

**Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-,
Gefäß- und Kinderchirurgie**

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Christoph-Thomas Germer

**Retrospektiver Vergleich der präoperativen
Lokalisationsdiagnostik mit der intraoperativen
Detektion von Nebenschilddrüsen-Adenomen sowie
dem perioperativen Verlauf bei Patienten/Patientinnen
mit primärem Hyperparathyreoidismus.**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Andreas Wennmann

aus

Würzburg

Würzburg, Februar 2021



Referent: Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel

Korreferent: Prof. Dr. med. Martin Faßnacht-Capeller

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2021

Der Promovend ist Arzt

Meiner Familie gewidmet

in tiefster Dankbarkeit

als Anerkennung für die Unterstützung während meiner Promotionstätigkeit

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Primärer Hyperparathyreoidismus	1
1.1.1	Definition, Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2	Anatomie der Nebenschilddrüsen	2
1.1.3	Pathogenese	2
1.1.4	Erhöhung des Risikos für andere Tumore	2
1.1.5	Formen	3
1.1.6	Klinik	4
1.1.7	Allgemeine Diagnostik und Operationsindikationen	6
1.1.8	Therapie	7
1.1.9	Prognose	8
1.2	Lokalisationsdiagnostik beim primären Hyperparathyreoidismus	9
1.2.1	Nebenschilddrüsen-Sonographie	9
1.2.2	^{99m} Tc-Methoxy-isobutyl-isonitril-Nebenschilddrüsen-Szintigraphie	9
1.2.3	Magnetresonanztomographie	10
1.2.4	¹¹ C-Kohlenstoff-Methionin-Positronenemissionstomographie/Computertomographie	10
1.2.5	Etagenblutentnahme	10
1.2.6	Computertomographie	11
1.2.7	Operative Exploration	11
1.3	Fragestellung	12
2	Patienten und Methoden	13
2.1	Ethikvotum	13
2.2	Datenerhebung mittels SAP-System des Universitätsklinikums Würzburg	13
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.4	Erhobene Charakteristika der hier untersuchten Kohorte	13
2.5	Kategorisierung der Befunde	14
2.6	Bestimmung der Sensitivitäten der einzelnen Lokalisationsdiagnostika	15
2.7	Vereinheitlichung von Laborwerten	15
2.8	Statistik	15
2.8.1	Shapiro-Wilk-Test	16
2.8.2	Chi-Quadrat-Test nach Pearson	16
2.8.3	Exakter Test nach Fisher	16
2.8.4	Mann-Whitney-U-Test	17
2.8.5	Kruskal-Wallis-Test	17
2.8.6	Spearman-Korrelation	17
2.8.7	Festlegung des Signifikanzniveaus	17
3	Ergebnisse	19
3.1	In dieser Arbeit untersuchte Kohorte	19
3.2	Präoperative Lokalisationsdiagnostik	21
3.3	Anteil der Untersuchungen mit Detektion vermeintlicher Nebenschilddrüsen-Adenome	22

3.4	Befunde in Abhängigkeit von der durchgeführten Untersuchungstechnik	25
3.5	Operative Therapie des primären Hyperparathyreoidismus.....	26
3.6	Sensitivitäten der Lokalisationsdiagnostika.....	28
3.6.1	Sensitivität der präoperativen Lokalisationsdiagnostik beim Gesamtkollektiv, Männern und Frauen	28
3.6.2	Einfluss von Adipositas auf die Sensitivität der Lokalisationsdiagnostik....	35
3.7	Analyse von Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen.....	36
3.7.1	Zusammenhang zwischen Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen nach Art präoperativ durchgeführter Lokalisationsdiagnostik	39
3.7.2	Korrelation von Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen mit Korrektheit präoperativer Lokalisationsdiagnostik	41
3.7.3	Analyse von Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen in Abhängigkeit vom intraoperativen Befund.....	43
3.7.4	Einfluss von Adipositas auf Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen	45
4	Diskussion	47
	Limitationen	58
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis.....	60
	Appendix	75
	I Abkürzungsverzeichnis.....	75
	II Abbildungsverzeichnis.....	74
	III Tabellenverzeichnis	76
	III.I Ergänzende Tabellen	76
	III.II Übersicht über aufgeführte Tabellen	87
	V Danksagung.....	87

1 Einleitung

1.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine endokrinologische Erkrankung, bei der eine Überfunktion einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen (NSD) zu in der Regel erhöhten Calcium-Spiegeln führt¹. Nach dem Diabetes mellitus und der Hypothyreose ist der pHPT die dritthäufigste endokrinologische Krankheit². Die einzige kausale Therapie stellt die operative Entfernung des dem pHPT in den allermeisten Fällen zugrunde liegenden NSD-Adenoms dar^{3,4}. Hierbei nimmt die bildgebende Diagnostik zur Lokalisation von NSD-Adenomen eine wichtige Rolle für den Chirurgen/die Chirurgin zur Planung des genauen operativen Procederes ein⁵. Es existieren jedoch kaum validierte Algorithmen, in welchem Ausmaß eine präoperative bildgebende Diagnostik notwendig und sinnvoll ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, dies in einer retrospektiven, unizentrischen Analyse am Kollektiv aller aufgrund der Diagnose pHPT zwischen 2005 und 2017 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Zentrum für Operative Medizin (ZOM) des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) Operierten systematisch aufzuarbeiten.

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Die Diagnose pHPT lässt sich durch die Kombination von erhöhten oder im oberen Normbereich befindlichen Parathormon (PTH)- und Calcium-Werten stellen⁶.

Zur Epidemiologie des pHPT wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt⁷. Es wurde beobachtet, dass der pHPT häufiger nach der Menopause auftritt². Dies wird in einer Arbeit aus Schweden bestätigt. In einem über 25.700 25- bis 75-Jährige umfassenden, im Jahr 2000 veröffentlichten Screening fand sich ein pHPT in 0,25 % der Fälle. Das Geschlechterverhältnis belief sich auf 2,5 : 1 zu Gunsten der Frauen⁶. Die Prävalenz war bei Jorde et al. und Heath et al. bei beiden Geschlechtern mit dem Alter zunehmend, sodass ältere Frauen die Bevölkerungsgruppe mit dem höchsten Erkrankungsrisiko darstellten^{6,8}.

In mehr als 90 % der Fälle kommt es sporadisch zum pHPT. Warum genau es zu diesem Krankheitsbild kommt, kann häufig nicht festgestellt werden⁹.

In wenigen Fällen lassen sich Strahlenbelastung oder eine langfristige Lithium-Therapie als Ursachen ausmachen^{10, 11}. Hereditär findet sich der pHPT als Ausprägung einiger weniger Syndrome wie den multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) MEN1, MEN2A oder MEN4^{12, 13, 14}.

1.1.2 Anatomie der Nebenschilddrüsen

Die in der Regel vier Nebenschilddrüsen, auch als Epithelkörperchen bezeichnet, sind meistens paarig angelegt und werden eingeteilt in links/rechts und cranial/caudal¹⁵. Die cranialen Nebenschilddrüsen liegen meistens etwas oberhalb der Kreuzung von Nervus laryngeus recurrens und Arteria thyroidea inferior, sodass sie chirurgisch im Bereich hinter dem oberen Schilddrüsenlappen aufgesucht werden; die caudalen liegen in der Regel im unteren Drittel dorsal vom Schilddrüsenlappen oder noch weiter caudal^{15, 16, 17}. Variationen hierbei sind jedoch häufig¹⁵. Die beiden cranialen Nebenschilddrüsen sind posterior des Nervus laryngeus recurrens angeordnet, die caudalen anterior¹⁸. Die oberen Epithelkörperchen werden vorwiegend aus der Arteria thyroidea superior versorgt, die unteren aus der Arteria thyroidea inferior^{19, 20}. Die meisten Adenome finden sich im Bereich der Schilddrüsenunterpole²¹.

1.1.3 Pathogenese

Der Ursprung der Erkrankung liegt im Verlust der Kontrolle der PTH-Sekretion²². Die Sensitivität des Calcium-sensitiven Rezeptors (CaSR) der Nebenschilddrüsenzellen auf den inhibitorischen Effekt des Calciums sinkt und/oder die Expression des CaSR nimmt ab. Dies hat zur Folge, dass die Suppression der PTH-Sekretion durch erhöhte Calcium-Werte fehlschlägt, was zu PTH-Werten oberhalb des Referenzbereiches führt. Konsekutiv kommt es zu erhöhten Calcium-Werten^{22, 23}. Benigne Veränderungen an den Nebenschilddrüsen überwiegen; NSD-Karzinome stellen eine Rarität dar²⁴.

1.1.4 Erhöhung des Risikos für andere Tumore

Durch das Vorliegen eines pHPT steigt laut Michels et al. das Risiko für Brustkrebs²⁵. Der pHPT war bei Minisola et al. außerdem signifikant häufiger bei Patienten mit Prostatakrebs vorzufinden und verdoppelt laut Gawrychowski et al. ohne adäquate Behandlung das Risiko für Dickdarmkrebs^{26, 27}.

1.1.5 Formen

1.1.5.1 Klassischer (hypercalcämischer) pHPT

Der klassische (hypercalcämische) pHPT ist durch die Erhöhung von Calcium und PTH bei häufig gleichzeitiger Erniedrigung der Phosphate im Labor einfach zu diagnostizieren^{28, 29, 30}. Auch wenn bei Patienten/Patientinnen mit klassischem, hypercalcämischem pHPT der Calcium-Wert die meiste Zeit erhöht ist, kann er im Krankheitsverlauf zeitweilig normwertig sein, was ihn teilweise gegenüber der normocalcämischen Form schwer abgrenzbar macht³¹.

1.1.5.2 Normocalcämischer pHPT

Über die Prävalenz des normocalcämischen pHPT gehen die Angaben in der Literatur sehr weit auseinander; sie reichen von 0,5 % bis 16,7 %. Beim normocalcämischen pHPT ist zwar - genau wie beim klassischen pHPT - der PTH-Wert erhöht, der Calcium-Wert im Serum jedoch normwertig. Werden bei Patienten/Patientinnen erhöhte Calcium-Werte gemessen, kann es sich per definitionem von Cusano et al. nicht mehr um die normocalcämische Form des pHPT handeln²⁸. Andere Autoren wie Monchik et al. zählen jedoch auch Erkrankte mit nur intermittierend erhöhten Calcium-Werten dem Kollektiv des normocalcämischen pHPT hinzu³².

In manchen Fällen ist er als Vorstufe des klassischen, hypercalcämischen pHPT anzusehen und kann sich zu diesem entwickeln, was als biphasischer Verlauf bezeichnet wird (siehe Abbildung 1).

Subklinisch	Klinische Manifestation
Phase 1: PTH erhöht, Calcium normwertig	Phase 2: PTH erhöht, Calcium erhöht

Abbildung 1: Modell zur Erklärung des biphasischen Verlaufs des pHPT. Aus: Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5348-5352. doi:10.1210/jc.2003-031014. Drucklizenz: 4992650417648

Es wird unterschieden zwischen einer hauptsächlich subklinischen Phase 1 mit noch normwertigen Calcium-Werten und einer durch erhöhte Calcium-Werte definierten, klinischen Phase 2³³.

Um die Diagnose normocalcämischer pHPT stellen zu können, müssen eine verminderte Kreatinin-Clearance, eine Hypercalciurie, ein Vitamin D-Mangel, die Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Lithium und eine Calcium-Malabsorption ausgeschlossen werden, da diese ebenfalls zu einer reaktiv erhöhten PTH-Sekretion bei normalen Calcium-Werten führen können^{34, 35, 36, 37, 38, 39}.

Bei der normocalcämischen Form des pHPT ist der PTH-Überschuss geringer ausgeprägt als bei der klassischen. Die Normocalcizität trotz erhöhter PTH-Sekretion erklärt sich durch die geringere Sensitivität der Zielzellen im Knochen und in der Niere²⁹.

1.1.6 Klinik

Der pHPT kann sich in sehr variablen klinischen Symptomen äußern und eine Vielzahl von Organen in Mitleidenschaft ziehen⁴⁰.

1.1.6.1 Skelettmanifestationen

In frühen Stadien ist eine Verminderung der Knochendichte festzustellen⁴¹. In seiner schwersten Form kann sich der pHPT am Skelett als Osteitis fibrosa cystica manifestieren, die charakterisiert sein kann durch Knochenschmerzen und Knochentumore und sogar zu pathologischen Frakturen führen kann⁴². Ursächlich hierfür ist die Knochen-resorbierende Wirkung des PTH durch Induktion von Calcium-Ausstrom aus dem Knochen^{43, 44}.

1.1.6.2 Nierenmanifestationen

Im Rahmen der Erkrankung fanden sich mittels CT bei Starup-Linde et al. bei 15,3 % der Betroffenen Nierensteine (Steine im Harntrakt) und in weiteren 10,2 % der Fälle eine Nephrokalzinose (Kalzifikationen im Nierengewebe). Interessanterweise traten die beiden Entitäten jedoch nicht gleichzeitig auf und auch der Calcium-Serum-Spiegel korrelierte bei Starup-Linde et al. nicht mit dem Auftreten einer der beiden Komplikationen. Die Nierenfunktion wurde durch Nierensteine und eine Nephrokalzinose zunächst meist nicht beeinträchtigt⁴⁵.

Aufgrund der hohen Nephrolithiasis-Prävalenz empfehlen Autoren wie Cassibba et al. die Sonographie der Nierenregion als Screeningmethode für am pHPT Erkrankte^{45, 46}.

1.1.6.3 Muskelschwäche/-schmerzen

Die Muskelfunktion von Patienten/Patientinnen mit pHPT ist maßgeblich beeinträchtigt, bei Knieflexion und -extension beispielsweise in der von Rolighed et al. untersuchten Kohorte um 24 % bzw. 22 % im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei komplexeren motorischen Bewegungen wie dem wiederholten Aufstehen von einem Stuhl brauchten Erkrankte bei Rolighed et al. signifikant länger.

Auch die posturale Stabilität wurde in der von Rolighed et al. untersuchten Kohorte durch die Erkrankung beeinträchtigt, vor allem bei geschlossenen Augen⁴⁷.

Neben den Auswirkungen auf die Funktionalität der Muskulatur war der pHPT bei Pappu et al. häufig mit Myalgien vergesellschaftet⁴⁸.

1.1.6.4 Neurologische Manifestationen und kognitive Dysfunktion

Von Diniz et al. konnten Auswirkungen des pHPT aufs Nervensystem nachgewiesen werden. In der von ihnen untersuchten Kohorte zeigten sich bei Patienten/Patientinnen mit pHPT eine Verlangsamung der sensorischen Leitung der Nervenaktionspotentiale, eine Verringerung der Amplitude der Muskelaktionspotentiale sowie eine Verlängerung der Latenz der Muskelaktionspotentiale. Die sensomotorischen Polyneuropathien waren jedoch subklinisch⁴⁹.

Bei knapp einem Viertel aller Patienten/Patientinnen mit pHPT fanden sich bei Joborn et al. psychiatrische Symptome. Vor allem Müdigkeit, Depressionen, Angstzustände, Schlafstörungen und eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung waren anzutreffen, seltener Psychosen mit Halluzinationen. Ältere Patienten/Patientinnen waren hierfür anfälliger und schwerer betroffen. Weder die Höhe des Calcium-Spiegels noch das Geschlecht korrelierte bei Joborn et al. mit der Prävalenz⁵⁰. Auch eine Verminderung des Konzentrationsvermögens ist bei am pHPT Erkrankten zu beobachten⁵¹.

1.1.6.5 Ulcera

Der pHPT kann ein peptisches Ulcus auslösen oder wies diesen zumindest bei Ostrow et al. in 9,1 % der Fälle als Komorbidität auf. Bei selbigem Autor ließ sich das Ulcus häufiger bei Männern finden und es präsentierte sich öfters als Ulcus duodeni als als Ulcus ventriculi.

Bei den Patienten/Patientinnen, bei denen kein Ulcus nachgewiesen werden konnte, fanden sich häufig Symptome eines Ulcus. Beim pHPT konnte jedoch bislang keine Erhöhung der Magensäuresekretion als Ursache nachgewiesen werden⁵².

1.1.6.6 Pankreatitis

Inzwischen konnte in verschiedenen Studien auch ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines pHPT und einer Pankreatitis hergestellt werden, auch wenn dieser aktuell noch kontrovers diskutiert wird^{53, 54, 55, 56}. Bei Pankreatitis-betroffenen pHPT-Patienten/Patientinnen waren in der Studie von Koppelberg et al. die PTH- und Calcium-Werte signifikant höher als bei pHPT-Patienten/Patientinnen ohne Pankreatitis⁵⁵. Als Pathomechanismus hierfür ist anzunehmen, dass die erhöhten Calcium-Spiegel zu einer intrapancreatischen Trypsin-Aktivierung führen⁵⁷.

1.1.6.7 Gefäßschädigung

Der pHPT verursacht möglicherweise strukturelle Veränderungen der Gefäßwände bis hin zur Vaskulopathie und Atherosklerose⁵⁸. In knapp der Hälfte der Fälle war er bei Diamond et al. mit einer arteriellen Hypertension vergesellschaftet⁵⁹. Der

kardiovaskuläre Risiko-Score von am pHPT Erkrankten ist laut Procopio et al. signifikant höher als bei Kontrollgruppen⁶⁰.

Patienten/Patientinnen mit normocalcämischem pHPT hatten bei Hagstrom et al. erhöhte Werte bei metabolischen Variablen wie Lipoproteinen, Glucose und BMI⁶¹.

1.1.6.8 Hypercalcämische Krise

Die hypercalcämische Krise ist definiert durch eine Calcium-Serumkonzentration von 3,5 mmol/l oder höher⁶². Sie ist eine seltene, aber ganz besonders ernstzunehmende Komplikation des pHPT, weswegen sie eine schnelle Diagnosestellung und eine unverzügliche, definitive Therapie mittels Hydrierung und Parathyreoidektomie (PTX) notwendig macht⁶³. Sie kann akut auf verschiedene Art und Weise auffällig werden, z.B. somatisch durch Dehydratation, Nierenversagen, akute Pankreatitis, gastrointestinale Symptome wie schwere Obstipationen und Erbrechen oder psychisch durch eine Verschlechterung des mentalen Zustandes, Verwirrung und Koma. Auch ein letaler Verlauf ist möglich⁶⁴.

1.1.6.9 Asymptomatischer pHPT

Nur 20 - 30 % aller Patienten/Patientinnen mit pHPT zeigen in der westlichen Welt bei Diagnosestellung Symptome; die Mehrheit der Diagnosen wird im Rahmen von Routine-Untersuchungen bei Patienten/Patientinnen im asymptomatischen Stadium gestellt. Die Häufigkeit der asymptomatischen Verläufe gemessen an der Gesamtzahl der Erkrankungsfälle richtet sich stark nach der Region. In Entwicklungsländern mit geringerer Screeninghäufigkeit dominiert der symptomatische pHPT, während in Ländern mit hoher Screeningverfügbarkeit wie den USA oder in Europa der asymptomatische überwiegt⁶⁵.

1.1.7 Allgemeine Diagnostik und Operationsindikationen

Der erste Verdacht auf den pHPT ergibt sich häufig durch ein im Routinelabor gefundenes hochnormales oder bereits zu hohes Serum-Calcium. Dieses kann durch eine erhöhte PTH-Ausschüttung aus den Nebenschilddrüsen bedingt sein, die sich ebenfalls labormedizinisch feststellen lässt und die Diagnose bereits sichert^{6, 66}. Begleitend kann durch die PTH-Wirkung der Phosphat-Wert abnorm gering sein³⁰.

Eine chirurgische Therapie in Form einer NSD-Exstirpation kann sowohl aus labormedizinischer, radiologischer, altersbedingter, klinischer Situation als auch aus Gründen der Lebensumstände indiziert sein. Labormedizinische Gründe stellen ein auf über 2,9 mmol/l erhöhtes Serum-Calcium, eine Calcium-Ausscheidung über den Urin von mehr als 400 mg pro Tag sowie eine Kreatinin-Clearance von weniger als 30 % der

jeweiligen Altersnorm dar. Ein bei der Osteodensitometrie zu gering ermittelter Z-Score < 2,5 Standardabweichungen, ein Alter des Patienten/der Patientin von weniger als 50 Jahren, eine nicht garantiert mögliche zukünftige Verlaufskontrolle sowie entsprechend ausgeprägte klinische Symptomatik stellen ebenfalls Indikationen für eine PTX dar⁶⁶.

1.1.8 Therapie

Die einzige kausale Therapie des pHPT stellt die operative Entfernung der in der Regel adenomatös veränderten Nebenschilddrüse dar^{3, 4}. Zudem gibt es die Möglichkeit, durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Hydrierung der Nieren einer Nephrolithiasis vorzubeugen⁶⁷. Ggf. kann die Gabe von Bisphosphonaten wie Alendronat zur Hemmung der Knochenresorption erfolgen⁶⁸. Calcimimetika wie Cinacalcet sind in der Lage, durch Bindung am CaSR der NSD-Zellen die PTH-Sekretion zu drosseln und den Calcium-Serumwert signifikant und in den Normbereich zu senken^{69, 70}.

Die zervikale Exploration aller vier Nebenschilddrüsen mit Exstirpation der adenomatös veränderten Nebenschilddrüse stellte früher das Standardvorgehen dar und wurde beispielsweise von Allendorf et al. mit einer Detektions- und Heilungsrate von 97,4 % als sehr erfolgreich beschrieben⁷¹.

Im Zuge der Möglichkeiten differenzierter und hochauflösender Bildgebung hat es sich in den vergangenen Jahren durchgesetzt, präoperativ Lokalisationsdiagnostik anzuwenden mit dem Ziel, eine fokussierte Operation durchführen zu können, ohne alle vier Nebenschilddrüsen operativ explorieren zu müssen⁷². In einer Metaanalyse von Singh Ospina et al. wurde aufgezeigt, dass dies zu einer verminderten Hypocalcämie- und Recurrensparese rate führt⁷³. Außerdem ist eine präoperative Bildgebung aufgrund der Tatsache sinnvoll, dass der pHPT in ca. 40 % der Fälle mit pathologischen Veränderungen der Schilddrüse vergesellschaftet ist. Im Falle einer OP-Indikation kann in der gleichen Sitzung mit der PTX die Schilddrüse mitreseziert werden⁷⁴.

Eröffnet wird der OP-Situs meistens durch den sog. Kocher Kragenschnitt, der bei diesem Vorgehen ca. 2,5 - 3,5 cm lang ist und durch die Lokalisation in einer bereits bestehenden Hautfalte in der Regel nach kompletter Ausheilung eine kaum sichtbare Narbe hinterlässt⁷⁵.

Bei fokussiertem Vorgehen zur Exstirpation einer Nebenschilddrüse gibt es neben dem klassischen „offenen“ Zugangsweg die Möglichkeit, eine offen minimal invasive Parathyreoidektomie (OMIP) durchzuführen⁷⁶.

Um den OP-Erfolg zu verifizieren, wird intraoperativ der Abfall des PTH-Spiegels gemessen⁷⁷. Dieses Vorgehen wird durch die äußerst kurze Halbwertszeit des PTH von

nur ca. 5 min ermöglicht⁷⁸. Hierzu wird vor der OP oder intraoperativ direkt vor der Epithelkörperchen-Exzision der PTH-Spiegel gemessen und wenn nach der Resektion ein adäquater Abfall des PTH-Wertes verbucht werden kann, gilt der Patient/die Patientin als geheilt⁷⁹. Ein adäquater Quick-PTH-Abfall ist je nach den zugrunde gelegten Kriterien unterschiedlich definiert⁸⁰. Basierend auf einer Gegenüberstellung bisheriger Kriterien von Lorenz et al. wurde er am UKW festgelegt als Abfall des PTH-Wertes innerhalb von 20 min post exzisionem auf < 10 % des Ausgangswertes und/oder < 35 pg/ml⁸¹. Zur Detektion von Mehrdrüsenerkrankungen haben sich die Rom-Kriterien bewährt. Kommt es 20 min nach der PTX zu einem Abfall des höchsten vor der Epithelkörperchen-Exzision gemessenen PTH-Wertes um < 50 %, fällt dieser 20 min nach der Exstirpation nicht in den Referenzbereich oder steigt der PTH-Wert 20 min nach der Exstirpation im Vergleich zum 10 min-Wert signifikant an, ist eine weitere chirurgische Exploration indiziert. Der Vorteil der Rom-Kriterien liegt vor allem in der sehr hohen Spezifität. Wenn das hyperfunktionelle Epithelkörperchen nicht entfernt wurde oder eine Mehrdrüsenerkrankung vorliegt, wird dies fast immer erkannt⁸². Zur Bestätigung der pathologischen Korrektheit des resezierten Gewebes eignet sich z.B. die Gefrierschnitttechnik⁸³.

1.1.9 Prognose

Nach erfolgreicher PTX erhöhte sich in der von Rolighed et al. untersuchten Kohorte die Knochendichte in manchen Regionen wieder signifikant⁸⁴. Innerhalb von sechs Monaten nach PTX normalisierte sich laut Christiansen et al. der Knochenumbau wieder und es ließ sich eine erhebliche Zunahme von Knochensubstanz in Regionen finden, die an Spongiosa reich sind, nicht jedoch in Regionen mit vorwiegend Substantia corticalis⁸⁵. Schlafstörungen bessern sich bei der Mehrheit der Patienten/Patientinnen wieder und eine Zunahme der Muskelkraft kann beobachtet werden^{86, 87}. Auch für andere reversible Krankheitsmanifestationen wie die neuropsychiatrischen Symptome wurde nach der PTX eine Besserung beschrieben⁸⁸. Insgesamt kann nach erfolgreicher OP eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität festgestellt werden⁸⁹.

1.2 Lokalisationsdiagnostik beim primären Hyperparathyreoidismus

Wie oben beschrieben gibt es bei der präoperativen Lokalisationsdiagnostik zur Detektion von NSD-Adenomen verschiedene Möglichkeiten, deren Erfolg im Rahmen der vorliegenden Arbeit reevaluiert wurde. Die verschiedenen Lokalisationsdiagnostika werden häufig in Kombination angewandt mit dem Ziel, hierdurch eine Erhöhung der Treffsicherheit erzielen zu können⁹⁰. Im Folgenden werden die einzelnen Lokalisationsdiagnostika zunächst kurz vorgestellt.

1.2.1 Nebenschilddrüsen-Sonographie

Die NSD-Sono wird aufgrund zahlreicher Vorteile bei gesichertem pHPT zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik hyperfunktioneller Nebenschilddrüsen empfohlen⁹¹. In der gleichen Sitzung kann zusätzlich der Status der Schilddrüse mit nur geringem Zusatzaufwand mitüberprüft werden, was durchaus sinnvoll ist, da Patienten/Patientinnen mit pHPT häufig Komorbiditäten an der Schilddrüse aufweisen, die im Rahmen der PTX mitgehoben werden können^{91, 92}. Die NSD-Sono ist kostengünstig, frei von schädlicher Strahlung und vielerorts verfügbar^{27, 91, 93}. Zudem sind die in der Regel nur kurze Untersuchungsdauer sowie die Nichtinvasivität von Vorteil. Ein klarer Nachteil der Methode ist jedoch die Abhängigkeit von der Qualifikation des/der jeweiligen Untersuchenden⁹¹.

Bei van Ginhoven et al. wurde für die NSD-Sono eine gute Sensitivität von 85 % beschrieben⁹⁴.

1.2.2 ^{99m}Techneium-Methoxy-isobutyl-isonitril-Nebenschilddrüsen-Szintigraphie

Genauso wie die NSD-Sono gehört auch die ^{99m}Techneium-Methoxy-isobutyl-isonitril-Nebenschilddrüsen-Szintigraphie zur Standard-Diagnostik in der Detektion von NSD-Adenomen und wird in ca. 3/4 der Fälle angewandt⁷⁶.

Zu Beginn der Untersuchung wird dem Patienten/der Patientin ein Tracer, ^{99m}Techneium-Methoxy-isobutyl-isonitril, intravenös injiziert. In der Regel werden zwei Bilder aufgenommen, eines 20 min post injectionem und ein weiteres 60 - 120 min post injectionem. Zum Aufnehmen der Bilder wird eine Gamma-Kamera verwendet⁹⁵.

Für die Sensitivität dieses Verfahrens finden sich in der Literatur Angaben von beispielsweise 81 % und 82 %^{96, 97}. Durch das Hinzufügen von Single Photon Emission

Computed Tomography-Aufnahmen konnte von Slater et al. ein Anstieg der Sensitivität festgestellt werden⁹⁸.

Die NSD-Szinti eignete sich bei Haber et al. gegenüber der NSD-Sono besser zur Detektion ektooper Adenome⁹⁷.

1.2.3 **Magnetresonanztomographie**

Die Sensitivität der MRT für die Detektion von NSD-Adenomen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, es finden sich Werte von 69 % bis 94 %, die damit teilweise höher liegen als bei der NSD-Szinti^{99, 100, 101, 102, 103, 104}. Vor allem zur Detektion mediastinal gelegener pathologischer Nebenschilddrüsen gilt die MRT laut Kang et al. als hervorragend geeignet¹⁰⁵.

Zur verbesserten Darstellung von Auffälligkeiten liefert die vierdimensionale MRT mit Gadolinium als intravenösem Kontrastmittel bereits vielversprechende Ergebnisse¹⁰⁶.

1.2.4 **¹¹Kohlenstoff-Methionin-**

Positronenemissionstomographie/Computertomographie

Ein besonderer Vorteil der Positronenemissionstomographie/Computertomographie liegt in der Möglichkeit der Hybrid-Kombination mit der Single Photon Emission Computed Tomography/Computertomographie zur Dämpfungskorrektur, zur Co-Registrierung von anatomischen und funktionellen Informationen und außerdem in der hohen räumlichen Auflösung¹⁰⁷.

¹⁸F-Fluorocholine oder ¹¹C-Methionin wird bei dieser Untersuchungsmethode als Radiotracer eingesetzt^{107, 108}.

Etwa 20 min post injectionem beginnt die Bildgewinnung mit vierminütigen Emissions- und Transmissions-Scans. Nach Gabe von trijodiertem, nichtionischem Kontrastmittel wird eine CT in der venösen Phase gefahren. Direkt danach startet die Bildgewinnung mittels Positronenemissionstomographie. Die Aufnahmen der beiden Untersuchungsmodalitäten werden Co-registriert und anschließend zu gemeinsamen Bildern fusioniert¹⁰⁸. Das Verfahren gilt bei Chun et al. mit einer Sensitivität von 91,7 % in der Detektion von hyperfunktionellem NSD-Gewebe als hervorragend geeignet¹⁰⁹.

1.2.5 **Etagenblutentnahme**

Vor der eigentlichen Untersuchung können die Patienten/Patientinnen intravenös mittels Hydratation, Diuretika und Bicarbonat vorbehandelt werden, um den Calcium-Wert im

Blut zu senken und dadurch den Gradienten des PTH-Spiegels zu vergrößern¹¹⁰. Der Zugang zum Gefäßsystem kann z.B. an der Vena femoralis erfolgen¹¹¹. Alternativ können auch direkt die inneren Jugularvenen punktiert werden¹¹². Um die Höhe der Katheterspitze zu lokalisieren, kann ein Kontrastmittel gegeben werden¹¹¹. Im Anschluss werden aus den beiden Venae jugulares internae und ggf. weiteren Venen im Mediastinalraum auf verschiedenen Höhen Blutproben entnommen, um die jeweiligen PTH-Werte zu bestimmen^{111, 113}.

Das Verfahren kann ebenfalls intraoperativ angewandt werden.

Laut Ito et al. führt die Anwendung der Etagenblutentnahme (Etagen-BE) zu einer OP-Erfolgsrate von ca. 98 % und eignet sich auch für komplexe Mehrdrüsenerkrankungen³. Die großen Nachteile der Etagen-BE mittels Halsvenenkatheter liegen in der Invasivität der Untersuchung, den hohen Kosten, dem hohen zeitlichen Aufwand und der Notwendigkeit von Röntgenstrahlen^{112, 114}. Da es außerdem zu allergischen Reaktionen, Nierendysfunktion, örtlichen Gefäßkomplikationen wie Thrombosen oder Hämatomen und Wundinfektionen kommen kann, ist es für die Routine-Anwendung ungeeignet³.

1.2.6 Computertomographie

Die CT als alleinige Untersuchungsmethode hat in der Regel keinen Stellenwert zur Detektion von hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen.

1.2.7 Operative Exploration

Wie oben ausgeführt war lange Zeit die operative Exploration aller vier Epithelkörperchen das Standard-Vorgehen⁹¹. Inzwischen ist man jedoch zu einer ausführlichen präoperativen Lokalisationsdiagnostik mittels Bildgebung übergegangen. Dies hat für die Patienten/Patientinnen eine kürzere Operationszeit und eine schnellere postoperative Genesung mit kürzerem Krankenhausaufenthalt zur Folge⁴¹.

Schlägt die präoperative Lokalisation fehl, wird die chirurgische Exploration aller vier Nebenschilddrüsen immer noch standardmäßig durchgeführt, ohne dass die Bildgebung zwangsläufig ausgeschöpft wird⁷². Hierbei kann durch einen erfahrenen Visceralchirurgen/eine erfahrene Visceralchirurgin auch ohne vorausgegangene Lokalisationsdiagnostik eine Heilungsrate von nahezu 100 % erreicht werden¹¹⁵. In einem Review von Singh Ospina et al. sind bei diesem Vorgehen jedoch erhöhte Raten von Blutungen, postoperativen Recurrensparesen und Hypocalcämien festgestellt worden⁷³.

1.3 Fragestellung

Trotz der vielen Möglichkeiten bei der bildgebenden Diagnostik gibt es keinen einheitlichen Algorithmus, wie eine präoperative Lokalisationsdiagnostik erfolgen sollte. Aus Sicht der klinischen Praxis scheinen die unter Studienbedingungen erhobenen Zahlen in Bezug auf Sensitivität und Spezifität weit überschätzt. Aus diesem Grund ist das Ziel der vorliegenden Dissertation, an einem retrospektiv ausgewerteten Kollektiv des UKW mit der Diagnose pHPT folgende Aspekte zu untersuchen:

1. Abbildung der Versorgungsrealität in Bezug auf die präoperativ durchgeführte Diagnostik zum Auffinden eines dem pHPT zugrunde liegenden NSD-Adenoms
2. Evaluation der Sensitivitäten der einzelnen diagnostischen Verfahren bemessen an den intraoperativ festgestellten Lokalisationen der NSD-Adenome
3. Beantwortung der Frage, ob durch die Kombination mehrerer diagnostischer Verfahren eine signifikante Verbesserung der Sensitivitäten erreicht werden kann
4. Wenn durch die Kombination mehrerer Verfahren eine höhere Treffsicherheit zur Detektion von NSD-Adenomen erreicht werden kann, soll herausgearbeitet werden, ob es eine Kombination gibt, die den anderen überlegen ist.
5. Schließlich soll beantwortet werden, wie sich eine präoperativ richtige Lokalisationsdiagnostik sowie verschiedene Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, BMI, Einnahme einer Antikoagulation (AK) und eines Thrombozytenaggregationshemmers (TAH) auf das Auftreten von intra- sowie postoperativen Komplikationen auswirken.

2 Patienten und Methoden

2.1 Ethikvotum

Für die vorliegende Arbeit wurde eine Unbedenklichkeitserklärung durch die Ethikkommission der Universität Würzburg eingeholt (Nummer 20190205 01).

2.2 Datenerhebung mittels SAP-System des Universitätsklinikums Würzburg

Zur systematischen Erfassung aller zwischen 2005 und einschließlich 2017 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie des UKW Operierten wurde eine Datenextraktion aus dem SAP-System des UKW vorgenommen. Kriterien der Datenextraktion waren die Diagnose Hyperparathyreoidismus (HPT) (ICD Code E21.0, E21.2, N25.8, C75) und Eingriffe an Nebenschilddrüsen (OPS-Codes 5-066.0, 5-067.0, 5-067.1, 5-066.1).

In einer 124 Spalten umfassenden Excel-Tabelle wurden sämtliche für die Auswertung notwendigen Charakteristika der aus 467 Patienten/Patientinnen mit pHPT bestehenden Kohorte erfasst.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die erste Datenerhebung wurden - wie oben ausgeführt - zunächst alle Patienten/Patientinnen mit der Diagnose HPT eingeschlossen, die im Zeitraum von 2005 bis einschließlich 2017 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie des UKW aufgrund dieser Diagnose operiert wurden. In die weitere Datenanalyse wurden alle Patienten/Patientinnen inkludiert, die aufgrund der Diagnose pHPT einen operativen Eingriff erhalten hatten. Entsprechend wurden alle Patienten/Patientinnen mit sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) und tertiärem Hyperparathyreoidismus (tHPT) von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

2.4 Erhobene Charakteristika der hier untersuchten Kohorte

Es erfolgte eine Basiserhebung sämtlicher Charakteristika der untersuchten Kohorte (Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der OP, Körpergröße, Körpergewicht, basale Calcium- und PTH-Werte, Komorbiditäten, Einteilung des perioperativen Risikos nach der

American Society of Anesthesiologists-Klassifikation etc.). Es wurde genau evaluiert, welche Lokalisationsdiagnostika präoperativ durchgeführt worden waren. Hierzu wurden die schriftlichen Befunde entweder von auswärtigen Praxen/Kliniken oder von am UKW durchgeführten Untersuchungen analysiert. Es erfolgte eine genaue Analyse des operativen Procederes sowie der Vergleich der präoperativen Lokalisationsdiagnostik mit der Lokalisation der intraoperativ aufgefundenen hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen. Das gesamte Kollektiv an Operierten wurde bzgl. des Therapieerfolgs charakterisiert.

Darüber hinaus wurden sämtliche Parameter wie Dauer des Eingriffes, BMI, AK und relevante Komorbiditäten erhoben.

Im Hinblick auf Komplikationen erfolgte eine Einteilung der Patienten/Patientinnen danach, ob es im Rahmen der Eingriffe zu Blutungen, Kribbelparästhesien, Recurrensparesen, Symptomen, Nachblutungen oder sogar zu Todesfällen gekommen war. Unter Symptome wurden von den Operierten angegebene Kribbelparästhesien, Tetanie, Heiserkeit, Wundinfektionen/-schwellungen, Stimmlippenödeme und Schmerzen zusammengefasst. Eine Einteilung der Komplikationen erfolgte nach Schweregrad basierend auf der Klassifikation nach Clavien-Dindo. Demnach wurden als Komplikation bis Grad 3a nach Clavien-Dindo Wundheilungsstörungen wie z.B. Rötungen, Schwellungen, Serome und Hämatome, Hypocalcämie-Symptome wie Kribbelparästhesien und/oder Tetanie verbucht. Als Komplikationen ab Grad 3b nach Clavien-Dindo wurden Ereignisse gewertet, die einer operativen Revision in Narkose bedurft hatten, z.B. Nachblutungen oder entsprechend ausgeprägte Wundrevisionen¹¹⁶.

2.5 Kategorisierung der Befunde

Zur Kategorisierung und weiteren Auswertung wurden die anhand der bildgebenden Diagnostik erhobenen sowie die intraoperativen Befunde in die sechs Subgruppen „links cranial“, „links caudal“, „rechts cranial“, „rechts caudal“, „andere“ und „mehrere“ eingeteilt.

Die Lokalisationen waren zwar in den PACS-Befunden (Bildablagesystem im SAP) und Arztbriefen im SAP-System des UKW nicht immer genau in diese sechs Subgruppen klassifiziert angegeben, jedoch konnten sie stets einer oder mehreren dieser Kategorien zugeordnet werden. Die Patienten/Patientinnen mit mehreren Lokalisationen wurden sowohl im Feld „mehrere“ als auch in den entsprechenden einzelnen Lokalisationsfeldern der Tabelle erfasst.

2.6 Bestimmung der Sensitivitäten der einzelnen Lokalisationsdiagnostika

Für die Bestimmung der Sensitivitäten der unterschiedlichen diagnostischen Verfahren wurden die präoperativ diagnostizierten Befunde mit dem jeweiligen intraoperativen Befund verglichen. Der intraoperativ „richtige“ Befund ergab sich für den Chirurgen/die Chirurgin jeweils aus der makroskopisch vergrößerten Nebenschilddrüse, der histopathologischen Bestätigung von NSD-Gewebe im Schnellschnitt des entfernten Materials sowie einem adäquaten PTH-Abfall. Ein solcher Abfall ist – wie bereits unter Punkt 1.1.8 erläutert – am UKW festgelegt auf einen Abfall auf $< 10\%$ des Ausgangswertes bzw. auf $< 35\text{ pg/ml}$ innerhalb von 20 min nach Exstirpation des NSD-Adenoms⁸¹.

Ein präoperativ erhobener Befund wurde als richtig gewertet, wenn sowohl Seite als auch Höhe aller in der jeweiligen diagnostischen Methode beschriebenen Befunde mit dem intraoperativen Befund übereingestimmt hatten. War z.B. in der NSD-Sono nur eines von zwei NSD-Adenomen detektiert oder ein zusätzliches NSD-Adenom vermutet worden, wurde der Gesamtbefund als falsch gewertet. Die Sensitivität errechnete sich schließlich aus dem Quotienten „Alle richtigen Untersuchungen“ geteilt durch „Alle durchgeführten Untersuchungen“.

2.7 Vereinheitlichung von Laborwerten

Vor einigen Laborwerten im SAP war ein „<“ oder „>“ angegeben; z.B. fiel das PTH gelegentlich postoperativ unter die Nachweisgrenze und wurde dementsprechend als „< 3 pg/ml“ dokumentiert. Zur Berechnung von Median, Mittelwert und Standardabweichung mit Excel wurden die Werte jedoch ohne die Zeichen „<“ und „>“ mit dem Zahlenwert angenähert. Da es diese Fälle jedoch nur bei den wenigen außergewöhnlich großen und kleinen Laborwerten gab, dürfte sich die Ungenauigkeit durch die Näherung stark in Grenzen halten.

2.8 Statistik

Range, Standardabweichung, Median und Mittelwert wurden mit Hilfe von Excel ermittelt; die folgenden Tests wurden alle mit der Software SPSS durchgeführt. Die statistische Beratung erfolgte durch eine Mitarbeiterin des Lehrstuhls für Klinische Epidemiologie und Biometrie des UKW (Frau Carolin Malsch). Sämtliche statistische Berechnungen erfolgten durch den Doktoranden selbst.

2.8.1 Shapiro-Wilk-Test

Das Alter, der BMI, die OP-Dauer und die Krankenhausaufenthaltsdauer wurden für alle Kollektive (Gesamtkollektiv, Männer, Frauen, Patienten/Patientinnen mit Adipositas ersten Grades, Patienten/Patientinnen mit Adipositas zweiten Grades, Patienten/Patientinnen mit Adipositas dritten Grades) mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft.

2.8.2 Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Die Korrelationen von Geschlecht, der Einnahme einer AK/eines TAH und der Durchführung einer Schilddrüsen-Zusatz-Operation (SD-Zusatz-OP) in derselben Sitzung mit den dichotomen Komplikationen wie Nachblutungen < 72 h, einem Hypoparathyreoidismus, definiert durch eine chronische Unterfunktion der Nebenschilddrüsen, Hypocalcämien etc. wurden, sofern nicht aufgrund zu geringer minimal erwarteter Häufigkeiten < fünf auf den exakten Test nach Fisher ausgewichen werden musste, mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson (asymptotisch, zweiseitig) untersucht. Auch die Korrelationen von der Durchführung und der Richtigkeit eines Befundes einer einzelnen Lokalisationsdiagnostika sowie der kumulativen Anwendung der Lokalisationsdiagnostika mit den dichotomen Komplikationen wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson und ggf. exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Für die Korrelationen der tatsächlichen Lokalisationen der hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen, die sechs Kategorien annehmen konnten, mit den dichotomen Komplikationen ergaben sich stets minimal erwartete Häufigkeiten < fünf, weswegen diese komplett mit dem exakten Test nach Fisher ermittelt wurden.

2.8.3 Exakter Test nach Fisher

Bei einigen wenigen Korrelationen wurde auf den exakten Test nach Fisher (zweiseitig) ausgewichen, da die für den Chi-Quadrat-Test obligatorisch erwartete Häufigkeit von mind. fünf pro Zelle nicht erfüllt worden war. Dies war häufig der Fall bei den selten auftretenden Ereignissen wie Nachblutungen < 72 h, einem Hypoparathyreoidismus, Hypocalcämien, pathologischen intraoperativen Neuromonitorings (IONM), Recurrensparesen, den Komplikationen ab Grad 3b, dem Auftreten von Rezidiven und Todesfällen, bei der Korrelation mit den seltenen Medikationen AK und TAH sowie den selten durchgeführten Lokalisationsdiagnostika MRT, ¹¹Kohlenstoff-Methionin-

Positronenemissionstomographie/Computertomographie (^{11}C -Methionin-PET/CT) und Etagen-BE. Bei den Korrelationen für kleine Kollektive wie z.B. ab BMI 40 kg/m² kam er fast immer zur Anwendung. Für die Korrelationen der tatsächlichen Lokalisationen der hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen, die sechs Kategorien annehmen konnten, mit den dichotomen Komplikationen ergaben sich stets minimal erwartete Häufigkeiten < fünf, weswegen diese komplett mit dem exakten Test nach Fisher ermittelt wurden.

2.8.4 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test (zweiseitig) wurde verwendet zur Bestimmung der Korrelationen von Geschlecht, der Einnahme einer AK/eines TAH, der Durchführung von SD-Zusatz-OPs und der Durchführung und der Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika mit der nicht normverteilten, metrischen OP-Dauer, der nicht normverteilten, metrischen Krankenhausaufenthaltsdauer sowie zur Ermittlung der Korrelationen der nicht normverteilten, metrischen Variablen Alter und BMI mit den dichotomen Komplikationen.

2.8.5 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test wurde angewandt zur Untersuchung der Korrelationen der tatsächlichen Lokalisationen der hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen mit den metrischen Variablen Krankenhausaufenthaltsdauer und OP-Dauer.

2.8.6 Spearman-Korrelation

Zur Ermittlung der Korrelationen einiger nicht normverteilter, metrischer Variablen wie z.B. der OP-Dauer und der Krankenhausaufenthaltsdauer mit dem nicht normverteilten, metrischen Alter und dem nicht normverteilten, metrischen BMI wurde die Spearman-Korrelation (zweiseitig) verwendet.

2.8.7 Festlegung des Signifikanzniveaus

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit zahlreiche p-Werte ermittelt, was per definitionem einem multiplen Testen entspricht. Um einer Alphafehler-Kumulierung mit vielen fälschlicherweise als signifikant gewerteten Ergebnissen entgegenzuwirken, die trotz $p < 0,05$ nicht signifikant waren, besteht grundsätzlich die Möglichkeit, das Signifikanzniveau nach unten hin anzupassen. Das mittels Bonferroni-Alphafehler-Korrektur errechnete Signifikanzniveau liegt dabei jeweils bei $p < 0,05/(\text{Anzahl ermittelter$

p-Werte), das heißt nur p-Werte, die unter $0,05/(\text{Anzahl ermittelter p-Werte})$ liegen, würden als signifikant gewertet werden.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit jedoch um eine Studie mit explorativem Charakter handelt, wurde in diesem Fall auf eine Anpassung des Signifikanzniveaus verzichtet. Ziel einer solchen Studie ist es, neue Anhaltspunkte für eventuelle Assoziationen zu entdecken und anschließend vertiefend zu untersuchen. Bei Durchführung einer Bonferroni-Alphafehler-Korrektur bestünde die Gefahr, dass solche Assoziationen durch die Korrektur verblassen, da für die Fragestellungen vorab keine Fallzahlplanungen erstellt wurden. Hierdurch ist unter Umständen die Power nicht groß genug, Effekte auch tatsächlich sicher zu erkennen, weil die Bonferroni-Korrektur ziemlich konservativ ist, also das Signifikanzniveau für multiples Testen zu weit absenkt.

3 Ergebnisse

3.1 In dieser Arbeit untersuchte Kohorte

Insgesamt wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie des UKW im Zeitraum zwischen 2005 und 2017 534 Patienten/Patientinnen aufgrund der Diagnose HPT operiert. Eine genaue Aufstellung der Verteilung auf die einzelnen Jahre ist in Abbildung 2 dargestellt. Hierin zeigt sich, dass die Anzahl der Patienten/Patientinnen pro Jahr im Zeitverlauf tendenziell zunehmend war. Von diesen 534 Patienten/Patientinnen lag bei 467 und damit bei 87,5 % ein pHPT vor. Der sHPT mit 47 Fällen (8,8 %) und der tHPT mit 20 Fällen (3,7 %) waren seltener vertreten. Unter den 467 Patienten/Patientinnen mit der Diagnose pHPT waren 21 Rezidive, das entsprach 4,5 %.

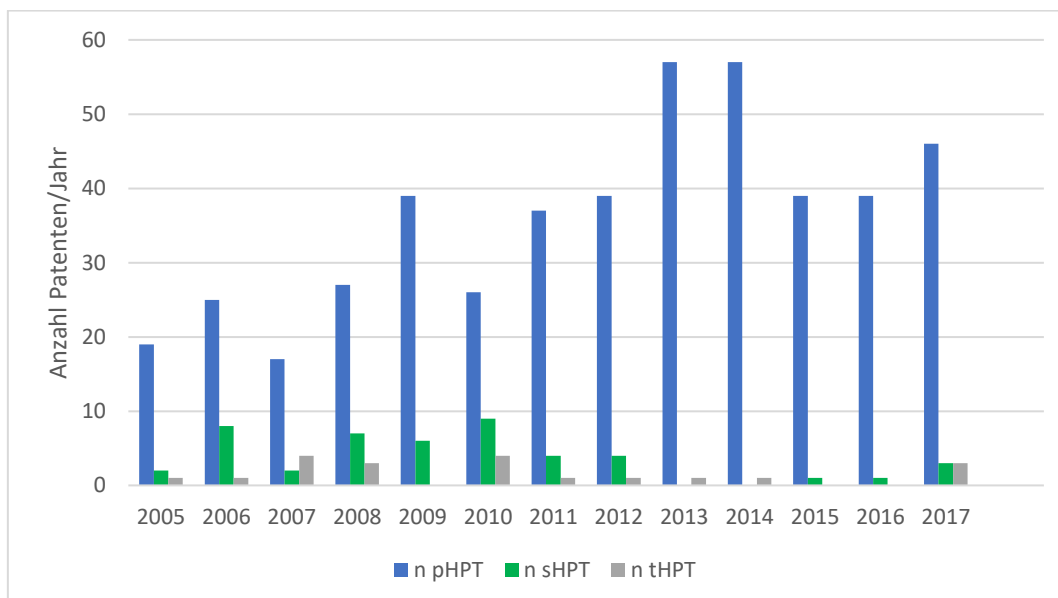


Abbildung 2: Es ist dargestellt, wie viele Patienten/Patientinnen aufgrund der Diagnose HPT im ZOM des UKW pro Jahr operiert wurden. Die verschiedenen Unterarten des HPT (pHPT, sHPT und tHPT) sind in Säulen verschiedener Farben dargestellt.

Für die weitere Analyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Patienten/Patientinnen mit der Diagnose pHPT untersucht. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Charakteristika dieser Patienten/Patientinnen.

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der Kohorte. Die Charakteristika wurden in Bezug auf die einzelnen Parameter dargestellt.

		Median (Range)	Mittelwert ± Standardabweichung
Basisseigenschaften	Geschlecht		
	Männlich		31,7 % (148)
	Weiblich		68,3 % (319)
	Alter (Jahre) bei		
	Gesamt	58 (13 - 93)	58 ± 14
Männlich	57 (21 - 87)	56 ± 13	
Weiblich	59 (13 - 93)	59 ± 13	
	American Society of Anesthesiologists-Klassifikation	2 (1 - 3)	2,2 ± 0,5
	BMI (kg/m ²)	27,0 (16,5 - 47,5)	27,8 ± 5,3
Präoperative Parameter	Calcium (mmol/l)	2,9 (2,1 - 3,7)	2,9 ± 0,2
	PTH (pg/ml)	132,0 (9,5 - 1669)	177,7 ± 167,0
Intraoperative Parameter	Abfall PTH (-fach des Ausgangswertes)	0,92 (-0,19 - 0,99)	0,88 ± 0,14
	OP-Dauer (min)	99 (14 - 436)	112 ± 58
Postoperative Parameter	Calcium (mmol/l)	2,4 (1,8 - 3,3)	2,4 ± 0,2
	PTH (pg/ml)	15,5 (< 1 - 337)	29,6 ± 41,3
	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tage)	5 (2 - 113)	5,8 ± 6,4

Etwas mehr als 2/3 der Operierten waren Frauen, die mit durchschnittlich 59 ± 13 Jahren bei einem Range von 13 - 93 Jahren zum OP-Zeitpunkt etwas älter als die Männer waren. Der durchschnittliche Patient/die durchschnittliche Patientin war mit einem BMI von 28 ± 5 kg/m² präadipös und hatte mit 2,9 ± 0,2 mmol/l einen erhöhten Calcium- und mit 178 ± 167 pg/ml einen ebenfalls erhöhten PTH-Wert. Postoperativ waren Calcium und PTH beim Durchschnitts-Patienten/bei der Durchschnitts-Patientin normwertig. Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts belief sich auf ca. 5,8 ± 6,4 Tage.

3.2 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Zunächst wurde analysiert, bei wie vielen Patienten/Patientinnen, die später operiert wurden, überhaupt eine oder mehrere Untersuchungen zur Lokalisation von dem pHPT zugrunde liegenden pathologisch sezernierenden Nebenschilddrüsen durchgeführt worden waren. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass 450 der 467 Operierten, also 96,4 %, eine oder mehrere Untersuchungsmodalitäten zur Lokalisationsdiagnostik erhalten hatten. Für die restlichen 3,6 % war rückblickend nicht mehr eruierbar, ob bewusst auf eine präoperative Lokalisationsdiagnostik verzichtet worden war oder diese lediglich nicht dokumentiert worden war.

Tabelle 2: Es ist aufgelistet, wie häufig die verschiedenen Lokalisationsdiagnostika beim Gesamtkollektiv durchgeführt wurden.

	NSD-Sono	NSD-Szinti	MRT	¹¹ C-Methionin-PET/CT	Etagen-BE
n	416/467 = 89,1 %	421/467 = 90,1 %	19/467 = 4,1 %	34/467 = 7,3 %	8/467 = 1,7 %

NSD-Szinti und NSD-Sono waren beim Gesamtkollektiv mit 421 bzw. 416 Untersuchungen die mit großem Abstand am häufigsten durchgeführten Lokalisationsdiagnostika; bei 90,1 % bzw. 89,1 % der Operierten wurden diese Untersuchungen durchgeführt. Bei deutlich weniger Patienten/Patientinnen wurden ¹¹C-Methionin-PET/CTs (ca. 7,3 %) oder MRTs (ca. 4,1 %) durchgeführt. Die Etagen-BE mittels selektivem Halsvenenkatheter kam nur in den absoluten Ausnahmefällen (ca. 1,7 %) zum Einsatz (siehe Tabelle 2).

Interessanterweise hatte nur eine Minderheit von 11,6 % (54/467) aller Patienten/Patientinnen lediglich ein Untersuchungsverfahren zur Lokalisationsdiagnostik erhalten. Diese ließ sich weiter unterteilen in 5,4 % (25/467) der Patienten/Patientinnen, bei denen ausschließlich eine NSD-Sono durchgeführt worden war, und 6,2 % (29/467) der Patienten/Patientinnen, die ausschließlich eine NSD-Szinti zur Lokalisationsdiagnostik erhalten hatten. Der Großteil der untersuchten Kohorte, nämlich 74,5 % (348/467), hatte genau zwei Untersuchungsmodalitäten zur Lokalisationsdiagnostik bekommen, meistens handelte es sich um die Kombination aus NSD-Sono und NSD-Szinti. Mehr als zwei Untersuchungsmethoden wurden bei nur 10,3 % der Patienten/Patientinnen durchgeführt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Es ist aufgelistet, wie häufig ein, zwei oder mehr als zwei Lokalisationsdiagnostika beim Gesamtkollektiv durchgeführt wurden.

	Keine Untersuchungsmet hode	Genau eine Untersuchungsmet hode	Genau zwei Untersuchungsmeth oden	Mind. drei Untersuchungsmeth oden
n	17/467 = 3,6 %	54/467 = 11,6 %	348/467 = 74,5 %	48/467 = 10,3 %

NSD-Sono und NSD-Szinti waren die mit großem Abstand am häufigsten durchgeführten Lokalisationsdiagnostika und wurden in 82,9 % (387/467) der Fälle in Kombination angewandt. In 6,2 % (29/467) der Fälle kam zusätzlich zu dieser Kombination noch die ¹¹C-Methionin-PET/CT zur Anwendung. Die aufwändigste hier analysierte Kombination bestehend aus NSD-Sono, NSD-Szinti, ¹¹C-Methionin-PET/CT und Etagen-BE kam mit 0,6 % nur ausgesprochen selten (3/467) zur Anwendung. Zusammenfassend zeigte sich, dass im untersuchten Kollektiv nahezu jeder Patient/jede Patientin mind. eine Untersuchungsmodalität zur Detektion eines NSD-Adenoms bekommen hatte. Die meisten Patienten/Patientinnen erhielten eine Kombination aus mehreren Lokalisationsdiagnostika, wobei die Kombination bestehend aus NSD-Sono und NSD-Szinti die häufigste war.

3.3 Anteil der Untersuchungen mit Detektion vermeintlicher Nebenschilddrüsen-Adenome

Nicht selten gestaltet sich die Detektion eines NSD-Adenoms schwierig und erbringt dementsprechend auch nicht immer bei den einzelnen Untersuchungen eine genaue Lokalisation. Es wurde daher im nächsten Schritt analysiert, zu welchem Prozentsatz die verschiedenen Lokalisationsdiagnostika dazu in der Lage waren, ein vermeintliches NSD-Adenom zu detektieren (siehe Tabelle 4).

Tabella 4: Es ist aufgelistet, wie oft die verschiedenen Untersuchungstechniken Befunde erbrachten.

	NSD-Sono	NSD-Szinti	MRT	¹¹ C-Methionin-PET/CT	Etagen-BE
Vermeintliches NSD-Adenom detektiert	309/416 = 74,3 %	317/421 = 75,3 %	13/19 = 68,4 %	27/34 = 79,4 %	8/8 = 100 %
Kein NSD-Adenom detektiert	107/416 = 25,7 %	104/421 = 24,7 %	6/19 = 31,6 %	7/34 = 20,6 %	0/8 = 0 %

Hierbei zeigte sich, dass jedes Lokalisationsdiagnostikum in einem hohen Anteil der Fälle die vermeintliche Detektion eines NSD-Adenoms erbringen konnte. Die NSD-Sono lieferte in 74,3 % (309/416), die NSD-Szinti in 75,3 % (317/421), die MRT in 68,4 % (13/19), die ¹¹C-Methionin-PET/CT in 79,4 % (27/34) und die Etagen-BE in 100 % (8/8) der Untersuchungen eine Verdachtslokalisierung.

Im Vergleich der Geschlechter fand sich kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit der Detektion von hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Detektionsrate und BMI zeigte sich nur bei der NSD-Sono ein klarer Abnahmetrend der Detektionshäufigkeit (72,1 % bei Adipositas Grad I, 62,5 % bei Adipositas Grad II und 60,0 % bei Adipositas Grad III). Über die anderen Untersuchungen ließen sich bei sehr kleiner Fallzahl in den Untergruppen keine verlässlichen Aussagen treffen.

Tabella 5: Es ist aufgelistet, wie häufig Lokalisationsdiagnostika in Kombination Befunde erbrachten.

	NSD-Sono + NSD-Szinti	NSD-Sono + NSD-Szinti + ¹¹ C-Methionin-PET/CT	NSD-Sono + NSD-Szinti + ¹¹ C-Methionin-PET/CT + Etagen-BE
Vermeintliches NSD-Adenom detektiert	332/387 = 85,8 %	26/29 = 89,7 %	3/3 = 100 %
Kein NSD-Adenom detektiert	55/387 = 14,2 %	3/29 = 10,3 %	0/3 = 0 %

Da bei den meisten Patienten/Patientinnen mehrere verschiedene Untersuchungstechniken zur Lokalisationsdiagnostik von NSD-Adenomen angewandt worden waren, wurde danach analysiert, ob die Anwendung mehrerer Untersuchungsverfahren zu einer häufigeren Detektion vermeintlicher NSD-Adenome geführt hatte und welche Kombination am häufigsten ein Ergebnis erbracht hatte.

Wenn NSD-Sono und gleichzeitig NSD-Szinti durchgeführt wurden, lieferte mind. eine der beiden Untersuchungen in 85,8 % (332/387) der Fälle einen Befund. Im Vergleich zur einzelnen Anwendung von NSD-Sono (74,3 %) und NSD-Szinti (75,3 %) konnte somit durch Kombination der beiden Untersuchungstechniken eine Steigerung von über 10 % erreicht werden.

Wurde zusätzlich zur NSD-Sono und NSD-Szinti noch eine ¹¹C-Methionin-PET/CT durchgeführt, konnte in 89,7 % der Fälle (26/29) ein vermeintliches NSD-Adenom detektiert werden. Bei noch zusätzlich durchgeführter Etagen-BE konnte in allen Fällen eine Verdachtslokalisation gestellt werden (siehe Tabelle 5).

3.4 Befunde in Abhängigkeit von der durchgeführten Untersuchungstechnik

<p><u>Rechts cranial:</u> NSD-Sono: 8/416 = 1,9 % NSD-Szinti: 12/421 = 2,9 % MRT: 1/19 = 5,3 % ¹¹C-Methionin-PET/CT: 3/34 = 8,8 % Etagen-BE: 0/8 = 0 %</p>	<p><u>Cranial:</u> NSD-Sono: 27/416 = 6,5 % NSD-Szinti: 35/421 = 8,3 % MRT: 2/19 = 10,5 % ¹¹C-Methionin-PET/CT: 5/34 = 14,7 % Etagen-BE: 0/8 = 0 %</p>	<p><u>Links cranial:</u> NSD-Sono: 19/416 = 4,6 % NSD-Szinti: 24/421 = 5,7 % MRT: 1/19 = 5,3 % ¹¹C-Methionin-PET/CT: 2/34 = 5,9 % Etagen-BE: 0/8 = 0 %</p>
---	---	---



<p><u>Rechts caudal:</u> NSD-Sono: 125/416 = 30,0 % NSD-Szinti: 122/421 = 29,0 % MRT: 3/19 = 15,8 % ¹¹C-Methionin-PET/CT: 5/34 = 14,7 % Etagen-BE: 4/8 = 50,0 %</p>	<p><u>Caudal:</u> NSD-Sono: 234/416 = 56,3 % NSD-Szinti: 228/421 = 54,2 % MRT: 8/19 = 42,1 % ¹¹C-Methionin-PET/CT: 10/34 = 29,4 % Etagen-BE: 7/8 = 87,5 %</p>	<p><u>Links caudal:</u> NSD-Sono: 118/416 = 28,4 % NSD-Szinti: 113/421 = 26,8 % MRT: 5/19 = 26,3 % ¹¹C-Methionin-PET/CT: 5/34 = 14,7 % Etagen-BE: 3/8 = 37,5 %</p>
--	---	---

Abbildung 3: Schemazeichnung der Schilddrüse von ventral mit Darstellung der vier Nebenschilddrüsen (gelb). Es ist dargestellt, wie häufig die Untersuchungsmodalitäten vermeintliche NSD-Adenome an den verschiedenen Lokalisationen detektiert haben. Die Werte beziehen sich auf die Zahl an Operierten mit den entsprechenden Befunden, nicht auf die Anzahl der Befunde an den entsprechenden Lokalisationen. Ergo wurden Operierte mit beidseitigen caudalen NSD-Adenomen beispielsweise in der Kategorie „Caudal“ nur einfach aufgeführt.

Zur Übersicht sind in Abbildung 3 die häufigsten Ergebnisse der Detektion vermeintlicher NSD-Adenome dargestellt. Hierbei fällt auf, dass im Allgemeinen NSD-Adenome am häufigsten caudal lokalisiert wurden. Die Seitenverteilung erschien hier insgesamt ausgeglichen.

3.5 Operative Therapie des primären Hyperparathyreoidismus

Im nächsten Schritt wurden anhand der Operationsberichte und Akten über die perioperativen Verläufe die Ergebnisse der chirurgischen Therapie analysiert.

Die OPs wurden bei Vorliegen entsprechender Histologie als erfolgreich gewertet oder wenn es zu einem adäquaten Abfall des 20 min nach Exstirpation gemessenen PTH-Wertes gekommen war. Letzteres war bei 342/397 der Patienten/Patientinnen der Fall. Somit waren die OPs unter diesem Aspekt in 86,1 % der Fälle als erfolgreich zu werten. Darüber hinaus wurde jedes exzidierte NSD-Gewebe histopathologisch begutachtet. Wenn das Operationspräparat in der Aufarbeitung als NSD-Adenom, NSD-Hyperplasie oder auch als NSD-Karzinom klassifiziert wurde, wurden die OPs auch unter diesem Aspekt als erfolgreich gewertet⁸¹. Dies war bei 455/467 der Patienten/Patientinnen zutreffend, also in 97,4 % der Fälle.

Beide Kriterien, nämlich intraoperativer PTH-Abfall und histopathologische Bestätigung als entsprechend veränderte Nebenschilddrüse, lagen bei 335/397 der Patienten/Patientinnen, also in 84,4 % der Fälle vor.

In den 13,9 % der Fälle ohne adäquaten PTH-Abfall bestätigte die Histologie den OP-Erfolg bei 51/55 der Patienten/Patientinnen, also in 92,7 % der Fälle (im Gegensatz zu 335/342 der Patienten/Patientinnen = 98,0 % der Fälle nach adäquatem PTH-Abfall).

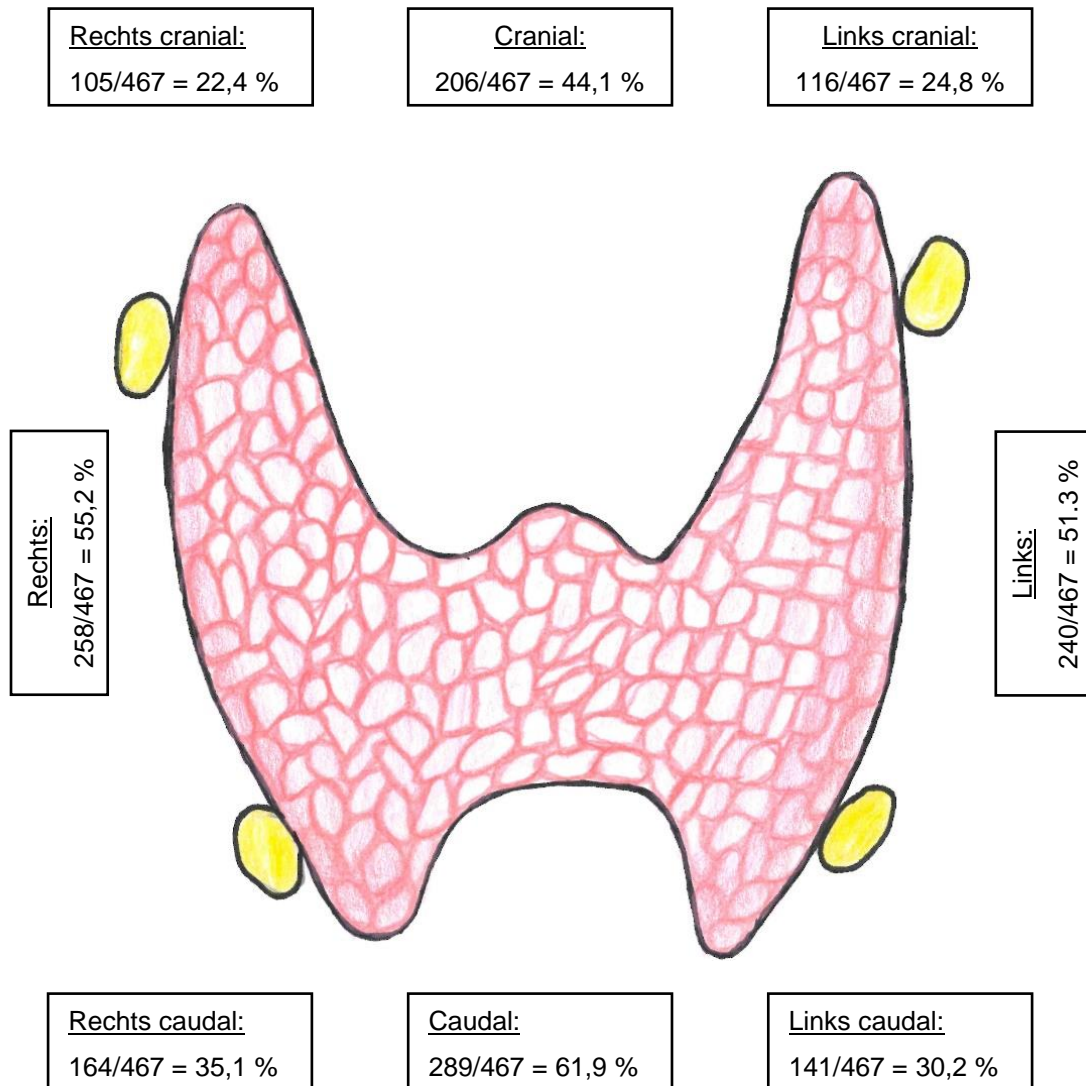


Abbildung 4: Schemazeichnung der Schilddrüse von ventral mit Darstellung der vier Nebenschilddrüsen (gelb). Es ist dargestellt, wie häufig sich intraoperativ die hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen an den verschiedenen Lokalisationen fanden. Die Werte beziehen sich auf die Zahl an Operierten mit den entsprechenden Befunden, nicht auf die Anzahl der Befunde an den entsprechenden Lokalisationen. Ergo wurden Operierte mit beidseitigen caudalen NSD-Adenomen beispielsweise in der Kategorie „Caudal“ nur einfach aufgeführt.

Da in einigen Fällen mehrere hyperfunktionelle Nebenschilddrüsen detektiert werden konnten, ergab sich bei der Addition der einzelnen Lokalisationshäufigkeiten eine Summe > 100 % (siehe Abbildung 4). Die hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen waren caudal mit 61,9 % der Fälle häufiger anzutreffen als cranial mit 44,1 % der Fälle. Bei cranialer Lokalisation ergab sich zwischen den beiden Seiten kein nennenswerter Unterschied (rechts cranial 22,4 % vs. links cranial 24,8 %). Bei den häufiger anzutreffenden caudalen Lokalisationen waren anders als bei der cranialen Lokalisation die intraoperativ festgestellten pathologischen Nebenschilddrüsen rechts caudal mit

35,1 % der Fälle etwas häufiger als links caudal mit 30,2 % der Fälle, sodass sich insgesamt rechts mit 55,2 % der Fälle gegenüber links mit 51,3 % der Fälle eine geringfügige Häufung festhalten ließ.

3.6 Sensitivitäten der Lokalisationsdiagnostika

Wie bereits im Methodenteil erläutert, wurden zur Bestimmung der Sensitivitäten die präoperativ gestellten Verdachtslokalisationen mit den intraoperativen Befunden verglichen und anschließend als richtig oder falsch klassifiziert. In der ersten Analyse wurden als Voraussetzung einer exakten Befundkongruenz zwischen präoperativer Lokalisationsdiagnostik und intraoperativen Befunden Übereinstimmungen sowohl der Höhe (cranial/caudal) als auch der Seite (rechts/links) festgelegt. Zusätzlich zur Ermittlung der Sensitivitäten beim Gesamtkollektiv erfolgte eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht sowie WHO-Adipositas-Klassen.

3.6.1 Sensitivität der präoperativen Lokalisationsdiagnostik beim

Gesamtkollektiv, Männern und Frauen

Neben der NSD-Szinti mit 39,9 % richtigen Befunden zeigten auch die NSD-Sono mit 37,0 %, die MRT mit 36,8 % und die ¹¹C-Methionin-PET/CT mit nur 29,4 % richtigen Befunden schlechte Sensitivitäten. Lediglich mit der Etagen-BE konnten sowohl in Bezug auf die Seite als auch in Bezug auf die Höhe alle dem pHPT zugrunde liegenden NSD-Adenome korrekt lokalisiert werden (Tabelle 6). Es waren keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu erkennen.

Tabelle 6: Es ist aufgelistet, wie sensitiv die einzelnen Lokalisationsdiagnostika für die gesamte Befundkongruenz bestehend aus Seite und Höhe waren.

	NSD-Sono	NSD-Szinti	MRT	¹¹ C-Methionin-PET/CT	Etagen-BE
Gesamtkollektiv	154/416	168/421	7/19	10/34	8/8
Befundkongruenz gesamt	= 37,0 %	= 39,9 %	= 36,8 %	= 29,4 %	= 100 %

Diese Art der Analyse offenbarte das Problem, dass die Einordnung der Untersuchenden, die die radiologische bzw. nuklearmedizinische Bildgebung beschreiben, nicht unbedingt mit der Einordnung des Chirurgen/der Chirurgin einhergeht. Die Untersuchenden, die Bildgebungen beschreiben, ordnen die Nebenschilddrüsen als cranial oder caudal dort zu, wo sie in Bezug auf die gesamte

Umgebung liegen. Der Chirurg/die Chirurgin klassifiziert die Zuordnung oben/unten in der Regel in Bezug auf die Lage zur Arteria thyroidea inferior und zum Nervus laryngeus recurrens. Dies erklärt die niedrige Befundkongruenz, wie sie hier beschrieben ist, zumindest zum Teil.

Aus diesem Grund wurde nun in der Folge analysiert, welche Untersuchungsmethoden geeignet waren, zumindest die Seiten der NSD-Adenome korrekt zu lokalisieren. Diese Art der Betrachtung erbrachte in Bezug auf die Quote der Korrektheit der Untersuchungsmodalitäten ein deutlich positiveres Bild (Tabelle 7). Es zeigte sich weiterhin, dass - nach der Etagen-BE - die NSD-Szinti mit 66,3 % der Fälle am häufigsten die richtige Lokalisation detektierte. Gefolgt wurde sie von der NSD-Sono mit einer Sensitivität von 61,5 %, der ¹¹C-Methionin-PET/CT mit 58,8 % richtigen Befunden und der MRT mit nur 47,4 % richtigen Befunden. Zwischen den Geschlechtern gab es keine Unterschiede.

Tabelle 7: Es ist aufgelistet, wie sensitiv die Lokalisationsdiagnostika bei ihrer einzelnen Anwendung für die Korrektheit der Seite waren.

	NSD-Sono	NSD-Szinti	MRT	¹¹ C-Methionin-PET/CT	Etagen-BE
Gesamtkollektiv Seite intraoperativ bestätigt	256/416 = 61,5 %	279/421 = 66,3 %	9/19 = 47,4 %	20/34 = 58,8 %	8/8 = 100 %

Anschließend wurde untersucht, ob die Kombination mehrerer Lokalisationsdiagnostika zu einer Erhöhung der Rate an richtig diagnostizierten NSD-Adenomen geführt hatte. Wie in Tabelle 8 dargestellt, lag die Rate an präoperativ korrekt ermittelten Seitenlokalisationen bei der Kombination von NSD-Sono und NSD-Szinti bei 73,3 %. Beide Untersuchungstechniken waren in 51,9 % der Fälle kongruent mit dem intraoperativen Befund. Interessanterweise erhöhte sich die Rate an richtig detektierten NSD-Adenomen nicht, wenn zusätzlich zur NSD-Sono und NSD-Szinti noch eine ¹¹C-Methionin-PET/CT durchgeführt wurde (72,4 %). Als Ursache hierfür ist anzunehmen, dass nur bei komplexen Fällen mit fehlender Detektion eines NSD-Adenoms oder diskordanten Befunden bei den beiden Initial-Untersuchungen noch eine ¹¹C-Methionin-PET/CT veranlasst wurde. In dieser Konstellation (NSD-Sono, NSD-Szinti und ¹¹C-Methionin-PET/CT) lag die Rate an korrekten Seitenlokalisationen bei mind. zwei Untersuchungsverfahren bei 31,0 %; bei drei Untersuchungsverfahren lag sie bei 6,9 %.

Tabelle 8: Es ist aufgelistet, wie sensitiv die Lokalisationsdiagnostika bei ihrer Kombination für die intraoperativ vorgenommene Bestätigung der richtigen Seite waren.

	NSD-Sono + NSD-Szinti	NSD-Sono + NSD- Szinti + ¹¹ C- Methionin-PET/CT	NSD-Sono + NSD-Szinti + ¹¹ C-Methionin-PET/CT + Etagen-BE
Seite richtig bei mind. einer Untersuchung	284/387 = 73,3 %	21/29 = 72,4 %	3/3 = 100 %
Seite richtig bei mind. zwei Untersuchungen	201/387 = 51,9 %	9/29 = 31,0 %	2/3 = 66,7 %
Seite richtig bei mind. drei Untersuchungen	/	2/29 = 6,9 %	2/3 = 66,7 %

Ein ähnliches Bild ergab sich, wenn - unabhängig von der Art der Untersuchungsmodalitäten - analysiert wurde, ob eine höhere Anzahl unterschiedlicher Lokalisationsdiagnostika zu einer höheren Rate an richtigen Seitenlokalisationen von NSD-Adenomen geführt hatte (Tabelle 9). Wenn präoperativ nur ein Lokalisationsdiagnostikum zur Anwendung kam, erbrachte dieses in 79,6 % der Fälle einen richtigen Seitenbefund. Die Durchführung zweier unterschiedlicher Lokalisationsdiagnostika erbrachte in 77,6 % der Fälle einen richtigen Seitenbefund, während die Kombination von drei unterschiedlichen Lokalisationsdiagnostika in 72,9 % der Fälle eine richtige Seitenlokalisation lieferte. Entsprechend war die Rate an präoperativ richtigen Untersuchungen bei denjenigen Patienten/Patientinnen, die nur eine NSD-Sono zur Detektion erhalten hatten, bei 76,0 % (19/25) und bei denjenigen, die nur eine NSD-Szinti erhalten hatten, bei 82,8 % (24/29). In dieser Betrachtung ist der Bias zu beachten, dass bei eindeutiger Lokalisation eines NSD-Adenoms wohl nicht zwingend eine weitere Diagnostik durchgeführt wurde. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass aller Wahrscheinlichkeit nach zusätzliche Diagnostik vor allem dann veranlasst wurde, wenn das primär angewandte Untersuchungsverfahren keinen eindeutigen Befund erbracht hatte.

Tabelle 9: Es ist aufgelistet, wie sensitiv die Lokalisationsdiagnostika je nach Anzahl der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten in Bezug auf die Detektion der richtigen Seite waren.

	Ein Lokalisationsdiagnostiku m	Zwei Lokalisationsdiagnosti ka	Mind. drei Lokalisationsdiagnosti ka
Seite richtig bei mind. einer Untersuchung	43/54 = 79,6 %	270/348 = 77,6 %	35/48 = 72,9 %
Seite richtig bei mind. zwei Untersuchunge n	/	198/348 = 56,9 %	18/48 = 37,5 %
Seite richtig bei mind. drei Untersuchunge n	/	/	7/48 = 14,6 %

Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt differenziert für die einzelnen Lokalisationsdiagnostika untersucht, in wie viel Prozent der Fälle die zusätzliche Diagnostik zu einem Befund geführt hatte und zu welchem Prozentsatz dieser richtig war (siehe Abbildungen 5 und 6).

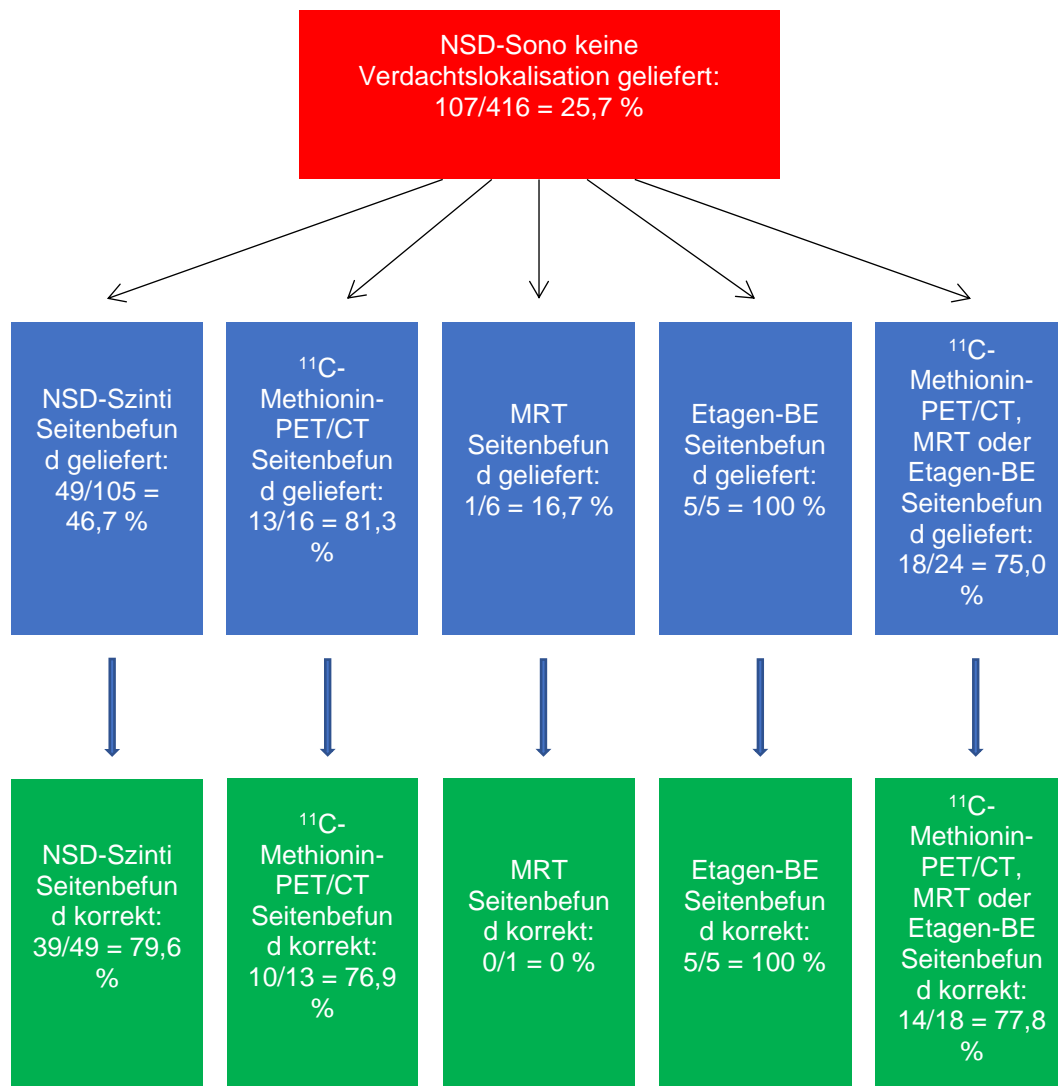


Abbildung 5: Es ist aufgelistet, wie häufig nach fehlgeschlagener Lokalisationsdiagnostik mittels NSD-Sono die anderen Lokalisationsdiagnostika Seitenbefunde geliefert haben und wie oft diese richtig waren.

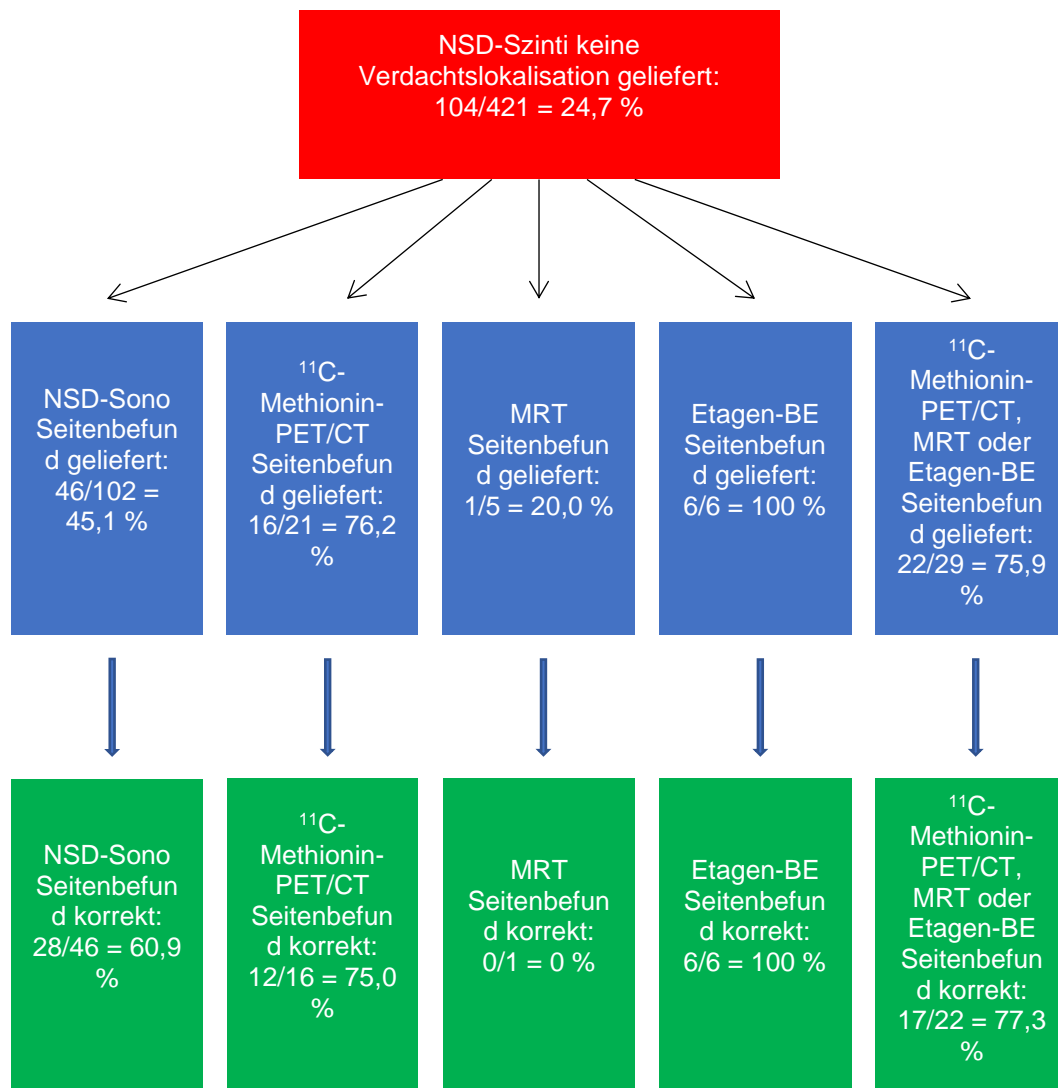


Abbildung 6: Es ist aufgelistet, wie häufig nach fehlgeschlagener Lokalisationsdiagnostik mittels NSD-Szinti die anderen Lokalisationsdiagnostika Seitenbefunde geliefert haben und wie oft diese richtig waren.

Insgesamt wurde die NSD-Sono, wie bereits oben ausgeführt, in 416 Fällen durchgeführt. Bei 107 Patienten/Patientinnen, also in 25,7 % der Fälle, konnte kein NSD-Adenom detektiert werden. Bei diesen 107 Patienten/Patientinnen war in 105 Fällen ebenfalls eine NSD-Szinti dokumentiert, wobei die NSD-Szinti in 49 Fällen (46,7 %) einen Befund lieferte. Dieser war dann intraoperativ bei 39 Patienten/Patientinnen richtig, also in 79,6 % der Fälle.

Weiterhin wurde untersucht, in wie vielen Fällen, in denen die NSD-Sono keine Seitenlokalisierung erbracht hatte, eine ¹¹C-Methionin-PET/CT, eine MRT oder eine Etagen-BE überhaupt eine Seitenlokalisierung erbringen konnte und wie häufig diese korrekt war. In 16 Fällen war eine ¹¹C-Methionin-PET/CT dokumentiert. Diese erbrachte

bei 13 der pHPT-Erkrankten, also in 81,3 % der Fälle, einen Befund. Von den 13 durchgeführten Untersuchungen ließen sich zehn intraoperativ bestätigen (76,9 %). Die MRT war nach fehlgeschlagener Lokalisation mittels NSD-Sono lediglich sechsmal dokumentiert und erbrachte hierbei nur in einem Fall (16,7 %) einen Befund, der inkorrekt war. Die Etagen-BE kam nach erfolgloser Seitenlokalisierung mittels NSD-Sono fünfmal zur Anwendung und lieferte jeweils ein korrektes Ergebnis.

Dieselbe Analyse wurde für die weiterführende Lokalisationsdiagnostik nach negativer NSD-Szinti durchgeführt. Die ¹¹C-Methionin-PET/CT kam bei den 104 Patienten/Patientinnen mit fehlgeschlagener Seitenlokalisierung mittels NSD-Szinti 21 mal zur Anwendung und erbrachte hierbei 16 mal (76,2 %) einen Befund, der in 12 Fällen (75,0 %) als richtige Lokalisation bestätigt wurde. Damit war es der MRT, die bei fünf Untersuchungen lediglich einen Befund lieferte, der falsch war, überlegen. Die Etagen-BE erbrachte bei jeder durchgeführten Untersuchung eine richtige Eingrenzung der Lokalisation des gesuchten NSD-Adenoms.

Nach fehlgeschlagener Seitenlokalisierung mittels NSD-Sono kam in lediglich 24 Fällen mind. eines der drei eben genannten Untersuchungsverfahren zur Anwendung. Hierdurch konnte bei 70,8 % der Anwendungen ein Seitenbefund erbracht werden; in 58,3 % der Fälle war dieser richtig.

Die Werte für zusätzliche Lokalisationsdiagnostik für die Seite nach fehlgeschlagener Lokalisation mittels NSD-Szinti lagen auf ähnlichem Niveau. Die größte Diskrepanz lag hier bei der zusätzlichen Durchführung einer NSD-Sono. Diese konnte zwar nach fehlgeschlagener Seitenlokalisierung mittels NSD-Szinti in 45,1 % der Fälle schließlich einen Seitenbefund erbringen, dieser war jedoch in lediglich 60,9 % der Fälle - also 18,7 % weniger als bei zusätzlicher Lokalisation mittels NSD-Szinti nach fehlgeschlagener NSD-Sono - korrekt.

Zusammengefasst zeigt sich in diesen Analysen, dass nach Basisdiagnostik mittels NSD-Sono zusätzliche nicht-invasive Lokalisationsdiagnostik zu nur mäßig erhöhten Raten an richtig detektierten NSD-Adenomen führt. Nach fehlgeschlagener NSD-Sono lieferten – sofern sie einen Befund erbrachten – die NSD-Szinti jedoch in 79,6 % der Fälle und die ¹¹C-Methionin-PET/CT in 76,9 % der Fälle korrekte Seitenlokalisationen. Die MRT erscheint gemäß unseren Analysen ungeeignet, NSD-Adenome richtig zu detektieren. Die invasive Diagnostik mittels Etagen-BE erbrachte dagegen in allen Fällen richtige Ergebnisse.

Es wäre anzunehmen gewesen, dass die Größe der Exzisate positiv mit der Detektionsrate korreliert. Dies konnte jedoch weder für die NSD-Sono noch für die funktionellen Lokalisationstechniken noch für die MRT bestätigt werden.

3.6.2 Einfluss von Adipositas auf die Sensitivität der Lokalisationsdiagnostik

Da insbesondere die NSD-Sono durch die Anatomie des individuellen Patienten/der individuellen Patientin erheblich erschwert werden kann, wurde in der Folge untersucht, in welchem Ausmaß sich Übergewicht und die damit veränderte Anatomie auf die Erfolgswahrscheinlichkeit der Lokalisationsdiagnostika auswirken. Analog zu den Analysen des oben dargestellten gesamten Kollektivs an Operierten wurde nun untersucht, ob sich die Erfolgsquote, wie häufig NSD-Adenome mit einem der Lokalisationsdiagnostika detektiert werden konnten, durch Adipositas veränderte. Hierzu wurde die WHO-Gradeinteilung der Adipositas verwendet. Es scheint, dass die Erfolgsquote der NSD-Sono negativ mit steigendem Grad der Adipositas korrelierte. Dies war jedoch durch die relativ geringe Anzahl von Patienten/Patientinnen in den einzelnen Subgruppen nicht statistisch zu belegen. Für die anderen Lokalisationsdiagnostika ließ sich dieser Eindruck entweder nicht bestätigen oder es waren auch in diesen Subgruppen zu wenige Patienten/Patientinnen, um dies beurteilen zu können (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Es ist aufgelistet, wie sensitiv die einzelnen Lokalisationsdiagnostika bei Adipositas-Patienten/Patientinnen für die richtige Lokalisation von NSD-Adenomen waren. Aufgrund der niedrigen Untersuchungszahlen waren hier jedoch lediglich für die NSD-Sono und die NSD-Szinti Ergebnisse abzuleiten.

	NSD-Sono	NSD-Szinti	MRT	¹¹ C-Methionin-PET/CT	Etagen-BE
Seite richtig Adipositas Grad I	36/61 = 59,0 %	36/61 = 59,0 %	2/2 =100 %	2/6 = 33,3 %	3/3 =100 %
Seite richtig Adipositas Grad II	13/24 = 54,2 %	18/27 = 66,7 %	/	2/2 = 100 %	1/1 = 100 %
Seite richtig Adipositas Grad III	2/5 = 40,0 %	3/5 = 60,0 %	/	1/2 = 50,0 %	/

3.7 Analyse von Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen

Im zweiten Teil der Arbeit wurde eine Analyse der OP-Komplikationen und der perioperativen Gegebenheiten vorgenommen. Es wurde untersucht, wie stark sich jeweils unterschiedliche Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, BMI, Einnahme einer therapeutischen AK oder eines TAH und Erweiterung des Eingriffs um eine zusätzliche operative Prozedur an der Schilddrüse) auf die OP-Dauer, die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die einzelnen Komplikationen (Recurrensparesen, Nachblutungen und Hypocalcämien) sowie die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs auswirkten (siehe Tabelle 11).

Insgesamt kam es in 3,7 % der Fälle zu einem pathologischen IONM, einer (transienten) Recurrensparese in 4,4 %, Hypocalcämien in 4,9 % und Nachblutungen in 1,7 % der Fälle.

Tabelle 11: Es ist aufgelistet, wie stark Alter, Geschlecht, BMI, Einnahme einer AK oder eines TAH und eine SD-Zusatz-OP mit Komplikationen, OP-Dauern und Krankenhausaufenthaltsdauern zusammenhängen (n.s. = nicht signifikant).

	Lebensalter	Geschlecht	BMI	AK	TAH	SD-Zusatz-OP
OP-Dauer	p = 0,029 n = 467 r = 0,101	n.s. n = 467	p < 0,001 n = 329	p = 0,019 n = 394	n.s. n = 394	p < 0,001 n = 467
Nachblutung < 72 h	n.s. n = 467	n.s. n = 467	n.s. n = 329	p = 0,040 n = 394	n.s. n = 394	n.s. n = 467
Hypoparathyreoidismus	n.s. n = 466	n.s. n = 466	n.s. n = 328	n.s. n = 393	n.s. n = 393	n.s. n = 466
Hypocalcämie	p = 0,032 n = 466	n.s. n = 466	n.s. n = 328	n.s. n = 393	n.s. n = 393	p = 0,034 n = 466
Symptome	n.s. n = 467	n.s. n = 467	n.s. n = 329	n.s. n = 394	n.s. n = 394	n.s. n = 467
Pathologisches IONM	n.s. n = 461	p < 0,001 n = 461	n.s. n = 323	n.s. n = 388	n.s. n = 388	n.s. n = 461
Recurrentiparese	n.s. n = 432	n.s. n = 432	n.s. n = 300	n.s. n = 364	n.s. n = 364	n.s. n = 432
Komplikationen bis Grad 3a	n.s. n = 467	n.s. n = 467	n.s. n = 329	n.s. n = 394	n.s. n = 394	n.s. n = 467
Komplikationen ab Grad 3b	n.s. n = 467	n.s. n = 467	n.s. n = 329	p = 0,011 n = 394	n.s. n = 394	n.s. n = 467
Krankenhausaufenthaltsdauer	p < 0,001 n = 467 r = 0,305	p = 0,014 n = 467	p = 0,046 n = 329 r = 0,110	p < 0,001 n = 394	p < 0,001 n = 394	p < 0,001 n = 467
Auftreten Rezidiv	p < 0,001 n = 467	p = 0,037 n = 467	n.s. n = 329	n.s. n = 394	n.s. n = 394	n.s. n = 467
Todesfälle	n.s. n = 467	n.s. n = 467	n.s. n = 329	p = 0,005 n = 394	n.s. n = 394	n.s. n = 467

Das Alter hing signifikant ($p = 0,029$) mit der OP-Dauer zusammen; es bestand ein schwach positiver linearer Zusammenhang ($r = 0,101$). Ältere Patienten/Patientinnen mussten also im Durchschnitt längere Eingriffszeiten auf sich nehmen. Ähnlich verhielt es sich für den absolut signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Krankenhausaufenthaltsdauer ($p < 0,001$); hier bestand ein etwas stärkerer, schwach

positiver linearer Zusammenhang ($r = 0,305$). Bei älteren Patienten/Patientinnen gestaltete sich also auch der Krankenhausaufenthalt länger.

Zudem wurde untersucht, wie stark etwaige Einflüsse des Geschlechts auf die perioperativen Parameter sowie die verschiedenen Komplikationen waren. Bei Männern kam es signifikant ($p < 0,001$) häufiger zu einem pathologischen IONM des Nervus vagus oder des Nervus laryngeus recurrens (Frauen 1,6 % vs. Männer 8,3 %); sie waren hiervon über fünfmal so häufig betroffen wie die Frauen. Das männliche Geschlecht war außerdem signifikant ($p = 0,037$) häufiger mit dem Auftreten bzw. Vorliegen eines Rezidivs vergesellschaftet, das hier mehr als dreimal so häufig anzutreffen war (Frauen 2,2 % vs. Männer 7,4 %). Zudem gestaltete sich der Krankenhausaufenthalt zwar signifikant ($p = 0,014$) länger; die durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltsdauern unterschieden sich jedoch nur geringfügig (Frauen 5,8 Tage vs. Männer 6,0 Tage).

Weiterhin wurden Untersuchungen angestellt, wie stark die Einflüsse des BMI auf die verschiedenen hier untersuchten Komplikationen, die OP-Dauer und die Krankenhausaufenthaltsdauer waren. Mit den beiden metrischen Variablen OP-Dauer ($p < 0,001$) und Krankenhausaufenthaltsdauer ($p = 0,046$) hing der BMI signifikant zusammen und er korrelierte mit der OP-Dauer schwach positiv ($r = 0,200$), mit der Liegezeit noch schwächer positiv ($r = 0,110$). Ein höherer BMI verlängerte im Durchschnitt also die OP-Dauer (durchschnittliche OP-Dauer BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ 95 ± 46 min vs. 116 ± 57 min bei BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$) und auch die Krankenhausaufenthaltsdauer (durchschnittliche Liegedauer BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ $4,9 \pm 2,1$ Tage vs. $5,3 \pm 3,3$ Tage bei BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$). Ein relativ starker, jedoch nicht ganz signifikanter Zusammenhang ($p = 0,061$) bestand ebenfalls für hohen BMI und das Auftreten postoperativer Hypocalcämien. Je schwerer die Patienten/Patientinnen waren, desto häufiger konnte postoperativ ein zu niedriger Calcium-Wert festgehalten werden.

27 der 394 Patienten/Patientinnen, also ca. 6,9 %, für die im System eine Angabe erhebbar war, standen unter AK. Die AK im hier untersuchten Kollektiv erfolgte mit Marcumar, Rivaroxaban, Apixaban oder therapeutischer Dosierung von Clexane. Bei Patienten/Patientinnen mit solch einer AK in ihrem Medikamentenplan dauerten die Eingriffe im Schnitt signifikant ($p = 0,019$) länger und auch der gesamte stationäre Aufenthalt gestaltete sich signifikant ($p < 0,001$) länger (durchschnittliche Liegedauer mit AK $6,9 \pm 3,4$ Tage vs. $5,5 \pm 4,3$ Tage ohne AK). Nachblutungen innerhalb der ersten 72 h postoperativ traten signifikant ($p = 0,040$) häufiger auf (7,4 % mit AK vs. 0,8 % ohne AK) und es kam signifikant ($p = 0,011$) häufiger zu den schwerwiegenderen Komplikationen ab Grab 3b (14,8 % mit AK vs. 2,7 % ohne AK). Es wurden in dieser

Gruppe signifikant ($p = 0,005$) mehr Todesfälle beobachtet (7,4 % Todesfälle mit AK vs. 0,0 % Todesfälle ohne AK). Die Todesursachen bei diesen multimorbiden Patientinnen mit letztendlich Multiorganversagen waren am ehesten als unabhängig vom eigentlichen operativen Eingriff anzusehen.

Ein TAH wurde in der hier untersuchten Kohorte mit ca. 14,5 % von mehr als doppelt so vielen (55/394) Patienten/Patientinnen eingenommen wie eine AK. Auch für die Patienten/Patientinnen mit TAH in ihrer Medikation gestaltete sich der stationäre Krankenhausaufenthalt im Durchschnitt signifikant ($p < 0,001$) länger. Die Einnahme von TAH erhöhte weder die Häufigkeit von Nachblutungen innerhalb der postoperativen 72 h noch von Komplikationen ab Grad 3b. Stattdessen zeigte sich ein Trend zum häufigeren Auftreten von Recurrensparesen ($p = 0,058$).

Bei 224 von 467 Patienten/Patientinnen mit pHPT (48,0 %) wurde zusätzlich zur Entfernung der erkrankten Nebenschilddrüse eine Sanierung der Schilddrüse vorgenommen, sofern eine OP-Indikation bestand. Die durchschnittliche OP-Dauer für das gesamte Kollektiv lag bei 112 ± 58 min, für das Kollektiv mit einer SD-Zusatz-OP bei 136 ± 58 min, für das Kollektiv ohne SD-Zusatz-OP bei 90 ± 49 min und somit 46 min kürzer. Wie zu erwarten war, verlängerte solch eine SD-Zusatz-OP die Dauer des Eingriffs signifikant ($p < 0,001$). Signifikant ($p < 0,001$) verlängerte sich dabei auch die Krankenhausaufenthaltsdauer (durchschnittliche Liegedauer $5,3 \pm 3,2$ Tage nur NSD-OP vs. $6,5 \pm 8,6$ Tage mit SD-Zusatz-OP). Weiterhin traten signifikant ($p = 0,034$) häufiger Hypocalcämien auf (2,9 % nur NSD-OP vs. 7,1 % mit SD-Zusatz-OP). Es war ein Trend zu häufigerem pathologischen IONM ($p = 0,059$) und Recurrensparesen zu beobachten ($p = 0,074$).

3.7.1 Zusammenhang zwischen Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen nach Art präoperativ durchgeführter Lokalisationsdiagnostik

Die folgenden Analysen dienen der Beantwortung der Fragestellung, ob erweiterte Lokalisationsdiagnostik einen Einfluss auf die OP-Dauern, die Krankenhausaufenthaltsdauern und das Auftreten von Komplikationen hatte. Im ersten Schritt wurde analysiert, ob allein die Durchführung von weiterführender Lokalisationsdiagnostik mit Veränderungen dieser Parameter assoziiert war (siehe Tabelle 12). Im nächsten Schritt wurde analysiert, ob die richtige Detektion von NSD-Adenomen einen Zusammenhang mit diesen Parametern zeigte.

Tabelle 12: Es ist gezeigt, ob es eine Korrelation zwischen Komplikationen und den durchgeführten Lokalisationsdiagnostika im Gesamtkollektiv gab (n.s. = nicht signifikant).

	NSD-Sono	NSD-Szinti	MRT	¹¹ C-Methionin-PET/CT	Etagen-BE
OP-Dauer	n.s. n = 467	n.s. n = 467	n.s. n = 467	p = 0,018 n = 467	n.s. n = 467
Recurrensparese	n.s. n = 432	n.s. n = 432	n.s. n = 432	p = 0,031 n = 432	n.s. n = 432
Krankenhausaufenthaltsdauer	n.s. n = 467	n.s. n = 467	n.s. n = 467	p < 0,001 n = 467	n.s. n = 467
Rezidiv	n.s. n = 467	n.s. n = 467	p = 0,048 n = 467	n.s. n = 467	p = 0,004 n = 467

Hierbei zeigte sich in der ersten Analyse, dass die Durchführung von Diagnostik, die nicht zur Standarddiagnostik gehört, also über NSD-Sono und NSD-Szinti hinausging, allgemein mit verlängerten OP-Dauern und mehr Komplikationen korrelierte.

Für den Zusammenhang zwischen Nachblutungen innerhalb der ersten 72 h postoperativ und dem Auftreten von Hypocalcämien fanden sich über das gesamte Kollektiv hinweg keine nennenswerten Korrelationen. Bei allen Patienten/Patientinnen, die eine ¹¹C-Methionin-PET/CT bekommen hatten, traten überzufällig häufig (p = 0,031) Recurrensparesen auf.

Weder die leichteren Komplikationen bis Grad 3a noch die Komplikationen ab Grad 3b nach Clavien-Dindo wiesen beim gesamten Kollektiv eine Korrelation mit der Art der präoperativen Lokalisationsdiagnostik auf.

Bei denjenigen Patienten/Patientinnen, die präoperativ eine ¹¹C-Methionin-PET/CT zur Diagnostik erhalten hatten, zeigte sich statistisch eine signifikant verkürzte durchschnittliche Liegedauer von 5,8 ± 6,4 Tagen im Gesamtkollektiv auf 4,1 ± 1,4 Tagen (p < 0,001).

Wenn ein Rezidiv vorlag, wurden beim Gesamtkollektiv signifikant häufiger Etagen-BEs (p = 0,004) und MRTs (p = 0,048) durchgeführt als bei Nicht-Rezidivfällen.

Insgesamt verstarben zwei der 467 Patienten/Patientinnen im Rahmen des stationären Aufenthalts. Die Todesursachen waren Multiorganversagen bei vorbestehender Multimorbidität, die am ehesten als unabhängig vom operativen Eingriff zu sehen waren.

3.7.2 Korrelation von Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen mit Korrektheit präoperativer Lokalisationsdiagnostik

Im zweiten Schritt wurde untersucht, wie eine richtige Lokalisationsdiagnostik mit den Parametern OP-Dauer, Komplikationen und Verweildauer im Krankenhaus korrelierte.

3.7.2.1 Korrelation von Korrektheit der Lokalisationsdiagnostik mit Operationsdauer

Tabelle 13: Es ist gezeigt, dass ein präoperativ korrekt lokalisiertes NSD-Adenom unabhängig von der Art der Lokalisationsdiagnostik in allen Gruppen zu einer signifikanten Verkürzung der OP-Dauern führte.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
OP-Dauer verkürzt	416	< 0,001	421	< 0,001	19	0,028	34	0,003	8	/

Tabelle 14: Es ist gezeigt, dass ein präoperativ korrekt lokalisiertes NSD-Adenom unabhängig von der Art der Lokalisationsdiagnostik in allen Gruppen auch bei kumulativer Anwendung zu einer signifikanten Verkürzung der OP-Dauern führte.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
OP-Dauer verkürzt	450	< 0,001	450	< 0,001	450	< 0,001

Erwartungsgemäß war die Richtigkeit eines Lokalisationsdiagnostikums signifikant mit einer kürzeren OP-Dauer von durchschnittlich 96 ± 50 min (Range 14 – 292 min) im Vergleich zum Kollektiv mit falsch-positiver Lokalisationsdiagnostik assoziiert (durchschnittliche OP-Dauer 122 ± 54 min; Range 29 - 305 min; Tabellen 13, 14). Dies bestätigte sich auch, wenn Fälle von zwei oder mehr richtig-positiven Untersuchungen mit dem übrigen Kollektiv verglichen wurden. Hier war bei durch zwei oder mehr Untersuchungstechniken korrekt ermittelten Lokalisationen die durchschnittliche OP-Dauer 86 ± 40 min (Range 14 - 255 min) und somit ebenfalls deutlich kürzer verglichen

mit dem Kollektiv mit maximal mittels einer Untersuchungsmodalität korrekt ermittelten Lokalisationen mit durchschnittlicher OP-Dauer von 121 ± 60 min (Range 29 - 436 min). Für die Etagen-BE war bei nur wenigen, stets richtigen Fällen kein Vergleich möglich.

3.7.2.2 Korrelation zwischen präoperativ richtiger Lokalisationsdiagnostik und Auftreten von Nachblutungen < 72 h

Tabelle 15: Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von postoperativen Nachblutungen innerhalb von 72 h zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Nachblutung < 72 h Gesamtkollektiv	450	0,053 mit häufiger	450	0,057 mit häufiger	450	0,063 mit häufiger
Nachblutung < 72 h Männer	141	0,024 mit häufiger	141	0,028 mit häufiger	141	0,058 mit häufiger
Nachblutung < 72 h Frauen	309	1,000 mit häufiger	309	1,000 mit häufiger	309	1,000 mit häufiger

Zwischen dem Auftreten von postoperativen Nachblutungen innerhalb von 72 h nach Beendigung des Eingriffes und der präoperativ korrekten Lokalisierung der NSD-Adenome ergaben sich beim Gesamtkollektiv unabhängig von Anzahl und Art der Untersuchungsverfahren keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Tabelle 15). Bei den wenigen Fällen, die eine MRT, eine ¹¹C-Methionin-PET/CT oder eine Etagen-BE bekommen hatten, fanden sich keine Nachblutungen, sodass die Korrelationen für diese Untersuchungsmodalitäten auch nicht analysiert werden konnten.

Interessanterweise zeigte sich jedoch in der geschlechterspezifischen Subgruppenanalyse, dass Männer insgesamt häufiger Nachblutungen erlitten hatten als Frauen (3,4 % Nachblutungsrate bei Männern vs. 0,9 % Nachblutungsrate bei Frauen). Eine offensichtliche Erklärung für dieses Phänomen gibt es nicht. Die Subgruppe mit der größten Inzidenz von postoperativen Nachblutungen waren Männer unter AK (10,0 % Nachblutungen bei Männern mit AK vs. 2,6 % Nachblutungen bei Männern ohne AK). Bei den Patienten/Patientinnen aller Übergewichtsgrade fanden sich gar keine Nachblutungen.

Für sowohl die Kohorte mit nur einer durchgeführten Untersuchungsmodalität als auch für die Kohorte mit mehr als einer durchgeführten Lokalisationsdiagnostik war die richtig-positive Untersuchung nie signifikant mit einer erhöhten oder verminderten Anzahl an Fällen von Hypoparathyreoidismus, Hypocalcämien und auch nie mit einem pathologischen IONM assoziiert.

Beim gesamten Kollektiv an Operierten sowie in der Subgruppenanalyse von Männern und Frauen konnte durch eine richtige präoperative Lokalisation der hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen sowohl durch ein einzelnes richtig-positives als auch durch mehrere Untersuchungsverfahren, die insgesamt mind. ein richtig-positives Ergebnis erzielten, ein Trend zum verminderten Auftreten von Recurrensparesen festgestellt werden ($p = 0,058$). Dieser Trend war ebenso beim Kollektiv der zweitgradig Übergewichtigen festzustellen. Für Patienten/Patientinnen mit höherem BMI konnten aus statistischen Gründen infolge der geringen Gruppengrößen keine Zusammenhänge untersucht werden.

Im Gesamtkollektiv war weder für Grad 3a- noch Grad 3b-Komplikationen nach Clavien-Dindo ein klarer Trend zu verzeichnen, inwiefern ein oder mehrere korrekte Lokalisationsverfahren zu veränderten Komplikationsraten führten.

3.7.3 Analyse von Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen in Abhängigkeit vom intraoperativen Befund

Im Folgenden wurde auf einen möglichen Zusammenhang zwischen den intraoperativ festgestellten Lokalisationen und den OP-Dauern, den Krankenhausaufenthaltsdauern sowie dem Auftreten von Komplikationen getestet. Beim gesamten Kollektiv an Behandelten waren die hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen auf beiden Seiten häufiger caudal lokalisiert als cranial. Am häufigsten (29,6 %) war die Nebenschilddrüse rechts caudal betroffen. Mehrdrüsenerkrankungen fanden sich in 10,1 % der Fälle. In 1,5 % der Fälle konnte die intraoperativ gefundene pathologisch sezernierende Nebenschilddrüse keiner der vier klassischen Lokalisationen (links cranial, links caudal, rechts cranial oder rechts caudal) zugeordnet werden.

3.7.3.1 Korrelation der Lokalisation von Nebenschilddrüsen-Adenomen mit Operationsdauern

Beim Gesamtkollektiv dauerte die Exzision der rechten caudalen Nebenschilddrüse mit 98 ± 46 min im Durchschnitt am kürzesten, während die Entfernung der rechten cranialen Nebenschilddrüse mit 115 ± 55 min von den Epithelkörperchen an den vier klassischen Lokalisationen die zeitaufwändigste war. An untypischen Lokalisationen war der

Zeitaufwand mit 134 ± 92 min nochmals deutlich höher; die chirurgische Therapie von Mehrdrüsenkrankungen dauerte wie erwartet mit 166 ± 62 min am längsten. Die vier eben genannten Trends konnten sowohl bei Männern als auch bei Frauen gleichermaßen festgestellt werden.

3.7.3.2 Korrelation der Lokalisationen von Nebenschilddrüsen-Adenomen mit Komplikationen

Insgesamt fanden sich bei allen 467 OP-Prozeduren nur acht Fälle (1,7 %) von Nachblutungen, von denen fünf, also 62,5 %, bei Operationen an den Nebenschilddrüsen rechts caudal auftraten. Sechs, also 75,0 %, traten unter Eingriffen mit SD-Zusatz-OPs auf. Dennoch lieferte der in diesem Fall angewandte exakte Test nach Fisher zwischen dem intraoperativen Befund und der Häufigkeit von postoperativen Nachblutungen nur einen relativ schwachen Zusammenhang ($p = 0,392$). Bei allen Unterkollektiven war der Zusammenhang noch deutlich schwächer ausgeprägt, sodass kein Einfluss der Lokalisationen der NSD-Adenome auf die Häufigkeit von postoperativen Nachblutungen nachgewiesen werden konnte.

Der Hypoparathyreoidismus als Folge einer NSD-OP trat lediglich bei zwei von 466 (0,4 %) dokumentierten Fällen auf. Entsprechend der geringen Stichprobenzahl und der Verteilung der beiden Fälle konnte kein näherer Zusammenhang zwischen der Lokalisation der extrahierten Nebenschilddrüse und dem Auftreten eines Hypoparathyreoidismus hergestellt werden.

Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der endokrin überaktiven Nebenschilddrüse und dem Auftreten eines postoperativ zu geringen Calcium-Wertes in einem Kollektiv der hier untersuchten Kohorte festgestellt werden.

3.7.3.3 Korrelation der Lokalisation von Nebenschilddrüsen-Adenomen mit Recurrensparesen

Recurrensparesen häuften sich nicht auffallend abhängig von den Orten, an denen die hyperfunktionellen Epithelkörperchen exzidiert worden waren.

Zwischen den Lokalisationen der hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen fand sich weder für die Komplikationen bis Grad 3a noch ab Grad 3b in einem der untersuchten Kollektive ein näherer Zusammenhang.

3.7.3.4 Korrelation der Lokalisationen von Nebenschilddrüsen-Adenomen mit Rezidiven

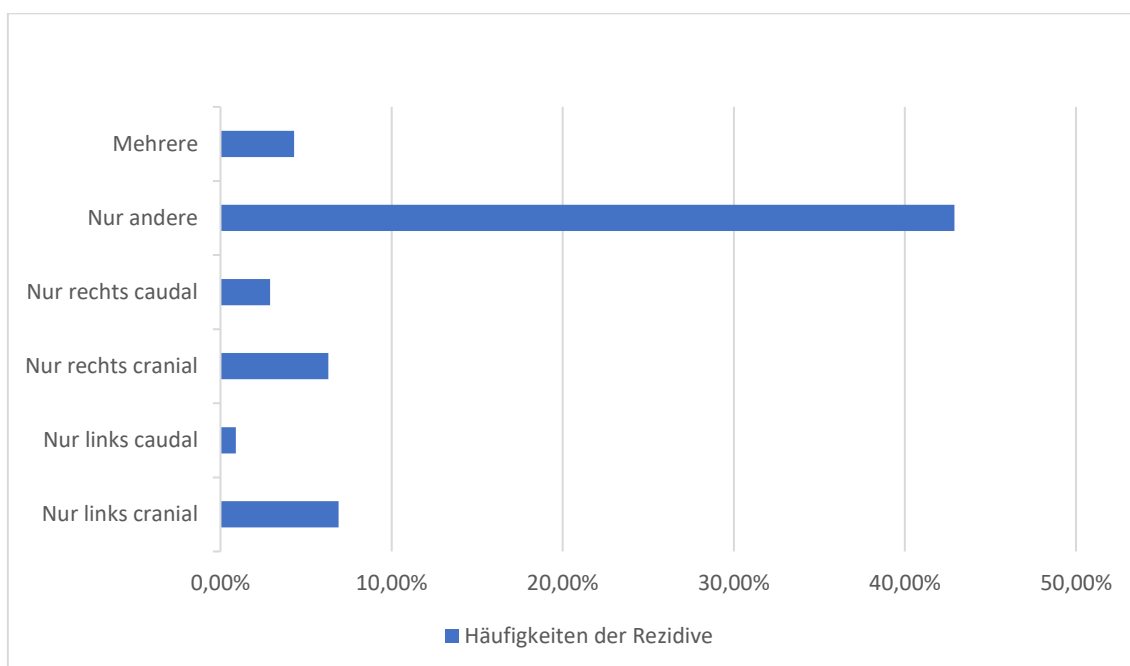


Abbildung 7: Es ist dargestellt, wie häufig Rezidive an den verschiedenen Lokalisationen aufzufinden waren. Unter „Nur andere“ sind alle Lokalisationen subsumiert, die sich nicht den klassischen Lokalisationen (links/rechts cranial/caudal) zuordnen ließen.

Beim gesamten Kollektiv traten Rezidive, die bei 21 der 467 (4,5 %) Operierten vorlagen, je nach Lokalisation mit signifikantem ($p = 0,002$) Unterschied in der Häufigkeit auf (siehe Abbildung 7). Die Rezidive waren in 42,9 % der Fälle an untypischen Lokalisationen zu finden. Dabei handelte es sich in der Regel um hyperfunktionelle Nebenschilddrüsen im Mediastinum oder auch vereinzelt um Befunde im Musculus sternocleidomastoideus. Möglicherweise waren diese bereits bei der initialen OP präsent, jedoch aufgrund der Exzision einer anderen Nebenschilddrüse mit anschließend histologischer Bestätigung und/oder adäquatem PTH-Abfall die OP als erfolgreich verbucht und daraufhin beendet worden.

3.7.4 Einfluss von Adipositas auf Operationsdauern, Krankenhausaufenthaltsdauern und Komplikationen

Im vorliegenden Kollektiv sind Patienten/Patientinnen mit einem BMI im Bereich von 16,5 – 47,5 kg/m² zu finden. Daher wurde, soweit in kleinen Subgruppenpopulationen möglich, im Folgenden untersucht, ob das Übergewicht einen Einfluss auf die OP-Dauer,

die Liegezeit sowie das Auftreten sämtlicher hier untersuchter Komplikationen ausgeübt hatte und wenn ja, wie stark ausgeprägt dieser war.

In Bezug auf die Durchführung erweiterter präoperativer Lokalisationsdiagnostik war bei den Adipositas Grad I-Patienten/-Patientinnen kein Einfluss auf die Dauer der OP festzustellen.

Ein Fehlen von präoperativer Lokalisationsdiagnostik war jedoch mit einer signifikant höheren Rate von pathologischem IONM assoziiert. Insgesamt hatte das Vorliegen von richtig-positiver Lokalisationsdiagnostik keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationen bei Adipositas.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Sensitivität und Effektivität verschiedener diagnostischer Techniken zur präoperativen Auffindung von NSD-Adenomen beim pHPT. Zusätzlich wurden einige Aspekte des perioperativen Verlaufs nach NSD-OPs untersucht. Insgesamt zeigte sich, dass mehr Diagnostik nicht unbedingt zu einer erhöhten Rate an richtig detektierten NSD-Adenomen führt. Interessanterweise hatte die Durchführung des jeweils anderen Basisdiagnostikums nach fehlgeschlagener Initialuntersuchung mit NSD-Sono bzw. NSD-Szinti nur eine geringfügigere Erhöhung der Detektionsraten zur Folge als z.B. eine second line angewandte ^{11}C -Methionin-PET-CT. Daraus könnte man folgern, dass nach primär negativer Lokalisationsdiagnostik via NSD-Sono oder NSD-Szinti gleich eine erweiterte Diagnostik mittels ^{11}C -Methionin-PET/CT durchgeführt werden sollte (siehe Abbildung 8). Eine von Lenschow et al. im Jahr 2015 durchgeführte Studie beispielsweise belegte hierfür einen überaus positiven Effekt¹¹⁷. Ein wichtiges und grundsätzliches Ergebnis war, dass richtige Lokalisationsdiagnostik unabhängig von der Untersuchungsmodalität zu verkürzten OP-Dauern führte. Dies unterstreicht zusätzlich, dass die Frage der richtigen und optimierten Vorgehensweise zur präoperativen Detektion von NSD-Adenomen beim pHPT für die chirurgische Prozessoptimierung relevant ist.

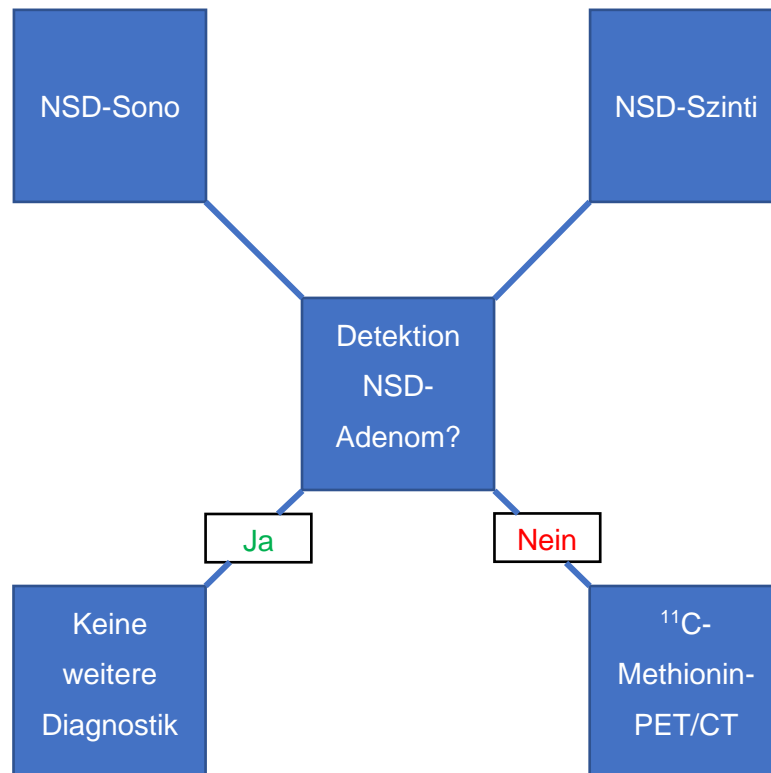


Abbildung 8: Flowchart für die mögliche Detektion von NSD-Adenomen als zusammenfassende Schlussfolgerung aus den hier erhobenen Daten

Operationsergebnisse des Zentrums für Operative Medizin des Universitätsklinikums Würzburg sind repräsentativ zur Validierung der präoperativen Diagnostik

Für die vorliegende Arbeit wurden über einen Zeitraum von 13 Jahren retrospektiv alle Patienten/Patientinnen mit einer NSD-OP und der Diagnose HPT der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie identifiziert. Es ergab sich hierbei eine Anzahl von insgesamt 534 Patienten/Patientinnen, von denen 467 Patienten/Patientinnen mit der Diagnose pHPT in die weiteren Analysen eingeschlossen wurden. Somit wurden im Zeitraum von 2005 – 2017 durchschnittlich etwa 36 Patienten/Patientinnen pro Jahr operiert. Mit 46 Operierten im letzten in die Studie eingeschlossenen Jahr lag das ZOM für die Zahlen der NSD-Eingriffe im Bereich eines „Exzellenzzentrums“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Hier sind 25 derartige Eingriffe pro Jahr für ein Referenzzentrum und 40 Eingriffe pro Jahr für ein Exzellenzzentrum gefordert¹¹⁸. Daraus lässt sich ableiten, dass die notwendige chirurgische Expertise und Erfahrung gegeben sind, um

verlässliche Daten zur intraoperativen Verifizierung der präoperativen Diagnostik von NSD-Adenomen erheben zu können. Dies spiegelt sich zusätzlich in den Ergebnissen der chirurgischen Therapie wider. In 97,4 % der Fälle konnte in der histopathologischen Aufarbeitung des Exzisesates pathologisch verändertes NSD-Gewebe nachgewiesen werden. Entsprechend war es bei 86,1 % der Patienten/Patientinnen intraoperativ zu einem adäquaten Abfall des PTH-Wertes 20 min nach Exstirpation auf < 10 % des Ausgangswertes und/oder < 35 pg/ml gekommen. Dies entspricht den vom UKW definierten Kriterien für eine biochemische Heilung, die anhand entsprechender Literatur festgelegt worden sind⁸¹. In den übrigen Fällen eines inadäquaten Abfalls des PTH ist aufgrund der retrospektiven Daten nicht mehr nachvollziehbar, warum die OP dennoch beendet wurde. Da sämtliche Operationen von auf diesem Gebiet erfahrenen Chirurgen/Chirurginnen durchgeführt wurden, ist davon auszugehen, dass hierfür individuelle Begleitumstände beim jeweiligen Patienten/der jeweiligen Patientin verantwortlich waren. Ein möglicher Faktor wäre beispielsweise eine begleitende Niereninsuffizienz, die zu einem verlangsamten Abfall des PTH führen kann¹¹⁹. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass zum Zeitpunkt der PTH-Messung bereits eine suffiziente Darstellung aller anderen Nebenschilddrüsen zum Ausschluss eines Doppel-Adenoms oder einer Mehrdrüsenhyperplasie erfolgt war.

Die OP-Dauer lag in der hier untersuchten Kohorte bei durchschnittlich 112 min und war damit deutlich länger als beispielsweise die von Bergenfelz et al. ermittelten 53 min oder die von Smit et al. angegebenen 34 min^{120, 121}. Dies kann verschiedene Gründe haben. Zum einen stellt das UKW ein Ausbildungs Krankenhaus dar, worin generell eine Erklärung für länger dauernde Eingriffszeiten begründet ist. Einen deutlich gravierenderen Einfluss in diesem Zusammenhang dürfte aber die gängige Praxis im ZOM des UKW haben, dass intraoperativ die Schnellschnitte und die intraoperativ gemessenen PTH-Spiegel abgewartet werden, bevor die Zeitmarke „Naht“ eingetragen wird und die Patienten/Patientinnen zunächst in Narkose bleiben, obwohl die eigentlichen Eingriffe bereits beendet sind. Dies führt durchschnittlich zu etwa 30 - 40 min längeren OP-Dauern, sodass angesichts unterschiedlicher Praktiken zur Berechnung der Eingriffszeiten zumindest ein retrospektiver Vergleich mit Daten aus der Literatur nicht sinnvoll erscheint. Außerdem wurden beispielsweise bei Smit et al. die komplikationsträchtigeren Fälle mit früheren Eingriffen an Schilddrüse und/oder Nebenschilddrüse ausgeschlossen^{121, 122}.

Zusammenfassend ist insbesondere auf Basis der pathologischen Verifizierung von einer Erfolgsquote der OPs im Bereich von ca. 97 % auszugehen, was auch den

Angaben anderer Zentren aus der Literatur entspricht¹²³. Deshalb ist anzunehmen, dass basierend auf den hier durchgeführten Auswertungen valide Rückschlüsse für die Beurteilung der präoperativen Diagnostik möglich sind.

Kohorte dieser Studie ist vergleichbar mit anderen Kohorten in der Literatur

Das durchschnittliche Alter der Operierten in der aktuellen Studie von 57,9 Jahren deckt sich mit den von Miller et al. ermittelten 57,3 Jahren beispielsweise sehr gut¹²⁴. Auch das in dieser Studie vorliegende Geschlechterverhältnis von 2,2 : 1 zu Gunsten der Frauen spiegelte sich z.B. in der Tromsø-Studie ungefähr wider⁶.

Die hier erhobenen präoperativen Calcium-Werte von 2,9 mmol/l und die PTH-Werte von präoperativ durchschnittlich 178 pg/ml sind mit anderen publizierten Kohorten vergleichbar¹²⁵. Für die Epidemiologie des normocalcämischen pHPT wurden bereits verschiedene Angaben publiziert; die in der vorliegenden Arbeit ermittelten 8,6 % aller Fälle mit pHPT liegen mittig im Range der publizierten Werten von 0,5 % - 16,7 %²⁸. Die in der hier untersuchten Kohorte sehr seltenen Karzinome, die sich in nur 0,4 % der Fälle zeigten, waren in Vergleichsstudien wie der von Libansky et al. mit 0,2 % als ähnlich selten angegeben²⁴.

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer von im Median 5,8 Tagen war deutlich länger als die z.B. von Udelsman et al. angegebenen Liegezeiten von nur 0,2 Tagen bei Patienten/Patientinnen mit minimal invasiver PTX und 1,3 Tagen bei Patienten/Patientinnen mit konventionellem OP-Verfahren¹²⁶. Eine offensichtliche Erklärung für die vergleichsweise langen stationären Aufenthaltsdauern gibt es nicht. Auch wenn diese Diskrepanz hier nicht genau untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass insgesamt innerhalb des Verlaufs des hier untersuchten Jahrzehnts ein deutlicher Rückgang der Liegedauern zu verzeichnen sein dürfte, da die Liegedauer im UKW nach NSD-OPs aktuell (Stand 2021) bei etwa 2 - 3 Tagen liegt.

Die mit 0,4 % hier nur vereinzelt vorkommenden Todesfälle wurden auch beispielsweise von Norenstedt et al. mit 1,3 % als sehr selten angegeben und waren in erster Linie auf die erheblichen Komorbiditäten und nicht kausal auf die Eingriffe an den Nebenschilddrüsen zurückzuführen¹²⁷.

Zusammenfassend handelt es sich beim hier untersuchten Kollektiv um eine repräsentative Kohorte von Patienten/Patientinnen mit pHPT.

Anteil präoperativ richtig detektierter Nebenschilddrüsen-Adenome ist - unabhängig von der Art der Diagnostik - vergleichsweise niedrig

In der vorliegenden Studie hatten 96,4 % der Patienten/Patientinnen eine oder mehrere Untersuchungstechniken zur Lokalisationsdiagnostik erhalten. Diese wurde für die Mehrheit der Patienten/Patientinnen (74,5 %) mit zwei verschiedenen Untersuchungsmodalitäten, in 11,6 % nur mit einer und in 10,3 % mit drei oder mehr unterschiedlichen Lokalisationsdiagnostika durchgeführt. NSD-Sono und NSD-Szinti wurden am häufigsten durchgeführt, wobei eine Kombination beider Untersuchungstechniken bei 82,9 % der Operierten erfolgte. Alle angewandten Untersuchungsmodalitäten erbrachten in 70 - 80 % der Anwendungen einen vermeintlichen Befund. Die Korrektheit nichtinvasiver Lokalisationsdiagnostika für die gesamte Befundkongruenz bestehend aus Seite und Höhe lag zwischen 29,4 % (¹¹C-Methionin-PET/CT) und 39,9 % (NSD-Szinti); die invasive Etagen-BE erbrachte in allen Fällen die richtigen Lokalisationen. Hierbei spielte ein Aspekt, der für die künftige interdisziplinäre Kommunikation von Bedeutung sein könnte, eine wichtige Rolle: Die Einordnung der Untersuchenden, die die radiologische bzw. nuklearmedizinische Bildgebung beschreiben, geht nicht unbedingt mit der Einordnung der Chirurgen/Chirurginnen einher. Die Untersuchenden ordnen die Nebenschilddrüsen als cranial oder caudal dort zu, wo sie in Bezug auf die gesamte Umgebung liegen. Die Chirurgen/Chirurginnen dagegen klassifizieren die Zuordnung oben/unten in der Regel in Bezug auf die Lage zur Arteria thyroidea inferior und zum Nervus laryngeus recurrens. Dies erklärt - wie bereits im Ergebnisteil ausgeführt - die niedrige Befundkongruenz. Aus diesem Grund erscheint es zumindest für diese retrospektive Analyse geeigneter, nur die richtige Zuordnung der Seiten zur Bestimmung der Sensitivitäten zu verwenden.

Dennoch zeigte sich im Vergleich mit in der Literatur angegebenen Zahlen eine niedrige Rate präoperativ richtig lokalisierter Adenome: Nach der Etagen-BE war die NSD-Szinti mit 66,3 % die Untersuchung, die am häufigsten die richtige Seite von NSD-Adenomen detektieren konnte. Gefolgt wurde sie von der NSD-Sono mit einer Sensitivität von 61,5 %, der ¹¹C-Methionin-PET/CT mit 58,8 % richtigen Befunden und der MRT mit nur 47,4 % richtigen Befunden. Zwischen den Geschlechtern gab es keine Unterschiede.

Im Vergleich zu bereits publizierten Werten waren diese Raten deutlich niedriger; z.B. bei der NSD-Sono um 23,5 %, bei der NSD-Szinti um 15,7 %, bei der MRT um 46,6 % und bei der ¹¹C-Methionin-PET/CT um 28,7 %^{94, 97, 103, 109}.

Ein wichtiger Grund für diese teilweise gravierenden Unterschiede liegt in der Art der Auswertung begründet, da jeweils unterschiedliche Kriterien für die richtige Detektion

von NSD-Adenomen angewandt worden waren. Dies wird am Beispiel einer Mehrdrüsenerkrankung deutlich, bei der - wenn nicht präoperativ als solche erkannt - die Lokalisationsdiagnostik in der vorliegenden Studie als falsch gewertet wurde. In anderen Studien hingegen wurde bereits die Detektion nur einer vergrößerten Nebenschilddrüse als richtig gewertet^{94, 97}.

Die wesentlichste Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Daten der vorliegenden Arbeit und den Ergebnissen aus der Literatur ist jedoch, dass es sich bei den hier vorliegenden Daten um Ergebnisse aus der Versorgungsrealität handelt, wohingegen die meisten publizierten Daten unter Studienbedingungen erhoben werden. Die präoperative Lokalisationsdiagnostik bei den Patienten/Patientinnen der hier analysierten Kohorte wurde von mehreren Ärzten und in unterschiedlichen Praxen bzw. Kliniken über einen Zeitraum von 13 Jahren durchgeführt. Damit ergibt sich einerseits ein realistischeres Bild bzgl. der Qualität der präoperativen Diagnostik, andererseits kann eine Vielzahl von Störquellen (Untersuchungsbedingungen, Erfahrung der Untersuchenden, Qualitätssicherung der Befunde etc.) retrospektiv nicht mehr im Detail nachvollzogen werden.

Es wäre abgesehen davon zu vermuten gewesen, dass ein Zusammenhang zwischen den Größen der histologisch bestätigten hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen und der Richtigkeit der präoperativen Lokalisationsdiagnostik besteht, da man ja unter logischen Gesichtspunkten größere Epithelkörperchen in der Bildgebung besser sehen können sollte. Dies war jedoch nicht zwangsläufig der Fall. Ggf. spielt für die Erkennbarkeit die Textur bzw. die Intensität des Signals eine entscheidendere Rolle als die Größe. Entsprechende Beobachtungen hierzu sind in der Literatur nicht zu finden.

Mehr Lokalisationsdiagnostik erhöhte den Anteil an richtig detektierten Nebenschilddrüsen-Adenomen nicht

Der Anteil der in den Untersuchungen präoperativ richtig lokalisierten NSD-Adenome lag bei der Kombination von NSD-Sono und NSD-Szinti bei 73,3 %. Beide Lokalisationstechniken gleichzeitig waren in nur 51,9 % der Fälle kongruent mit dem intraoperativen Befund. Interessanterweise erhöhte sich die Rate an richtig detektierten NSD-Adenomen nicht, wenn zusätzlich zur NSD-Sono und NSD-Szinti noch eine ¹¹C-Methionin-PET/CT durchgeführt wurde (72,4 %). Hier war die Rate von mind. zwei korrekten Untersuchungsverfahren bei 31,0 % und von drei korrekten Untersuchungsverfahren bei 6,9 %. Die schlechte Übereinstimmung der Ergebnisse bei der Kombination von NSD-Sono und NSD-Szinti steht im Gegensatz zu bisherigen

Ergebnissen aus der Literatur: De Feo et al. berichten hierfür von einer Sensitivität von 96 %, Lumachi et al. von einer Sensitivität von 94,5 %, Siperstein et al. von einer Sensitivität von 79 % und Purcell et al. von einer Sensitivität von 78 %.^{128, 90, 129, 130}

Somit kann man unabhängig vom Erkenntnisgewinn zusätzlicher Diagnostik schlussfolgern, dass verschiedene Verfahren eine große Variabilität von Sensitivitäten aufweisen. Für den Chirurgen/die Chirurgin zieht dies die Konsequenz nach sich, dass er sich letztlich nicht auf die präoperative Diagnostik verlassen kann und darf. Als Fazit aus diesen Analysen empfiehlt es sich, die einfachste Lokalisationsdiagnostik mit akzeptabler Treffsicherheit im ersten Schritt zu wählen. Dies ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie die NSD-Sono.

Bringt die NSD-Sono kein Ergebnis, so scheint nach den hier vorliegenden Daten eine zusätzliche NSD-Szinti in weniger als der Hälfte der Fälle (46,7 %) in der Lage zu sein, ein NSD-Adenom zu detektieren. Diese Untersuchung war dann immerhin in 79,6 % der Fälle richtig. Das bedeutet jedoch andersherum betrachtet, dass nach fehlgeschlagener NSD-Sono statistisch gesehen knapp 55 % der NSD-Szinti-Untersuchungen zu überhaupt keinem Ergebnis führen und von den Untersuchungen mit Befund mehr als 20 % nicht das richtige Ergebnis liefern. Dies stellt die Rolle der NSD-Szinti deutlich in Frage. Eine interessante Feststellung ergibt sich, wenn man vergleicht, wie effektiv die Durchführung einer ¹¹C-Methionin-PET/CT in derselben Konstellation ist. Waren NSD-Sono bzw. NSD-Szinti nicht erfolgreich, ein NSD-Adenom zu detektieren, so konnte eine ¹¹C-Methionin-PET/CT in 81,3 % (nach erfolgloser NSD-Sono) bzw. 76,2 % (nach erfolgloser NSD-Szinti) dieser Fälle ein NSD-Adenom lokalisieren, das immerhin in 76,9 % (nach erfolgloser NSD-Sono) bzw. 75,0 % (nach erfolgloser NSD-Szinti) der Fälle richtig war. Zusammenfassend erscheint die Überlegung durchaus gerechtfertigt, dass nach primär negativer NSD-Sono zur Lokalisationsdiagnostik im nächsten Schritt nicht wie allgemein üblich die NSD-Szinti, sondern stattdessen eine ¹¹C-Methionin-PET/CT durchgeführt werden sollte. Diese Schlussfolgerung ist allerdings aufgrund der niedrigen Fallzahlen in dieser Studie und der höheren Strahlendosis, die mit der ¹¹C-Methionin-PET/CT einhergeht, durchaus kritisch zu sehen. Bei einer Untersuchung der Schilddrüse beträgt diese mit ca. 6,1 mSv gegenüber der Schilddrüsen-Szinti mit 0,9 mSv mehr als das 6,7-fache^{131, 132, 133}.

Pathologisches intraoperatives Neuromonitoring wurde überdurchschnittlich häufig beim männlichen Geschlecht beobachtet

Die typischen Komplikationen nach NSD-OPs sind Recurrensparesen, Nachblutungen oder das Auftreten eines Hypoparathyroidismus. Purcell et al. berichten in ihrer bereits 1999 veröffentlichten Studie mit 53 aufgrund der Diagnose pHPT Operierten, dass es im Rahmen der NSD-OPs zu keinen Komplikationen wie Läsionen des Nervus laryngeus recurrens, einer Hypercalcämie oder einem Hypoparathyroidismus gekommen sei¹³⁰. Ein komplettes Fehlen von Komplikationen erscheint bei ordnungsgemäßer Dokumentation jedoch höchst unwahrscheinlich. Aufgrund der retrospektiven Analyse der vorliegenden Studie sind einige Datensätze insbesondere aus den früheren Jahren unvollständig, sodass die absolute Aussage zu den Komplikationen unter Vorbehalt zu werten ist. In der vorliegenden Studie waren demnach über alle erfassten Patienten/Patientinnen eine (transiente) Recurrenspareserate in 4,4 %, Hypocalcämien in 4,9 % und Nachblutungen in 1,7 % der Fälle zu ermitteln. Die wahrscheinlichste Erklärung für die Diskrepanz zwischen den hier ermittelten Komplikationsraten und den in der Literatur beschriebenen dürfte am ehesten in der Genauigkeit bei der Dokumentation am UKW begründet sein. Bei anderen hier zitierten Studien waren Art und Dauer der Nachuntersuchungen aller Wahrscheinlichkeit nach weniger akribisch und kürzer erfolgt. Bei Udelsman et al. war mit 0,6 Tagen die stationäre Beobachtungsdauer beispielweise im Vergleich zum hier untersuchten Kollektiv mit 5,8 Tagen deutlich kürzer¹²⁶. Nach der Entlassung auftretende Komplikationen wurden möglicherweise in die Studie nicht mehr inkludiert.

In Bezug auf ein pathologisches IONM waren insgesamt 3,7 % der Patienten/Patientinnen auffällig. Interessanterweise zeigten Männer signifikant häufiger ein pathologisches IONM und die Liegezeiten gestalteten sich bei Ihnen signifikant länger. Hierfür konnte keine entsprechende Vergleichsliteratur gefunden werden. Auch das Auftreten von Rezidiven war in dieser Studie signifikant mit dem männlichen Geschlecht vergesellschaftet. Schneider et al. führten dieselbe Untersuchung durch, konnten diese Beobachtung jedoch nicht machen¹³⁴. Auch bei anderen Autoren wurde von diesem Zusammenhang bisher nicht berichtet. Eine offensichtliche Erklärung für dieses Phänomen gibt es nicht. Da insgesamt mehr Frauen als Männer in der aktuellen Kohorte untersucht wurden, ist denkbar, dass dieser Unterschied in einer größeren Kohorte mit insgesamt mehr Patienten männlichen Geschlechts verblassen würde. Dies ist anzunehmen, da in der bisherigen Literatur auch in Bezug auf Schilddrüsenoperationen ein solches Phänomen nicht beobachtet werden konnte.

Höheres Lebensalter korreliert signifikant mit postoperativen Hypocalcämien sowie längeren Operations- und Liegedauern

Das Lebensalter war in der hier untersuchten Kohorte positiv mit verschiedenen perioperativen Problemen assoziiert. Ein hohes Alter korrelierte signifikant ($p = 0,032$) mit dem Auftreten von postoperativen Hypocalcämien und nicht signifikant mit einem pathologischen IONM ($p = 0,057$). Von den 17 Patienten/Patientinnen mit einem pathologischen IONM bei 461 dokumentierten Untersuchungen (3,5 %) war bei 15 anschließend eine HNO-ärztliche Untersuchung der Stimmlippenbeweglichkeit erfolgt. Diese erbrachte bei vier, also 26,7 % der Operierten, einen pathologischen Befund. Der Zusammenhang zwischen einem postoperativen Hypoparathyreoidismus und dem Lebensalter wurde bereits von Calo et al. beobachtet. Ein höheres Alter zum OP-Zeitpunkt war auch mit längeren OP- und Liegedauern assoziiert. Letzterer Zusammenhang wurde ebenfalls in der Studie von Calo et al. beschrieben¹³⁵.

Patienten/Patientinnen mit Rezidiven waren dem restlichen Kollektiv gegenüber signifikant ($p < 0,001$) jünger. Bei Fyrsten et al. waren MEN1-Patienten/-Patientinnen, eine Gruppe mit familiärem pHPT, die zu Mehrdrüsenerkrankungen inkl. Rezidiven neigen, im Durchschnitt bei ihrem ersten Eingriff 41 Jahre und bei den häufig notwendigen Zweit-OPs 51 Jahre alt und somit immer noch jünger als die in der vorliegenden Studie ermittelten durchschnittlich 58-jährigen Operierten, sodass ein Zusammenhang von niedrigerem Alter und der Inzidenz von Rezidiven naheliegt¹³⁶. Diesen Zusammenhang konnten andere Autoren wie z.B. Schneider et al. jedoch nicht herstellen¹³⁴.

Therapeutische Antikoagulation korreliert positiv mit der Häufigkeit von Nachblutungen

Die Kohorte unter therapeutischer AK in der Hausmedikation war mit signifikant längeren OP-Dauern, Nachblutungsraten und damit auch vermehrten Komplikationen ab Grad 3b assoziiert. Zudem war die Liegedauer im Krankenhaus verlängert. Über vermehrte Nachblutungsneigung, auch mit anschließender chirurgischer Sanierungsbedürftigkeit, sowie prolongierte Krankenhausaufenthalte bei Patienten/Patientinnen unter AK gibt es auch bei anderen Eingriffsarten Nachweise in der Literatur^{137, 138, 139}. In Studien von Varkarakis et al. und Knapp et al. fand sich bei anderen operativen Prozeduren jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den OP-Dauern und der Einnahme einer

oralen AK^{140, 141}. Dieselbe Häufung von Komplikationen ab Grad 3b ist unter der Einnahme von TAH nicht zu beobachten. Das bestätigt für die NSD-Chirurgie, dass es wie bei anderen Eingriffen auch unter Einnahme von TAH nicht zu einer erhöhten Rate an Nachblutungen kommt¹⁴². Andere Komplikationen wie eine erhöhte Recurrenspareserate oder eine erhöhte Rate von postoperativem Hypoparathyreoidismus waren weder mit der therapeutischen AK noch mit der Einnahme von TAH assoziiert.

Ein erhöhter Body-Mass-Index ist mit verlängerten Operations- und Liegezeiten, aber nicht mit mehr Komplikationen assoziiert

In den Analysen bzgl. eines möglichen Zusammenhangs vom BMI mit der Diagnostik und den Komplikationen bestätigte sich erwartungsgemäß, dass die NSD-Sono bei höherem BMI eine verringerte Detektionsrate aufwies. Die übrigen Lokalisationsdiagnostika erschienen davon unbeeinträchtigt. Es zeigten sich keine erhöhten Nachblutungs- oder Recurrenspareseraten bei Patienten/Patientinnen mit Adipositas. Einzig die OP-Dauern und auch die Liegedauern waren bei Patienten/Patientinnen mit erhöhtem BMI verlängert. Dies lässt sich durch eine aufwändigere chirurgische Präparation recht einfach erklären. Diese Assoziationen wurden bereits für andere operative Eingriffe beschrieben, z.B. die verlängerten OP-Dauern von Hyung et al. bei der distalen subtotalen Gastrektomie¹⁴³. Bei anderen Eingriffen wie den von Prohaska et al. untersuchten Knie-Arthroplastiken fand sich eine Korrelation zwischen hohem BMI und einer Verlängerung des stationären Krankenhausaufenthaltes¹⁴⁴.

Begleitende Sanierungen von Schilddrüsenpathologien führen zu einer erhöhten postoperativen Hypocalcämierate

Rezidiv-OPs am Hals sind generell mit einer hohen Rate der eingriffstypischen Komplikationen vergesellschaftet^{145, 122}. Aus diesem Grund wird bei einer operationspflichtigen Begleitpathologie der Schilddrüse bei einer PTX immer in derselben Sitzung auch eine Sanierung der Schilddrüse vorgenommen. In diesem Zusammenhang wurde herausgearbeitet, dass dies nicht zu einer erhöhten Rate von Recurrensparesen oder Nachblutungen führt. Einzig die Wahrscheinlichkeit postoperativer Hypocalcämien erschien bei gleichzeitiger Sanierung der Schilddrüse erhöht. Dies passt zu Daten aus einer Metaanalyse, bei der die Exploration aller

Nebenschilddrüsen mit entsprechend aufwändiger Präparation zu einer erhöhten Rate von Hypocalcämien im Vergleich zur fokussierten Entfernung einer Nebenschilddrüse führte¹⁴⁶. Dies könnte damit begründet werden, dass im Rahmen der SD-Zusatz-OPs irrtümlicherweise Epithelkörperchen mitentfernt werden können und/oder die Durchblutung der verbleibenden Nebenschilddrüsen im Rahmen der Präparation beeinträchtigt werden kann. Die verlängerten OP-Dauern bei gleichzeitigen Sanierungen der Schilddrüsen sind selbsterklärend.

Präoperativ richtige Lokalisationsdiagnostik führt zu verkürzten Operationszeiten

Wie oben bereits ausgeführt, führten präoperativ richtig detektierte Lokalisationen unabhängig von der Art der Lokalisationsdiagnostik zu verkürzten OP-Dauern. Die anderen erhobenen Assoziationen mit der Fragestellung, ob eine korrekte oder inkorrekte Lokalisationsdiagnostik zu Veränderungen der Komplikationsraten führte, erbrachten keine sinnvollen Zusammenhänge. Erwartungsgemäß zeigte sich lediglich, dass Rezidive signifikant häufiger an atypischen Positionen aufzufinden waren.

Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse mit den typischen Nachteilen. Im Rahmen der Analysen zeigte sich, dass einige wenige Aspekte - wie bereits im oberen Teil der Diskussion ausgeführt - nicht vollständig dokumentiert waren. Damit ist von einer Verzerrung der Daten in diesen Aspekten auszugehen.

Eine weitere Limitierung für die Studie stellt die verhältnismäßig geringe Probandenzahl in verschiedenen Subgruppen dar wie z.B. bei Untersuchungsmethoden, die nur selten angewandt wurden wie MRT, ¹¹C-Methionin-PET/CT und vor allem die Etagen-BE. Da insgesamt nur zwei CTs durchgeführt worden waren, wurden diese von den Analysen ausgeschlossen. Auch für die Patienten/Patientinnen mit BMI ab 40 kg/m² fanden sich beispielweise nur sieben Patienten/Patientinnen, von denen keiner eine ¹¹C-Methionin-PET/CT oder eine Etagen-BE bekommen hatte, sodass für dieses Kollektiv keine Aussagen zu den Sensitivitäten dieser Lokalisationsdiagnostik gemacht werden konnte. Wenig repräsentativ waren auch die NSD-Sono und die NSD-Szinti in dieser Gruppe an Operierten.

5 Zusammenfassung

Die Exstirpation erkrankter Nebenschilddrüsen (NSD) ist die einzige kurative Therapie des primären Hyperparathyreoidismus (pHPT). Die präoperative Detektion der dem pHPT zugrunde liegenden NSD-Adenome durch eine adäquate Lokalisationsdiagnostik stellt eine wichtige Säule bei der Operationsplanung dar. Angesichts der umfangreichen diagnostischen Möglichkeiten ist noch nicht abschließend beantwortet, wie viel und welche Diagnostik mit hoher Wahrscheinlichkeit zur erfolgreichen Lokalisation von NSD-Adenomen führt und ob/wie diese den perioperativen Verlauf beeinflusst. Die Beantwortung dieser Fragen war das Hauptziel der vorliegenden Arbeit.

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse anhand des Kollektivs des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) der Jahre 2005 bis 2017. Nach Datenextraktion aller Patienten/Patientinnen mit Hyperparathyreoidismus aus dem Dokumentationssystem des UKW erfolgten die deskriptiven und statistischen Auswertungen mittels Excel und SPSS.

Insgesamt wurden im untersuchten Zeitraum 467 Patienten/Patientinnen aufgrund eines pHPT operiert. NSD-Sono und NSD-Szinti waren die am häufigsten durchgeführten Lokalisationsdiagnostika mit Sensitivitäten von 61,5 % bzw. 66,3 % für die Seite. Bei der Etagen-Blutentnahme lag die Sensitivität bei 100 %; bei der MRT bei 47,4 % und bei der ¹¹C-Kohlenstoff-Methionin-Positronenemissionstomographie/Computertomographie (¹¹C-Methionin-PET/CT) bei 58,8 %. Durch zusätzliche Diagnostik konnte nicht grundsätzlich eine Erhöhung der Treffsicherheit erreicht werden.

Die Analyse der perioperativen Parameter zeigte, dass das Alter der Operierten positiv mit der Operationsdauer, der Krankenhausaufenthaltsdauer und dem Auftreten postoperativer Hypocalcämien korrelierte. Die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers führte zu einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer. Die therapeutische Antikoagulation war ein Risikofaktor in Bezug auf längere OP-Dauern und das Auftreten von Nachblutungen. Eine zusätzlich zur Parathyreoidektomie durchgeführte Sanierung der Schilddrüse war mit einer erhöhten Rate an postoperativen Hypocalcämien vergesellschaftet.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten, dass nach initial vermeintlich erfolgreicher Detektion eines NSD-Adenoms mit NSD-Sono oder NSD-Szinti eine weiterführende Lokalisationsdiagnostik nicht sinnvoll ist. Nach initial erfolgloser NSD-Sono oder NSD-Szinti dagegen ist die Durchführung einer ¹¹C-Methionin-PET/CT zu erwägen.

6 Literaturverzeichnis

1. Wade JS. The diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl.* 1979;61(5):362-365.
2. Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):773-780. doi:10.1016/j.beem.2018.12.003
3. Ito F, Sippel R, Lederman J, Chen H. The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing. *Ann Surg.* 2007;245(6):959-963. doi:10.1097/01.sla.0000255578.11198.ff
4. Mizamtsidi M, Nastos C, Mastorakos G, et al. Diagnosis, management, histology and genetics of sporadic primary hyperparathyroidism: old knowledge with new tricks. *Endocr Connect.* 2018;7(2):R56-R68. doi:10.1530/EC-17-0283
5. Treglia G, Trimboli P, Huellner M, Giovanella L. Imaging in primary hyperparathyroidism: focus on the evidence-based diagnostic performance of different methods. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(2):133-143. doi:10.23736/S0391-1977.17.02685-2
6. Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(11):1164-1169.
7. Ljunghall S, Hellman P, Rastad J, Akerstrom G. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, diagnosis and clinical picture. *World J Surg.* 1991;15(6):681-687.
8. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med.* 1980;302(4):189-193. doi:10.1056/NEJM198001243020402
9. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet (London, England).* 2018;391(10116):168-178. doi:10.1016/S0140-6736(17)31430-7
10. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. *N Engl J Med.* 2011;365(7):676-678. doi:10.1056/NEJMc1104982
11. Christiansen C, Baastrup PC, Transbol I. Development of "primary" hyperparathyroidism during lithium therapy: longitudinal study.

- Neuropsychobiology*. 1980;6(5):280-283. doi:10.1159/000117770
12. Robinson MF, Hayles AB, Heath H 3rd. Failure of cimetidine to affect calcium homeostasis in familial primary hyperparathyroidism (multiple endocrine neoplasia, type 1). *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51(4):912-914. doi:10.1210/jcem-51-4-912
 13. Larsen LV, Mirebeau-Prunier D, Imai T, et al. Primary hyperparathyroidism as first manifestation in multiple endocrine neoplasia type 2A: an international multicenter study. *Endocr Connect*. 2020;9(6):489-497. doi:10.1530/EC-20-0163
 14. Pepe J, Cipriani C, Pilotto R, et al. Sporadic and hereditary primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(7 Suppl):40-44.
 15. Pool EH, Falk HC. CONCERNING THE SURGICAL ANATOMY OF THE THYROID WITH SPECIAL REFERENCE TO THE PARATHYROID GLANDS. *Ann Surg*. 1916;63(1):71-77.
 16. Noussios G, Anagnostis P, Natsis K. Ectopic parathyroid glands and their anatomical, clinical and surgical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(10):604-610. doi:10.1055/s-0032-1327628
 17. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984;95(1):14-21.
 18. Lorenc Z, Aleksandrowicz R. Variations of topography of the parathyroid glands. Clinical aspects. *Folia Morphol (Warsz)*. 1991;50(1-2):71-76.
 19. Nobori M, Saiki S, Tanaka N, Harihara Y, Shindo S, Fujimoto Y. Blood supply of the parathyroid gland from the superior thyroid artery. *Surgery*. 1994;115(4):417-423.
 20. Halsted WS, Evans HM. I. The Parathyroid Glandules. Their Blood Supply and their Preservation in Operation upon the Thyroid Gland. *Ann Surg*. 1907;46(4):489-506.
 21. Loevner LA. Imaging of the parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR*. 1996;17(6):563-575.
 22. Brown EM, Brennan MF, Hurwitz S, et al. Dispersed cells prepared from human parathyroid glands: distinct calcium sensitivity of adenomas vs. primary hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;46(2):267-275. doi:10.1210/jcem-46-2-267

23. Corbetta S, Mantovani G, Lania A, et al. Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(3):339-348.
24. Libansky P, Adamek S, Broulik P, et al. Parathyroid Carcinoma in Patients that Have Undergone Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *In Vivo*. 2017;31(5):925-930.
25. Michels KB, Xue F, Brandt L, Ekblom A. Hyperparathyroidism and subsequent incidence of breast cancer. *Int J cancer*. 2004;110(3):449-451. doi:10.1002/ijc.20155
26. Minisola F, Cipriani C, Colangelo L, et al. Mineral metabolism abnormalities in patients with prostate cancer: a systematic case controlled study. *Endocrine*. 2018;59(2):338-343. doi:10.1007/s12020-017-1351-0
27. Gawrychowski J, Bula G. Imaging diagnostics for primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol*. 2013;64(5):404-408. doi:10.5603/EP.2013.0024
28. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):33-39. doi:10.1016/j.jocd.2012.12.001
29. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4641-4648. doi:10.1210/jc.2002-021404
30. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(17-18):397-402. doi:10.1007/s10354-013-0235-z
31. MCSWINEY RR, PRUNTY FT. The diagnosis of minimal hyperparathyroidism-determination of theoretical renal phosphorus threshold. *Proc R Soc Med*. 1961;54:639-640.
32. Monchik JM, Gorgun E. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis. *Surgery*. 2004;136(6):1242-1246. doi:10.1016/j.surg.2004.06.052
33. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5348-5352. doi:10.1210/jc.2003-031014

34. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
35. Hess B, Jaeger P. The tale of parathyroid function in idiopathic hypercalciuria. *Scanning Microsc.* 1993;7(1):403-408.
36. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1973;52(1):134-142. doi:10.1172/JCI107156
37. Institute of Medicine (US) Committee to Review Die; Ross AC; Taylor CL; Yaktine AL; Del Valle HB; editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* (Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds.). Washington (DC); 2011. doi:10.17226/13050
38. Nielsen JL, Christensen MS, Pedersen EB, Darling S, Amdisen A. Parathyroid hormone in serum during lithium therapy. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977;37(4):369-372.
39. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1999;14(4):652-657. doi:10.1359/jbmr.1999.14.4.652
40. Kolyvanos Naumann U, Kaser L, Vetter W. [Primary hyperparathyroidism. Main symptoms: fatigue, weakness, lack of appetite, constipation, mental disorders, bone pain]. *Praxis (Bern 1994).* 2004;93(40):1621-1625; quiz 1626. doi:10.1024/0369-8394.93.40.1621
41. Burkey SH, Snyder WH 3rd, Nwariaku F, Watumull L, Mathews D. Directed parathyroidectomy: feasibility and performance in 100 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2003;138(6):604-609. doi:10.1001/archsurg.138.6.604
42. Bandeira F, Griz L, Caldas G, Bandeira C, Freese E. From mild to severe primary hyperparathyroidism: The Brazilian experience. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):657-663.
43. Howard GA, Bottemiller BL, Turner RT, Rader JI, Baylink DJ. Parathyroid hormone stimulates bone formation and resorption in organ culture: evidence for a coupling mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(5):3204-3208.
44. Knop J, Montz R, Schneider C, et al. Bone calcium exchange in primary

- hyperparathyroidism as measured by ⁴⁷calcium kinetics. *Metabolism*. 1980;29(9):819-825.
45. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(6):1093-1100. doi:10.1530/EJE-12-0032
 46. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, et al. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocr Pract*. 2014;20(11):1137-1142. doi:10.4158/EP14074.OR
 47. Rolighed L, Amstrup AK, Jakobsen NFB, et al. Muscle function is impaired in patients with “asymptomatic” primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2014;38(3):549-557. doi:10.1007/s00268-013-2273-5
 48. Pappu R, Jabbour SA, Reginato AM, Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):3081-3087. doi:10.1007/s10067-016-3450-3
 49. Diniz ET, Bandeira F, Lins OG, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with subclinical peripheral neural alterations. *Endocr Pract*. 2013;19(2):219-225. doi:10.4158/EP12207.OR
 50. Joborn C, Hetta J, Palmer M, Akerstrom G, Ljunghall S. Psychiatric symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism. *Ups J Med Sci*. 1986;91(1):77-87.
 51. Babinska D, Barczynski M, Stefaniak T, et al. Evaluation of selected cognitive functions before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2012;397(5):825-831. doi:10.1007/s00423-011-0885-5
 52. OSTROW JD, BLANSHARD G, GRAY SJ. Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1960;29:769-779.
 53. Agarwal A, George RK, Gupta SK, Mishra SK. Pancreatitis in patients with primary hyperparathyroidism. *Indian J Gastroenterol*. 2003;22(6):224-225.
 54. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Combemale F, Rocha J, Proye C. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg*. 1998;68(2):117-119.
 55. Koppelberg T, Bartsch D, Printz H, Hasse C, Rothmund M. [Pancreatitis in

- primary hyperparathyroidism (pHPT) is a complication of advanced pHPT].
Dtsch Med Wochenschr. 1994;119(20):719-724. doi:10.1055/s-2008-1058752
56. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(8):656-661. doi:10.1097/MCG.0b013e31825c446c
 57. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology.* 1995;109(1):239-246.
 58. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(4):F1215-8. doi:10.1152/ajprenal.00406.2006
 59. Diamond TW, Botha JR, Wing J, Meyers AM, Kalk WJ. Parathyroid hypertension. A reversible disorder. *Arch Intern Med.* 1986;146(9):1709-1712.
 60. Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine.* 2014;47(2):581-589. doi:10.1007/s12020-013-0091-z
 61. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):33-39. doi:10.1530/eje.1.02173
 62. Linane H, Egan AM, Griffin TP, Quill D, Phelan SM, O'Brien T. Hypercalcaemic hyperparathyroid crisis. *QJM.* 2015;108(9):739-740. doi:10.1093/qjmed/hcu245
 63. Lew JI, Solorzano CC, Irvin GL 3rd. Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch Surg.* 2006;141(7):696-699; discussion 700. doi:10.1001/archsurg.141.7.696
 64. Singh DN, Gupta SK, Kumari N, et al. Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: Twenty-year experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(1):100-105. doi:10.4103/2230-8210.131763
 65. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2012;344:e1013.
 66. Khalil PN, Hallfeldt K. [Diagnosis and therapy of primary hyperparathyroidism]. *MMW Fortschr Med.* 2008;150(45):39-41.

67. Pak CY, Sakhaee K, Crowther C, Brinkley L. Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. *Ann Intern Med.* 1980;93(1):36-39. doi:10.7326/0003-4819-93-1-36
68. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A. Osteoprotegerin, RANKL, and bone turnover in primary hyperparathyroidism: the effect of parathyroidectomy and treatment with alendronate. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab.* 2013;45(10):759-764. doi:10.1055/s-0033-1349842
69. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5644-5649. doi:10.1210/jc.2002-021597
70. Nemeth EF, Steffey ME, Fox J. The parathyroid calcium receptor: a novel therapeutic target for treating hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(3):275-279.
71. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, Logerfo P. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2007;31(11):2075-2080. doi:10.1007/s00268-007-9068-5
72. Philippon M, Guerin C, Taieb D, et al. Bilateral neck exploration in patients with primary hyperparathyroidism and discordant imaging results: a single-centre study. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(5):719-725. doi:10.1530/EJE-13-0796
73. Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, et al. Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2016;40(10):2359-2377. doi:10.1007/s00268-016-3514-1
74. Milas M, Mensah A, Alghoul M, et al. The impact of office neck ultrasonography on reducing unnecessary thyroid surgery in patients undergoing parathyroidectomy. *Thyroid.* 2005;15(9):1055-1059. doi:10.1089/thy.2005.15.1055
75. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer.* 2014;120(23):3602-3616. doi:10.1002/cncr.28891
76. Karakas E, Schneider R, Rothmund M, Bartsch DK, Schlosser K. Initial surgery for benign primary hyperparathyroidism: an analysis of 1,300 patients in a

- teaching hospital. *World J Surg.* 2014;38(8):2011-2018. doi:10.1007/s00268-014-2520-4
77. Nuno Vazquez-Garza JM, Suso Alea J, Fernandez Marcos C, Fernandez Rodriguez E, Carreira Delgado M, Seoane Antelo J. [Influence of quick intraoperative measurements of intact parathyroid hormone in the surgical management of primary hyperparathyroidism]. *Cir Esp.* 2006;80(5):289-294.
 78. Curley IR, Wheeler MH, Aston JP, Brown RC, Weeks I, Woodhead JS. Studies in patients with hyperparathyroidism using a new two-site immunochemiluminometric assay for circulating intact (1-84) parathyroid hormone. *Surgery.* 1987;102(6):926-931.
 79. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg.* 1991;162(4):299-302.
 80. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2009;394(5):843-849. doi:10.1007/s00423-009-0510-z
 81. Lorenz K, Schneider R, Elwerr M. [Intraoperative measurement of parathyroid hormone in hyperparathyroidism]. *Chirurg.* 2020;91(6):448-455. doi:10.1007/s00104-020-01123-9
 82. Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, et al. Intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy: the need for stricter criteria to detect multiglandular disease. *Langenbeck's Arch Surg.* 2008;393(5):639-645. doi:10.1007/s00423-008-0384-5
 83. Westra WH, Pritchett DD, Udelsman R. Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of the frozen section. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(5):538-544.
 84. Rolighed L, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. BMD improvements after operation for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg.* 2013;398(1):113-120. doi:10.1007/s00423-012-1026-5
 85. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, et al. Primary hyperparathyroidism: short-term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone.* 1999;25(2):237-244.
 86. Murray SE, Pathak PR, Schaefer SC, Chen H, Sippel RS. Improvement of sleep

- disturbance and insomnia following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2014;38(3):542-548. doi:10.1007/s00268-013-2285-1
87. Kristoffersson A, Bostrom A, Soderberg T. Muscle strength is improved after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1992;79(2):165-168.
 88. Pasiaka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1998;22(6):513-519.
 89. Quiros RM, Alef MJ, Wilhelm SM, Djuricin G, Loviscek K, Prinz RA. Health-related quality of life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy. *Surgery.* 2003;134(4):673-675. doi:10.1016/S0039
 90. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(6):755-760.
 91. Smith RB, Evasovich M, Girod DA, et al. Ultrasound for localization in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(3):366-371. doi:10.1177/0194599813491063
 92. Phillips DJ, Kutler DI, Kuhel WI. Incidental thyroid nodules in patients with primary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2014;36(12):1763-1765.
 93. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Parathyroid Localization and Implications for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):902-912. doi:10.1210/jc.2012-3168
 94. van Ginhoven TM, Morks AN, Schepers T, de Graaf PW, Smit PC. Surgeon-performed ultrasound as preoperative localization study in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur Surg Res.* 2011;47(2):70-74. doi:10.1159/000327969
 95. Ozkaya M, Elboga U, Sahin E, et al. Evaluation of conventional imaging techniques on preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Bosn J basic Med Sci.* 2015;15(1):61-66.
 96. McHenry CR, Lee K, Saadey J, Neumann DR, Esselstyn CBJ. Parathyroid localization with technetium-99m-sestamibi: a prospective evaluation. *J Am Coll*

- Surg.* 1996;183(1):25-30.
97. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m)technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):241-249.
 98. Slater A, Gleeson F V. Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase sestamibi for parathyroid adenoma detection. *Clin Nucl Med*. 2005;30(1):1-3.
 99. Giron J, Ouhayoun E, Dahan M, et al. Imaging of hyperparathyroidism: US, CT, MRI and MIBI scintigraphy. *Eur J Radiol*. 1996;21(3):167-173. doi:10.1016/0720-048X(95)00711-X
 100. Michel L, Dupont M, Rosiere A, Merlan V, Lacrosse M, Donckier JE. The rationale for performing MR imaging before surgery for primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Belg*. 2013;113(2):112-122.
 101. Numerow LM, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Persistent/recurrent hyperparathyroidism: a comparison of sestamibi scintigraphy, MRI, and ultrasonography. *J Magn Reson Imaging*. 1995;5(6):702-708.
 102. McDermott VG, Fernandez RJ, Meakem TJ 3rd, Stolpen AH, Spritzer CE, Gefter WB. Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism: results and factors affecting parathyroid detection. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(3):705-710. doi:10.2214/ajr.166.3.8623655
 103. Tziakouri C, Eracleous E, Skannavis S, Pierides A, Symeonides P, Gourtsoyiannis N. Value of ultrasonography, CT and MR imaging in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Acta Radiol*. 1996;37(5):720-726. doi:10.1177/02841851960373P260
 104. Vogl T, Hefele B, Hahn D, Nieden Z, Muhlig HP. [Results of a comparative study of MR, CT and sonography of patients with primary hyperparathyroidism]. *Rofo*. 1986;145(2):167-172. doi:10.1055/s-2008-1048910
 105. Kang YS, Rosen K, Clark OH, Higgins CB. Localization of abnormal parathyroid glands of the mediastinum with MR imaging. *Radiology*. 1993;189(1):137-141. doi:10.1148/radiology.189.1.8372183
 106. Merchavy S, Luckman J, Guindy M, Segev Y, Khafif A. 4D MRI for the

- Localization of Parathyroid Adenoma: A Novel Method in Evolution. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(3):446-448. doi:10.1177/0194599815618199
107. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J. (1)(8)F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(11):2083-2089. doi:10.1007/s00259-014-2837-0
 108. Traub-Weidinger T, Mayerhoefer ME, Koperek O, et al. 11C-methionine PET/CT imaging of 99mTc-MIBI-SPECT/CT-negative patients with primary hyperparathyroidism and previous neck surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4199-4205. doi:10.1210/jc.2014-1267
 109. Chun IK, Cheon GJ, Paeng JC, Kang KW, Chung J-K, Lee DS. Detection and Characterization of Parathyroid Adenoma/Hyperplasia for Preoperative Localization: Comparison Between (11)C-Methionine PET/CT and (99m)Tc-Sestamibi Scintigraphy. *Nucl Med Mol Imaging (2010).* 2013;47(3):166-172. doi:10.1007/s13139-013-0212-x
 110. Morris LF, Loh C, Ro K, et al. Non-super-selective venous sampling for persistent hyperparathyroidism using a systemic hypocalcemic challenge. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(9):1191-1199. doi:10.1016/j.jvir.2012.06.005
 111. Nilsson BE, Tisell LE, Jansson S, Zackrisson BF, Lindstedt G, Lundberg PA. Parathyroid localization by catheterization of large cervical and mediastinal veins to determine serum concentrations of intact parathyroid hormone. *World J Surg.* 1994;18(4):601-605.
 112. Bergenfelz A, Algotsson L, Roth B, Isaksson A, Tibblin S. Side localization of parathyroid adenomas by simplified intraoperative venous sampling for parathyroid hormone. *World J Surg.* 1996;20(3):358-360.
 113. Alvarado R, Meyer-Rochow G, Sywak M, Delbridge L, Sidhu S. Bilateral internal jugular venous sampling for parathyroid hormone determination in patients with nonlocalizing primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2010;34(6):1299-1303. doi:10.1007/s00268-010-0556-7
 114. Ginsburg M, Christoforidis GA, Zivin SP, et al. Adenoma localization for recurrent or persistent primary hyperparathyroidism using dynamic four-dimensional CT and venous sampling. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26(1):79-86. doi:10.1016/j.jvir.2014.09.019

115. van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J Surg.* 1991;15(6):688-692.
116. Monteiro E, Sklar MC, Eskander A, et al. Assessment of the Clavien-Dindo classification system for complications in head and neck surgery. *Laryngoscope.* 2014;124(12):2726-2731. doi:10.1002/lary.24817
117. Lenschow C, Gassmann P, Wenning C, Senninger N, Colombo-Benkmann M. Preoperative 11C-Methionine PET/CT Enables Focussed Parathyroidectomy in MIBI-SPECT Negative Parathyroid Adenoma. *World J Surg.* 2015;39(7):1750-1757. doi:10.1007/s00268-015-2992-x
118. Hoeft K, Buhr H-J, Lorenz D, Witzigmann H, Schneider U, Kohl H. *Das Zertifizierungssystem Der DGAV (ZertO 5.1).* Germany; 2016:61, 62. http://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/zertifizierung/Zertifizierungsordnung_DGAV_5_1.pdf.
119. Gannagé-Yared M-H, Abboud B, Amm-Azar M, et al. Predictors of intra-operative parathyroid hormone decline in subjects operated for primary hyperparathyroidism by minimally invasive parathyroidectomy. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(2):160-164. doi:10.1007/BF03345707
120. Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, Nies C, Rothmund M. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2005;92(2):190-197. doi:10.1002/bjs.4814
121. Smit PC, Borel Rinkes IH, van Dalen A, van Vroonhoven TJ. Direct, minimally invasive adenectomy for primary hyperparathyroidism: An alternative to conventional neck exploration? *Ann Surg.* 2000;231(4):559-565.
122. Hardman JC, Smith JA, Nankivell P, Sharma N, Watkinson JC. Re-operative thyroid surgery: a 20-year prospective cohort study at a tertiary referral centre. *Eur Arch oto-rhino-laryngology Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngological Soc Affil with Ger Soc Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg.* 2015;272(6):1503-1508. doi:10.1007/s00405-014-3068-5
123. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, Schneider EB, Dackiw APB, Zeiger MA. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg.* 2012;36(1):55-60. doi:10.1007/s00268-011-1344-8

124. Miller BS, Dimick J, Wainess R, Burney RE. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2008;32(5):795-799. doi:10.1007/s00268-007-9427-2
125. Ryan S, Courtney D, Moriariu J, Timon C. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(12):4225-4232. doi:10.1007/s00405-017-4776-4
126. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011;253(3):585-591. doi:10.1097/SLA.0b013e318208fed9
127. Norenstedt S, Ekblom A, Brandt L, Zedenius J, Nilsson I-L. Postoperative mortality in parathyroid surgery in Sweden during five decades: improved outcome despite older patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):295-299. doi:10.1530/EJE-08-0523
128. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, et al. Parathyroid glands: combination of (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology.* 2000;214(2):393-402. doi:10.1148/radiology.214.2.r00fe04393
129. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2004;136(4):872-880. doi:10.1016/j.surg.2004.06.024
130. Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey RB, et al. Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium Tc 99m sestamibi. *Arch Surg.* 1999;134(8):824-830.
131. S. Mattsson, L. Johansson, S. Leide Svegborn, J. Liniecki DN, K.A°. Riklund, M. Stabin, D. Taylor, W. Bolch, S. Carlsson KE, A. Giussani, L. Söderberg, S. Valind. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP.* 2015;44(2S):74, 211. https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_44_2S.
132. Jang HW, Choi JY, Lee JI, et al. Localization of medullary thyroid carcinoma after surgery using (11)C-methionine PET/CT: comparison with (18)F-FDG

- PET/CT. *Endocr J.* 2010;57(12):1045-1054. doi:10.1507/endocrj.k10e-258
133. Dietlein M, Eschner W, Lassmann M, Verburg F, Luster M. DGN-Handlungsempfehlung(S1-Leitlinie) Schilddrüsenszintigraphie (Version 4). In: Göttingen; 2014:4. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-011I_S1_Schilddrüsenszintigraphie_2014-10.pdf.
 134. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg.* 2014;259(3):563-568. doi:10.1097/SLA.0000000000000207
 135. Calo PG, Medas F, Loi G, et al. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in the elderly: experience of a single endocrine surgery center. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(Suppl 1):15-21. doi:10.1007/s40520-016-0666-7
 136. Fyrsten E, Norlen O, Hessman O, Stalberg P, Hellman P. Long-Term Surveillance of Treated Hyperparathyroidism for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Recurrence or Hypoparathyroidism? *World J Surg.* 2016;40(3):615-621. doi:10.1007/s00268-015-3297-9
 137. Aoyama T, Atsumi Y, Hara K, et al. Postoperative Bleeding After Esophagectomy for Esophageal Cancer in Patients Receiving Antiplatelet and Anticoagulation Treatment. *Anticancer Res.* 2020;40(4):2359-2364. doi:10.21873/anticancerres.14204
 138. Cousin B, Guglielminotti J, Lung B, Montravers P. Retrospective study of anaesthetic management of pregnancy patients with mechanical heart valve prosthesis and anticoagulants. *Anaesthesia, Crit care pain Med.* 2018;37(3):225-231. doi:10.1016/j.accpm.2017.08.005
 139. El Tayeb MM, Jacob JM, Bhojani N, Bammerlin E, Lingeman JE. Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Patients Requiring Anticoagulation. *J Endourol.* 2016;30(7):805-809. doi:10.1089/end.2016.0070
 140. Varkarakis IM, Rais-Bahrami S, Allaf ME, et al. Laparoscopic renal-adrenal surgery in patients on oral anticoagulant therapy. *J Urol.* 2005;174(3):1020-1023; discussion 1023. doi:10.1097/01.ju.0000169461.35421.f6
 141. Knapp GL, Chalasani V, Woo HH. Perioperative adverse events in patients on continued anticoagulation undergoing photoselective vaporisation of the prostate

- with the 180-W Greenlight lithium triborate laser. *BJU Int.* 2017;119 Suppl:33-38.
doi:10.1111/bju.13822
142. Fujikawa T, Tanaka A, Abe T, et al. Does antiplatelet therapy affect outcomes of patients receiving abdominal laparoscopic surgery? Lessons from more than 1,000 laparoscopic operations in a single tertiary referral hospital. *J Am Coll Surg.* 2013;217(6):1044-1053. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.005
143. Hyung WJ, Song C, Cheong JH, Choi SH, Noh SH. Factors influencing operation time of laparoscopy-assisted distal subtotal gastrectomy: analysis of consecutive 100 initial cases. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):314-319.
doi:10.1016/j.ejso.2006.11.010
144. Prohaska MG, Keeney BJ, Beg HA, et al. Preoperative body mass index and physical function are associated with length of stay and facility discharge after total knee arthroplasty. *Knee.* 2017;24(3):634-640.
doi:10.1016/j.knee.2017.02.005
145. He YY, Zhang B, Zhang YB, Xu ZG, Tang PZ. [Clinical features of postoperative cervical lymph nodes recurrence in papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017;52(6):416-420.
doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.06.004
146. Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond HP. Focused Versus Bilateral Parathyroid Exploration for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):1924-1934.
doi:10.1245/s10434-016-5694-1

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 16: In dieser Arbeit mind. zweifach verwendete Abkürzungen

Antikoagulation	AK
Calciumsensitiver Rezeptor	CaSR
Etagenblutentnahme	Etagen-BE
Hyperparathyreoidismus	HPT
Intraoperatives Neuromonitoring	IONM
Multiple endokrine Neoplasie	MEN
Nebenschilddrüse	NSD
Nicht signifikant	n.s.
Parathormon	PTH
Parathyreoidektomie	PTX
Primärer Hyperparathyreoidismus	pHPT
Schilddrüsen-Zusatz-Operation	SD-Zusatz-OP
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	sHPT
Tertiärer Hyperparathyreoidismus	tHPT
Thrombozytenaggregationshemmer	TAH
Universitätsklinikum Würzburg	UKW
Zentrum für Operative Medizin	ZOM
¹¹ Kohlenstoff-Methionin- Positronenemissionstomographie/Computertomographie	¹¹ C-Methionin- PET/CT

II Abbildungsverzeichnis

Tabelle 17: In dieser Arbeit verwendete Abbildungen

Abbildung 1	Modell zur Erklärung des biphasischen Verlaufs des pHPT. Aus: Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5348-5352. doi:10.1210/jc.2003-031014. Drucklizenz: 4992650417648
Abbildung 2	Es ist dargestellt, wie viele Patienten/Patientinnen aufgrund der Diagnose HPT im ZOM des UKW pro Jahr operiert wurden. Die verschiedenen Unterarten des HPT (pHPT, sHPT und tHPT) sind in Säulen verschiedener Farben dargestellt.
Abbildung 3	Schemazeichnung der Schilddrüse von ventral mit Darstellung der vier Nebenschilddrüsen (gelb). Es ist dargestellt, wie häufig die Untersuchungsmodalitäten vermeintliche NSD-Adenome an den verschiedenen Lokalisationen detektiert haben. Die Werte beziehen sich auf die Zahl an Operierten mit den entsprechenden Befunden, nicht auf die Anzahl der Befunde an den entsprechenden Lokalisationen. Ergo wurden Operierte mit beidseitigen caudalen NSD-Adenomen beispielsweise in der Kategorie „Caudal“ nur einfach aufgeführt.
Abbildung 4	Schemazeichnung der Schilddrüse von ventral mit Darstellung der vier Nebenschilddrüsen (gelb). Es ist dargestellt, wie häufig sich intraoperativ die hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen an den verschiedenen Lokalisationen fanden. Die Werte beziehen sich auf die Zahl an Operierten mit den entsprechenden Befunden, nicht auf die Anzahl der Befunde an den entsprechenden Lokalisationen. Ergo wurden Operierte mit beidseitigen caudalen NSD-Adenomen beispielsweise in der Kategorie „Caudal“ nur einfach aufgeführt.
Abbildung 5	Es ist aufgelistet, wie häufig nach fehlgeschlagener Lokalisationsdiagnostik mittels NSD-Sono die anderen Lokalisationsdiagnostika Seitenbefunde geliefert haben und wie oft diese richtig waren.
Abbildung 6	Es ist aufgelistet, wie häufig nach fehlgeschlagener Lokalisationsdiagnostik mittels NSD-Szinti die anderen Lokalisationsdiagnostika Seitenbefunde geliefert haben und wie oft diese richtig waren.
Abbildung 7	Es ist dargestellt, wie häufig Rezidive an den verschiedenen Lokalisationen aufzufinden waren. Unter „Nur andere“ sind alle Lokalisationen subsumiert,

	die sich nicht den klassischen Lokalisationen (links/rechts cranial/caudal) zuordnen ließen.
Abbildung 8	Flowchart für die mögliche Detektion von NSD-Adenomen als zusammenfassende Schlussfolgerung aus den hier erhobenen Daten

III Tabellenverzeichnis

III.I Ergänzende Tabellen

Eine Vielzahl der erhobenen Analysen wurde im Rahmen der Formulierung des Ergebnisteils zusammengefasst oder erbrachte keine erwähnenswerten Ergebnisse. Ein expliziter Verweis auf diese Tabellen im Haupttext existiert aus diesem Grund nicht. Da diese Datenerhebung jedoch für spätere Analysen und ergänzende Diskussionen wichtig sein könnte, werden diese in Tabellenform hier aufgeführt.

Tabelle 18: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit den OP-Dauern zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
OP-Dauer Gesamtkollektiv	467	0,664 mit kürzer	467	0,664 mit kürzer	467	0,664 mit kürzer
OP-Dauer Männer	148	0,513 mit kürzer	148	0,513 mit kürzer	148	0,513 mit kürzer
OP-Dauer Frauen	319	0,961 mit länger	319	0,961 mit länger	319	0,961 mit länger

Tabelle 19: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von postoperativen Nachblutungen innerhalb von 72 h zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Nachblutung < 72 h Gesamtkollektiv	46 7	0,606 ohne häufiger	46 7	0,567 ohne häufiger	46 7	1,000 ohne häufiger	46 7	1,000 ohne häufiger	46 7	1,000 ohne häufiger
Nachblutung < 72 h Männer	14 8	1,000 mit häufiger	14 8	1,000 mit häufiger	14 8	1,000 ohne häufiger	14 8	1,000 ohne häufiger	14 8	1,000 ohne häufiger
Nachblutung < 72 h Frauen	31 9	0,273 ohne häufiger	31 9	0,257 ohne häufiger	31 9	1,000 ohne häufiger	31 9	1,000 ohne häufiger	31 9	1,000 ohne häufiger

Tabelle 20: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von postoperativen Nachblutungen innerhalb von 72 h zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Nachblutung < 72 h Gesamtkollektiv	467	0,258 ohne häufiger	467	0,258 ohne häufiger	467	0,258 ohne häufiger
Nachblutung < 72 h Männer	148	1,000 mit häufiger	148	1,000 mit häufiger	148	1,000 mit häufiger
Nachblutung < 72 h Frauen	319	0,091 ohne häufiger	319	0,091 ohne häufiger	319	0,091 ohne häufiger

Tabelle 21: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten eines Hypoparathyreoidismus zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Hypoparathyreoidismus Gesamtkollektiv	466	1,000 mit häufiger	466	1,000 mit häufiger	466	1,000 ohne häufiger	466	1,000 ohne häufiger	466	1,000 ohne häufiger

Tabelle 22: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei ihrer kumulativen Anwendung mit dem Auftreten eines Hypoparathyreoidismus zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Hypoparathyreoidismus Gesamtkollektiv	466	1,000 mit häufiger	466	1,000 mit häufiger	466	1,000 mit häufiger

Tabelle 23: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten postoperativer Hypocalcämien zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Hypocalcämie Gesamtkollektiv	466	1,000 mit häufiger	466	0,716 mit häufiger	466	1,000 mit häufiger	466	0,398 ohne häufiger	466	1,000 ohne häufiger

Tabelle 24: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei ihrer kumulativen Anwendung mit dem Auftreten postoperativer Hypocalcämien zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Hypocalcämie Gesamtkollektiv	466	0,584 ohne häufiger	466	0,584 ohne häufiger	466	0,584 ohne häufiger

Tabelle 25: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Symptomen zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Symptome Gesamtkollektiv	46 7	0,545 ohne häufiger	46 7	0,275 ohne häufiger	46 7	0,595 mit häufiger	46 7	0,195 mit häufiger	46 7	1,000 ohne häufiger

Tabelle 26: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei ihrer kumulativen Anwendung mit dem Auftreten von Symptomen zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Symptome Gesamtkollektiv	467	0,161 ohne häufiger	467	0,161 ohne häufiger	467	0,161 ohne häufiger

Tabelle 27: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von pathologischem IONM zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Pathologisches IONM Gesamtkollektiv	461	0,419 ohne häufiger	461	1,000 mit häufiger	461	0,517 mit häufiger	461	1,000 ohne häufiger	461	1,000 ohne häufiger
Pathologisches IONM Männer	145	0,658 ohne häufiger	145	1,000 mit häufiger	145	0,410 mit häufiger	145	0,410 mit häufiger	145	1,000 ohne häufiger
Pathologisches IONM Frauen	316	0,416 ohne häufiger	316	1,000 mit häufiger	316	1,000 ohne häufiger	316	1,000 ohne häufiger	316	1,000 ohne häufiger

Tabelle 28: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von pathologischem IONM zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Pathologisches IONM Gesamtkollektiv	461	0,478 ohne häufiger	461	0,478 ohne häufiger	461	0,478 ohne häufiger
Pathologisches IONM Männer	145	0,461 ohne häufiger	145	0,461 ohne häufiger	145	0,461 ohne häufiger
Pathologisches IONM Frauen	316	1,000 mit häufiger	316	1,000 mit häufiger	316	1,000 mit häufiger

Tabelle 29: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Recurrensparesen zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Recurrensparese Gesamtkollektiv	432	1,000 mit häufiger	432	1,000 mit häufiger	432	1,000 mit häufiger

Tabelle 30: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Komplikationen bis Grad 3a Gesamtkollektiv	467	0,848 ohne häufiger	467	0,584 ohne häufiger	467	1,000 ohne häufiger	467	0,528 mit häufiger	467	1,000 ohne häufiger

Tabelle 31: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Komplikationen bis Grad 3a Gesamtkollektiv	467	0,503 ohne häufiger	467	0,503 ohne häufiger	467	0,503 ohne häufiger

Tabelle 32: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Komplikationen ab Grad 3b Gesamtkollektiv	467	0,707 ohne häufiger	467	0,679 ohne häufiger	467	0,513 mit häufiger	467	0,625 ohne häufiger	467	1,000 ohne häufiger

Tabelle 33: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Komplikationen ab Grad 3b Gesamtkollektiv	467	0,123 ohne häufiger	467	0,123 ohne häufiger	467	0,123 ohne häufiger

Tabelle 34: Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit den Krankenhausaufenthaltsdauern zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Krankenhausaufenthaltsdauer Gesamtkollektiv	467	0,411 mit kürzer	467	0,411 mit kürzer	467	0,411 mit kürzer

Tabelle 35: Es ist aufgelistet, wie stark das Vorliegen von Rezidiven mit der kumulativen Durchführung der Lokalisationsdiagnostika zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Rezidiv Gesamtkollektiv	467	0,549 ohne häufiger	467	0,549 ohne häufiger	467	0,549 ohne häufiger

Tabelle 36: Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Recurrensparesen zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Recurrensparese Gesamtkollektiv	390	0,058 ohne häufiger	393	0,257 ohne häufiger	18	1,000 ohne häufiger	29	1,000 ohne häufiger	8	/
Recurrensparese Männer	117	0,398 ohne häufiger	120	0,697 ohne häufiger	5	/	6	1,000 ohne häufiger	2	/
Recurrensparese Frauen	273	0,230 ohne häufiger	273	0,385 ohne häufiger	13	1,000 ohne häufiger	23	1,000 ohne häufiger	6	/

Tabelle 37: Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Recurrensparesen zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Recurrensparese Gesamtkollektiv	418	0,090 ohne häufiger	418	0,185 ohne häufiger	418	0,146 ohne häufiger
Recurrensparese Männer	127	0,681 ohne häufiger	127	0,680 ohne häufiger	127	0,440 ohne häufiger
Recurrensparese Frauen	291	0,120 ohne häufiger	291	0,280 ohne häufiger	291	0,238 ohne häufiger

Tabelle 38: Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Komplikationen bis Grad 3a Gesamtkollektiv	416	0,488 ohne häufiger	421	0,507 mit häufiger	19	0,523 mit häufiger	34	0,394 mit häufiger	8	/

Tabelle 39: Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Komplikationen bis Grad 3a Gesamtkollektiv	450	0,759 ohne häufiger	450	0,837 mit häufiger	450	0,834 mit häufiger

Tabelle 40: Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Komplikationen ab Grad 3b Gesamtkollektiv	416	0,398 ohne häufiger	421	0,279 mit häufiger	19	1,000 ohne häufiger	34	/	8	/
Komplikationen ab Grad 3b Männer	129	0,689 mit häufiger	132	1,000 mit häufiger	6	/	7	/	2	/
Komplikationen ab Grad 3b Frauen	287	0,167 ohne häufiger	289	0,312 mit häufiger	13	1,000 ohne häufiger	27	/	6	/

Tabelle 41: Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Komplikationen ab Grad 3b Gesamtkollektiv	450	0,276 mit häufiger	450	0,326 mit häufiger	450	0,381 mit häufiger
Komplikationen ab Grad 3b Männer	141	0,429 mit häufiger	141	0,441 mit häufiger	141	0,681 mit häufiger
Komplikationen ab Grad 3b Frauen	309	0,736 mit häufiger	309	0,738 mit häufiger	309	0,742 mit häufiger

Tabelle 42: Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit den Krankenhausaufenthaltsdauern zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Krankenhausaufenthaltsdauer Gesamtkollektiv	450	0,621 mit länger	450	0,875 mit länger	450	0,996 mit kürzer

Tabelle 43: Es ist aufgelistet, wie stark das Vorliegen von Rezidiven mit der Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Rezidiv Gesamtkollektiv	416	0,106 ohne häufiger	421	0,117 ohne häufiger	19	0,263 ohne häufiger	34	0,508 mit häufiger	8	/

Tabelle 44: Es ist aufgelistet, wie stark das Vorliegen von Rezidiven mit der Korrektheit der kumulativen Durchführung der Lokalisationsdiagnostika zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Rezidiv Gesamtkollektiv	450	0,051 ohne häufiger	450	0,108 ohne häufiger	450	0,722 ohne häufiger

Tabelle 45: Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten Lokalisationen mit dem Auftreten von Nachblutungen innerhalb von 72 h post OP zusammenhängen.

	p	n	Nur links cranial	Nur links caudal	Nur rechts cranial	Nur rechts caudal	Nur andere	Mehrere
Nachblutung < 72 h Gesamtkollektiv	0,392	8/467 = 1,7 %	2/87 = 2,3 %	1/109 = 0,9 %	0/79 = 0 %	5/138 = 3,6 %	0/7 = 0 %	0/47 = 0 %
Nachblutung < 72 h Männer	0,694	5/148 = 3,4 %	1/23 = 4,3 %	1/32 = 3,1 %	0/26 = 0 %	3/40 = 7,5 %	0/6 = 0 %	0/21 = 0 %
Nachblutung < 72 h Frauen	0,705	3/319 = 0,9 %	1/64 = 1,6 %	0/77 = 0 %	0/53 = 0 %	2/98 = 2,0 %	0/1 = 0 %	0/26 = 0 %

Tabelle 46: Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten Lokalisationen mit dem Auftreten eines Hypoparathyroidismus zusammenhängen.

	p	n	Nur links cranial	Nur links caudal	Nur rechts cranial	Nur rechts caudal	Nur andere	Mehrere
Hypoparathyroidismus Gesamtkollektiv	0,862	2/466 = 0,4 %	1/87 = 1,1 %	0/109 = 0 %	0/79 = 0 %	1/137 = 0,7 %	0/7 = 0 %	0/47 = 0 %

Tabelle 47: Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten Lokalisationen mit dem Auftreten postoperativer Hypocalcämien zusammenhängen.

	p	n	Nur links cranial	Nur links caudal	Nur rechts cranial	Nur rechts caudal	Nur andere	Mehrere
Hypocalcämie Gesamtkollektiv	0,512	23/466 = 4,9 %	4/87 = 4,6 %	6/109 = 5,5 %	2/79 = 2,5 %	6/137 = 4,4 %	0/7 = 0 %	5/47 = 10,6 %

Tabelle 48: Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten tatsächlichen Lokalisationen mit dem Auftreten von Recurrensparesen zusammenhängen.

	p	n	Nur links cranial	Nur links caudal	Nur rechts cranial	Nur rechts caudal	Nur andere	Mehrere
Recurrensparese Gesamtkollektiv	0,455	19/432 = 4,4 %	2/81 = 2,5 %	3/102 = 2,9 %	6/74 = 8,1 %	5/127 = 3,9 %	0/5 = 0 %	3/43 = 7,0 %
Recurrensparese Männer	0,582	6/134 = 4,5 %	1/21 = 4,8 %	0/30 = 0 %	1/23 = 4,3 %	2/36 = 5,6 %	0/4 = 0 %	2/20 = 10,0 %
Recurrensparese Frauen	0,362	13/298 = 4,4 %	1/60 = 1,7 %	3/72 = 4,2 %	5/51 = 9,8 %	3/91 = 3,3 %	0/1 = 0 %	1/23 = 4,3 %

Tabelle 49: Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten Lokalisationen mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhängen.

	p	n	Nur links cranial	Nur links caudal	Nur rechts cranial	Nur rechts caudal	Nur andere	Mehrere
Komplikationen bis Grad 3a Gesamtkollektiv	0,355	78/467 = 16,7 %	16/87 = 18,4 %	20/109 = 18,3 %	9/79 = 11,4 %	23/138 = 16,7 %	3/7 = 42,9 %	7/47 = 14,9 %
Komplikationen bis Grad 3a Männer	0,210	20/148 = 13,5 %	4/23 = 17,4 %	3/32 = 9,4 %	4/26 = 15,4 %	4/40 = 10,0 %	3/6 = 50,0 %	2/21 = 9,5 %
Komplikationen bis Grad 3a Frauen	0,515	58/319 = 18,2 %	12/64 = 18,8 %	17/77 = 22,1 %	5/53 = 9,4 %	19/98 = 19,4 %	0/1 = 0 %	5/26 = 19,2 %

Tabelle 50: Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten tatsächlichen Lokalisationen mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhängen.

	p	n	Nur links cranial	Nur links caudal	Nur rechts cranial	Nur rechts caudal	Nur andere	Mehrere
Komplikationen ab Grad 3b Gesamtkollektiv	0,266	17/467 = 3,6 %	4/87 = 4,6 %	3/109 = 2,8 %	0/79 = 0 %	8/138 = 5,8 %	0/7 = 0 %	2/47 = 4,3 %
Komplikationen ab Grad 3b Männer	0,267	7/148 = 4,7 %	2/23 = 8,7 %	0/32 = 0 %	0/26 = 0 %	3/40 = 7,5 %	0/6 = 0 %	2/21 = 9,5 %
Komplikationen ab Grad 3b Frauen	0,521	10/319 = 3,1 %	2/64 = 3,1 %	3/77 = 3,9 %	0/53 = 0 %	5/98 = 5,1 %	0/1 = 0 %	0/26 = 0 %

Tabelle 51: Es ist aufgelistet, wie stark bei Adipositas allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit den OP-Dauern zusammenhängen.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
OP-Dauer Adipositas Grad I	63	0,099 mit kürzer	63	0,099 mit kürzer	63	0,099 mit kürzer
OP-Dauer Adipositas Grad II	28	/	28	/	28	/
OP-Dauer Adipositas Grad III	7	1,000 genau gleich	7	1,000 genau gleich	7	1,000 genau gleich

Tabelle 52: Es ist aufgelistet, wie stark bei Adipositas die Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.

	NSD-Sono		NSD-Szinti		MRT		¹¹ C-Methionin-PET/CT		Etagen-BE	
	n	p	n	p	n	p	n	p	n	p
Komplikationen bis Grad 3a Adipositas Grad I	61	1,000 ohne häufiger	61	1,000 mit häufiger	2	/	6	1,000 ohne häufiger	3	/
Komplikationen bis Grad 3a Adipositas Grad II	24	0,615 mit häufiger	27	0,125 mit häufiger	0	/	2	/	1	/
Komplikationen bis Grad 3a Adipositas Grad III	5	/	5	/	0	/	2	/	0	/

Tabelle 53: Es ist aufgelistet, wie stark bei Adipositas die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.

	NSD-Sono oder NSD-Szinti oder beides		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder mehrere davon		NSD-Sono oder NSD-Szinti oder ¹¹ C-Methionin-PET/CT oder Etagen-BE oder mehrere davon	
	n	p	n	p	n	p
Komplikationen bis Grad 3a Adipositas Grad I	62	0,748 ohne häufiger	62	0,748 ohne häufiger	62	0,740 ohne häufiger
Komplikationen bis Grad 3a Adipositas Grad II	28	0,133 mit häufiger	28	0,153 mit häufiger	28	0,326 mit häufiger
Komplikationen bis Grad 3a Adipositas Grad III	6	/	6	/	6	/

III.II Übersicht über aufgeführte Tabellen

Tabelle 54: In dieser Arbeit aufgeführte Tabellen

Tabelle 1	Deskriptive Statistik der Kohorte. Die Charakteristika wurden in Bezug auf die einzelnen Parameter dargestellt.
Tabelle 2	Es ist aufgelistet, wie häufig die verschiedenen Lokalisationsdiagnostika beim Gesamtkollektiv durchgeführt wurden.
Tabelle 3	Es ist aufgelistet, wie häufig ein, zwei oder mehr als zwei Lokalisationsdiagnostika beim Gesamtkollektiv durchgeführt wurden.
Tabelle 4	Es ist aufgelistet, wie oft die verschiedenen Untersuchungstechniken Befunde erbrachten.
Tabelle 5	Es ist aufgelistet, wie häufig Lokalisationsdiagnostika in Kombination Befunde erbrachten.
Tabelle 6	Es ist aufgelistet, wie sensitiv die einzelnen Lokalisationsdiagnostika für die gesamte Befundkongruenz bestehend aus Seite und Höhe waren.
Tabelle 7	Es ist aufgelistet, wie sensitiv die Lokalisationsdiagnostika bei ihrer einzelnen Anwendung für die Korrektheit der Seite waren.
Tabelle 8	Es ist aufgelistet, wie sensitiv die Lokalisationsdiagnostika bei ihrer Kombination für die intraoperativ vorgenommene Bestätigung der richtigen Seite waren.
Tabelle 9	Es ist aufgelistet, wie sensitiv die Lokalisationsdiagnostika je nach Anzahl der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten in Bezug auf die Detektion der richtigen Seite waren.
Tabelle 10	Es ist aufgelistet, wie sensitiv die einzelnen Lokalisationsdiagnostika bei Adipositas-Patienten/Patientinnen für die richtige Lokalisation von NSD-Adenomen waren. Aufgrund der niedrigen Untersuchungszahlen waren hier jedoch lediglich für die NSD-Sono und die NSD-Szinti Ergebnisse abzuleiten.
Tabelle 11	Es ist aufgelistet, wie stark Alter, Geschlecht, BMI, Einnahme einer AK oder eines TAH und eine SD-Zusatz-OP mit Komplikationen, OP-Dauern und Krankenhausaufenthaltsdauern zusammenhängen (n.s. = nicht signifikant).
Tabelle 12	Es ist gezeigt, ob es eine Korrelation zwischen Komplikationen und den durchgeführten Lokalisationsdiagnostika im Gesamtkollektiv gab (n.s. = nicht signifikant).
Tabelle 13	Es ist gezeigt, dass ein präoperativ korrekt lokalisiertes NSD-Adenom unabhängig von der Art der Lokalisationsdiagnostik in allen Gruppen zu einer signifikanten Verkürzung der OP-Dauern führte.

Tabelle 14	Es ist gezeigt, dass ein präoperativ korrekt lokalisiertes NSD-Adenom unabhängig von der Art der Lokalisationsdiagnostik in allen Gruppen auch bei kumulativer Anwendung zu einer signifikanten Verkürzung der OP-Dauern führte.
Tabelle 15	Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von postoperativen Nachblutungen innerhalb von 72 h zusammenhing.
Tabelle 16	In dieser Arbeit mind. zweifach verwendete Abkürzungen
Tabelle 17	In dieser Arbeit verwendete Abbildungen
Tabelle 18	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit den OP-Dauern zusammenhing.
Tabelle 19	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von postoperativen Nachblutungen innerhalb von 72 h zusammenhing.
Tabelle 20	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von postoperativen Nachblutungen innerhalb von 72 h zusammenhing.
Tabelle 21	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten eines Hypoparathyreoidismus zusammenhing.
Tabelle 22	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei ihrer kumulativen Anwendung mit dem Auftreten eines Hypoparathyreoidismus zusammenhing.
Tabelle 23	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten postoperativer Hypocalcämien zusammenhing.
Tabelle 24	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei ihrer kumulativen Anwendung mit dem Auftreten postoperativer Hypocalcämien zusammenhing.
Tabelle 25	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Symptomen zusammenhing.
Tabelle 26	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei ihrer kumulativen Anwendung mit dem Auftreten von Symptomen zusammenhing.
Tabelle 27	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von pathologischem IONM zusammenhing.

Tabelle 28	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von pathologischem IONM zusammenhing.
Tabelle 29	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Recurrensparesen zusammenhing.
Tabelle 30	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.
Tabelle 31	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.
Tabelle 32	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhing.
Tabelle 33	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhing.
Tabelle 34	Es ist aufgelistet, wie stark allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit den Krankenhausaufenthaltsdauern zusammenhing.
Tabelle 35	Es ist aufgelistet, wie stark das Vorliegen von Rezidiven mit der kumulativen Durchführung der Lokalisationsdiagnostika zusammenhing.
Tabelle 36	Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Recurrensparesen zusammenhing.
Tabelle 37	Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Recurrensparesen zusammenhing.
Tabelle 38	Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.
Tabelle 39	Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.
Tabelle 40	Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhing.
Tabelle 41	Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhing.
Tabelle 42	Es ist aufgelistet, wie stark die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit den Krankenhausaufenthaltsdauern zusammenhing.

Tabelle 43	Es ist aufgelistet, wie stark das Vorliegen von Rezidiven mit der Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika zusammenhing.
Tabelle 44	Es ist aufgelistet, wie stark das Vorliegen von Rezidiven mit der Korrektheit der kumulativen Durchführung der Lokalisationsdiagnostika zusammenhing.
Tabelle 45	Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten Lokalisationen mit dem Auftreten von Nachblutungen innerhalb von 72 h post OP zusammenhängen.
Tabelle 46	Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten Lokalisationen mit dem Auftreten eines Hypoparathyreoidismus zusammenhängen.
Tabelle 47	Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten Lokalisationen mit dem Auftreten postoperativer Hypocalcämien zusammenhängen.
Tabelle 48	Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten tatsächlichen Lokalisationen mit dem Auftreten von Recurrensparesen zusammenhängen.
Tabelle 49	Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten Lokalisationen mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhängen.
Tabelle 50	Es ist aufgelistet, wie die intraoperativ festgestellten tatsächlichen Lokalisationen mit dem Auftreten von Komplikationen ab Grad 3b zusammenhängen.
Tabelle 51	Es ist aufgelistet, wie stark bei Adipositas allein das Durchführen der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit den OP-Dauern zusammenhing.
Tabelle 52	Es ist aufgelistet, wie stark bei Adipositas die Korrektheit der einzelnen Lokalisationsdiagnostika mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.
Tabelle 53	Es ist aufgelistet, wie stark bei Adipositas die Korrektheit der Lokalisationsdiagnostika bei kumulativer Anwendung mit dem Auftreten von Komplikationen bis Grad 3a zusammenhing.
Tabelle 54	In dieser Arbeit aufgeführte Tabellen

V Danksagung

Eine Dissertation ist nie das Werk einer einzelnen Person, was ich hier zum Anlass nehme, mich bei allen zu bedanken, die ihren Beitrag zum Gelingen dieses Werkes geleistet haben.

In erster Linie denke ich dabei an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel, der mir durch die Überlassung meines Promotionsthemas überhaupt erst das wissenschaftliche Arbeiten zugänglich gemacht und mich strukturiert durch die Zeit meiner Promotion begleitet hat. Durch vielfältige Diskussionen hat er es mir ermöglicht, auch eigenständig neue Bereiche meines Themas zu erschließen.

Ebenfalls danken möchte ich meinem Betreuer, Herrn Lars Pläßmeier, der mir bei inhaltlichen Fragen stets beratend zur Seite stand, und Frau Dr. med. Christina Lenschow, die durch den konstruktiven Austausch zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich ebenfalls Frau Carolin Malsch, die mir als Mathematikerin bei statistischen Fragen die entsprechenden Lösungsansätze aufgezeigt hat.