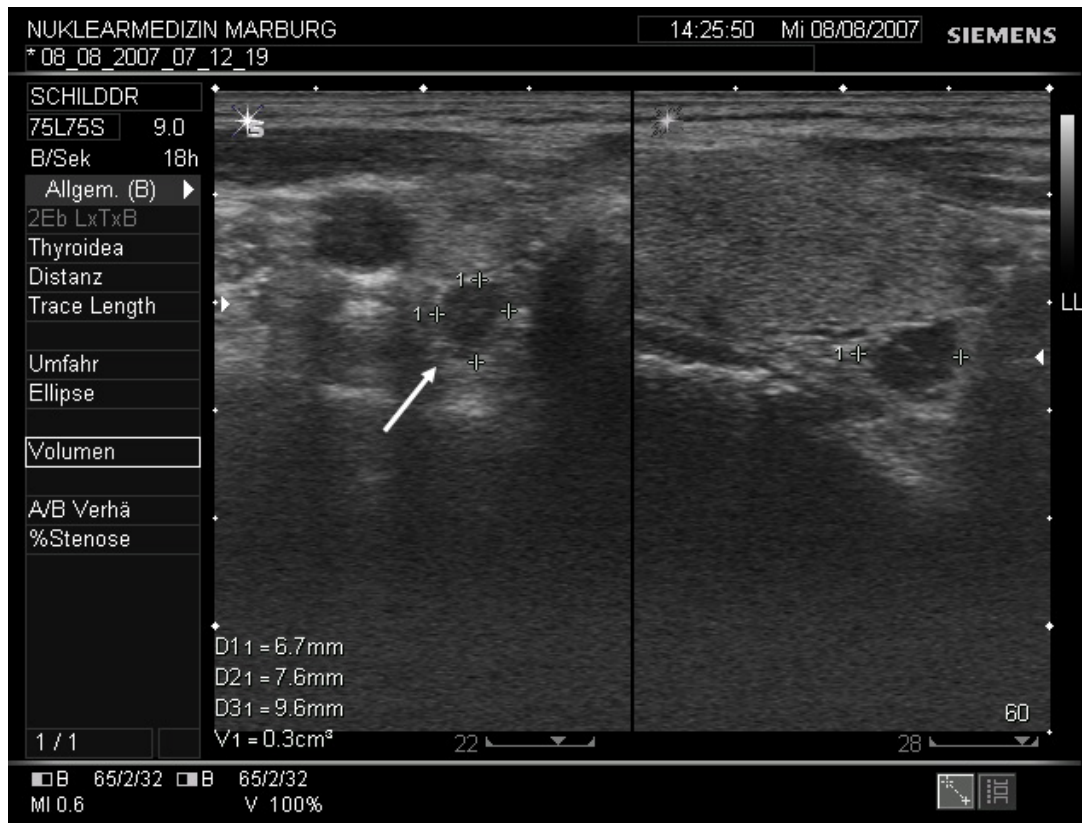
10 Anhang



Anhang Abb. 10.1:
Planare Nebenschilddrüsenzintigraphie mit ^{99m}Tc Sestamibi: 5 min. p.i. stellt sich die Schilddrüse dar. Das Nebenschilddrüsenadenom ist 2 h p.i. nach dem Wash-Out von ^{99m}Tc Sestamibi aus der Schilddrüse rechts kaudal sichtbar (Pfeil)



Anhang Abb. 10.2:
SPECT 240 min. p.i. in transversaler, sagittaler und koronaler Rekonstruktion mit Darstellung des Nebenschilddrüsenadenoms dorsal der Schilddrüse auf Höhe des rechten kaudalen Schilddrüsenpols



Anhang Abb. 10.3:
Sonographie des Halses mit Darstellung eines 6,7 mm x 7,6 mm x 9,6 mm großen Nebenschilddrüsenadenoms (Pfeil)

11 Verzeichnis meiner akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. R. Arnold, Prof. Dr. med. G. Aumüller, Prof. Dr. Dr. K.-H. Austermann, Prof. Dr. med. P. J. Barth, PD Dr. med. D. Bartsch, Prof. Dr. Dr. med. H. D. Basler, Prof. Dr. med. E. Baum, Prof. Dr. med. T. M. Behr, PD Dr. med. H.J. Beyer, Prof. Dr. med. Y. Cetin, Prof. Dr. med. H. Christiansen, Prof. Dr. med. F. Czubayko, Prof. Dr. Dr. med. J. Daut, Prof. Dr. med. A. Geuss, Prof. Dr. med. M. Gotthardt, Prof. Dr. med. L. Gotzen, Prof. Dr. med. W. Grimm, Prof. Dr. med. P. Griss, Prof. Dr. med. T. Gudermann, Prof. Dr. med. R. Happle, Prof. Dr. med. A. Hasilik, PD Dr. med. A. Hellinger, PD Dr. rer. nat. U. Herz, PD Dr. med. M. Herzum, PD Dr. med. L. Hesse, PD Dr. med. H. Höffken, Prof. Dr. med. R. Hofmann, PD Dr. med. J. Hoyer, Prof. Dr. med. H. Jungclas, Prof. Dr. med. H. F. Kern, Prof. Dr. med. H.-D. Klenk, Prof. Dr. med. K. J. Klose, Prof. Dr. med. J. C. Krieg, Prof. Dr. med. V. Kretschmer, Prof. Dr. med. P. Kroll, Prof. Dr. med. R. E. Lang, PD Dr. med. B. M. Lippert, Prof. Dr. med. B. Maisch, Prof. Dr. med. R. Moll, Prof. Dr. med. R. G. Moosdorf, Prof. Dr. med. R. Mutters, Prof. Dr. Dr. med. U. O. Müller, Prof. Dr. med. A. Neubauer, Prof. Dr. med. W. H. Oertel, Prof. Dr. med. H. Remschmidt, Prof. Dr. med. H. Renz, Prof. Dr. med. M. Rothmund, Prof. Dr. med. H. Schäfer, PD Dr. med. M. Schnabel, Prof. Dr. med. S. Schmidt, Prof. Dr. med. J. Seitz, Prof. Dr. med. H. Seyberth, Prof. Dr. med. B. Steiniger, PD Dr. med. R. Stiletto, Prof. Dr. C. F. Vogelmeier, Prof. Dr. K. Voigt, Prof. Dr. H.-J. Wagner, PD Dr. U. Wagner, Prof. Dr. E. Weihe, Prof. Dr. J. A. Werner, Prof. Dr. med. R. Westermann, Prof. Dr. med. H. Wulf, PD Dr. A. Zielke

12 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Martin Gotthardt, für die Überlassung des Themas und seine wissenschaftliche und persönliche Unterstützung während aller Phasen der Erstellung meiner Doktorarbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. Andreas Zielke und Herrn Dr. Elias Karakas für die Überlassung der chirurgischen Daten und die Unterstützung bei chirurgischen Fragen.

Ferner möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen des nuklearmedizinischen Sekretariates und des zentralen Krankenblattarchivs für die Hilfe bei der Suche nach Patientenakten bedanken.

Herr Jochen Heinis war mir bei der Beschaffung von geeigneten Nebenschilddrüsenscans und Sonographiebildern für den Anhang behilflich. Dafür möchte ich ihm danken.

Den Herren Dr. Lukas D. Frey und Dr. Matthias Brühlmeier (Kantonsspital Aarau, Schweiz) und Herrn PD Dr. Radu Tutuian (Kantonsspital Baden, Schweiz) danke ich herzlich für die konstruktive Kritik.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden. Sie haben mich unterstützt, auf meinem Weg ermutigt und sich mit mir gefreut, wenn ich der Vollendung dieser Arbeit wieder ein Stück näher gekommen war.