

Aus der  
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Jens Werner

**SZINTIGRAPHISCHE ADENOM-LOKALISATION BEI PRIMÄREM  
HYPERPARATHYREOIDISMUS: PRÄDIKTOREN POSITIVER UND  
NEGATIVER BEFUNDE SOWIE BEDEUTUNG FÜR DEN  
OPERATIONSERFOLG**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Jan Axl Dropmann

aus  
München

Jahr  
2026

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Axel Kleespies  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Mayo Weiss

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Michael Neuberger

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2026

---

# Affidavit



**Eidesstattliche Versicherung**

Dropmann, Axl

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Szintigraphische Adenom-Lokalisation bei primärem Hyperparathyreoidismus: prädiktoren positiver und negativer Befunde sowie Bedeutung für den Operationserfolg**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.03.2026

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Axl Dropmann

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorand

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Affidavit</b> .....	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Publikationsliste</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen</b> .....	<b>7</b>
1.1. Beitrag zu Publikation I .....	7
1.2. Beitrag zu Publikation II .....	7
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Zusammenfassung:</b> .....	<b>19</b>
<b>4. Abstract (English):</b> .....	<b>21</b>
<b>5. Publikation I</b> .....	<b>23</b>
<b>6. Publikation II</b> .....	<b>24</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>25</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>35</b>
<b>Übereinstimmungserklärung</b> .....	<b>36</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

BNE	Bilateral neck exploration, bilateralen Halsexploration
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
MEN	Multiple endokrine Neoplasien
MGD	Multi-glandular disease, Erkrankung aller Epithelkörperchen
MIBI	Methoxyisobutylisonitrid
MIP	Minimally invasive parathyroidectomy, minimal-invasive Parathyreoidektomie
OZG	Oxyphile-Zell-Gehalt
pHPT	Primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon
SGD	single glandular disease, Erkrankung eines einzelnen Epithelkörperchens
US	Ultraschall

---

## Publikationsliste

Van De Fliedert E, Dropmann A, Böck J, Spelsberg F, Fürst H. Primärer Hyperparathyreoidismus. Nebenschilddrüsenszintigraphie und Sonographie bei Problempatienten. *Chirurg*. 2004 Aug;75(8):794-8. DOI: 10.1007/s00104-004-0827-7

Neuberger M, Dropmann JA, Kleespies A, Fuerst H. Determinants and clinical significance of negative scintigraphic findings in primary hyperparathyroidism: a retrospective observational study. *Nuklearmedizin*. 2022 Dec;61(6):440-448. DOI: 10.1055/a-1868-5050

Dropmann JA, Kleespies A, Fuerst H, Kremer M, Drefs M, Neuberger M. Importance of oxyphil cells for <sup>99m</sup>Tc-sestamibi uptake in primary hyperparathyroidism: a retrospective observational study. *Nuklearmedizin*. 2025 Mar 6. English. doi: 10.1055/a-2535-1067. Epub ahead of print.

---

# 1. Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen

## 1.1. Beitrag zu Publikation I

Design und Konzept: Axel Kleespies (50%), Heinrich Fürst (30%), Michael Neuberger (20%). Erhebung der klinischen Daten: Jan Axl Dropmann (100%). Statistische Analyse und Entwurf der Abbildungen: Jan Axl Dropmann (80%), Michael Neuberger (20%), Abfassung des Manuskriptes: Michael Neuberger (80%), Heinrich Fürst (10%), Axel Kleespies (10%). Auswertung bzw. Interpretation der Daten/Überarbeitung des Manuskripts: Jan Axl Dropmann (80%), Michael Neuberger (10%), Axel Kleespies (5%), Heinrich Fürst (5%).

## 1.2. Beitrag zu Publikation II

Design und Konzept: Jan Axl Dropmann (40%), Axel Kleespies (40%), Michael Neuberger (10%), Heinrich Fürst (10%). Erhebung der klinischen Daten: Jan Axl Dropmann (70%), Marcus Kremer (30%). Statistische Analyse und Entwurf der Abbildungen: Jan Axl Dropmann (100%). Abfassung des Manuskriptes: Jan Axl Dropmann (90%), Michael Neuberger (5%), Moritz Drews (5%). Auswertung bzw. Interpretation der Daten/Überarbeitung des Manuskripts: Jan Axl Dropmann (75%), Michael Neuberger (5%), Axel Kleespies (5%), Heinrich Fürst (5%), Marcus Kremer (5%), Moritz Drews (5%).

---

## 2. Einleitung

### 1. Die Bedeutung der Nebenschilddrüsen-Anatomie für die Lokalisationsdiagnostik und chirurgische Therapie des Hyperparathyreoidismus

Bei PatientInnen mit Hyperparathyreoidismus (HPT) ist von einer extrem variablen Lage (und ggfs. auch Zahl) des ursächlichen Gewebekomplexes (Adenom/Hyperplasie) auszugehen, woraus sich spezifische Probleme und erhöhte Anforderungen an die nicht-invasive präoperative Lokalisationsdiagnostik und an die chirurgische Therapie ergeben.

Die Spezies Mensch besitzt in der Regel vier Nebenschilddrüsen; in Autopsie-Studien wurden allerdings nur bei 80% bis 93% von Nebenschilddrüsen-gesunden Personen vier Nebenschilddrüsen gefunden, während bei 3,7% bis 13% mehr als vier (und somit überzählige) Drüsen, und bei 4% bis 13% weniger als vier Nebenschilddrüsen beobachtet wurden (**1-4**).

Überzählige Nebenschilddrüsen finden sich häufig im Thymus. Andere ektopische Lokalisationen, die hauptsächlich intraoperativ während einer Nebenschilddrüsen-Operation entdeckt werden, sind der Sinus piriformis, der Nervus vagus, die Karotisscheide, das hintere zervikale Dreieck, das aortopulmonale Fenster (vordere Pulmonalarterie, hinterer Aortenbogen und Trachealkarina), das Perikard und die Zwerchfellkuppel (**5-14**).

Die anatomische Lage der gesunden Nebenschilddrüsen bei Erwachsenen variiert in Abhängigkeit von der embryologischen Migration und der Migration vergrößerter Nebenschilddrüsen weg von ihrem normalen Standort. Als subkapsuläre Nebenschilddrüse wird eine Nebenschilddrüse bezeichnet, die sich unter der chirurgischen Kapsel der Schilddrüse befindet, was in etwa 15% der Fälle der Fall ist (**15, 16**). Intrathyreoidale Nebenschilddrüsen sind ektopische Nebenschilddrüsen, die vollständig von Schilddrüsengewebe umgeben sind und in 0,2 bis 3,2% der Fälle auftreten (**1, 17-20**).

Im Allgemeinen sind die *oberen* Nebenschilddrüsen in 80 % der Fälle symmetrisch angeordnet und die *unteren* Nebenschilddrüsen in 70% (**1**). Etwa 13% der oberen Nebenschilddrüsen befinden sich hinter dem oberen Schilddrüsenpol, seitlich des Krikoidknorpels und des Rachens, oder im Zwischenkrikothyroidbereich zwischen Schilddrüse und Krikoidknorpel, und bei 1% bis 4% der Fälle können sie in der Speiseröhre, im Rachen oder hinter dem Kehlkopf zu finden sein (**21, 22**). Vergrößerte obere Nebenschilddrüsen, insbesondere Adenome, finden sich in der Epithelschicht über der prävertebralen Faszie und können über die paraösophageale und retroösophageale Bahn in den unteren Teil des Halses und in bis zu 40% der Fälle sogar in das hintere Mediastinum absteigen (**23**).

Etwa 60% bis 70% der *unteren* Nebenschilddrüsen (in einem Bereich von 1 cm Durchmesser) befinden sich posterior, lateral oder anterolateral des unteren Schilddrüsenpols. In etwa 26% der Fälle befinden sie sich im thyrothymischen Ligament und in fast 6% der Fälle im hinteren Teil des mittleren Drittels der Schilddrüse (**1**).

---

## 2. Pathogenese und Epidemiologie des primären Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) wurde erstmals vor etwa 90 Jahren beschrieben, und zwar fast gleichzeitig in Europa und den USA (24). Seitdem hat sich das klinische Bild in den USA und Westeuropa von einer schweren und symptomatischen Erkrankung, die durch "Stein, Bein und Magenpein" gekennzeichnet ist, zu einer Erkrankung entwickelt, die in der Regel asymptomatisch ist und zufällig entdeckt wird.

Der pHPT ist eine endokrine Störung, die durch Hyperkalzämie und erhöhte oder grenzwertig normale PTH-Werte gekennzeichnet ist. Der pHPT entsteht durch eine übermäßige PTH-Sekretion aus einer oder mehreren Nebenschilddrüsen. Der pHPT wird in 80% der Fälle durch ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom verursacht, während 10-15% der Fälle auf eine Vierdrüsenhyperplasie, 5% auf multiple Adenome und <1% der Fälle auf Nebenschilddrüsen-Karzinome zurückzuführen sind. Die Inzidenzen für den pHPT reichen von etwa 0,4 bis 82 Fällen pro 100 000 (25-27).

Die Inzidenz des pHPT nimmt mit dem Alter zu und ist bei Frauen und AfroamerikanerInnen höher als bei Männern bzw. Individuen anderer geographischer Herkunft (25). Die Hälfte aller PatientInnen mit pHPT sind Frauen nach der Menopause, obwohl die Erkrankung in jedem Alter auftreten kann (28). pHPT wird häufig im ersten Jahrzehnt nach der Menopause diagnostiziert. Dies entspricht den post-menopausal rückläufigen Östrogenkonzentrationen; Östrogene stimulieren den ossären Kalzium-Einbau, und können so prä-menopausal der bekannten kalziolytischen Wirkung des PTH am Knochen entgegenwirken. pHPT ist nach Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen die dritthäufigste endokrine Erkrankung und bei ambulanten PatientInnen die häufigste Ursache für eine Hyperkalzämie.

Die Ursache, die dem sporadischen pHPT zugrunde liegt, ist in den meisten Fällen unbekannt. Ionisierende Strahlung, insbesondere in der Kindheit, ist ein Risikofaktor (29). Chronische Lithiumzufuhr, die die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüsen gegenüber Kalzium verringert, wird ebenfalls mit der Entwicklung eines pHPT in Verbindung gebracht (30). Eine frühere Behandlung mit radioaktivem Jod wegen einer Schilddrüsenerkrankung oder eine externe Bestrahlung des Halses erhöht das Risiko für einen sporadischen pHPT (31). Die chronische Einnahme von niedrig dosiertem Kalzium, Fettleibigkeit, Zöliakie, Bluthochdruck und Furosemid sind zusätzliche mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines sporadischen pHPT (32).

Die genetische Pathogenese des pHPT ist bei den meisten PatientInnen unklar. Bei 90-95% der PatientInnen handelt es sich um solche mit einem sporadischen Typ, der nicht mit einer familiären Vorgeschichte und anderen endokrinen Organumoren assoziiert ist; 5-10% davon sind erblich bedingt. Zu den Varianten des hereditären Hyperparathyreoidismus gehören multiple endokrine Neoplasien (MEN) sowie familiäre Syndrome, die mit einer pHPT-Komponente assoziiert sind; dazu zählen multiple endokrine Neoplasien MEN I, MEN IIA, MEN IV, das Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom, der familiäre isolierte Hyperparathyreoidismus, der autosomal dominante moderate Hyperparathyreoidismus, und der schwere neonatale Hyperparathyreoidismus. Der hereditäre pHPT tritt in einem früheren Alter auf als der sporadische Typ. Die Genpenetration ist unterschiedlich (33-37).

Bei allen Formen von pHPT ist die normale Rückkopplung zwischen der Synthese und Sekretion von PTH und dem Kalziumspiegel im Serum nicht mehr gegeben, was auf eine er-

höhte Masse der Nebenschilddrüsenzellen und/oder eine Verringerung der Anzahl der calciumsensitiven Rezeptoren auf den Nebenschilddrüsenzellen zurückzuführen ist (38). Infolgedessen sind höhere Kalziumspiegel erforderlich, um die PTH-Freisetzung zu unterdrücken. Die Diagnose eines pHPT wird biochemisch gestellt und kann durch den Nachweis einer Hyperkalzämie bei gleichzeitig erhöhtem intakten PTH-Konzentrationen bestätigt werden. Bei wiederholten Laboruntersuchungen können die Kalziumspiegel im Serum zeitweise in den Normalbereich fallen; dieser Befund ist mit der Diagnose pHPT vereinbar, solange ein "wiederkehrendes Muster" der Hyperkalzämie erkennbar ist. PTH-Werte, die bei einer PatientIn mit Hyperkalzämie supranormal sind ( $>20$  pg/ml), sind mit der Diagnose eines pHPT vereinbar (39, 40).

### 3. Indikation zur operativen Therapie bei primärem Hyperparathyreoidismus

Die einzige kurative Behandlung des pHPT ist die Operation. Eine Parathyreoidektomie ist bei allen symptomatischen Fällen mit Nieren- und Knochenbefunden angezeigt. Die Erfolgsquote bei der chirurgischen Behandlung eines unkomplizierten pHPT liegt - in den Händen erfahrener Operateure - i.d.R. bei über 95%, unabhängig vom Verfahren der präoperativen Lokalisierung und der Operationstechnik (41, 42).

Die Wahl des chirurgischen Verfahrens bei pHPT hängt davon ab, ob ein erblicher pHPT vorliegt, oder zusätzlich eine Schilddrüsenerkrankung, die eine chirurgische Behandlung erfordert, sowie von den Ergebnissen der präoperativen Lokalisationsdiagnostik, den Möglichkeiten zur intraoperativen Messung der PTH-Konzentration, und von der Präferenz des Operateurs. Ein pHPT, der durch die Erkrankung eines einzelnen Epithelkörperchens (single glandular disease, SGD) verursacht wird, wird durch eine einfache Resektion des Nebenschilddrüsenadenoms geheilt, wohingegen ein pHPT, der durch eine Hyperplasie (Erkrankung aller Epithelkörperchen, multiglandular disease, MGD) verursacht wird, eine beidseitige Halsexploration erfordert, die mit erhöhten Risiken verbunden ist, einschließlich postoperativer Hypokalzämie, Halshämatom und Lähmung des N. laryngeus recurrens (41, 43-45). In Tabelle 1 sind die derzeit gültigen Kriterien zur operativen Therapie eines pHPT dargestellt.

Tabelle 1: Kriterien zur operativen Therapie eines pHPT (nach 41)

• Symptomatisches Nierensteinleiden oder Frakturen in der Anamnese
• Kalzium-Konzentration $>1,0$ mg/dL ( $0,25$ mmol/L) über der oberen Grenze des Normalwertes
• DXA T-Score $< -2,5$ an der Lendenwirbelsäule, der gesamten Hüfte, dem Oberschenkelhals oder dem distalen Radius-Drittel
• Kreatinin-Clearance $<60$ ml/min
• 24-h-Kalzium im Urin $> 400$ mg/dL ( $> 10$ mmol/d) und erhöhtes Nephrolithiasis-Risiko gemäß biochemischem Nierenstein-Risikoprofil

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephrolithiasis, Nephrokalzinose oder vertebrale Frakturen in der Bildgebung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konservative Verlaufsbeobachtung von PatientIn nicht erwünscht oder nicht durchführbar (asymptomatische PatientIn)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 50 Jahre</li> </ul>

#### 4. Operative Strategien bei primärem Hyperparathyreoidismus

Die beiden wichtigsten Konzepte bei der chirurgischen Behandlung des pHPT sind die bilaterale Halsexploration (bilateral neck exploration, BNE) und die minimalinvasive Parathyreoidektomie (minimally invasive parathyroidectomy, MIP). Derzeit ist die MIP bei den meisten PatientInnen der Standard bei der Behandlung des pHPT. Für bestimmte PatientInnen mit entsprechenden bildgebenden Befunden (unklare Lokalisation) oder komplizierter Anamnese (zervikale Voroperationen, Rezidive) ist allerdings die BNE nach wie vor das Verfahren der Wahl bei der chirurgischen Behandlung des pHPT. Obwohl beide Methoden bei der chirurgischen Behandlung des sporadischen pHPT ähnlich sicher und wirksam sind, gibt es jedoch immer noch Kontroversen über die Wahl des besten Verfahrens (41).

Befürworter der BNE empfehlen diese Technik, da sie mit einer Erfolgsquote von über 95% und einer dauerhaften Komplikationsrate von weniger als 1% angewandt werden kann. Jede andere operative Methode ist möglicherweise mit einer verringerten Heilungsrate verbunden, und erhöht somit das Risiko einer sekundären Parathyreoidektomie aufgrund einer persistierenden bzw. wiederkehrenden Erkrankung. Obwohl die Erfolgsquote bei sekundären Parathyreoidektomien, die von erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden, auch bei über 90% liegen kann, können nur bei erfolgreicher Primär-Operation die geringsten Komplikationsraten und die höchsten Heilungsraten erzielt werden. Darüber hinaus sind die Komplikationsraten bei Sekundäreingriffen höher (44, 46).

Bei selektierten PatientInnen ist die Heilungsrate nach MIP mit der nach BNE vergleichbar. Im Vergleich zur BNE findet sich jedoch nach MIP eine geringere allgemeine Gesamtkomplikationsrate, eine kürzere Operationszeit, weniger postoperative Schmerzen, ein geringerer Bedarf an Analgetika, ein kürzerer Krankenhausaufenthalt, ein besseres kosmetisches Ergebnis und eine geringere Vernarbungstendenz in der postoperativen Frühphase. Die MIP ist jedoch grundsätzlich nur bei einer SGD indiziert.

In einigen speziellen Fällen wird es immer notwendig sein, eine BNE durchzuführen. Vor allem bei PatientInnen mit nicht eindeutiger oder negativer präoperativer Bildgebung (Lokalisationsdiagnostik) ist eine BNE indiziert, da die Inzidenz von MGD bei diesen PatientInnen deutlich höher ist. Die MIP ist das alternative Verfahren bei den PatientInnen, bei denen aufgrund der klinischen Befunde/präoperativen Bildgebung eine SGD vermutet wird. Bei PatientInnen mit bekannter oder aufgrund der klinischen und radiologischen Befunde stark vermutter MGD wird eine MIP nicht routinemäßig empfohlen (46, 47).

Wenn intraoperativ bei der MIP eine MGD festgestellt wird, wenn auf der explorierten Halsseite zwei normale Drüsen vorhanden sind bzw. sich keine vergrößerte Drüse zeigt, und/oder

---

wenn die intraoperativen PTH-Spiegel durch begrenzte Resektion nicht ausreichend gesenkt werden können, sollte eine BNE durchgeführt werden.

Als absolute Indikationen für eine BNE gelten Fälle mit negativen präoperativen Befunden bei der Bildgebung, und mit einem MEN-I-Syndrom. Zu den relativen Indikationen für eine BNE gehören das MEN-II-Syndrom, ein isolierter familiärer pHPT, ein Hyperparathyreoidismus aufgrund einer Lithiumbehandlung, eine Bestrahlung der Kopf-Hals-Region in der Vorgeschichte sowie inkompatible Befunde bei den präoperativen bildgebenden Verfahren (47, 48).

## 5. Präoperative Lokalisationsdiagnostik bei primärem Hyperparathyreoidismus

### 5.1. Grundprinzipien

Beim pHPT besteht das Ziel der präoperativen Bildgebung darin, die Lage des abnormen Nebenschilddrüsengewebes so genau wie möglich zu bestimmen, um damit die operative Strategie festlegen zu können, und um dem Operateur das Vorgehen zu erleichtern. Normale Nebenschilddrüsen haben eine maximale Länge von 5-6 mm und ein Gewicht von 40-50 mg, und können mit keinem der derzeit verfügbaren bildgebenden Verfahren identifiziert werden (49).

Sonographische und szintigrafische Methoden sind die am häufigsten verwendeten Methoden für die präoperative Bildgebung bei pHPT. In vielen Zentren werden diese beiden Bildgebungsverfahren routinemäßig kombiniert. Die Kombination von Ultraschall (US) und szintigrafischen Verfahren (Sestamibi-Szintigraphie, MIBI) erhöht die Sensitivität bzgl. einer eindeutig positiven Lokalisationsdiagnostik, ist jedoch aufwändig und kostenintensiv (50).

Die Gesamtlokalisierungsrate bei primärem Hyperparathyreoidismus liegt im Mittel bei über 90%, wenn US und MIBI übereinstimmend eindeutig positiv für dieselbe Lokalisation sind. Die Prävalenz einer MGD ist bei PatientInnen mit übereinstimmender Bildgebung gering. Der Einsatz einer präoperativen Lokalisations-Diagnostik eröffnet jedoch die Möglichkeit, eine MIP durchzuführen (bei eindeutig umschriebenen pathologischen Befunden), und erhöht nicht die Notwendigkeit einer BNE.

Da jede PatientIn mit sporadischem pHPT und mit Indikation zur chirurgischen Therapie ein potenzieller MIP-Kandidat ist, gehören somit präoperative bildgebende Verfahren zum Standard bei der Abklärung eines pHPT. US und MIBI, bzw. eine Kombination beider Verfahren sind derzeit die erste Wahl für die Bildgebung (43, 51, 52).

Parathyroideale Läsionen sind jedoch dann oft schwer fassbar und bildgebende Untersuchungen der ersten Wahl sind oft dann nicht eindeutig, wenn die Läsion klein ist, eine ungewöhnliche anatomische Lage aufweist oder gleichzeitig eine Schilddrüsenerkrankung vorliegt. Darüber hinaus verringert sich bei gleichzeitiger Erkrankungen mehrerer Nebenschilddrüsen sowohl bei der Ultraschalluntersuchung als auch bei der planaren MIBI-Untersuchung die diagnostische Empfindlichkeit erheblich (53, 54).

---

## 5.2. Sonographische Lokalisationsdiagnostik parathyroidaler Läsionen

Die Ultraschalluntersuchung der Nebenschilddrüsen wurde erstmals 1975 beschrieben und wird seither häufig zur präoperativen Lokalisierung abnormalen Nebenschilddrüsengewebes eingesetzt (55). Die Ultraschalluntersuchung der Nebenschilddrüsen stellt eine hervorragende Indikation zur Anwendung einer Ultraschalluntersuchung dar, da die oft oberflächliche Lage der Läsion die Verwendung von Hochfrequenzwandlern mit einer Frequenz von normalerweise 5–15 MHz und damit eine erhöhte räumliche Auflösung erlaubt.

Nebenschilddrüsenadenome sind in der Regel homogen, rund bis eiförmig und erscheinen im Vergleich zu Schilddrüsengewebe echoarm. Die Anwendung von Doppler-Verfahren kann bei der Unterscheidung von Nebenschilddrüsenläsionen von anderen umliegenden Strukturen helfen. Ein typisches Adenom weist einen peripheren Rand mit Vaskularisierung und einen asymmetrisch erhöhten Blutfluss im Vergleich zum angrenzenden Schilddrüsengewebe auf. Darüber hinaus kann die Identifizierung einer prominenten extrathyreoidalen zuführenden Arterie, die an einem Schilddrüsen-Pol eintritt und als Pol-Arterie bekannt ist, bei der Unterscheidung zwischen einem Adenom und einem zervikalen Lymphknoten helfen, der in der Regel eine hiläre Blutversorgung aufweist (56). Die Positionierung des Schallkopfs in der Transversalebene und die Drehung des Kopfes der PatientIn zur gegenüberliegenden Seite kann oft bei der Erkennung einer auffälligen Drüse helfen.

Die Sonographie ist kostengünstig, weit verbreitet und weist eine ausreichende Sensitivität auf, um als Erstuntersuchung eingesetzt zu werden. Sie ermöglicht auch die gleichzeitige Beurteilung der Schilddrüse und erleichtert bei Bedarf die perkutane Biopsie. Aufgrund ihrer weiten Verbreitung und der regelmäßigen technologischen Fortschritte wurde die Wertigkeit der Sonographie in den letzten 20 Jahren umfassend evaluiert.

Die Sonographie der Nebenschilddrüsen wird häufig als *erstes* bildgebendes Verfahren bei der Abklärung eines pHPT eingesetzt. Sowohl die American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section als auch die American Association of Endocrine Surgeons betrachten die Sonographie als bevorzugte erste Methode zur Lokalisierung bei PatientInnen mit pHPT (einschließlich von Rezidiven bzw. persistierenden Krankheitsbildern) und weisen auf den Vorteil einer gleichzeitigen Schilddrüsenuntersuchung hin (41, 57). Eine 2012 durchgeführte Metaanalyse von 19 Studien zur Wertigkeit der Sonographie bei PatientInnen mit pHPT ergab eine gepoolte Sensitivität von 76% und einen positiven prädiktiven Wert von 93 % (58). Eine nachfolgende Metaanalyse von 12 Studien aus dem Jahr 2017 (wobei einige Studien auch in der Metaanalyse von 2012 enthalten waren) ergab eine gepoolte Sensitivität von 80% (59). Die in der Literatur angegebenen Sensitivitätsbereiche variieren jedoch stark. So wurde beispielsweise in einer Studie mit 604 PatientInnen, in der Ultraschall, Szintigraphie und 4D-CT verglichen wurden, für die Sonographie nur eine Sensitivität von 59% festgestellt (60), während in anderen kleineren Studien Sensitivitäten zwischen 44% und 97% angegeben wurden (61-68).

Sowohl die MGD als auch multinoduläre Schilddrüsenenerkrankungen können die Wertigkeit der Nebenschilddrüsen-Sonographie beeinträchtigen. Die Sensitivität der Sonographie kann bei einer Hyperplasie mehrerer Drüsen von 78,5% auf 34,9% sinken und bei Doppeladenomen sogar auf 16,2% (69). Die Sensitivität von Hochfrequenz-Ultraschall-Verfahren sinkt auch bei

---

gleichzeitig vorhandenen Schilddrüsenknoten von 89% auf 84% (70). Bei der Erkennung von ektopischen Drüsen kann die Sensitivität der Sonographie auf unter 60% fallen; bessere Werte wurden für nicht abgestiegene bzw. intrathyreoidale Drüsen beobachtet. Besonders gering ist die Sensitivität der Sonographie bei der Erkennung von Drüsen im Thymus oder in den retroösophagealen Bereichen, und praktisch nicht vorhanden, wenn sich die parathyreoidalen Läsionen im Mediastinum oder in der Karotisscheide befinden (71). Nicht lokalisierbare Adenome sind bei Ultraschalluntersuchungen meist auf eine ektopische oder weit posterior gelegene Lage, eine MGD, eine geringe Adenomgröße oder eine begleitende Schilddrüsen-erkrankung zurückzuführen (63,64,70).

Bei rezidivierendem oder persistierendem Hyperparathyreoidismus nach vorangegangener Operation gibt es aus den letzten 10 Jahren so gut wie keine Daten zur Wertigkeit der Sonographie bzgl. der präoperativen Lokalisationsdiagnostik:

Wie bei jeder Anwendung von Ultraschall kann die Aussagekraft bei PatientInnen mit einem erhöhten Body-Mass-Index eingeschränkt sein. Die Zuverlässigkeit der Methode hängt ferner stark von der Erfahrung der DiagnostikerIn ab, die die Untersuchung durchführt. Die Darstellung der unteren Drüsen kann bei PatientInnen, die ihren Hals nicht ausreichend strecken können, besonders schwierig sein. Darüber hinaus hat die Ultraschalluntersuchung eine schlechte Durchdringung von luftgefüllten oder knöchernen Strukturen, woraus sich die nur sehr geringe Fähigkeit zur Erkennung von ektopischen Drüsen, insbesondere solchen im Mediastinum, erklärt. Aus diesen Gründen wird die Ultraschalluntersuchung in der Regel in Verbindung mit einer anderen bildgebenden Methode, am häufigsten mit der Szintigraphie ( $^{99m}\text{Tc}$  MIBI) eingesetzt.

### 5.3. Szintigraphische Lokalisationsdiagnostik parathyroidaler Läsionen

Die Radioisotopen-Szintigraphie der Nebenschilddrüsen wurde 1983 mit Thallium als dem anfänglichen Radionuklid der Wahl beschrieben (72).  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI wurde später im Jahr 1989 eingeführt und erhöhte die Empfindlichkeit der nuklearen Bildgebung erheblich (73). MIBI ist ein lipophiles Kation, das sich in den Mitochondrien-reichen Zellen des abnormalen Nebenschilddrüsengewebes ansammelt. Für die Nebenschilddrüsenszintigraphie werden mehrere Protokolle verwendet, von denen die meisten auf zwei Techniken basieren: Ein-Tracer-Doppelphase und Zwei-Tracer-Einphase.

Bei der Zweiphasen-Technik mit einem Tracer wird  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI verabreicht und nach 10 bis 15 Minuten ein erster Satz Bilder aufgenommen. Eine zweite Aufnahme wird dann 1,5 bis 3 Stunden später gemacht. Der Radiotracer wird schneller aus dem umliegenden Gewebe ausgewaschen als aus den Nebenschilddrüsen, sodass abnormale Drüsen bei der Intervall-Bildgebung identifiziert werden können. Bei der Dual-Tracer-Einphasen-Technik, auch bekannt als Subtraktionsszintigraphie, wird ein zweiter Radiotracer (in der Regel  $^{123}\text{I}$  oder  $^{99m}\text{Tc}$ - $[\text{CO}_4]^-$ ) verabreicht, der dann von der Schilddrüse stärker aufgenommen wird. Dieses Schilddrüsenszintigramm kann dann digital von den  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Bildern subtrahiert oder zusammen mit diesen betrachtet werden, sodass der Betrachter abnormale Nebenschilddrüsen vom Schilddrüsengewebe unterscheiden kann.

Das breite Sichtfeld von MIBI ermöglicht die Erkennung von ektopischen Läsionen, insbesondere im Mediastinum. Darüber hinaus gibt es im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung

---

des Halses weniger Abweichungen zwischen den Untersuchern. Zu den Fallstricken bei der MIBI-Bildgebung gehören jedoch sowohl falsch positive als auch falsch negative Befunde. Schilddrüsenknoten, Thyreoiditis und vergrößerte zervikale Lymphknoten können alle das Auswaschen des Radionuklids verzögern, was den Anschein eines Nebenschilddrüsenadenoms erweckt. Insbesondere follikuläre und Hurthle-Zell-Neoplasien reichern MIBI leicht an und können oft zu solchen Fehlern führen (74).

Die Sensitivität dieser Methode (in der Regel bezogen auf die Lokalisierung im richtigen Quadranten oder an einer ektopischen Stelle) variiert in der Literatur stark und reicht von 41% bis 96% (63, 75-86). Eine größere retrospektive Studie mit 180 PatientInnen ergab eine Sensitivität von 79% (63). Eine systematische Analyse von 11 Studien ergab eine gepoolte Sensitivität von 76% (87). Diese Ergebnisse können jedoch aufgrund unterschiedlicher technischer Parameter des Scan-Verfahrens (z. B. Zeitpunkt des frühen und späten Scans, Verwendung von Lochblenden- oder Parallelkollimatoren, Hinzufügen von schrägen Aufnahmen usw.) variieren.

Es gibt keinen klaren Konsens hinsichtlich der Überlegenheit der Dual-Phase-Sestamibi-Bildgebung gegenüber der Dual-Tracer-Subtraktions-Planar-Bildgebung. Eine aktuelle Studie mit 63 PatientInnen zeigte jedoch eine höhere Sensitivität mit Dual-Phase-Sestamibi (79%) gegenüber Dual-Tracer (Sestamibi und Perchnetat) (69%) und einer kombinierten Dual-Tracer/Dual-Phase-Technik (65%) (82). Dual-Tracer-Protokolle wiederum führten zu besseren Ergebnissen als Single-Tracer-Techniken (88-90).

Die Sensitivität der MIBI-Bildgebung ist allerdings bei MGD (63, 79), begleitender knotiger Schilddrüsenerkrankung (80,91), kleinen Adenomen (77) und leichter Hyperkalzämie (63) verringert.

Bei PatientInnen, die sich einer erneuten Operation unterziehen, kann die MIBI eine Sensitivität von 100% aufweisen. Allerdings gibt es nur wenig relevanten Informationen bzgl. der Sensitivität von planaren MIBI-Zweiphasen-Scans bei der präoperativen Diagnostik von rezidivierendem oder nach einer vorherigen Operation persistierendem pHPT.

Einer der bemerkenswertesten Vorteile von MIBI gegenüber Ultraschall ist die Fähigkeit, ektopische Läsionen zu erkennen. Bei PatientInnen mit ektopischen Nebenschilddrüsenläsionen hatte die planare MIBI eine Sensitivität von 89% und zeigte eine besonders gute Leistung bei Thymus-, Mediastinal- und retroösophagealen Adenomen (71).

#### 5.4. Prädiktoren von eindeutig positiven <sup>99m</sup>Tc-MIBI Szintigraphiefunden

Einer der Hauptgründe für die hohe Sensitivität und den hohen positiven Vorhersagewert der Szintigraphie ist, dass sie nicht wie die Ultraschalluntersuchung bedienerabhängig ist. Allerdings können viele Faktoren die Sensitivität der Szintigraphie beeinflussen. In der Literatur werden die Symptomatik des PatientInnen, ein präoperativ höherer Kalziumspiegel, ein höherer PTH-Wert, die medizinische Vorgeschichte und ein Adenom-Lokalisation im unteren Halsbereich als Faktoren diskutiert, die die Sensitivität der Szintigraphie möglicherweise beeinflussen. Das Oxyphile-Zell-Verhältnis, besser bekannt als Oxyphile-Zell-Gehalt (OZG), kann in diesem Prozess eine Schlüsselrolle spielen, ist jedoch bisher in seiner Bedeutung für den diagnostischen Erfolg nicht genau definiert.

---

Normale Nebenschilddrüsen bestehen hauptsächlich aus zwei Zelltypen: Hauptzellen und oxyphile Zellen. Oxyphile Zellen sind eosinophile Zellen, deren Zytoplasma fast ausschließlich aus Mitochondrien besteht, und die größer sind als die Hauptzellen (12–20 µm gegenüber 6–8 µm). In gesunden Drüsen liegt der Anteil der oxyphilen Zellen in der Pubertät bei weniger als 1% und im Alter von 80 Jahren bei etwa 5%. In pathologischen Drüsen (z. B. bei pHPT) kann der OZG deutlich höher sein (bis zu 100%) (**92, 93**).

Trotz zahlreicher Studien ist umstritten, ob der OZG für die Genauigkeit von MIBI-Scans bei der Lokalisierung von abnormalem Nebenschilddrüsengewebe bei PatientInnen mit pHPT wichtig ist. Die Studien lassen sich in solche unterteilen, die eine Rolle des OZG unterstützen (**94-106**) und solche, die dieser Hypothese widersprechen (**107-116**). Ebenso ist umstritten, ob ein erhöhter OZG bei pHPT eine gegenregulatorische Reaktion darstellt, die dazu beiträgt, eine übermäßige Produktion von PTH und Kalziumkonzentrationen abzuschwächen (**97, 117-122**) oder ob oxyphile Zellen für den Kalziumstoffwechsel unwichtig sind oder sogar eine abnormale Kalziumretention verstärken (**101, 107, 110, 114, 123**).

Die überwiegende Mehrheit der klinischen Studien in diesem Bereich ist aufgrund zahlreicher analytischer und konzeptioneller Schwächen schwer zu interpretieren. Das erste Ziel dieser Arbeit bestand somit darin, den Zusammenhang zwischen OZG und der Wahrscheinlichkeit, eindeutig positive szintigraphische Befunde präoperativ bei PatientInnen mit pHPT zu erhalten, gründlich zu analysieren. Durch die Verwendung verfeinerter statistischer Strategien haben wir versucht, den statistischen Bias älterer Beobachtungsstudien zu minimieren.

## **6. Relative Wichtigkeit von Ultraschall und Szintigraphie bei der Lokalisationsdiagnostik**

### **6.1. Kombination bzw. Reihenfolge der diagnostischen Schritte**

US und MIBI sind die beiden am häufigsten eingesetzten Erstuntersuchungen. Mehrere Autoren haben die Leistung von Ultraschall mit planarer MIBI verglichen und sind weitgehend zu dem Schluss gekommen, dass sie bei der Erkennung von Nebenschilddrüsenadenomen ähnlich zuverlässig sind (**58, 71**). Eine Überprüfung aus dem Jahr 2009 ergab eine Evidenz der Stufe III für die Verwendung von US oder MIBI als Erstuntersuchung (**124**).

Es gibt keinen allgemein anerkannten Algorithmus für die Verwendung von US oder Szintigraphie als Erstlinien-Untersuchung bei der Bildgebung von PatientInnen mit pHPT (**125**). In einigen Studien wurde festgestellt, dass die Sonographie zuverlässig genug ist, um präoperativ eine pathologische Nebenschilddrüse zu erkennen und deswegen als erstes im Rahmen der präoperativen Abklärung zum Einsatz kommen sollte (**126-128**). Andere Autoren bestreiten dies mit dem Argument einer höheren Empfindlichkeit der Szintigraphie, und fordern dieses diagnostische Verfahren primär einzusetzen (**129**). In einigen Studien wurde vorgeschlagen, die Empfindlichkeit durch die Kombination von Szintigraphie und US zu erhöhen, und primär immer eine Kombination beider Verfahren im Rahmen der präoperativen Abklärung anzuwenden (**130, 131**).

---

Der grundsätzliche Vorteil des Dual-Scannings besteht darin, dass US und MIBI unterschiedliche Arten von Informationen liefern. Die Ultraschalluntersuchung liefert anatomische Informationen über das Vorhandensein des Adenoms, das Fehlen anderer Adenome und Einzelheiten zu anderen Schilddrüsenanomalien. MIBI liefert funktionelle Informationen über dominante hyperfunktionelle Regionen im Hals. Eine derartig fixe diagnostische Kombination kommt deswegen heute in viele Zentren zur Anwendung, wird aber weiterhin vor allem aus Kostengründen kritisiert (**125, 132**).

Die Frage nach der optimalen Reihenfolge zwischen US und MIBI ist ungeklärt. Einige Autoren befürworten, gerade bei unklaren Fällen zunächst einen US und dann eine MIBI durchzuführen, während andere Autoren gerade in solchen Fällen zunächst eine MIBI und dann einen US befürworten (**124**).

Britische Leitlinien empfehlen trotz oben genannter Vorteile, ein zweites Bildgebungsverfahren (in der Regel ein MIBI-Scan) nach einem ersten Bildgebungsverfahren (in der Regel eine Ultraschalluntersuchung) erst dann durchzuführen, wenn weitere Informationen zur Planung des genauen chirurgischen Vorgehens erforderlich sind (**133**).

Bei PatientInnen mit pHPT empfiehlt die derzeit gültige deutsche S2k-Leitlinie zur chirurgischen Therapie des pHPT primär ebenfalls zunächst die sonographische Bildgebung – und nur optional in Kombination mit einer Szintigraphie - zur Planung des Eingriffs (Empfehlung Nr. 11 in (**134**)).

## 6.2. Die Bedeutung präoperativer, negativer bildgebender Befunde für das therapeutische Konzept

<sup>99m</sup>Tc-MIBI und hochauflösender US sind die am häufigsten verwendeten präoperativen bildgebenden Verfahren. Je nach Ausgangslage variiert dabei die Fehlerrate bei der Erkennung von solitären Nebenschilddrüsenadenomen zwischen 0% und 46% (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) bzw. 11% und 46% (US) (**69, 70, 135, 136**). Im Mittel kann jedoch selbst die kombinierte Verwendung von US und MIBI ein Adenom in etwa 20 % der Fälle nicht vorhersagen, sodass ein relevanter Anteil der PatientInnen präoperativ keine oder eine nicht übereinstimmende Lokalisationsdiagnostik aufweist (**135, 137**).

Eine diskordante präoperative Lokalisationsdiagnostik besitzt therapeutische Konsequenz. Bei zwei inkompatiblen positiven bildgebenden Befunden sollte als chirurgische Technik die BNE bevorzugt werden. Wenn beide bildgebenden Verfahren negativ sind, sollte ebenfalls die BNE bevorzugt werden, da eine Multigland-Erkrankung wahrscheinlich ist.

Es werden zahlreiche Risikofaktoren diskutiert, die die Wahrscheinlichkeit negativer prä- und intraoperativer Befunde (keine Adenom-Lokalisation) erhöhen. Negative Ergebnisse stehen nachweislich im Zusammenhang mit der chirurgischen Vorgeschichte, der Adenomgröße, der Lokalisation, der hormonellen Aktivität und dem Vorhandensein von Schilddrüsenknoten, Struma oder einer MGD (**97, 108, 138-140**). Die relative Bedeutung dieser Prädiktoren ist jedoch nicht bekannt, ebenso wenig wie die individuelle Bedeutung negativer präoperativer szintigraphischer bzw. sonographischer Befunde für das Operationsergebnis.

Gesichert ist, dass uneinheitliche oder fehlerhafte präoperative Befunde bei der dualen Bildgebung das Risiko für eine intraoperativ nicht identifizierbare Läsion, oder für eine postope-

---

rative pHPT-Persistenz (die eine erneute Operation erforderlich macht) erhöhen. Dieses Risiko ist besonders hoch, wenn präoperativ das Ausmaß einer multiglandulären Erkrankung nicht erkannt oder unterschätzt wird (141). Somit besteht ein enger Zusammenhang zwischen negativen präoperativen diagnostischen Befunden und einem negativen Operationsergebnis, und zwischen einem negativen Operationsergebnis und einer postoperativen pHPT-Persistenz (141, 142).

Auch die deutsche Leitlinie stellt fest, dass eine negative präoperative Lokalisationsdiagnose mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für einen chirurgischen Erfolg korreliert (Empfehlung Nr. 12 in (134)). Die genaue relative Bedeutung der sonographischen und szintigraphischen Befunde zur Vorhersage eines negativen Ergebnisses bleibt jedoch undefiniert. Neben einer genauen präoperativen Adenom-Lokalisation ist jedoch auch das präoperative Wissen über einen vermutlich schwierigen intraoperativen Verlauf (der möglicherweise zu einem Rezidiv und/oder einer zweiten Operation führt) wichtig. Dieses Wissen ist im Hinblick auf eine angemessene präoperative PatientInnen-Information und eine adäquate Planung des chirurgischen Eingriffs (BNE) sowie des postoperativen Managements relevant.

Das zweite Ziel dieser Arbeit bestand somit darin, unabhängige Risikofaktoren für einen negativen präoperativen szintigraphischen Befund und die Relevanz negativer szintigraphischer und sonographischer Befunde für die Vorhersage eines negativen intraoperativen Befunds zu ermitteln.

---

### 3. Zusammenfassung:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei PatientInnen mit primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) Prädiktoren für einen positiven bzw. negativen präoperativen szintigraphischen Befund (<sup>99m</sup>Tc-sestaMIBI) zu identifizieren und zusätzlich die Relevanz eines negativen präoperativen szintigraphischen Befundes (erfolglose Lokalisationsdiagnostik) für die Vorhersage eines tatsächlich negativen intraoperativen Befundes zu untersuchen. Dabei sollte speziell auch die Wertigkeit zusätzlicher präoperativer sonographischer Befunde für die Vorhersage eines operativen Misserfolges, sowie der Gehalt an oxyphilen Zellen im Adenom für die Vorhersage einer erfolgreichen szintigraphischen Adenom-Lokalisation betrachtet werden.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Daten aus einem endokrinologischen Referenzzentrum in Bayern (Krankenhaus Martha-Maria, München, Deutschland) ausgewertet. Das Zentrum ist auf die Diagnose und Behandlung von PatientInnen mit Hyperparathyreoidismus spezialisiert. Primäre Zielvariable (unabhängige Variable) der Studie waren die Häufigkeit eines eindeutig negativen bzw. positiven konventionellen szintigrafischen Befundes vor einer Parathyreoidektomie. Sekundärer Endpunkt war die Häufigkeit eines negativen intraoperativen Befundes (keine Adenom-Lokalisation).

Die Studie war so angelegt, dass eine multivariable Regressionsanalyse von drei bis fünf unabhängigen Variablen möglich war. Um der Studie eine ausreichende Aussagekraft zum Nachweis eines unabhängigen Zusammenhangs zwischen Prädiktorvariablen und negativen/positiven Befunden zu verleihen, mussten daher insgesamt mindestens 30-50 PatientInnen analysiert werden, bei denen die Szintigraphie abnormales Nebenschilddrüsengewebe nicht erkennen bzw. erkennen konnte. Auf der Grundlage älterer deskriptiver Daten, die den diagnostischen Wert der Nebenschilddrüsenszintigraphie zum Zeitpunkt der Studie analysierten, wurde bei PatientInnen mit pHPT die Misserfolgsrate auf etwa 30-40%, bzw. die Erfolgsrate auf etwa 60-70% geschätzt, so dass die Studie etwa 70 bis 90 PatientInnen mit pHPT erfassen musste, bevor die primäre Zielvariable untersucht werden konnte. Die anonyme retrospektive Datenanalyse wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (Projektnummer 19-129).

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 88 PatientInnen mit pHPT eingeschlossen, bei denen präoperativ einen Nebenschilddrüsenszintigraphie durchgeführt worden war. Bei 86 PatientInnen lagen sonographische und szintigraphische Befunde aus der präoperativen Diagnostik vor. Bei 76 PatientInnen mit erfolgreicher intraoperativer Adenom-Lokalisation und präoperativen szintigraphischen Befunde konnten zusätzlich histopathologische Variablen (Ausmaß regressiver Veränderungen, Volumen des Adenoms, und relativer Gehalt an follikulären Strukturen, oxyphilen Zellen, Stroma-Fettzellen und Bindegewebe im Adenom) untersucht werden. Ferner wurden für allen Analysen das biologische Geschlecht, das Alter, die chirurgische Anamnese (blande Struma, Knoten-Struma, vorangegangene Struma-Operation

---

oder Operation wegen pHPT) sowie Laborwerte (präoperative Ca- und Parathormon-Konzentration) berücksichtigt. Es wurden komplexe statistische Strategien (logistische Regressionsanalysen mit Adjustierung für Confounder) eingesetzt, um die Schwächen älterer Beobachtungsstudien zu minimieren. Mit diesen Analysen untersuchten wir den unabhängigen Zusammenhang zwischen mutmaßlichen Prädiktoren und der Wahrscheinlichkeit a) präoperativ definitiv positive oder negative szintigraphische Befunde bei PatientInnen mit pHPT zu erhalten, und b) intraoperativ eindeutig ein Adenom lokalisieren zu können.

Bei 30 (34,9%) von 86 pHPT PatientInnen konnte präoperativ mittels Szintigraphie kein Adenom festgestellt werden, und bei 12 PatientInnen (14,0%) gelang es intraoperativ nicht, abnormales Nebenschilddrüsengewebe zu lokalisieren. Die präoperative Parathormon-Konzentration war der einzige signifikante unabhängige Prädiktor für einen negativen szintigraphischen Befund (nicht-linearer indirekter Zusammenhang). Eine erfolglose intraoperative Adenom-Lokalisation wurde ausschließlich durch präoperative sonographische und szintigraphische Befunde vorhergesagt. Im Vergleich zur ausschließlichen Sonographie erhöhte der kombinierte Einsatz von Szintigraphie und Sonographie jedoch die Chance, PatientInnen mit einem hohen Risiko für einen negativen intraoperativen Befund zu identifizieren.

Bei 76 PatientInnen mit pHPT und erfolgreicher intraoperativer Adenom-Lokalisation lag der mediane relative Gehalt an oxyphilen Zellen (postoperative histopathologische Untersuchung) bei 10%. Gleichzeitig konnte die präoperative Szintigraphie bei 47 PatientInnen (61,8%) eindeutig abnormes Nebenschilddrüsengewebe identifizieren. Nach Adjustierung für Confounder waren eine Parathormon-Konzentration von >200 pg/ml sowie ein steigender Gehalt an oxyphilen Zellen die einzigen signifikanten unabhängigen Prädiktoren für ein eindeutig positives szintigraphisches Ergebnis.

Somit zeigt die vorgelegte Arbeit im Gegensatz zu den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen, dass präoperativ nur eine Kombination aus Sonographie und Szintigraphie in der Lage ist, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit intraoperative negative Befunde vorauszusagen. Das präoperative Wissen über einen vermutlich schwierigen intraoperativen Verlauf ist außerordentlich relevant für eine adäquate präoperative Aufklärung der PatientInnen und für eine adäquate Planung des postoperativen Managements. Ferner leistet die vorliegende Arbeit einen wichtigen Beitrag zu den Mechanismen, die bei PatientInnen mit pHPT den Erfolg der szintigraphischen Diagnostik bedingen. Neben dem Ausmaß der Vermehrung der Chef-Zellen (verantwortlich für die Parathormon-Produktion) sind es anscheinend auch oxyphile Zellen, die sich parallel (und möglicherweise kompensatorisch) zu den Chef-Zellen im Adenom vermehren, und die aufgrund ihres hohen Mitochondrien-Gehalts eine zusätzliche Bindungsstelle für <sup>99m</sup>Tc-sestaMIB darstellen.

---

## 4. Abstract (English):

The aim of the present study was to identify predictors of positive or negative preoperative scintigraphic findings ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI) and to investigate the relevance of a negative preoperative scintigraphic finding (unsuccessful localisation diagnosis) for the prediction of a negative intraoperative finding. In particular, the value of additional preoperative ultrasound findings for predicting surgical failure and the content of oxyphilic cells in the adenoma for predicting successful scintigraphic adenoma localisation should also be considered.

In a retrospective observational study, data from an endocrinological reference centre in Bavaria (Martha-Maria Hospital, Munich, Germany) were evaluated. The centre specialises in the diagnosis and treatment of patients with hyperparathyroidism. The primary endpoint (independent variable) of the study was the frequency of a clear negative or positive conventional scintigraphic finding before parathyroidectomy. The secondary endpoint was the frequency of a negative intraoperative finding (no adenoma localisation).

The study was designed to allow multivariable regression analysis with three to five independent variables. Therefore, in order to have sufficient power to detect an independent association between predictor variables and negative/positive findings, a minimum of 30-50 patients in whom no abnormal parathyroid tissue was detected or could be detected on scintigraphy had to be analysed. Based on older descriptive data analysing the diagnostic value of parathyroid scintigraphy at the time of the study, the failure rate in patients with pHPT was estimated to be around 30-40% or the success rate around 60-70%, so the study needed to include around 70-90 patients with pHPT before the primary outcome variable could be examined. The anonymous retrospective data analysis was approved by the ethics committee of the Ludwig-Maximilians-University Munich (project number 19-129).

The study included a total of 88 patients with pHPT who had undergone preoperative parathyroid scintigraphy. Preoperative sonographic and scintigraphic findings were available for 86 patients. In 76 patients with successful intraoperative adenoma localisation, additional histopathological variables (extent of regressive changes, adenoma volume and relative content of follicular structures, oxyphilic cells, stromal fat cells and connective tissue in the adenoma) could be examined. Sex, age, surgical history (goiter, nodular goiter, previous goiter surgery or surgery for pHPT) and laboratory values (preoperative calcium and parathyroid hormone concentrations) were also adjusted for in all analyses. Complex statistical strategies (logistic regression analyses with adjustment for confounders) were used to minimise the weaknesses of older observational studies. Regression analyses examined the independent association between putative predictors and the likelihood of a) definitively positive or negative scintigraphic findings preoperatively in patients with pHPT, and b) definitively localising an adenoma intraoperatively.

---

In 30 (34.9%) of 86 patients with pHPT, no adenoma was detected preoperatively by scintigraphy, and in 12 patients (14.0%) no abnormal parathyroid tissue could be localised intraoperatively. Preoperative parathyroid hormone concentration was the only significant independent predictor of negative scintigraphic findings (non-linear indirect correlation). Unsuccessful intraoperative localisation of the adenoma was predicted exclusively by preoperative sonographic and scintigraphic findings. However, compared with sonography alone, the combined use of scintigraphy and sonography increased the chance of identifying patients at high risk of a negative intraoperative finding.

In 76 patients with pHPT and successful intraoperative adenoma localisation, the median relative oxyphilic cell content (postoperative histopathology) was 10%. At the same time, preoperative scintigraphy clearly identified abnormal parathyroid tissue in 47 patients (61.8%). After adjustment for confounders, a parathyroid hormone concentration >200 pg/ml and an increasing number of oxyphilic cells were the only significant independent predictors of a clear positive scintigraphic result.

Thus, in contrast to current guideline recommendations, the present work shows that only a combination of ultrasonography and scintigraphy is able to predict intraoperative negative findings with a high probability. The preoperative knowledge that the intraoperative course is likely to be difficult is extremely important for adequate preoperative patient information and planning of postoperative management. In addition, the present work makes an important contribution to the mechanisms that determine the success of scintigraphic diagnosis in patients with pHPT. In addition to the extent of the increase in the number of chief cells (responsible for parathyroid hormone production), it appears that oxyphilic cells also proliferate in parallel (and possibly compensatory) to the chief cells in the adenoma, and that their high mitochondrial content represents an additional binding site for <sup>99m</sup>Tc-sestaMIB.

---

## **5. Publikation I**

Neuberger M, Dropmann JA, Kleespies A, Fuerst H. Determinants and clinical significance of negative scintigraphic findings in primary hyperparathyroidism: a retrospective observational study. *Nuklearmedizin*. 2022 Dec;61(6):440-448. DOI: 10.1055/a-1868-5050

---

## **6. Publikation II**

Dropmann JA, Kleespies A, Fuerst H, Kremer M, Drefs M, Neuberger M. Importance of oxyphil cells for <sup>99m</sup>Tc-sestamibi uptake in primary hyperparathyroidism: a retrospective observational study. *Nuklearmedizin*. 2025 Mar 6. English. doi: 10.1055/a-2535-1067. Epub ahead of print.

---

## 7. Literaturverzeichnis

1. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984 Jan;95(1):14-21.
2. Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol*. 1938;46:133–49.
3. Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Post-operative hypoparathyroidism--identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand*. 1968;389:1-120.
4. Lappas D, Noussios G, Anagnostis P, Adamidou F, Chatzigeorgiou A, Skandalakis P. Location, number and morphology of parathyroid glands:results from a largeanatomical series. *Anat Sci Int*. 2012;87:160–4.
5. Beahrs OH, Edis AJ, Purnell DC. Unusual problems in parathyroid surgery. *Am J Surg*. 1977;134:502–4.
6. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, Doppman JL, Shawker T, Skarulis M, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missedparathyroid adenoma. *Ann Surg*. 1996;224:308–20.
7. McHenry C, Walsh M, Jarosz H, Henkin R, Tope J, Lawrence AM, et al. Resection of parathyroid tumor in the aorticopulmonary window without prior neckexploration. *Surgery*. 1988;104:1090–4.
8. Stocks AE, Hartley LC. Hypercalcaemia. The case of the missing adenoma. *Med J Aust*. 1986;145:92–4
9. Udekwu AO, Kaplan EL, Wu TC, Arganini M. Ectopic parathyroid adenoma of the lateral triangle of the neck:report of twocases. *Surgery*. 1987;101:114–8.
10. Saky MT, Hasinski S, Rose LI. Ectopic primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2001;7:272–4.
11. Pawlik TM, Richards M, Giordano TJ, Burney R, Thompson N. Identification and management of intravagal parathyroid adenoma. *World J Surg*. 2001;25:419–23.
12. Fukumoto A, Nonaka M, Kamio T, Kamura E, Ozu C, Baba S, et al. A case of ectopic parathyroid gland hyperplasia in the pyriform sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:71–4.
13. Uludag M, Isgor A, Yetkin G, Atay M, Kebudi A, Akgun I. Supernumerary ectopic parathyroid glands. Persistent hyperparathyroidism due to mediastinal parathyroid adenoma localized by preoperative single photon emission computed tomography and intraoperative gamma probe application. *Hormones (Athens)* 2009;8:144–9.
14. Noussios G, Anagnostis P, Natsis K. Ectopic parathyroid glands and their anatomical, clinical and surgical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:604–10.
15. Harach HR, Vujanić GM. Intrathyroidal parathyroid. *Pediatr Pathol*. 1993;13:71–4.
16. Kraas J, Clark PB, Perrier ND, Morton KA. The scintigraphic appearance of subcapsular parathyroid adenomas. *Clin Nucl Med*. 2005;30:213–7.
17. Thompson NW, Eckhauser FE, Harness JK. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1982;92:814–21.

- 
18. Lee NJ, Blakey JD, Bhuta S, Calcaterra TC. Unintentional parathyroidectomy during thyroidectomy. *Laryngoscope*. 1999;109:1238–40.
  19. Sorgato N, Pennelli G, Boschin IM, Ide EC, Pagetta C, Piotto A, et al. Can we avoid inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery? *In Vivo*. 2009;23:433–9.
  20. Ros S, Sitges-Serra A, Pereira JA, Jimeno J, Prieto R, Sancho JJ. Intrathyroid parathyroid adenomas: right and lower. *Cir Esp*. 2008;84:196–200.
  21. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr;43(2):221-7,
  22. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. In: Clark OH, Duh QY, editors. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. pp. 8–14.
  23. Randolph GW, Grant CS, Kamani D. Principles in surgical management of primary hyperparathyroidism. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. pp. 546–66.
  24. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N. Engl. J. Med* 1966; 274: 1174–1182.
  25. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):1122-9.
  26. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ 3rd. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006 Jan;21(1):171-7.
  27. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Monteiro R, Mino J, Swagel W, Mitchell JC. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1232-7;
  28. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 1999 Oct 21;341(17):1249-55.
  29. Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA, Parfitt AM. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med*. 1980 Feb;140(2):205-7.
  30. Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med*. 1996 Dec;240(6):357-65.
  31. Colaço SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. *Am J Surg*. 2007 Sep;194(3):323-7.
  32. Udelsman R. Primary hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol*. 2001 Aug;2(4):365-72.
  33. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, Skarulis MC, Spiegel AM, Libutti SK, Alexander HR Jr, Chen CC, Chang R, Chandrasekharappa SC, Collins FS. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res*. 2002 Nov;17 Suppl 2:N37-43.
  34. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*. 2016 Dec;280(6):574-583.

- 
35. Guan B, Welch JM, Sapp JC, Ling H, Li Y, Johnston JJ, Kebebew E, Biesecker LG, Simmonds WF, Marx SJ, Agarwal SK. GCM2-Activating Mutations in Familial Isolated Hyperparathyroidism. *Am J Hum Genet.* 2016 Nov 3;99(5):1034-1044.
36. Yu W, McPherson JR, Stevenson M, van Eijk R, Heng HL, Newey P, Gan A, Ruano D, Huang D, Poon SL, Ong CK, van Wezel T, Cavaco B, Rozen SG, Tan P, Teh BT, Thakker RV, Morreau H. Whole-exome sequencing studies of parathyroid carcinomas reveal novel PRUNE2 mutations, distinctive mutational spectra related to APOBEC-catalyzed DNA mutagenesis and mutational enrichment in kinases associated with cell migration and invasion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):E360-4.
37. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jan;38(1):101247.
38. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;27(3):333-43.
39. Mahoney EJ, Monchik JM, Donatini G, De Lellis R. Life-threatening hypercalcemia from a hepatocellular carcinoma secreting intact parathyroid hormone: localization by sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *Endocr Pract.* 2006 May-Jun;12(3):302-6.
40. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Engl J Med.* 1990 Nov 8;323(19):1324-8.
41. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasieka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-968.
42. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3561-9.
43. Gowrishankar SV, Bidaye R, Das T, Majcher V, Fish B, Casey R, Masterson L. Intrathyroidal parathyroid adenomas: Scoping review on clinical presentation, preoperative localization, and surgical treatment. *Head Neck.* 2023 Mar;45(3):706-720.
44. Das Neves MC, Santos RO, Ohe MN. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):678-688.
45. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, Perrier N, Sitges-Serra A, Thakker RV, Guyatt G, Mannstadt M, Potts JT, Clarke BL, Brandi ML; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2293-2314.
46. Weber T, Dotzenrath C, Dralle H, Niederle B, Riss P, Holzer K, Kußmann J, Trupka A, Negele T, Kaderli R, Karakas E, Weber F, Rayes N, Zielke A, Hermann M, Wicke C, Ladurner R, Vorländer C, Waldmann J, Heizmann O, Wächter S, Schopf S, Timmermann W, Bartsch DK, Schmidmaier R, Luster M, Schmid KW, Ketteler M, Dierks C, Schabram P, Steinmüller T, Lorenz K. Management of primary and renal hyperparathyroidism: guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbecks Arch Surg.* 2021 May;406(3):571-585
47. Aygün N, Uludağ M. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Which Therapy to Whom? *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019 Aug 27;53(3):201-214.

- 
48. Uludağ M, Aygün N, İşgör A. Main Surgical Principles and Methods in Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019 Dec 3;53(4):337-352.
  49. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Oct 1;144(10):929-937.
  50. Lalonde MN, Correia RD, Syktiotis GP, Schaefer N, Matter M, Prior JO. Parathyroid Imaging. *Semin Nucl Med.* 2023 Jul;53(4):490-502
  51. Kochman M. Primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis and evaluation according to the Fifth International Workshop guidelines. *Reumatologia.* 2023;61(4):256-263.
  52. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, Malayeri AA, Jones EC, Chen CC, Millo C. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 25;12:760419.
  53. Lubitz C.C. Hunter G.J. Hamberg L.M. et al. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism *Surgery* 2010; 148:1129–1137
  54. Mortenson M.M. Evans D.B. Lee J.E. et al. Parathyroid exploration in the reoperative neck: improved preoperative localization with 4D-computed tomography *J Am Coll Surg* 2008; 206:888–895
  55. Arima M. Yokoi H. Sonoda T. Preoperative identification of tumor of the parathyroid by ultrasonotomography. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141:242–244.
  56. Lane M.J. Desser T.S. Weigel R.J. Jeffrey R.B. Use of color and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171:819–823
  57. Zafereo M, Yu J, Angelos P, Brumund K, Chuang HH, Goldenberg D, Lango M, Perrier N, Randolph G, Shindo ML, Singer M, Smith R, Stack BC Jr, Steward D, Terris DJ, Vu T, Yao M, Tufano RP. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section update on parathyroid imaging for surgical candidates with primary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2019 Jul;41(7):2398-2409.
  58. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb;19(2):577-83.
  59. Nafisi Moghadam R, Amllelshahbaz AP, Namiranian N, Sobhan-Ardekani M, Emami-Meybodi M, Dehghan A, Rahmanian M, Razavi-Ratki SK. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta- Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Dec 28;18(12):3195-3200.
  60. Bahl M. Preoperative Parathyroid Imaging: Trends in Utilization and Comparative Accuracy of Sonography, Scintigraphy, and 4-Dimensional Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2019 Mar/Apr;43(2):264-268.
  61. Kedarisetty S, Fundakowski C, Ramakrishnan K, Dadparvar S. Clinical Value of Tc99m-MIBI SPECT/CT Versus 4D-CT or US in Management of Patients With Hyperparathyroidism. *Ear Nose Throat J.* 2019 Mar;98(3):149-157.
  62. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol.* 2010 Apr;65(4):278-87.

- 
63. Medas F, Erdas E, Longheu A, Gordini L, Pisano G, Nicolosi A, Calò PG. Retrospective evaluation of the pre- and postoperative factors influencing the sensitivity of localization studies in primary hyperparathyroidism. *Int J Surg*. 2016 Jan;25:82-7.
64. Stern S, Tzelnick S, Mizrachi A, Cohen M, Shpitzer T, Bachar G. Accuracy of Neck Ultrasonography in Predicting the Size and Location of Parathyroid Adenomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Dec;159(6):968-972.
65. Untch BR, Adam MA, Scheri RP, Bennett KM, Dixit D, Webb C, Leight GS Jr, Olson JA Jr. Surgeon-performed ultrasound is superior to 99Tc-sestamibi scanning to localize parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: results in 516 patients over 10 years. *J Am Coll Surg*. 2011 Apr;212(4):522-9;
66. Butt HZ, Husainy MA, Bolia A, London NJ. Ultrasonography alone can reliably locate parathyroid tumours and facilitates minimally invasive parathyroidectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015 Sep;97(6):420-4.
67. Tresoldi S, Pompili G, Maiolino R, Flor N, De Pasquale L, Bastagli A, Sardanelli F, Cornalba G. Primary hyperparathyroidism: can ultrasonography be the only preoperative diagnostic procedure? *Radiol Med*. 2009 Oct;114(7):1159-72.
68. Beland MD, Mayo-Smith WW, Grand DJ, Machan JT, Monchik JM. Dynamic MDCT for localization of occult parathyroid adenomas in 26 patients with primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jan;196(1):61-5.
69. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Mar;132(3):359-72.
70. Erbil Y, Barbaros U, Yanik BT, Salmaslioğlu A, Tunaci M, Adalet I, Bozbora A, Ozarmağan S. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. *Laryngoscope*. 2006 Apr;116(4):580-5
71. Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World J Surg*. 2013 Jan;37(1):102-6..
72. Young AE, Gaunt JI, Croft DN, Collins RE, Wells CP, Coakley AJ. Location of parathyroid adenomas by thallium-201 and technetium-99m subtraction scanning. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Apr 30;286(6375):1384-6.
73. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. 1989 Nov;10(11):791-4.
74. Vattimo A, Bertelli P, Cintorino M, Burroni L, Volterrani D, Vella A, Lazzi S. Hürthle cell tumor dwelling in hot thyroid nodules: preoperative detection with technetium-99m-MIBI dual-phase scintigraphy. *J Nucl Med*. 1998 May;39(5):822-5.
75. Krakauer M, Wieslander B, Myschetzky PS, Lundstrøm A, Bacher T, Sørensen CH, Trolle W, Nygaard B, Bennedbæk FN. A Prospective Comparative Study of Parathyroid Dual-Phase Scintigraphy, Dual-Isotope Subtraction Scintigraphy, 4D-CT, and Ultrasonography in Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*. 2016 Feb;41(2):93-100.
76. Cakal E, Cakir E, Dilli A, Colak N, Unsal I, Aslan MS, Karbek B, Ozbek M, Kilic M, Delibasi T, Sahin M. Parathyroid adenoma screening efficacies of different imaging tools and factors affecting the success rates. *Clin Imaging*. 2012 Nov-Dec;36(6):688-94.

- 
77. Adkisson CD, Koonce SL, Heckman MG, Thomas CS, Harris AS, Casler JD. Predictors of accuracy in preoperative parathyroid adenoma localization using ultrasound and Tc-99m-Sestamibi: a 4-quadrant analysis. *Am J Otolaryngol*. 2013 Sep-Oct;34(5):508-16.
78. Caveny SA, Klingensmith WC 3rd, Martin WE, Sage-EI A, McIntyre RC Jr, Raeburn C, Wolfe P. Parathyroid imaging: the importance of dual-radiopharmaceutical simultaneous acquisition with 99mTc-sestamibi and 123I. *J Nucl Med Technol*. 2012 Jun;40(2):104-10.
79. Critical role of identification of the second gland during unilateral parathyroid surgery: a prospective review of 119 patients with concordant localization
80. Glynn N, Lynn N, Donagh C, Crowley RK, Smith D, Thompson CJ, Hill AD, Keeling F, Agha A. The utility of 99mTc-sestamibi scintigraphy in the localisation of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Ir J Med Sci*. 2011 Mar;180(1):191-4.
81. Kim D, Rhodes JA, Hashim JA, Rickabaugh L, Brams DM, Pinkus E, Dou Y. Highly specific preoperative selection of solitary parathyroid adenoma cases in primary hyperparathyroidism by quantitative image analysis of the early-phase Technetium-99m sestamibi scan. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Oct;62(5):642-648.
82. Raruenrom Y, Theerakulpisut D, Wongsurawat N, Somboonporn C. Diagnostic accuracy of planar, SPECT, and SPECT/CT parathyroid scintigraphy protocols in patients with hyperparathyroidism. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2018;21(1):20-25.
83. Smith RB, Evasovich M, Girod DA, Jorgensen JB, Lydiatt WM, Pagedar NA, Spanos WC. Ultrasound for localization in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Sep;149(3):366-71.
84. Thomas DL, Bartel T, Menda Y, Howe J, Graham MM, Juweid ME. Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 2009 Oct;34(10):651-5.
85. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2015 Apr;36(4):363-75.
86. Xue J, Liu Y, Ji T, Zhao A, Liang Y, Deng H, Wang Q, Zhang Y, Yang L, Yang A. Comparison between technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and ultrasound in the diagnosis of parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia. *Nucl Med Commun*. 2018 Dec;39(12):1129-1137.
87. Frank E, Ale-Salvo D, Park J, Liu Y, Simental A Jr, Inman JC. Preoperative imaging for parathyroid localization in patients with concurrent thyroid disease: A systematic review. *Head Neck*. 2018 Jul;40(7):1577-1587.
88. Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM, Gann DS. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med*. 1997 Jun;38(6):834-9.
89. Neumann DR, Esselstyn CB Jr, Go RT, Wong CO, Rice TW, Obuchowski NA. Comparison of double-phase 99mTc-sestamibi with 123I-99mTc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Dec;169(6):1671-4.
90. Leslie WD, Dupont JO, Bybel B, Riese KT. Parathyroid 99mTc-sestamibi scintigraphy: dual-tracer subtraction is superior to double-phase washout. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Dec;29(12):1566-70.

- 
91. Gómez-Ramírez J, Sancho-Insenser JJ, Pereira JA, Jimeno J, Munné A, Sitges-Serra A. Impact of thyroid nodular disease on 99mTc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Sep;395(7):929-33.
92. McBiles M, Lambert AT, Cote MG, Kim SY. Sestamibi parathyroid imaging. *Semin Nucl Med.* 1995 Jul;25(3):221-34.
93. Shakeel S, Mubarak M. Proliferative Lesions of Parathyroid Glands: An Update for Practicing Pathologists. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016; 26: 51-59
94. Sandrock D, Merino MJ, Norton JA, Neumann RD. Ultrastructural histology correlates with results of thallium-201/technetium-99m parathyroid subtraction scintigraphy. *J Nucl Med.* 1993 Jan;34(1):24-9.
95. Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, Lefebvre B, Bisson G, Mongeau CJ, Maheux P. Pre-operative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99m-MIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med.* 1998 Aug;39(8):1441-4.
96. Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, Barbaros U, Adalet I, Dizdaroğlu F, Bozbora A, Ozarmağan S, Tezelman S. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2008 Jan;195(1):34-9.
97. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jun;131(6):493-8.
98. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg.* 2006 May;30(5):697-704.
99. Westreich RW, Brandwein M, Mechanick JI, Bergman DA, Urken ML. Preoperative parathyroid localization: correlating false-negative technetium 99m sestamibi scans with parathyroid disease. *Laryngoscope.* 2003 Mar;113(3):567-72.
100. Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser R, Gal R. 99mTc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med.* 2001 Feb;28(2):209-13.
101. Bleier BS, LiVolsi VA, Chalian AA, Gimotty PA, Botbyl JD, Weber RS. Technetium Tc 99m sestamibi sensitivity in oxyphil cell-dominant parathyroid adenomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jul;132(7):779-82.
102. Stephen AE, Roth SI, Fardo DW, Finkelstein DM, Randolph GW, Gaz RD, Hodin RA. Predictors of an accurate preoperative sestamibi scan for single-gland parathyroid adenomas. *Arch Surg.* 2007 Apr;142(4):381-6.
103. Durmuş ET, Atmaca A, Kefeli M, Mete Ö, Canbaz Tosun F, Bayçelebi D, Polat C, Çolak R. Clinicopathological variables that correlate with sestamibi positivity in uniglandular parathyroid disease: a retrospective analysis of 378 parathyroid adenomas. *Ann Nucl Med.* 2022 Jan;36(1):33-42.
104. Cordes M, Dworak O, Papadopoulos T, Coerper S, Kuwert T. MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas: correlation with biochemical and histological markers. *Endocr Res.* 2018 Aug;43(3):141-148.

- 
105. Thompson GB, Mullan BP, Grant CS, Gorman CA, van Heerden JA, O'Connor MK, Goellner JR, Ilstrup DM. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: an initial institutional experience. *Surgery*. 1994 Dec;116(6):966-72;
106. Bénard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois MF, Bisson G. Rapid washout of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med*. 1995 Feb;36(2):241-3.
107. De la Hoz Rodríguez Á, Muñoz De Nova JL, Muñoz Hernández P, Valdés de Anca Á, Serrano Pardo R, Tovar Pérez R, Martín-Pérez E. Oxyphil cells in primary hyperparathyroidism: a clinicopathological study. *Hormones (Athens)*. 2021 Dec;20(4):715-721.
108. Piñero A, Rodríguez JM, Ortiz S, Soria T, Bermejo J, Claver MA, Canteras M, Parrilla P. Relation of biochemical, cytologic, and morphologic parameters to the result of gammagraphy with technetium 99m sestamibi in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Jun;122(6):851-5.
109. Ishibashi M, Nishida H, Strauss HW, Kojima K, Fujito H, Watanabe J, Hiromatsu Y, Hayabuchi N. Localization of parathyroid glands using technetium-99m-tetrofosmin imaging. *J Nucl Med*. 1997 May;38(5):706-11.
110. Staudenherz A, Abela C, Niederle B, Steiner E, Helbich T, Puig S, Kaserer K, Becherer A, Leitha T, Kletter K. Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with a high prevalence of concomitant thyroid diseases. *Eur J Nucl Med*. 1997 Feb;24(2):143-9.
111. Ugur O, Bozkurt MF, Hamaloglu E, Sokmensuer C, Etikan I, Ugur Y, Sayek I, Gulec SA. Clinicopathologic and radiopharmacokinetic factors affecting gamma probe-guided parathyroid-ectomy. *Arch Surg*. 2004 Nov;139(11):1175-9.
112. Cermik TF, Puyan FO, Sezer A et al. Relation between Tc-99m sestamibi uptake and biological factors in hyperparathyroidism. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 387-392.
113. Kobylecka M, Koperski L, Chudzinski W et al. Relationship between parathyroid gland scintigraphy and its histopathology, oxyphil cell content and volume: a retrospective study. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2019; 22: 29-33.
114. Howson P, Kruijff S, Aniss A et al. Oxyphil Cell Parathyroid Adenomas Causing Primary Hyperparathyroidism: a Clinico-Pathological Correlation. *Endocr Pathol* 2015; 26: 250-254.
115. Turgut B, Elagoz S, Erselcan T et al. Preoperative localization of parathyroid adenomas with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging: relationship with P-glycoprotein expression, oxyphilic cell content, and tumoral tissue volume. *Cancer Biother Radiopharm* 2006; 21: 579-590
116. Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA et al. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med* 1998; 39: 1617-1620
117. Ritter CS, Haughey BH, Armbrrecht HJ, Brown AJ. Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 130: 73-80.
118. Ritter CS, Haughey BH, Miller B, Brown AJ. Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1499-505.

- 
119. Ritter C, Miller B, Coyne DW, et al. Paricalcitol and cinacalcet have disparate actions on parathyroid oxyphil cell content in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017; 92: 1217-22
120. Basile C, Lomonte C. The function of the parathyroid oxyphil cells in uremia: still a mystery? *Kidney Int* 2017; 92: 1046-8.
121. Ding Y, Zou Q, Jin Y, Zhou J, Wang H. Relationship between parathyroid oxyphil cell proportion and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2020; 52: 155-9.
122. Shi Y, Hogue J, Dixit D, Koh J, Olson JA, Jr. Functional and genetic studies of isolated cells from parathyroid tumors reveal the complex pathogenesis of parathyroid neoplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 3092-7.
123. Allen TB, Thorburn KM. The oxyphil cell in abnormal parathyroid glands. A study of 114 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 421-7.
124. Mihai R, Simon D, Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism—an evidence-based analysis *Langenbecks Arch Surg* 2009; 10:765–784.
125. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in Parathyroid Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018 Feb;26(1):151-166.
126. Adkisson CD, Koonce SL, Heckman MG, Thomas CS, Harris AS, Casler JD. Predictors of accuracy in preoperative parathyroid adenoma localization using ultrasound and Tc-99m-Sestamibi: a 4-quadrant analysis. *Am J Otolaryngol.* 2013;34:508–16
127. Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, Ogilvie JB, Mountz JM, Bencherif B, et al. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy: are both studies really needed? *J Ultrasound Med.* 2009;28:183–90.
128. Coelho MC, de Oliveira E, Silva de Morais NA, Beuren AC, Lopes CB, Santos CV, et al. Role of imaging tests for preoperative location of pathologic parathyroid tissue in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016;22:1062–7.
129. Kluijfhout WP, Vorselaars WM, Vriens MR, Borel Rinkes IH, Valk GD, de Keizer B. Enabling minimal invasive parathyroidectomy for patients with primary hyperparathyroidism using Tc-99m-sestamibi SPECT-CT, ultrasound and first results of (18)F-fluorocholine PET-CT. *Eur J Radiol.* 2015;84:1745–51.
130. Tunca F, Akici M, Işcan Y, Cem Sormaz I, Giles Senyurek Y, Terzioğlu T. The impact of combined interpretation of localization studies on image-guided surgical approaches for primary hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol.* 2017;42:213–22.
131. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, Ishii H, Doddi S, Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019 Feb;101(2):97-102.
132. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2007;193:155–9.
133. National Guideline Centre (UK). Evidence review for surgical localisation: Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management: Evidence review D. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 May. (NICE Guideline, No. 132.)

---

Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577897/?report=reader%2F%3Freport%3Dreader>

134. Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). S2k-Leitlinie: Operative Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus. AWMF LL-Nr. 088-009. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/088-009l\\_S2k\\_Operative-Therapie-des-primären-und-renalen-Hyperparathyreoidismus\\_2021-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-009l_S2k_Operative-Therapie-des-primären-und-renalen-Hyperparathyreoidismus_2021-02.pdf)
135. Hacıyanlı M, Lal G, Morita E et al. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 739-746.
136. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF et al. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg* 2008; 248: 420-428.
137. Treglia G, Trimboli P, Huellner M et al. Imaging in primary hyperparathyroidism: focus on the evidence-based diagnostic performance of different methods. *Minerva Endocrinol* 2018; 43: 133-143.
138. Lumachi F, Marzola MC, Zucchetta P et al. Hyperfunctioning parathyroid tumours in patients with thyroid nodules. Sensitivity and positive predictive value of high-resolution ultrasonography and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 419-423.
139. Krausz Y, Lebensart PD, Klein M et al. Preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with concomitant thyroid nodular disease. *World J Surg* 2000; 24: 1573-1578.
140. Beus KS, Stack BC, Jr. Synchronous thyroid pathology in patients presenting with primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 308-312.
141. Bagul A, Patel HP, Chadwick D et al. Primary hyperparathyroidism: an analysis of failure of parathyroidectomy. *World J Surg* 2014; 38: 534-541.
142. Bergenfelz AO, Wallin G, Jansson S et al. Results of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scintigraphy and ultrasound. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 83-90.

---

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Axel Kleespies für die kompetente und engagierte Betreuung, sowie seine unermüdliche Geduld und die überaus schnellen Korrekturen. Ohne seine einmalige Unterstützung wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. med. Michael Neuberger danke ich für die engagierte Betreuung und die tatkräftige allgemeine Hilfe bei dieser Arbeit. Besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Heinrich Fürst bedanken, der mir dem Zugang zum Krankengut ermöglicht hat, der mir dabei immer mit Rat und Tat zur Seite stand, und dem ich zahlreiche wertvolle Hinweise bei der Interpretation der Ergebnisse verdanke. Ferner möchte ich mich sehr herzlich bei Priv. Doz. Dr. med. Marcus Kremer bedanken, ohne den eine gründliche Erfassung der mikroskopischen Rohdaten nicht möglich gewesen wäre.

Bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang H. Hartl bedanke ich mich für seine Hinweise für die Erstellung des statistischen Analyseplans und bei Herrn Prof. Dr. Everhard van de Fliedrt für seine Anleitung zu den szintigraphischen Bildgebungsverfahren.

Dem Direktor der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, Herrn Prof. Dr. med. J. Werner, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Annahme der Arbeit.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Dropmann, Axl

---

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Szintigraphische Adenom-Lokalisation bei primärem Hyperparathyreoidismus: prädiktoren  
positiver Und negativer Befunde sowie Bedeutung für den Operationserfolg**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 13.03.2026

---

Ort, Datum

Axl Dropmann

---

Unterschrift Axl Dropmann