

Aus der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Klinikum der Ludwig–Maximilians Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Karl-Walter Jauch

Die optische Kohärenztomographie - ein nicht invasives Untersuchungsverfahren zur Differenzierung von Nebenschilddrüsengewebe

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

vorgelegt von
Roland Ladurner
aus Meran (I)
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Hallfeldt

Priv. Doz. Dr. St. Wirth

Priv. Doz. Dr. H. Künzel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.W. Jauch

Dekan: Professor Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2013

INHALTSVERZEICHNISS

1. Einführung	5
1.1. Embryologie	5
1.2. Anatomie	8
1.3. Histologie	9
1.4. Physiologie	10
1.5. Pathologie	11
1.5.1. Primärer Hyperparathyreoidismus	11
1.5.2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus	11
1.5.3. Tertiärer Hyperparathyreoidismus	12
1.6. Diagnostik	12
1.6.1. Labor	12
1.6.2. Ultraschall	13
1.6.3. CT und MRT	14
1.6.4. Szintigraphie	14
1.7. Intraoperative Lokalisationsdiagnostik	15
1.7.1. Gammaprobe	15
1.7.2. Methylenblau	15
1.7.3. 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)	16
1.7.4. Intraoperatives Parathormonmonitoring	16
1.8. Therapie	17
1.8.1. Primärer Hyperparathyreoidismus	17
1.8.2. Sekundärer/ tertiärer Hyperparathyreoidsimus	18

2. Optische Kohärenztomographie (OCT)	19
3. Fragestellung	24
4. Material und Methoden	25
5. Ergebnisse	27
5.1. Definition OCT morphologischer Kriterien	27
5.1.1. Nebenschilddrüsengewebe	27
5.1.2. Schilddrüsengewebe	29
5.1.3. Lymphknoten	31
5.1.4. Fettgewebe	31
5.2. Bildmorphologische Auswertung	32
5.3. Beurteilung der Untersucherübereinstimmung - Cohen`s Kappa	35
6. Diskussion	36
7. Zusammenfassung	44
8. Abkürzungsverzeichnis	45
9. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	46
10. Literatur	48
11. Danksagung	53

1. Einführung

Nebenschilddrüsen produzieren Parathormon, das die Normokalzämie im Serum (Normalwert: 2,10 - 2,60 mmol/l) aufrechterhält. Ein Abfall des Serumkalziums führt zu einer vermehrten Parathormon-Ausschüttung, ein Anstieg des Serumkalziums zu einer Erniedrigung. Bei einer Hyperplasie oder adenomatösen Nebenschilddrüsen-Erkrankung ist dieser Regelkreislauf gestört, die Nebenschilddrüsen sezernieren unabhängig vom Serumkalziumspiegel. Diese Form des Hyperparathyreoidismus wird primärer genannt und muss vom reaktiven bzw. sekundären Hyperparathyreoidismus unterschieden werden.

Die Therapie des primären Hyperparathyreoidismus ist Domäne der Chirurgie. Die Kenntnis der Anatomie, Embryologie und Physiologie ist von fundamentaler Bedeutung für das Verständnis der Erkrankung und die erfolgreiche operative Behandlung.

1.1. Embryologie

Die Nebenschilddrüsen haben ihren Ursprung aus den paarig angelegten Schlundtaschen, die sich zwischen den Pharyngealbögen befinden und Teile des primitiven Vorderdarms (Endoderm) sind. In den dorsalen Aussackungen dieser Schlundtaschen befinden sich epitheliale Zellen (Ektoderm) aus denen sich die Nebenschilddrüsen entwickeln. Der Begriff „Epithelkörperchen“ bezieht sich auf den epithelialen Ursprung dieser Zellen. Dabei entstehen die oberen Epithelkörperchen aus der 4. und die unteren aus der 3. Schlundtasche (Abb. 1 u. 2). Im Rahmen des Descensus des Herzens werden die Epithelstränge, aus denen im weiteren Verlauf die Epithelkörperchen entstehen, nach kaudal verlagert. Die Anteile aus der 3. Schlundtasche (Thymus und untere Epithelkörperchen) wachsen schneller und ziehen kaudaler als jene aus der 4. Schlundtasche (obere Epithelkörperchen). Um den 41. Tag der Embryogenese erreichen die Glandulae parathyroideae superiores den oberen Pol der median gelegenen Schilddrüse, etwa 5 Tage später befinden sich die Glandulae parathyroideae inferiores auf Höhe des unteren Schilddrüsenpols. Die Schilddrüse selbst entwickelt sich unabhängig von den Nebenschilddrüsen aus einer Aussprossung im Mundboden. Diese Aussprossung

wächst als Ductus thyreoglossus nach kaudal. Im unteren Teil entwickeln sich die beiden Schilddrüsenlappen. Der obere Teil des Ductus thyreoglossus und damit die Verbindung zum Mundboden verschließt sich. Die C-Zellen entstammen aus der 5. Schlundtasche und wandern in die Schilddrüsenanlage ein. Die embryologische Entwicklung der Nebenschilddrüsen, der Schilddrüse und des Thymus erklären die spätere typische Lokalisation der Glandulae parathyroideae und deren Lagevarianten.

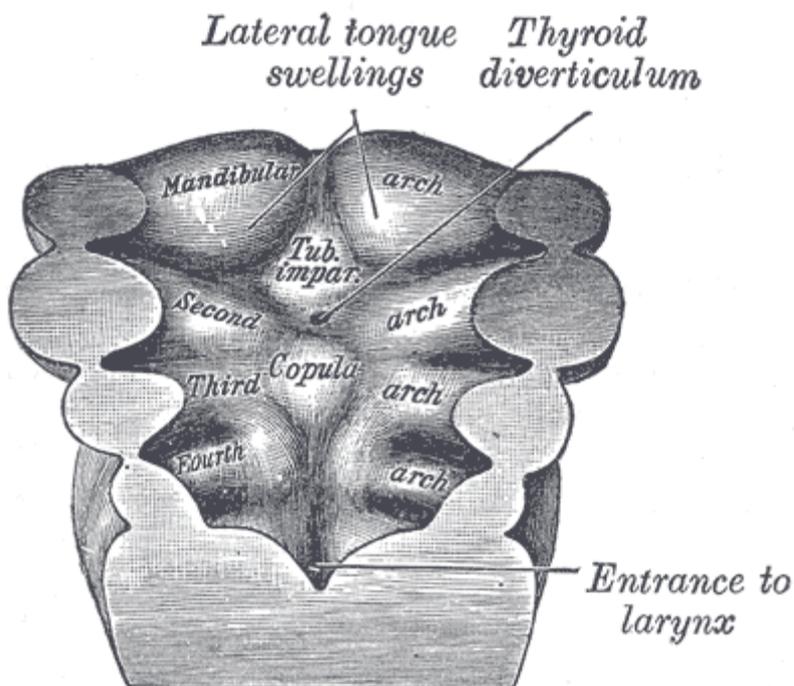


Abb. 1: Pharynx eines 26 Tage alten Embryos ("Gray's Anatomy of the human body" 20. Auflage; 1918).

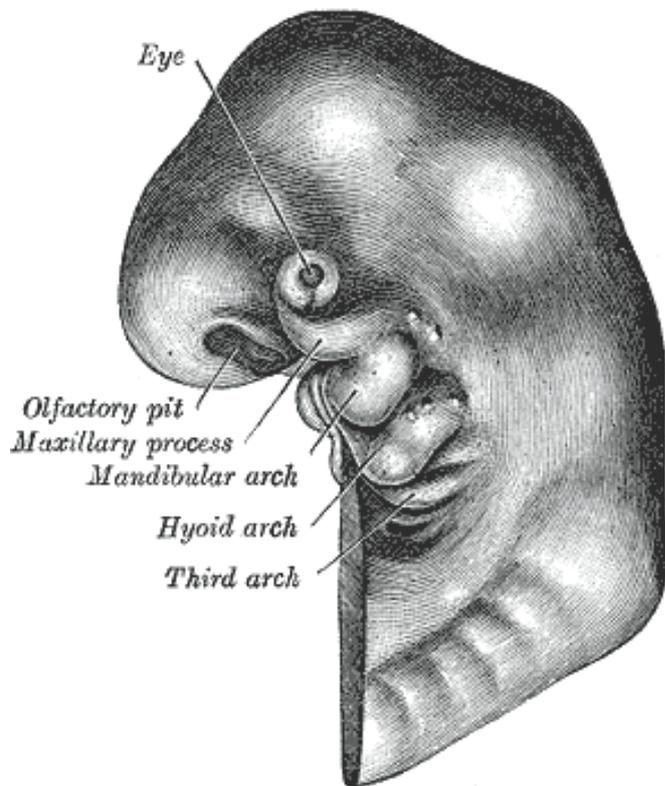


Abb. 2: Kopfende eines 4 Wochen alten Embryos ("Gray's Anatomy of the human body" 20 Auflage 1918).

1.2. Anatomie

Die meisten Menschen besitzen 4 Nebenschilddrüsen, in 2,5 bis 13% finden sich überzählige [1-3]. Neben überzähligen Epithelkörperchen findet sich häufig auch rudimentär versprengtes Drüsengewebe im umgebenden Fett- und Thymusgewebe. Die Glandulae parathyroideae superiores liegen posteromedial des oberen oder mittleren Schilddrüsenabschnittes nahe des Überganges zwischen Trachea und Ösophagus. Die typische Lage (80%) findet sich 1-2cm dorsokranial der Kreuzung zwischen Arteria thyroidea inferior und Nervus laryngeus recurrens (Abb. 3). Untypische Lagen sind Lokalisationen kranial des oberen Schilddrüsenpoles, retropharyngeal oder retroösophageal. Die Glandulae parathyroideae inferiores befinden sich normalerweise posterolateral des unteren Schilddrüsenpoles, ventrokaudal der Kreuzung zwischen Arteria thyroidea inferior und Nervus laryngeus recurrens. Kaudale Nebenschilddrüsen weisen vermutlich aufgrund des längeren Descensus in der Embryogenese mehr Lagevarianten (Ligamentum thyreothymicum, Thymus, vorderes Mediastinum, Carotisbifurkation) auf. Intrathyreoidale Epithelkörperchen sind selten, laut Sektionsstudien kommen sie in 3% vor [2]. Ektope kaudale Nebenschilddrüsen sind häufig von Thymusgewebe umgeben. In Bezug auf die Schilddrüsenkapsel wird zwischen intra- oder extrakapsulärer Lage unterschieden. Intrakapsulär gelegene Nebenschilddrüsen bleiben durch die Kapsel in Position, während vergrößerte extrakapsuläre Epithelkörperchen entsprechend dem Weg des geringsten Widerstandes verlagert werden (hinteres oder vorderes Mediastinum). In 70-80% sind die Glandulae parathyroideae symmetrisch angelegt [1]. Die Form, Größe, Farbe und Konsistenz der Nebenschilddrüsen variiert. Die Form (oval, rund, bohnen-, tränenförmig etc.) wird maßgeblich durch den Druck des umgebenden Gewebes bestimmt. Im Durchschnitt sind normale Epithelkörperchen 4-6mm lang und 35-40mg schwer [2, 3]. Bei einem Gewicht >70mg ist die Nebenschilddrüse pathologisch verändert. Bei Neugeborenen sind Nebenschilddrüsen gelb-gräulich und semitransparent, bei Kindern rosarot, bei Erwachsenen rötlich braun und im hohen Alter durch die Zunahme von Fettgewebe gelb-bräunlich [1-5]. Nebenschilddrüsenngewebe ist sehr weich und bei Verletzung der feinen Kapsel zerfliesslich. Die Glandulae parathyroideae superiores et inferiores werden von

Ästen der Arteria thyroidea inferior versorgt, selten der Arteria thyroidea superior oder einer Gefäßarkade zwischen Arteria thyroidea superior und inferior. Die Arteriae parathyroideae sind Endarterien, die an einem Hilus in das Organ eintreten.



Abb. 3: Nervus laryngeus recurrens rechts mit oberen- und unteren Epithelkörperchen und mobilisiertem rechten Schilddrüsenlappen.

1.3. Histologie

Nebenschilddrüsen bestehen aus Hauptzellen, oxyphilen Zellen, Binde- und Fettgewebe. Bei den Hauptzellen unterscheidet man zwischen dunklen und hellen Zellen. Die hellen Hauptzellen haben ein leeres Zytoplasma, da im Rahmen der histologischen Aufarbeitung die Glykogengranula verloren gehen. Sie befinden sich in einem inaktiven Zustand. Die endokrin aktiven Hauptzellen erscheinen dunkel und haben ein granuliertes Zytoplasma. Helle und dunkle Hauptzellen sind dieselben Zellen in einem unterschiedlichen Aktivitätszustand. Die Anordnung dieser Zellen (solide, glandulär, trabekulär, azinär) variiert auch innerhalb der Drüse stark. Die oxyphilen Zellen (große polygonale Zellen mit azidophilem Zytoplasma) machen nur einen geringen Zellanteil aus und finden sich meist bei Erwachsenen

bzw. die Anzahl steigt mit zunehmendem Alter. Auch die Stromaverfettung nimmt im Alter zu. Außerhalb der dünnen Bindegewebskapsel können versprengte Hauptzellen im umgebenden Fett- und Thymusgewebe vorkommen. Bei hyperplastischen - oder adenomatösen Nebenschilddrüsenerkrankungen können diese Zellnester proliferieren und zu einer Überfunktion führen (Parathyromatosis). Das Verhältnis Parenchym zu Bindegewebe wird als Parameter der Nebenschilddrüsenüberfunktion herangezogen. In Nebenschilddrüsentumoren sind die endokrin aktiven Hauptzellen dicht gereiht, bei normalem Nebenschilddrüsengewebe findet sich reichlich Fett- und Bindegewebe. Finden sich dicht gereichte Hauptzellen neben normalem Gewebe so spricht dies für ein solitäres Adenom und nicht für eine Hyperplasie bei der kein normales Nebenschilddrüsengewebe vorhanden sein sollte. Wird nur eine Biopsie aus dem pathologisch veränderten Epithelkörperchen entnommen, so ist die Differenzierung Adenom und Hyperplasie nicht möglich. Adenome sind meist monoklonalen Ursprungs. Dennoch ist es aber möglich, dass ein monoklonales Adenom aus einer polyklonalen Hyperplasie entsteht und umgekehrt [6].

1.4. Physiologie

Wie bereits erwähnt besteht die Hauptaufgabe des Parathormons darin, den Kalziumspiegel im Serum im Normbereich zu halten. Kalzium-Ione stabilisieren zelluläre und subzelluläre (intrazelluläre) Strukturen (Membranen, Chromatin), unterstützen Zelladhäsionen und sind an hormon- und neurotransmittervermittelter Zellkommunikation beteiligt. Nebenschilddrüsenzellen besitzen Kalzium-Ionen Rezeptoren. Kalzium-Ione regulieren über diese Rezeptoren sowohl die Sekretion von Parathormon, als auch das Zellwachstum. Bei einem Abfall der extrazellulären Konzentration an ionisiertem Kalzium kommt es zu einem Anstieg von Parathormon mit dem Ziel der Normokalzämie. Entscheidend für die Parathormonsekretion ist das ionisierte Kalzium. Bei normalem Eiweißgehalt sind 35% des Kalziums im Blut

albumingebunden, 15% komplexgebunden (Bikarbonat, Laktat, Citrat, Phosphat) und 50% liegen in ionisierter Form vor. Parathormon steigert die renale tubuläre Kalziumreabsorption und Phosphatausscheidung. Zudem fördert es in den Tubuluszellen der Niere die Umwandlung von 25-OH Vitamin D (Kalzidiol) in 1,25-Dehydroxycholecalciferol (Calcitriol), dem eigentlichen wirksamen Vitamin D Wirkstoff. Calcitriol wiederum steigert die intestinale Kalziumaufnahme. Parathormon beschleunigt den Knochenumbau. Langfristig führt dies zu Knochenabbau und Ersatz durch fibrotisches Gewebe (Ostitis fibrosa cystica generalisata von Recklinghausen). Parathormon wird zu 70% in der Leber und zu 20% in der Niere metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt 2-3 Minuten.

1.5. Pathologie

Bei einer pathologischen Überfunktion der Nebenschilddrüsen spricht man von Hyperparathyreoidismus. Dabei kann zwischen einer primären, sekundären und tertiären Form unterschieden werden.

1.5.1. Primärer Hyperparathyreoidismus

Es besteht eine autonome Produktion von Parathormon aus einem oder mehreren Epithelkörperchen. In 70-90% findet sich ein solitäres Adenom, in 2-8% Doppeladenome, in 5-20% eine Hyperplasie und in 1% ein Karzinom. Der primäre Hyperparathyreoidismus kann entweder sporadisch oder hereditär im Rahmen multipler endokriner Neoplasien (MENI/II) vorkommen (Abb. 4). Bei den hereditären Formen des Hyperparathyreoidismus findet sich häufig eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen. Das Serumkalzium und das Parathormon sind erhöht, das Serumphosphat ist erniedrigt.

1.5.2. Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Die Epithelkörperchen werden durch eine Serum-Hypokalzämie zur gesteigerten Parathormonproduktion stimuliert. Betroffen sind alle Epithelkörperchen. Ursache sind ein intestinaler Verlust (Malabsorption), Vitamin D Mangel/ Resistenz und renaler Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz. Möglich ist auch ein Pseudohypoparathyreoidismus bei einem Defekt des

Parathormonrezeptors und dadurch reduzierter peripherer Wirkung. Das Serumkalzium ist normal bis leicht erniedrigt.

1.5.3. Tertiärer Hyperparathyreoidismus

Auf dem Boden eines sekundären Hyperparathyreoidismus entwickelt sich eine autonome Parathormonsekretion. Für die Diagnose eines tertiären Hyperparathyreoidismus muss daher eine sekundäre reaktive Form vorbestanden haben. Im Unterschied dazu ist aber das Serumkalzium erhöht.



Abb. 4: Nebenschilddrüsenadenom (4x2x1cm).

1.6. Diagnostik

1.6.1. Labor

Die Befundkonstellation einer Hyperkalzämie und eines erhöhten Parathormonspiegels sichert die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus. Andere Ursachen einer Hyperkalzämie, insbesondere maligne Erkrankungen sollten ausgeschlossen werden.

1.6.2. Ultraschall

Analog zur Schilddrüsendiagnostik können Epithelkörperchen im Ultraschall als echoarme glattbegrenzte Tumore dargestellt werden (Abb. 5). Auch normal große Nebenschilddrüsen (5x3x1mm) lassen sich sonographisch ausmachen. Die Sensitivität ein Adenom zu lokalisieren liegt zwischen 70-80%, bei einer Hyperplasie zwischen 30-90% [7,8]. Die Ergebnisse sind abhängig von der Expertise des Untersuchers. Schlecht zu beurteilen sind substernal, retrotracheal und retroösophageal gelegene Nebenschilddrüsen aufgrund der Überlagerung von Luft und Knochen. Ein Vorteil der Sonographie ist, dass die Schilddrüse mitbeurteilt werden kann und ggf. operations- bzw. behandlungspflichtige Pathologien erkannt werden können [9].

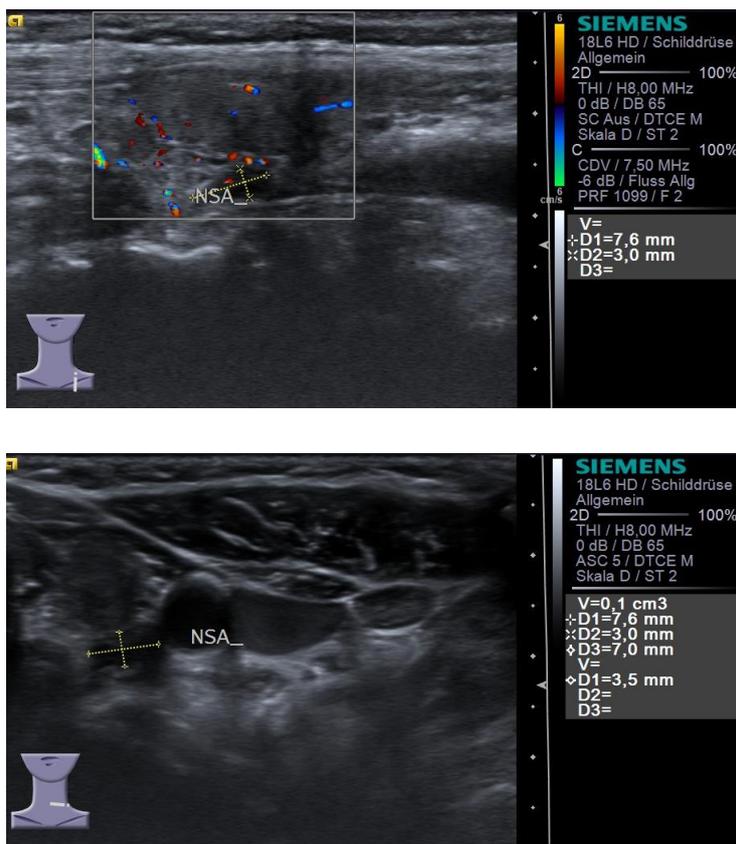


Abb. 5: Rechtes unteres Nebenschilddrüsenadenom im Ultraschall.

1.6.3. CT und MRT

Die Indikation zur CT oder MRT besteht bei Verdacht auf ektope Lage im Mediastinum, insbesondere bei Sestamibi-szintigraphisch positiven Befunden zur Operationsplanung. Zudem kann die Indikation zur Schnittbilddiagnostik gestellt werden, wenn hochauflösender Ultraschall und Szintigraphie divergierende Befunde ergeben.

1.6.4. Szintigraphie

Cokaley et al. beschrieben erstmals, dass ^{99m}Tc -Sestamibi sich in Adenomen der Nebenschilddrüse speichert und als Lokalisationsdiagnostikum angewendet werden kann [10]. Seitdem hat sich die ^{99m}Tc -Sestmibi Szintigraphie zur Lokalisation von hyperplastischen oder adenomatösen Nebenschilddrüsen etabliert [11]. ^{99m}Tc -Sestamibi reichert sich Minuten nach i.v. Gabe sowohl im Schilddrüsengewebe als auch in den Epithelkörperchen an. Die Anreicherung erfolgt in den Mitochondrien. Sie ist abhängig von der Größe, der Durchblutung und mitochondrialen Aktivität der Nebenschilddrüsen [12]. Je höher der Anteil der oxyphilen Zellen, desto höher die Rate der szintigraphisch darstellbaren Adenome [13]. Die Aktivität in der Schilddrüse fällt rasch ab. Der Vergleich des Szintigramms zu einem frühen (15 Minuten) und späten Zeitpunkt (2-3 Stunden) ermöglicht die selektive Darstellung von Nebenschilddrüsengewebe (Zwei Phasen Single-Tracer Szintigraphie) [14]. In der Dual Tracer Subtraktions- Szintigraphie wird neben dem ^{99m}Tc -Sestamibi ein zweiter, schilddrüsenspezifischer Tracer verwendet. 85-95% aller Nebenschilddrüsenadenome lassen sich mittels ^{99m}Tc -sestamibi Szintigraphie darstellen. Die Szintigramme werden nach Bearbeitung subtrahiert. Die SPECT Technik erlaubt die Generierung von Schnittbildern und gerade bei atypischer Lage im Unterschied zur planaren Aufnahmetechnik die Zuordnung zu anatomischen Strukturen und daher eine bessere Orientierung. Mehrdrüsenerkrankungen oder Doppeladenome lassen sich nicht so gut darstellen wie Einzeladenome.

Perkutane Punktion, Arteriographie und selektive venöse Parathormon-Bestimmung werden nur der Vollständigkeit halber aufgezählt. In der Routinediagnostik spielen sie keine Rolle. Bei geplanten Re-Eingriffen bei rezidivierendem oder rekurrerendem Hyperparathyreoidismus kann die selektive venöse Parathormon-Bestimmung von erfahrenen interventionellen Radiologen bei der Suche nach ektopem Nebenschilddrüsengewebe hilfreich sein.

1.7. Intraoperative Lokalisationsdiagnostik

1.7.1. Gammaprobe

30 Minuten bis 3 Stunden (abhängig vom verwendeten Protokoll) nach ^{99m}Tc -Sestamibi Gabe erfolgt der Eingriff. Mittels einer Gamma-Sonde wird das Adenom zunächst an der Hautoberfläche lokalisiert. Es folgt eine ca. 2cm lange Hautinzision. Die Gamma-Sonde zeigt den Ort der höchsten Radioaktivität an. Die Technik ist vergleichbar mit dem Aufsuchen von Sentinel-Lymphknoten beim Mamma Karzinom oder Melanom [15-17]. Für das Vorgehen am besten geeignet sind Patienten mit einem solitären ^{99m}Tc -Sestamibi speichernden Nebenschilddrüsenadenom und dem Fehlen von Schilddrüsenknoten. Der Verdacht auf Vorliegen einer Mehrdrüsenerkrankung stellt ein Ausschlusskriterium dar [18, 19]. Die Technik wird zwar von einzelnen Zentren propagiert, ein klarer Vorteil konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden [9, 17, 20].

1.7.2. Methylenblau

Intravenös verabreichtes Methylenblau färbt hyperplastisches und adenomatöses Nebenschilddrüsengewebe an. Obwohl die Technik seit 1971 bekannt ist, ist der Nutzen im Kontext von Szintigraphie, hochauflösendem Ultraschall und intraoperativer Parathormonbestimmung unklar [21, 22]. Im Gegenteil wird aufgrund der fehlenden Vorteile im Rahmen der Parathyreoidektomie und möglicher neurologischer Nebenwirkungen (insbesondere bei Einnahme von Serotonininhibitoren) von der Methylenblaugabe abgeraten [23].

1.7.3. 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)

5-Aminolävulinsäure (5-ALA) wird in Mitochondrien zu Protoporphyrin IX umgewandelt, was unter blauvioletterm Licht rötlich fluoresziert. 4 h vor dem Eingriff erhalten die Patienten 5-ALA. Für 48h muss zur Vermeidung phototoxischer Reaktionen eine Lichtexposition vermieden werden. Intraoperativ wird das Operationsgebiet mit einem blauvioletterm Licht (Wellenlänge 380-440nm) ausgestrahlt. Die Epithelkörperchen fluoreszieren rötlich (Wellenlänge 635nm) [24]. Protoporphyrin IX ist nach 48h vollständig abgebaut. Eine Protoporphyrin IX stellt eine Kontraindikation dar. Allerdings lassen sich nicht alle Epithelkörperchen anfärben (ca. 10%). Zudem ist die Verteilung von Protoporphyrin IX sehr unterschiedlich und reicht von homogen bis fleckförmig (50 bzw. 40%), obwohl in der Histologie Zell- und Fettgewebsverteilung vergleichbar sind [25].

Beim sekundären Hyperparathyreoidismus ist das Speicherverhalten noch geringer [26]. Die Tatsache, dass sich 5-ALA bzw. Protoporphyrin IX in den Mitochondrien anreichert wird als Ausdruck der metabolischen Aktivität gesehen. Möglicherweise ist das Speicherverhalten analog der ^{99m}Tc -Sestamibi Szintigraphie also abhängig von der Durchblutung, der Größe und der mitochondrialen Aktivität [25].

1.7.4. Intraoperatives Parathormonmonitoring (IOPTH)

Das intraoperative Parathormonmonitoring wird bei minimalinvasiven Nebenschilddrüsenoperationen empfohlen (Evidence Level Ib-III, Empfehlung Grad A/B), insbesondere bei Reeingriffen oder wenn präoperativ die Lokalisationsuntersuchungen (Ultraschall, Sestamibi-Szintigraphie) nicht kongruent waren. Unterschiedliche Kriterien zur Definition einer erfolgreichen Operation wurden definiert, am häufigsten angewandt werden die sogenannten Miami Kriterien (iPTH Abfall von >50% des höchst gemessenen Wertes vor Adenomresektion innerhalb von 10 min oder \geq 60% nach 15 Minuten) (Abb. 6) [9].

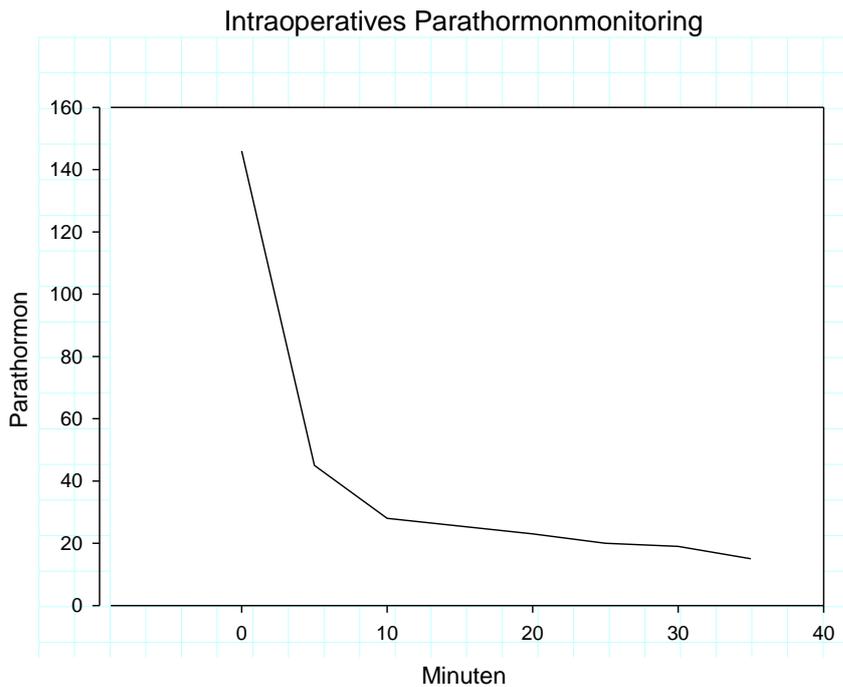


Abb. 6: Abfall des Parathormons nach Adenomentfernung.

1.8. Therapie

1.8.1. Primärer Hyperparathyreoidismus

Liegen bei einem primären Hyperparathyreoidismus Symptome oder Folgeerkrankungen vor, so besteht eine klare Operationsindikation (symptomatischer Hyperparathyreoidismus). Bei asymptomatischem primären Hyperparathyreoidismus ist die Indikation strittig. Entsprechend den Empfehlungen des National Institute of Health (NIH) ist eine Parathyreoidektomie bei Vorliegen eines der in Tabelle 1 aufgelisteten Kriterien gerechtfertigt. Das Prinzip der Operation ist die Entfernung von pathologisch verändertem Nebenschilddrüsengewebe: beim solitären Adenom die Adenom-Extirpation, bei der Hyperplasie eine $3\frac{1}{2}$ Resektion oder die Resektion aller 4 NSD mit Autotransplantation einer $\frac{1}{2}$ NSD in den Unterarm. Bei Vorliegen eines Karzinoms erfolgt die en bloc Resektion mit Lymphadenektomie und ipsilateraler Hemithyreoidektomie.

Serumkalzium >0,25 mmol/l oberhalb des Normwertes (2,60mmol/l)

Eingeschränkte Nierenfunktion (Creatinin- Clearance <60ml/min)

Nephrolithiasis, Nephrokalzinose

Urinkalzium >400mg/dl

Knochendichte > 2 Standardabweichungen unter (alter-/ geschlechtsspezifisch) Norm (Z-Wert)

Schlechte Compliance

Alter > 50 Jahre

Komplizierte Begleiterkrankungen

Tab. 1:Modifiziert nach [27]

1.8.2. Sekundärer/ tertiärer Hyperparathyreoidismus

Behandlungsziel ist eine Reduktion des hormonell aktiven Gewebes unter Erhalt eines ausreichend funktionellen Epithelkörperchenrestes. Zwei operative Strategien sind möglich:

1. Die subtotale Parathyreoidektomie (3 ½ Drüsen-Resektion) und Thymektomie mit Erhalt der Hälfte eines gut durchbluteten und makroskopisch am geringsten veränderten Epithelkörperchens.
2. Die komplette Parathyreoidektomie und Thymektomie mit Replantation von Nebenschilddüsengewebe (ca. 50mg) in eine Muskelloge des Musculus brachioradialis (bei Dialyse Patienten der Shunt-freie Arm). Auch bei der kompletten Parathyreoidektomie sollte das transplantierte Nebenschilddrüsengewebe die geringsten Veränderungen aufweisen.

Es ist daher obligat bei der Operation eines sekundären, wie auch eines tertiären Hyperparathyreoidismus, alle 4 Epithelkörperchen darzustellen.

2. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein hoch auflösendes bildgebendes Verfahren das auf dem Prinzip der Interferometrie basiert und eine axiale und laterale Auflösung im Mikrometerbereich ermöglicht. Diese hohe Bildauflösung ist ideal für den Nachweis kleinster morphologischer Veränderungen. Das Funktionsprinzip der OCT ist ähnlich dem der Sonographie, jedoch wird anstelle von Schallwellen Licht im nahen Infrarotbereich verwendet. Gemessen werden die Zeitverzögerung und der Intensitätsunterschied vom Gewebe reflektierter Wellen im Vergleich zu einem Referenzstrahl. Diese Korrelation zweier Lichtsignale erfolgt nach dem Prinzip der Interferometrie und ist notwendig, da direkte elektronische Detektionssysteme wie sie im Ultraschall Verwendung finden, nicht in der Lage sind, Laufzeitunterschiede in Lichtgeschwindigkeiten von 3×10^9 m/sec. zu erfassen. Die Interferometrie bedient sich des physikalischen Prinzips der Interferenz, also der Überlagerung zweier oder mehrerer Wellen mit definierter Phasenbeziehung. Eine feste Phasenbeziehung bedeutet, dass der Unterschied zwischen den gleichzeitigen Schwingungszuständen zweier Schwingungen konstant bleibt.

Damit Entfernung und Intensität des reflektierten Lichtsignals mit einer Auflösung im Mikrometerbereich gemessen werden können, muss das verwendete Licht niedrig kohärent sein, darf also nur über einen sehr kleinen räumlichen und zeitlichen Bereich hinweg eine definierte Phasenbeziehung aufweisen. Je kürzer die Kohärenzlänge, desto genauer ist das entstehende Interferenzmuster und desto feinauflösender wird das Bild. Die Kohärenzlänge bestimmt somit ganz entscheidend die Tiefenauflösung des generierten Bildes.

Als Strahlenquelle dient eine Superlumineszenzdiode die niedrig kohärentes Licht ($10 \mu\text{m}$) im nahem Infrarotbereich (NIR, 1300 nm) generiert. Das Licht trifft auf ein Interferometer das den Lichtstrahl in zwei Bündel teilt. Ein Bündel wird im Time-Domain-Modell auf einen Referenzspiegel in variierender aber bekannter Entfernung zum Interferometer gerichtet, das andere Bündel dringt senkrecht in das Gewebe ein. Beide Lichtbündel werden reflektiert, das eine vom Referenzspiegel mit definierter Entfernung und das andere vom zu untersuchenden Gewebe mit

seinen diversen individuellen Reflexionseigenschaften. Interferierende Lichtsignale werden von einem Photodetektor aufgenommen und analysiert. Also nur jene reflektierte Strahlung die interferiert trägt zur Bildentstehung bei (Abb. 7).

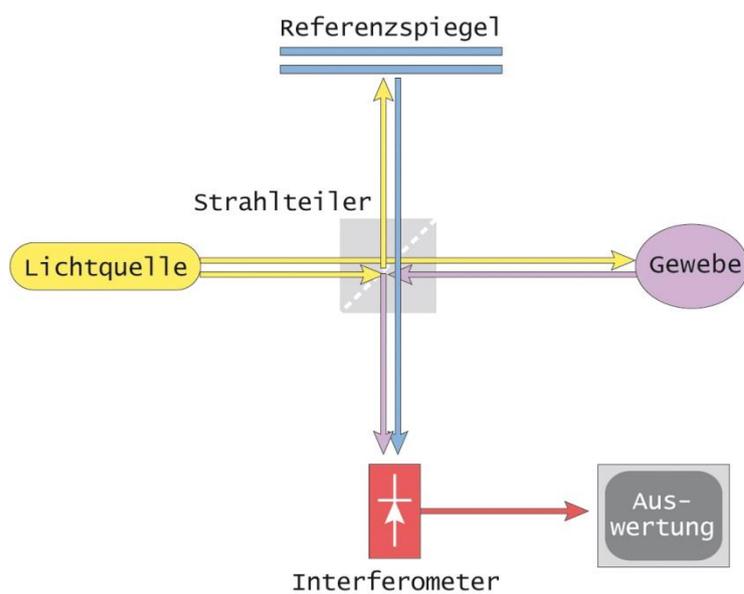


Abb. 7: Prinzip der optischen Kohärenztomographie. Nahe infrarotes Licht wird durch einen Strahlteiler in zwei Bündel aufgeteilt. Die Laufzeiten des vom Gewebe reflektierten Lichts und des gespiegelten Referenzlichts werden durch ein Interferometer miteinander korreliert. Die Interferenz beider Signale ergibt ein Muster, aus dem die relative optische Weglänge innerhalb eines Tiefenprofils berechnet werden kann. Durch die gleichzeitige transversale Führung des Lichtstrahls entsteht ein zweidimensionales tomografisches Bild in logarithmischen Graustufen.

Um ein zweidimensionales Bild zu erzeugen, muss in zwei Ebenen gescannt werden. Im Time Domain Modell (TD-OCT) wird dazu ein Lichtstrahl in der optischen Sonde in lateraler Richtung zur Oberfläche bewegt wird (X-Achse, Lateralscan). Parallel zu dieser Lateralverschiebung erfolgt kontinuierlich die Durchführung eines Tiefenscans (Z-Achse). Durch Kombination der simultan erstellten Informationen beider Ebenen entsteht ein zweidimensionales tomografisches Bild in logarithmischen Graustufen oder intensitätsabhängigen Farbnuancen.

Vergleicht man die OCT mit etablierten tomografischen bildgebenden Verfahren ist ihre Auflösung mindestens um zwei Größenordnungen höher als bei der Magnetresonanztomografie oder Computertomografie (0,5-1 mm) und etwa 10 bis 100 mal höher als beim normalen Ultraschall. Die Hochfrequenzsonographie erreicht Auflösungen von bis zu 100 μm bei einer Eindringtiefe von wenigen Millimetern und ist somit um eine Zehnerpotenz schlechter als die modernsten hochauflösenden OCT's. Allerdings ist die Gewebetiefe, aus der bei der OCT Signale gewonnen werden können mit ca. 2 mm deutlich geringer als bei der Sonografie.

Eine Weiterentwicklung des hier beschriebenen Time-Domain-Modells stellt das Frequency-Domain-Modell dar, welches nicht durch mechanische Veränderungen des Referenzspiegels ein Interferenzmuster generiert, sondern durch rasche Änderungen der Wellenlänge des ausgesendeten Lichtes. Durch diese Demodulation des optischen Spektrums entstehen die nötigen Informationen zur Bilderstellung, wobei der Tiefenscan durch eine inverse Fourier-Transformation errechnet wird. Die spektralen Informationen sind dabei entweder räumlich (Spectral-Source-OCT) oder zeitlich (Swept-Source-OCT) verschlüsselt. Da Änderungen der Wellenlänge des Lichtes viel schneller erfolgen können als die mechanische Bewegung des Referenzarms im Time-Domain-Modell, können schnellere Scanraten erzielt und dadurch Bilder in Echtzeit erstellt werden.

Ursprünglich wurde die optische Kohärenztomographie in den 80er Jahren zur Qualitätskontrolle von Industrieprodukten, z.B. Glasfaserkabeln und elektronischen

Bauteilen entwickelt. Anfang der 90er Jahre wurden am Massachusetts Institute of Technology (MIT) durch Fujimoto und Mitarbeiter erstmals Möglichkeiten einer Anwendung im medizinischen Bereich eruiert [28, 29]. Es zeigte sich sehr schnell, dass diese neue Technologie hervorragend dazu geeignet war in einem transparenten Medium wie dem Auge als hochauflösendes diagnostisches Verfahren die gängige Diagnostik zu komplementieren. Die optische Kohärenztomographie erreichte bei der Messung der Augenlänge, zur Erfassung von Schäden durch Glaukom, Makuladegeneration und Ödembildung in kürzester Zeit klinische Relevanz und stellt heute einen festen Bestandteil der ophthalmologischen Diagnostik dar [30, 31]. Technische Verbesserungen ermöglichten sehr bald, die optische Kohärenztomographie auch bei nichttransparenten Geweben, zwar mit geringerer Eindringtiefe aber doch nahezu histologischer Auflösung anzuwenden. Klinische Fragestellungen konzentrierten sich vornehmlich auf das Erkennen dysplastischer Veränderungen im Oberflächenepithel z.B. der Zervix, der Harnblase, des Ösophagus oder der Haut [32-35]. Die Entwicklung speziell auf die OCT abgestimmter medizinischer Zusatzgeräte wie Katheter, Endoskope und Sonden erlaubte eine weitere Ausdehnung der Anwendungsbereiche, z. B. auf die Kardiologie, Angiologie und Pneumologie [36, 37]. Jedoch konnte sich das neue Verfahren bisher auf keinem dieser Gebiete wirklich durchsetzen, trotz guter Ergebnisse in einer Vielzahl von Studien. Es ist aber anzunehmen, dass die optische Kohärenztomografie aufgrund der technischen Fortschritte in der medizinischen Diagnostik an Bedeutung gewinnen wird. Neue Laser-Lichtquellen können Auflösungen von unter 1 μm erreichen. Auch gibt es inzwischen OCT Geräte mit Scanraten von mehreren Bildern pro Sekunde, eine Darstellung des Gewebes in Echtzeit ermöglichen.

Das wissenschaftliche Interesse an der optischen Kohärenztomographie spiegelt sich in der Zunahme der Publikationen wider, die sich zwischen 2002 und 2008 verfünffacht haben (Abb. 8 u. 9).

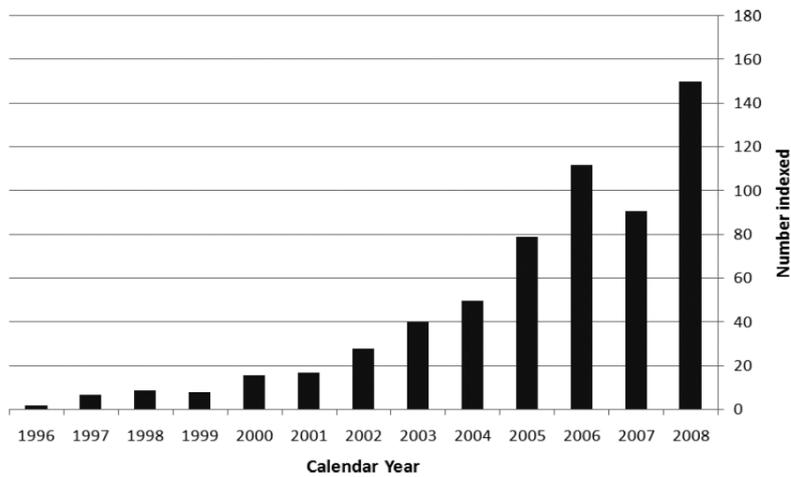


Abb. 8: Zunahme der Publikationen über optische Kohärenztomographie bis 2008 ohne Berücksichtigung ophthalmologischer Arbeiten [38].

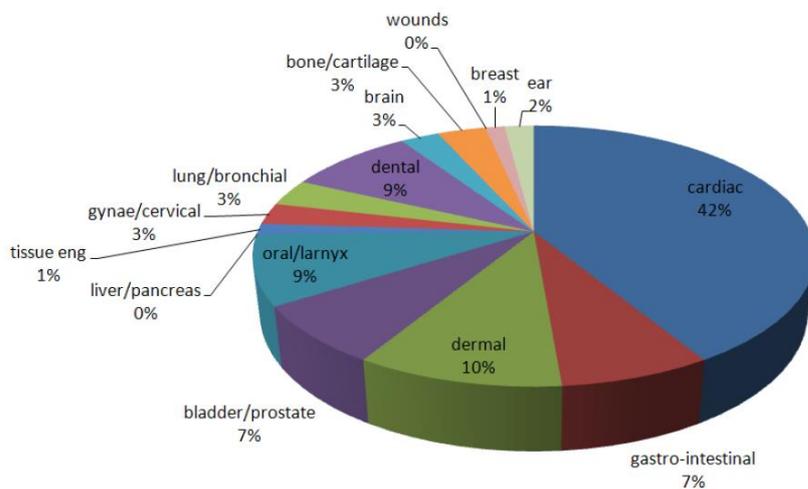


Abb. 9: Publikationen zur optischen Kohärenztomographie verteilt nach Fachgebieten ohne Berücksichtigung ophthalmologischer Arbeiten [38].

3. Fragestellung

Vorausgehend wurde bereits dargelegt, dass das Auffinden einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen im Einzelfall erhebliche Probleme bereiten kann. Dies liegt einerseits an ihrer sehr variablen Lokalisation, andererseits in der Schwierigkeit sie gegenüber Fettgewebe, Lymphknoten und auch Schilddrüsengewebe abzugrenzen. Die histologische Sicherung mittels intraoperativer Schnellschnittuntersuchung ist sehr zeitaufwändig und im klinischen Alltag kaum praktikabel. Aus diesen Gründen wäre es ideal, ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren zur Verfügung zu haben, mit dem eine sichere Gewebezuordnung möglich wäre.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, inwieweit die optische Kohärenztomographie eine sichere Differenzierung der genannten Gewebeentitäten erlaubt.

4. Material und Methoden

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität München genehmigt. Die Teilnehmer der Studie wurden über die Versuche informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Ziel der ex-vivo Versuche war es, Nebenschilddrüsen, Schilddrüsengewebe, Lymphknoten und Fettgewebe kohärenztomographisch zu untersuchen und bildmorphologische Unterschiede zwischen den Gewebetypen zu definieren. Im Rahmen zervikaler Eingriffe, überwiegend Nebenschilddrüsen- und Schilddrüsenoperationen, wurde das entnommene Gewebe kurzfristig in einer mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Kompresse konserviert und innerhalb der ersten Stunde nach Entnahme untersucht. Es wurden sowohl Bilder durch die Kapsel als auch direkt am Parenchym nach Eröffnung der Kapsel angefertigt. Anschließend gingen die Präparate an das Pathologische Institut der Ludwig-Maximilians Universität München zur histologischen Untersuchung. Die OCT- Bilder wurden später mit den korrespondierenden Histologien verglichen. Sämtliche OCT-Aufnahmen wurden dokumentiert. In Zusammenschau mit den korrespondierenden Histologien wurden für jede Gewebegruppe OCT- typische Kriterien definiert. In einem zeitlichen Abstand von vier Wochen befundeten zwei Untersucher unabhängig voneinander die verblindeten OCT Bilder und ordneten sie einer der Gruppen „Nebenschilddrüsengewebe“, „Schilddrüsengewebe“, „Fettgewebe“ und „Lymphknotengewebe“ zu. Bestimmt wurde der Grad der Übereinstimmung mit dem histologischen Befund. Die Übereinstimmung der beiden Untersucher in der Befundung wurde mit Cohen's Kappa Test ermittelt.

Die OCT Messungen erfolgten mit einem Niris® Imaging System (Imalux Corporation, Cleveland, USA) (Abb. 10). Die bei diesem Gerät als Lichtquelle verwendete Superlumineszenz Diode (SLD) erzeugt ein niedrig kohärentes, breitbandiges, nahes Infrarotlicht (NIR). Bei einer Tiefenauflösung von 10-20µm und einer lateralen Auflösung von ≤50µm erlaubt das System eine zweidimensionale Gewebedarstellung bis ca 1,5mm in die Tiefe mit einer Scanweite von ca. 2 mm und bei einer Darstellung mit 200x200 Pixel. Die Bildfrequenz wird mit 0,66 Hz angegeben. Die Messsonde besitzt einen

Durchmesser von 2,7 mm. Die Messungen erfolgten in direktem Kontakt mit der Gewebeoberfläche.



Abb. 10: Nirx® Imaging System (links das Messgerät, rechts die Sonde). Es verwendet breitbandiges, nahes Infrarotlicht (NIR). Und besitzt eine Scanweite von 2mm und eine Eindringtiefe von ca. 1,5mm. Die axiale und laterale Auflösung beträgt 10-20 μm . (Bilder: Imalux Corporation)

Nach jeder Untersuchung wurden die erstellten Bilder auf einen eigenen Rechner übertragen. Dieser Schritt erfolgte mit dem Programm PresTo2006 (PresTo, The Tomogram Presenter, 32-bit edition, version 2006.05.05, IAPRAS Nizhny Novgorod). Anschließend konnten die Bilder in eine PowerPoint-Datei (Microsoft® PowerPoint® 2002 SP3) übertragen werden.

Die Dokumentation der deskriptiven Daten erfolgte in eine Excel-Tabelle (Microsoft® Excel® 2002 SP3).

5. ERGEBNISSE

Für die Studie wurden 32 Patienten rekrutiert. 13 Patienten waren männlich und 19 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre (18-85 Jahre). 14 Operationen erfolgten aufgrund eines primären Hyperparathyreoidismus, 16 aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung und 7 bei bestehender Lymphadenopathie. Die kohärenztomographische Untersuchung des Gewebes erfolgte in der Regel ex-vivo. Um auch gesundes Nebenschilddrüsengewebe darstellen zu können, wurden bei 3 Patienten in-vivo Untersuchungen durchgeführt. Insgesamt wurden 569 OCT Bilder erstellt. Bei Lymphknotendissektaten wurden makroskopisch unauffällige Lymphknoten untersucht und gesondert zur histologischen Untersuchung eingesandt. Fettgewebe fiel im Rahmen von LK Dissektionen an und wurde in diesen Resektaten bildmorphologisch dargestellt. Bei sämtlichen entnommenen Präparaten erfolgte eine histologische Untersuchung.

5.1. Definition OCT morphologischer Kriterien

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Studie war es für die zu differenzierenden Entitäten Nebenschilddrüsengewebe, Schilddrüsengewebe, Lymphknoten und Fettgewebe für die optische Kohärenztomographie gültige bildmorphologische Kriterien zu definieren.

5.1.1. Nebenschilddrüsengewebe

Auf einen signalärmeren Streifen am oberen Bildrand entsprechend dem optischen Vorlauf zeigt die dünne NSD Kapsel eine sehr hohe Signalintensität. Es folgt eine relativ signalreiche Schicht bis zu einer Eindringtiefe von ca. 0,5mm. Danach nimmt die Signalstärke deutlich ab. Eine Schichtung ist nicht zu erkennen. Abb. 11 korreliert ein entsprechendes OCT-Bild mit dem histopathologischen Schnitt.

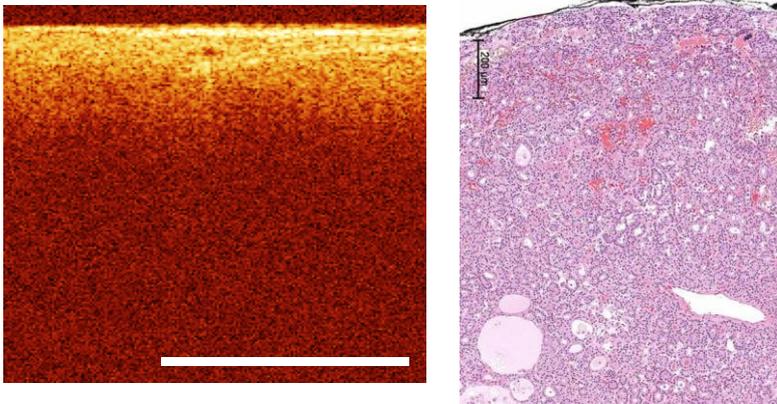


Abb. 11: OCT Aufnahme von NSD Gewebe durch die Kapsel (links) mit korrespondierender Histologie rechts (HE Färbung).

Normales Nebenschilddrüsengewebe zeigte in den OCT Aufnahmen wiederholt kleine signalarme Areale im insgesamt noch signalintensiven subkapsulären Bereich (Abb.12). Histologisch entsprechen diese areale kleinen Fetteinlagerungen.

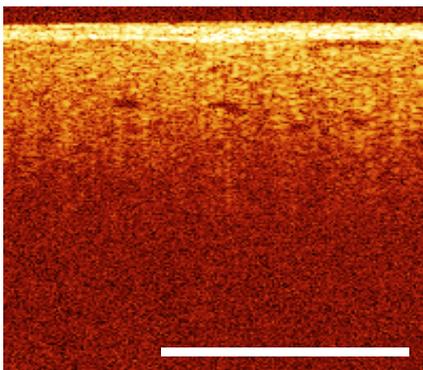


Abb. 12: OCT Aufnahme mit kleinen signalarmen Arealen subkapsulär.

Eröffnet man die Nebenschilddrüse und fertigt eine OCT Aufnahme unter Umgehung der Kapsel an, so zeigt das Gewebe bis ca. 0,5mm in die Tiefe reichend eine hohe Signalintensität mit dann deutlicher Intensitätsabnahme (Abb. 13).

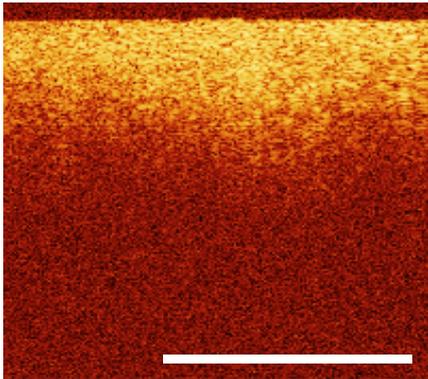


Abb. 13: OCT Aufnahme von Nebenschilddrüsengewebe am eröffneten Präparat unter Umgehung der Kapsel.

5.1.2. Schilddrüsengewebe

Auch hier ist häufig ein kleiner signalärmerer Streifen am oberen Bildrand entsprechend dem optischen Vorlauf zu erkennen. Wiederum findet sich eine sehr hohe Signalintensität im Verlauf der Kapsel mit einer anschließenden deutlichen Abnahme der Signalstärke. Die signalintensive Schicht reicht tiefer als bei Nebenschilddrüsengewebe und ist Ausdruck dafür, dass die Schilddrüsenkapsel, auch in gesundem Gewebe, deutlich dicker ist als die Nebenschilddrüsenkapsel. Unter der Schilddrüsenkapsel sind häufig Follikel zu erkennen. Die Abbildung 14 korreliert ein entsprechendes OCT-Bild mit dem histopathologischen Schnitt. Die Follikel können auf OCT Bildern am eröffnetem Präparat, ohne dass der Lichtstrahl die Kapsel passiert, sehr deutlich dargestellt werden (Abb. 15 a u. b).

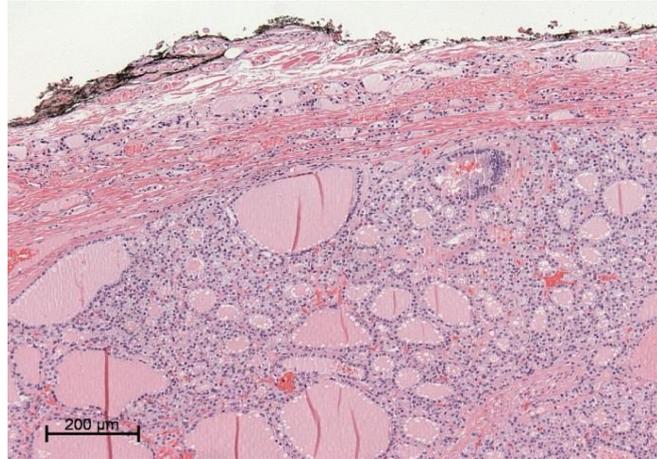
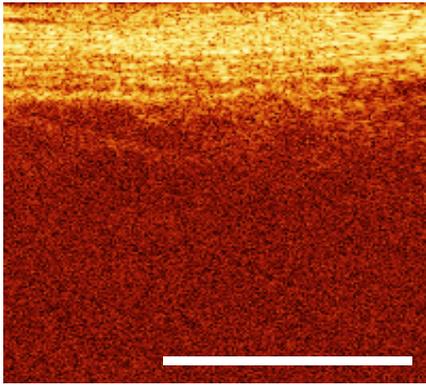


Abb. 14: OCT Aufnahme von Schilddrüsengewebe durch die Kapsel (links) mit korrespondierender Histologie rechts (HE Färbung).

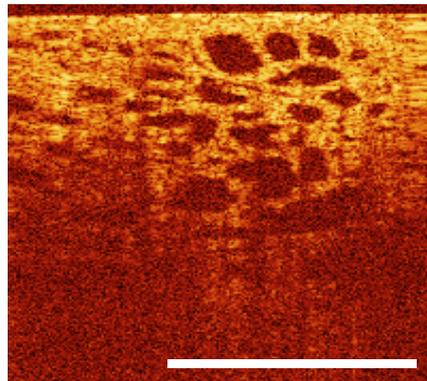
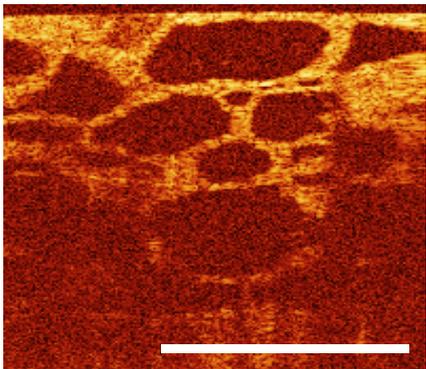


Abb. 15 a u. b: OCT Aufnahmen von Schilddrüsengewebe am eröffneten Präparat unter Umgehung der Kapsel.

5.1.3. Lymphknoten

Lymphgewebe verhält sich kohärenztomographisch ähnlich wie Nebenschilddrüsengewebe. Ein signalärmerer Streifen am oberen Bildrand entspricht dem optischen Vorlauf. Die dünne Kapsel zeigt eine sehr hohe Signalintensität. Es folgt eine signalreiche Schicht die in ihrem Verlauf in die Tiefe an Signalstärke verliert. Auf einigen Aufnahmen meint man Lymphfollikel erkennen zu können. Abbildung 16 zeigt ein entsprechendes OCT-Bild mit dem korrespondierenden histopathologischen Schnitt.

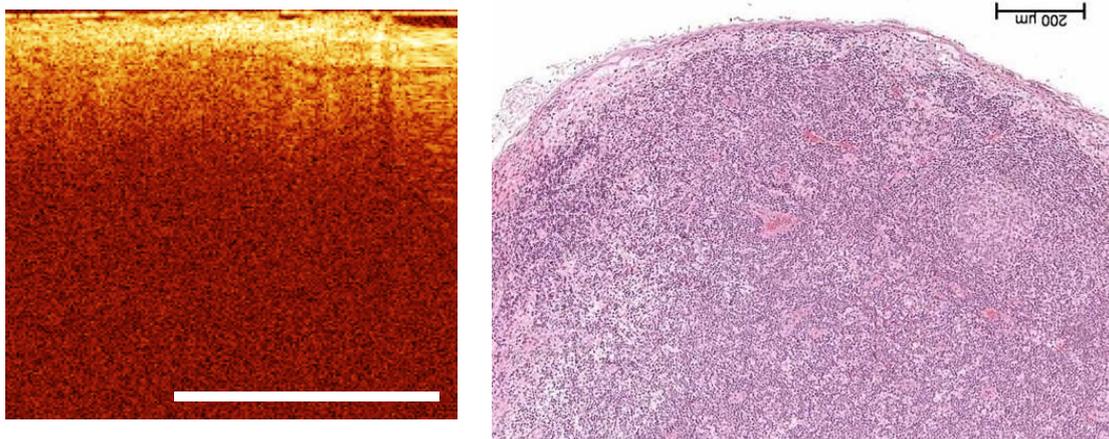


Abb. 16: OCT Aufnahme eines Lymphknotens durch die Kapsel (links) mit korrespondierender Histologie rechts (HE Färbung).

5.1.4. Fettgewebe

OCT Aufnahmen des Fettgewebes zeigen sehr deutlich ein typisches Wabenmuster entsprechend den Fettvakuolen mit dem sie umgebenden Bindegewebe. Das signalintensive Bindegewebe wechselt sich mit den signalärmeren Vakuolen ab (Abb. 17).

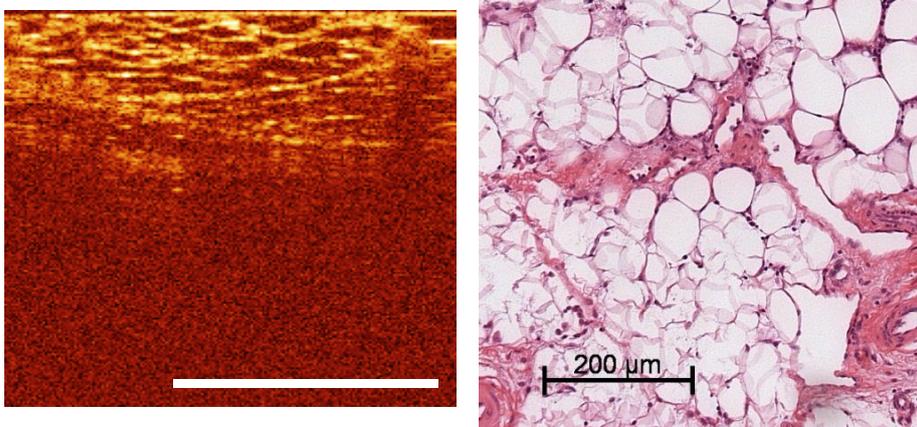


Abb. 17: OCT Aufnahme von Fettgewebe (links) mit entsprechender Histologie rechts (HE Färbung).

5.2. Bildmorphologische Auswertung

520 OCT Bilder wurden von 2 Untersuchern unabhängig voneinander in zufälliger Reihenfolge nach den oben beschriebenen bildmorphologischen Kriterien beurteilt. Vorausgehend waren durch eine dritte Person von sämtlichen Bildern mit Hilfe eines Druckers Farbkopien erstellt und rückseitig beschriftet worden. Die Bilder wurden anschließend gemischt. Die Befundungen wurde in einer Excel Tabelle dokumentiert. Beurteilt wurden 129 OCT Bilder von Nebenschilddrüsen, 113 von Lymphknoten, 236 von Schilddrüsengewebe, und 42 von Fettgewebe (Tab.2).

		OCT /Histologie				
		NSD	SD	LK	Fett	gesamt
Untersucher 1 (Untersucher 2)	NSD	111 (114)	8 (7)	14 (14)	0 (0)	133 (135)
	SD	4 (4)	225 (225)	5 (4)	0 (0)	234 (233)
	LK	13 (10)	3 (4)	94 (95)	0 (0)	110 (109)
	Fett	1 (1)	0 (0)	0 (0)	42 (42)	43 (43)
	Gesamt	129	236	113	42	520

Tab. 2: Kontingenztabelle: Vergleich der bildmorphologischen OCT Befundungen der beiden Untersucher mit den korrespondierenden Histologien.

Für die Diagnosestellung „Nebenschilddrüsengewebe“ ergaben sich bei Untersucher 1 bezogen auf das Gesamtkollektiv 22 falsch positive, 18 falsch negative, 111 richtig positive und 369 richtig negative Urteile. Dies entspricht einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 94%. Untersucher 2 kam zu 21 falsch positiven, 15 falsch negativen, 114 richtig positiven und 370 richtig negativen Urteilen entsprechend einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 95%.

Im direkten Vergleich Nebenschilddrüsengewebe / Schilddrüsengewebe kam Untersucher 1 zu 8 falsch positiven, 4 falsch negativen, 111 richtig positiven und 225 richtig negativen Urteilen. Dies entspricht einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 97%. Bei Untersucher 2 zeigten sich 7 falsch positive, 4 falsch negative, 114 richtig positive und 225 richtig negative Urteile entsprechend einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 97% (Tab. 3).

	OCT /Histologie			
		NSD	SD	gesamt
Untersucher 1 (Untersucher 2)	NSD	111 (114)	8 (7)	119 (121)
	SD	4 (4)	225 (225)	229 (229)
	Gesamt	115 (118)	233 (232)	348 (350)

Tab. 3: Kontingenztabelle entsprechend Tab. 1. Es werden jedoch nur Aufnahmen von SD –und NSD Gewebe berücksichtigt.

Im direkten Vergleich Nebenschilddrüsengewebe / Lymphknotengewebe kam Untersucher 1 zu 14 falsch positiven, 13 falsch negativen, 111 richtig positiven und 94 richtig negativen Urteilen. Dies entspricht einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 87%. Bei Untersucher 2 zeigten sich 14 falsch positive, 10 falsch negative, 114 richtig positive und 95 richtig negative Urteile entsprechend einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 87% (Tab. 4).

	OCT /Histologie			
		NSD	LK	gesamt
Untersucher 1 (Untersucher 2)	NSD	111 (114)	14 (14)	125 (128)
	LK	13 (10)	94 (95)	107 (105)
	Gesamt	124 (124)	108 (109)	232 (233)

Tab. 4: Kontingenztabelle entsprechend Tab. 1. Es werden jedoch nur Aufnahmen von NSD und Lymphknoten berücksichtigt.

5.3. Beurteilung der Untersucherübereinstimmung – Cohen's Kappa

Wie bereits dargelegt wurden alle OCT Bilder verblindet und von zwei Untersuchern unabhängig voneinander beurteilt (Tab. 5). In Bezug auf Sensitivität und Spezifität ergaben beide Befundungen nahezu identische Ergebnisse. Eine genaue Beurteilung der Untersucherübereinstimmung kann mit Hilfe von Cohen's Kappa Test erfolgen [39].

		Untersucher 1				
		NSD	SD	LK	Fett	gesamt
Untersucher 2	NSD	130	1	4	0	135
	SD	0	233	0	0	233
	LK	3	0	106	0	109
	Fett	0	0	0	43	43
	gesamt	133	234	110	43	520

Tab. 5: Kontingenztabelle zur Untersucherübereinstimmung.

In der Berechnung des ungewichteten Kappa mit gleicher Wichtung der 4 Befundklassen ergab sich ein Kappa-Wert von $\kappa=0,98$ (SE 0,0079, .95 Konfidenzintervall 0,96 – 0,99). In der Interpretation von Malpica et al entspricht dieser Wert einer exzellenten Übereinstimmung [40].

6. Diskussion

Die erste erfolgreiche Parathyreoidektomie wurde 1925 von Felix Mandl durchgeführt. [41]. In den darauffolgenden 70 Jahren bestand die Standardoperation des primären Hyperparathyreoidismus in der bilateralen zervikalen Exploration über einen Kocher'schen Kragenschnitt mit Darstellung aller 4 Epithelkörperchen und die Entfernung von pathologisch verändertem parathyreoidalen Gewebe. Dabei entscheidet der Chirurg aufgrund der Morphologie (Größe, Form, Gewicht und Farbe) ob das Nebenschilddrüsengewebe als pathologisch zu werten ist. Der Therapieerfolg dieser Vorgehensweise liegt bei 95-99%, die Komplikationsrate zwischen 1-3% [42-44]. Bei 87% der Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus findet sich als Ursache ein solitäres Adenom, bei 9% eine Hyperplasie aller 4 Epithelkörperchen, bei 3% ein Doppeladenom und bei 1% ein Karzinom der Nebenschilddrüse [42-44]. Durch neue präoperative Lokalisationstechniken mittels hochauflösendem Ultraschall und ^{99m}Tc-Sestamibi –Szintigraphie, sowie der intraoperativen Messung des intakten Parathormons (iPTH) ist eine zielgerichtete Operation möglich. Davon profitieren die ca. 87% der Patienten mit primären Hyperparathyreoidismus, bei denen als morphologisches Korrelat der Erkrankung ein solitäres Adenom vorliegt. Die bilaterale Exploration ist damit nur mehr bei Mehrdrüsenerkrankungen oder fehlender präoperativer Lokalisation erforderlich. Das Parathormon-Monitoring (Quick-PTH) dient der intraoperativen Erfolgskontrolle. Die Halbwertszeit des aus 84 Aminosäuren bestehenden Oligopeptids beträgt 2 bis 5 Minuten. Ein Abfall des PTH mehr als 50% vom Ausgangswert bzw. die Normalisierung des Wertes innerhalb von 10 Minuten nach Adenomextirpation belegt mit einer Sensitivität von 92-100% und einem positiven prädiktivem Wert von 92-100% eine erfolgreiche Operation [45].

Vorteile der „fokussierten“ Parathyreoidektomie sind neben dem besseren kosmetischen Ergebnis die geringere Inzidenz einer postoperativen Hypokalzämie und ein geringeres Risiko einer Parese des Nervus laryngeus recurrens. Von den unterschiedlichen minimalinvasiven Techniken sind die minimal-invasive offene Parathyreoidektomie (OMIP) und die videoassistierte mediale Parathyreoidektomie

(MIVAP) die am häufigsten angewendeten Verfahren [46]. Bei fehlendem PTH-Abfall muss eine zervikale Exploration mit Darstellung aller 4 Epithelkörperchen in typischer und ggf. atypischer Lokalisation erfolgen. Die Erfolgsrate der minimalinvasiven Technik ist mit jener der bilateralen Halsexploration vergleichbar. Bei entsprechender chirurgischer Expertise handelt es sich um einen kurzen und unkomplizierten Eingriff. Die erste unilaterale Parathyreoidektomie wurde 1982 von Tibblin et al. beschrieben [47]. Eine Voraussetzung für die Durchführung minimalinvasiver operativer Verfahren ist die exakte Lokalisation der pathologischen Nebenschilddrüsen. Wie bereits erläutert ist die hochauflösende Sonographie bei entsprechender Expertise eine Technik mit hoher Sensitivität (89%) [48]. Im eigenen Vorgehen wird bei der Primäroperation eine ergänzende Szintigraphie nur bei fehlender sonographischer Lokalisation durchgeführt. Bei voroperierten Patienten hingegen kommt unter Umständen das gesamte Armentarium der präoperativen Nebenschilddrüsendiagnostik (Sonographie, Szintigraphie, MRT, selektive Venenblutabnahme) zum Einsatz. Nach Entfernung des Epithelkörperchens dient das intraoperative Parathormon-Monitoring (IOPTH) der Erfolgskontrolle („biochemischer Schnellschnitt“). Ergänzend dazu wird gegebenenfalls ein histopathologischer Schnellschnitt durchgeführt. Wie bereits erwähnt liegt die Erfolgsrate bei Primäroperationen und Expertise des Chirurgen bei 95%. Im Umkehrschluss gestalten sich 5% der Eingriffe und Reeingriffe schwierig. Neben den Lagevarianten verändern Epithelkörperchen im Laufe des Lebens ihre Farbe (hellgelb, rotbraun, gelblich-braun). In der Nebenschilddrüsenchirurgie ist eine absolut blutrockene Operationstechnik zu fordern, da diese Farbunterschiede nur so erkennbar sind. Die Unterscheidung zu Fett- oder Lymphknotengewebe ist oft schwierig. Zwar ist die intrathyreoidale Lage aufgrund der unterschiedlichen Entwicklung von Epithelkörperchen und Schilddrüse selten, häufig aber liegen die Nebenschilddrüsen dicht an der Schilddrüse und sind makroskopisch zunächst von dieser nicht abzugrenzen. Von der Konsistenz sind Lymphknoten- und Schilddrüsenngewebe derb, Epithelkörperchen weich. Im Zweifel kann eine Biopsie mit Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden. Wiederholte Biopsien können aber zum Untergang bzw. Verlust von gesundem Nebenschilddrüsenngewebe führen. Daneben ist der zeitliche und personelle Aufwand bei derartigem Vorgehen von Nachteil.

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Techniken entwickelt und in der Praxis überprüft um die Darstellung und das Auffinden von Nebenschilddrüsengewebe intraoperativ zu erleichtern. Von den aufgelisteten Techniken ist die Gammaprobe die am besten etablierte. Die Grenzen der intraoperativen ^{99m}Tc -Sestamibi – Szintigraphie mittels einer Gamma Sonde verhalten sich analog der konventionellen Szintigraphie. Probleme bestehen beim sekundären Hyperparathyreoidismus, der Hyperplasie, Schilddrüsenknoten und den 15-20% der Adenome die nicht speichern. Ein weiterer Nachteil der intraoperativen Szintigraphie ist die erneute Strahlenexposition des Patienten und auch des Operationspersonals [49]. Nach wie vor in Diskussion steht die optimale Dosis und das ideale Intervall zwischen Injektion des Radiopharmakons und der Operation [50]. Vergleichende Studien dazu fehlen bis dato [51]. Zwar wird das Vorgehen in einzelnen Zentren propagiert, ein klarer Vorteil konnte aber bisher nicht belegt werden [51].

Die Gabe von Methylenblau geht zurück auf Duley im Jahr 1971. Nach wie vor gibt es nur wenige Studien dazu, prospektive Daten fehlen zur Gänze. Nachteilig sind die Nebenwirkungen wie beispielsweise das Auftreten einer Enzephalopathie. Zudem wurden vorübergehende neurologische Ausfälle in Kombination mit Narkotika und Serotonin-Inhibitoren berichtet [23].

5-Aminolävulinsäure (5-ALA) wird in Mitochondrien zu Protoporphyrin IX umgewandelt. Die Tatsache dass sich 5-ALA bzw. Protoporphyrin IX in den Mitochondrien anreichert, wird als Ausdruck metabolischer Aktivität gesehen. Möglicherweise ist die Speicherung analog zur ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie von der Durchblutung, der Größe und der mitochondrialen Aktivität abhängig [25]. Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch normale Nebenschilddrüsen 5-ALA bzw. Protoporphyrin speichern [52]. Intraoperativ wird das Operationsfeld mit blauvioletterem Licht (Wellenlänge 380-440nm) ausgestrahlt. Die Epithelkörperchen fluoreszieren rötlich (Wellenlänge 635nm) [53]. Protoporphyrin IX wird nach 48h vollständig abgebaut. Von der Gabe (4h präoperativ) bis zum 2 postoperativen Tag müssen die Patienten zur Vermeidung phototoxischer Reaktionen (Hautreaktionen, Erhöhung der Leberenzyme, Übelkeit, Erbrechen) eine Lichtexposition absolut vermeiden [54]. Eine Protoporphyrinurie stellt eine klare Kontraindikation dar. Allerdings lassen sich nicht alle Epithelkörperchen anfärben (ca. 10% negative Befunde).

Zudem ist die Verteilung von Protoporphyrin IX sehr unterschiedlich und reicht von homogen bis fleckförmig (50 bzw. 40%), obwohl in der Histologie die Zell- und Fettgewebsverteilung vergleichbar ist [25]. Beim sekundären Hyperparathyreoidismus ist das Speicherverhalten noch geringer [26]. Neben den geschilderten Kontraindikationen ist sicherlich ein großer Nachteil, dass die Patienten für 48h vor einer Lichtexposition geschützt werden müssen. Der verlängerte Krankenhausaufenthalt und der notwendigen Schutz vor UV Licht schränken das Verfahren deutlich ein. Die Datenlage ist begrenzt und beschränkt sich auf Berichte einzelner Arbeitsgruppen [24-26, 53].

In der vorliegenden Arbeit wurde die optische Kohärenztomographie bei Nebenschilddrüsenoperationen eingesetzt. Die Frage war, wie zuverlässig sich Nebenschilddrüsen- von Schilddrüsen-, Fett- oder Lymphknotengewebe unterscheiden lassen. Zudem sollte geklärt werden, ob es möglich ist pathologische Epithelkörperchen von normalen abzugrenzen. Die optische Kohärenztomographie bedient sich Licht geringer Kohärenzlänge, das mit Hilfe eines Interferometers zur Entfernungsmessung streuender Materialien eingesetzt wird. Damit sind Auflösungen im Mikrometerbereich möglich (1-15µm) [55, 56]. Ultraschalluntersuchungen mit einem 10Mhz Schallkopf erreichen im Vergleich dazu eine Auflösung bis zu 150 µm. Das Prinzip der OCT ist jenem der Sonographie vergleichbar, der Unterschied liegt darin, dass bei der OCT Infrarotlicht, beim Ultraschall ein akustisches Signal Verwendung finden. Eine Messung des reflektierten Lichtes ist aufgrund der hohen Lichtgeschwindigkeit nicht möglich. Vom Interferometer wird gering kohärentes Licht ausgestrahlt und vom Gewebe reflektiert. Gleichzeitig strahlt das Interferometer einen Referenzstrahl aus, der eine definierte Strecke zurücklegt. Beide Signale treffen im Interferometer wieder aufeinander. Die Interferenz der reflektierten Signale ergibt die optische Weglänge und das Reflexionsverhalten des Gewebes. Daraus lässt sich ein optisches Tiefenprofil erstellen. Die Eindringtiefe ist bei 2-3mm. Aufgrund des hohen Auflösungsvermögens wurde der Begriff „optische Biopsie“ geprägt [57]. Initial wurde die OCT Technik in der Augenheilkunde eingesetzt. Mittlerweile hat sich die Technologie weiterentwickelt und damit Anwendung in Dermatologie, Gynäkologie, Urologie und Gastroenterologie gefunden [24-26, 53]. Ex vivo Untersuchungen an

Schilddrüsenpräparaten mit unterschiedlichen Pathologien (Knotenstruma, Hashimoto Thyreoiditis, follikuläres Adenom, papilläres und medulläres Schilddrüsenkarzinom) zeigen bei einer Auflösung zwischen 2-14µm, dass die generierten Bilder mit histologischen Schnitten vergleichbar sind [56, 58]. Zudem kann zwischen benignen und malignen Befunden unterschieden werden [58]. Publikationen zum Einsatz der OCT in der Nebenschilddrüsenchirurgie gibt es aktuell keine.

In der vorliegenden Arbeit konnte mittels optischer Kohärenztomographie zuverlässig zwischen Nebenschilddrüsen-, Schilddrüsen- und Fettgewebe unterschieden werden.

Fettzellen speichern im Zytoplasma Fett. Die Zellkerne werden dadurch an den Rand gedrängt. Zwischen den Fettzellen und diese umgebenden finden sich schmale Bindegewebssepten mit Gefäßen. Durch die konventionelle histologische Aufarbeitung wird das Fett aus dem Zytoplasma (Vakuolen) herausgelöst. In der OCT Untersuchung lassen sich analog dem histologischen Schnitt die Fettvakuolen (signalarm) von den Bindegewebssepten (signalreich) abgrenzen. Es entsteht ein typisches Wabenmuster (Abb. 17).

Die Schilddrüse besteht aus Follikeln. Die Follikel sind aus einschichtigem Epithel aufgebaut und umgeben das Kolloid. Dazwischen finden sich gefäßführendes Bindegewebe und die parafollikulären C-Zellen. Die Schilddrüse besitzt eine Kapsel, die kohärenztomographisch eine hohe Signalintensität aufweist. Im Vergleich dazu ist die Kapsel der Nebenschilddrüse deutlich dünner und signalärmer. Die Signalstärke nimmt unter der breiten Schilddrüsenkapsel deutlich ab. Die subkapsulären Follikel haben in der Kohärenztomographie ein typisches Muster: Follikelepithel und Bindegewebe imponieren signalreich, das Kolloid stellt sich signalarm dar. Am eröffneten Schilddrüsenpräparat unter Umgehung der Kapsel lassen sich die Follikel noch deutlicher darstellen (Abb. 15 a u. b).

Lymphknoten bestehen aus einer Rinde und einem Mark und werden von einer Bindegewebskapsel umgeben. Von der Bindegewebskapsel ziehen Septen in das Innere und unterteilen dieses. In der Rinde finden sich rundliche Aggregate aus B-Lymphozyten, die sogenannten Lymphfollikel. Im Mark finden sich überwiegend

Plasmazellen. Kohärenztomographisch verhält sich Lymphgewebe ähnlich wie Nebenschilddrüsengewebe. Die dünne Kapsel weist eine sehr hohe Signalintensität auf. Die subkapsulär gelegenen Lymphfollikel sind rundlich mit einem signalintensiven Rand, analog dem histologischen Bild. Eine Darstellung der Lymphfollikel mittels OCT ist aber erst nach Durchtrennung der Bindegewebskapsel möglich.

In der OCT stellen sich Epithelkörperchen mit einer homogenen signalreichen Schicht von ca. 0,5mm dar. Danach nimmt die Signalstärke deutlich ab. Eine Schichtung findet sich nicht. Kleine signalarme Areale subkapsulär entsprechen Fetteinlagerungen. Dieses Charakteristikum kann zur Differenzierung gegenüber Lymphgewebe herangezogen werden. Wie bereits erwähnt ist ansonsten die Unterscheidung zwischen diesen beiden Geweben eher schwierig.

Auch die Differenzierung zwischen Hyperplasie und Adenom ist mit der optischen Kohärenztomographie nicht möglich. Selbst in der histologischen Untersuchung ist anhand einer Biopsie die Abgrenzung eines Adenoms von einer Hyperplasie nicht durchführbar. Nur wenn normales - und pathologisches Nebenschilddrüsengewebe nebeneinander nachweisbar sind, ist die Diagnose eines Adenoms möglich. Diese Frage ist in der Chirurgie des primären Hyperparathyreoidismus insofern wichtig, als dass beim Vorliegen eines Adenoms die Ektomie desselbigen indiziert ist. Bei der Nebenschilddrüsen-Hyperplasie hingegen müssen alle 4 Epithelkörperchen dargestellt und 3 ½ entfernt werden. Hyperplastische Nebenschilddrüsen sind im Unterschied zum Adenom häufig nur gering vergrößert und von der Farbe her ähnlich dem normalen Nebenschilddrüsengewebe.

Aufgrund der Kriterien Größe, Form und Farbe entscheidet der Chirurg von welchem Epithelkörperchen Teile in situ bleiben. Die Kriterien dafür sind schlecht messbar und basieren in der Regel auf langjähriger Erfahrung. Bei einer höheren Auflösung der OCT Bilder, wie sie bereits mit Geräten der neuen Generation möglich ist, können möglicherweise pathologische Epithelkörperchen leichter von gesunden unterschieden werden. Damit könnte aufgrund objektiver intraoperativer Befunde zeitnah entschieden werden welches Gewebe pathologisch ist und welches nicht.

Die bildmorphologische Diagnose Nebenschilddrüsengewebe konnte in der vorliegenden Studie anhand der OCT Bilder mit einer Sensitivität von 86% (Untersucher 2: 88%) und einer Spezifität von 94% (Untersucher 2: 96%) gestellt werden. Betrachtet man isoliert die Differenzierung Nebenschilddrüsengewebe/ Schilddrüsengewebe, so lagen Sensitivität und Spezifität bei 97%. Der direkte Vergleich Nebenschilddrüsengewebe/ Lymphknotengewebe ergab eine Sensitivität von 90% (Untersucher 2: 92 %) und eine Spezifität von 87%. Zur Bestimmung der Übereinstimmung der Ergebnisse von unterschiedlichen Beobachtern wurde der Cohen`s Kappa Test angewandt. Der Kappa Wert ist ein Koeffizient der Differenz zwischen beobachteter und erwarteter Übereinstimmung. Die Werte können zwischen +1,0 (hohe Konkordanz) und >0,0 (niedrige Konkordanz) liegen. Die Auswertung bei zwei unabhängigen Beobachtern ergab in der vorliegenden Studie einen Kappa-Wert von $\kappa=0.98$, was einer exzellenten Übereinstimmung entspricht [40].

Die OCT Messungen können sowohl intraoperativ als auch ex vivo durchgeführt werden. Im Vergleich zur präoperativen Gabe von ^{99m}Tc -Sestamibi, Methylblau oder 5-ALA fallen Nachteile wie Strahlenbelastung, Nebenwirkungen oder Kontraindikationen weg. Auch ist das Verfahren nicht nur bei Operationen mit dem Ziel der Entfernung von Nebenschilddrüsengewebe denkbar, sondern auch immer dann wenn ein Erhalt von funktionstüchtigen Epithelkörperchen Ziel des Eingriffes ist. Die Hypokalzämie ist neben der Lähmung des Nervus laryngeus recurrens die häufigste und wichtigste Komplikation bei Schilddrüsenoperationen. Ursächlich ist oft die schilddrüsenferne Ligatur der Arteria thyroidea inferior und damit eine Durchblutungsstörung der Glandulae parathyreoideae. Daneben spielt sicherlich auch die akzidentelle Entfernung von Epithelkörperchen im Rahmen einer Schilddrüsenoperation eine nicht unerhebliche Rolle. Die Inzidenz hierfür liegt zwischen 6 und 22% [59]. Analog der Empfehlung den Nervus laryngeus recurrens bei Schilddrüsenoperationen darzustellen und damit zu schonen, sollten auch immer die Epithelkörperchen identifiziert und erhalten werden. Hier könnte die OCT die manchmal schwierige Abgrenzung zur Schilddrüse oder dem Fettgewebe erleichtern. Im Rahmen der zentralen Lymphknotendissektion beim

Schilddrüsenkarzinom sollten die Epithelkörperchen und deren Gefäßversorgung frühzeitig identifiziert werden.

In dieser Pilotstudie erwies sich die OCT Untersuchung als eine hochsensitive und hochspezifische Technik zur Differenzierung unterschiedlicher Gewebe im Halsbereich.

7. Zusammenfassung

Voraussetzung für minimalinvasive Operationsverfahren in der Chirurgie des primären Hyperparathyreoidismus ist die exakte Lokalisation pathologisch veränderter Nebenschilddrüsen. Dabei können prä- und intraoperative Techniken unterschieden werden. In der aktuellen Untersuchung wird erstmals die OCT zur Identifizierung von Nebenschilddrüsengewebe eingesetzt. Das Verfahren ist vergleichbar mit der Sonographie. Der Unterschied ist, dass anstelle von Ultraschall niedrig kohärentes Licht Verwendung findet. Dies erlaubt eine hohe Auflösung im Mikrometerbereich. (1-15µm). Die Eindringtiefe in solchen Geweben ist mit 2-3 mm dementsprechend gering.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der OCT Nebenschilddrüsen- von Fett- und Schilddrüsengewebe leicht zu unterscheiden ist. In Schilddrüsengewebe lassen sich die Follikel klar abgrenzen, das Fettgewebe weist als typisches Merkmal signalarme Zonen auf die den Fettvakuolen entsprechen. Demgegenüber ist das signalintensive Nebenschilddrüsengewebe sehr homogen. Die Differenzierung von Lymphknoten und Epithelkörperchen war in der Untersuchung nicht immer möglich. Die für die Lymphknoten typischen Lymphfollikel (signalreicher Rand, Zentrum signalarm) waren nicht immer darzustellen. Die Lymphknotenkapsel reflektiert niedrig kohärentes Licht sehr stark, was die Eindringtiefe reduziert. Dennoch hat die OCT klare Vorteile: sie ist sowohl in situ als auch ex situ anwendbar, erlaubt einen raschen Informationsgewinn und zeigt keine Nebenwirkungen oder Patientenbelastung.

Wir sehen in der Technologie auf dem Gebiet der endokrinen Chirurgie zur Differenzierung von Geweben unterschiedlichen Ursprungs und Dignität, gerade auch durch die rasante Weiterentwicklung dieser Technologie ein enormes Potential.

8. Abkürzungen

Abb	Abbildung
IOPTH	intraoperatives Parathormonmonitoring
iPTH	intaktes Parathormon
OCT	optische Kohärenztomographie
OMIP	offene minimalinvasive Parathyreoidektomie
PTH	Parathormon
LK	Lymphknoten
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MIVAP	minimalinvasive videoassistierte Parathyreoidektomie
NIH	National Institute of Health
NSD	Nebenschilddrüse
Tab	Tabelle
Tc	Technetium
SD	Schilddrüse

9. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

Tab. 1 Kriterien zur Operation bei asymptotischen Hyperparathyreoidismus.

Tab. 2 Kontingenztabelle: Vergleich der bildmorphologischen OCT Befundungen der beiden Untersucher mit den korrespondierenden Histologien.

Tab. 3 Kontingenztabelle entsprechend Tab. 1. Es werden jedoch nur Aufnahmen von SD –und NSD Gewebe berücksichtigt.

Tab. 4 Kontingenztabelle entsprechend Tab. 1. Es werden jedoch nur Aufnahmen von NSD und Lymphknoten berücksichtigt.

Tab. 5 Kontingenztabelle zur Untersucherübereinstimmung.

Abbildungen

Abb. 1 Entwicklung Embryo Schlundtaschen.

Abb. 2. Entwicklung Embryo Schlundtaschen.

Abb. 3. Nervus laryngeus recurrens rechts mit oberen- und unteren Epithelkörperchen und mobilisiertem rechten Schilddrüsenlappen.

Abb. 4. Nebenschilddrüsenadenom (4x2x1cm).

Abb. 5 Rechtes unteres Nebenschilddrüsenadenom im Ultraschall.

Abb. 6 Abfall des Parathormons nach Adenomentfernung.

Abb. 7 Prinzip der optischen Kohärenztomographie.

Abb. 8 Zunahme der Publikationen über optische Kohärenztomographie bis 2008.

- Abb. 9 Publikationen zur optischen Kohärenztomographie verteilt nach Fachgebieten.
- Abb. 10 Niris® Imaging System
- Abb. 11 OCT Aufnahme von NSD Gewebe durch die Kapsel (links) mit korrespondierender Histologie rechts (HE Färbung).
- Abb. 12 OCT Aufnahme mit kleinen signalarmen Arealen subkapsulär.
- Abb. 13 OCT Aufnahme von Nebenschilddrüsengewebe am eröffneten Präparat unter Umgehung der Kapsel.
- Abb. 14 OCT Aufnahme von Schilddrüsengewebe durch die Kapsel (links) mit korrespondierender Histologie rechts (HE Färbung).
- Abb. 15 a. u. b: OCT Aufnahmen von Schilddrüsengewebe am eröffneten Präparat unter Umgehung der Kapsel.
- Abb. 16 OCT Aufnahme eines Lymphknotens durch die Kapsel (links) mit korrespondierender Histologie rechts (HE Färbung).
- Abb. 17 OCT Aufnahme von Fettgewebe (links) mit entsprechender Histologie rechts (HE Färbung).

10. LITERATUR

1. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R: Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984, 95(1):14-21.
2. Thompson NW, Eckhauser FE, Harness JK: The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1982, 92(5):814-821.
3. Wang C: The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976, 183(3):271-275.
4. Gray SW, Skandalakis JE, Akin JT, Jr., Droulias C, Vohman MD: Parathyroid glands. *Am Surg* 1976, 42(9):653-656.
5. McGarity WC, Bostwick J: Technique of parathyroidectomy. *Am Surg* 1976, 42(9):657-664.
6. Clark OH, Duh QY: Parathyroid Embryology, Anatomy and Pathology - Textbook of Endocrine Surgery 1st edition 1998, 277-283.
7. Ammori BJ, Madan M, Gopichandran TD, Price JJ, Whittaker M, Ausobsky JR, Antrum RM: Ultrasound-guided unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism: is it worthwhile? *Ann R Coll Surg Engl* 1998, 80(6):433-437.
8. Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B: Clinical role of 99mTcO₄/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 2001, 28(9):1351-1359.
9. Bergenfelz AO, Jansson SK, Wallin GK, Martensson HG, Rasmussen L, Eriksson HL, Reihner EI: Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2,708 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2009, 394(5):851-860.
10. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE: 99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 1989, 10(11):791-794.
11. Giordano A, Rubello D, Casara D: New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2001, 28(9):1409-1420.
12. Hetrakul N, Civelek AC, Stagg CA, Udelsman R: In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery* 2001, 130(6):1011-1018.
13. Mihai R, Simon D, Hellman P: Imaging for primary hyperparathyroidism--an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2009, 394(5):765-784.
14. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R: Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992, 33(10):1801-1807.
15. Flynn MB, Bumpous JM, Schill K, McMasters KM: Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2000, 191(1):24-31.

16. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH: Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000, 231(5):732-742.
17. Ikeda Y, Takayama J, Takami H: Minimally invasive radioguided parathyroidectomy for hyperparathyroidism. *Ann Nucl Med* 2010, 24(4):233-240.
18. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR, Manca G, Casara D, Sotti G, Erba P *et al*: Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003, 44(9):1443-1458.
19. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh QY, Clark OH: Parathyroid surgery: separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(3):1024-1029.
20. Jacobson SR, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Mullan BP, Curlee KJ: Focused cervical exploration for primary hyperparathyroidism without intraoperative parathyroid hormone monitoring or use of the gamma probe. *World J Surg* 2004, 28(11):1127-1131.
21. Dudley NE: Methylene blue for rapid identification of the parathyroids. *Br Med J* 1971, 3(5776):680-681.
22. Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, Balasubramanian SP: Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery. *Br J Surg* 2012, 99(10):1345-1351.
23. Han N, Bumpous JM, Goldstein RE, Fleming MM, Flynn MB: Intra-operative parathyroid identification using methylene blue in parathyroid surgery. *Am Surg* 2007, 73(8):820-823.
24. Gahlen J, Stern J, Pressmar J, Bohm J, Holle R, Herfarth C: Local 5-aminolevulinic acid application for laser light-induced fluorescence diagnosis of early staged colon cancer in rats. *Lasers Surg Med* 2000, 26(3):302-307.
25. Prosst RL, Weiss J, Hupp L, Willeke F, Post S: Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: clinical experience with a novel intraoperative detection technique for parathyroid glands. *World J Surg* 2010, 34(9):2217-2222.
26. Oseka T, Makarewicz W, Kaska L, Stefaniak T, Kobiela J, Lass P, Lachinski A, Gruca Z: [Imaging in parathyroid gland diseases with relation to surgery]. *Zentralbl Chir* 2004, 129(2):87-91.
27. Bilezikian JP, Potts JT, Jr., Fuleihan Gel H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA, Jr.: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 2002, 17 Suppl 2:N2-11.
28. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME: Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2000, 2(1-2):9-25.
29. Sergeev A, Gelikonov V, Gelikonov G, Feldchtein F, Kuranov R, Gladkova N, Shakhova N, Snopova L, Shakhov A, Kuznetzova I *et al*: In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa. *Opt Express* 1997, 1(13):432-440.

30. Drexler W: Cellular and functional optical coherence tomography of the human retina: the Cogan lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48(12):5339-5351.
31. Mirza RG, Johnson MW, Jampol LM: Optical coherence tomography use in evaluation of the vitreoretinal interface: a review. *Surv Ophthalmol* 2007, 52(4):397-421.
32. Escobar PF, Rojas-Espaillet L, Tisci S, Enerson C, Brainard J, Smith J, Tresser NJ, Feldchtein FI, Rojas LB, Belinson JL: Optical coherence tomography as a diagnostic aid to visual inspection and colposcopy for preinvasive and invasive cancer of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16(5):1815-1822.
33. Gallwas JK, Turk L, Stepp H, Mueller S, Ochsenkuehn R, Friese K, Dannecker C: Optical coherence tomography for the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med* 2011, 43(3):206-212.
34. Gambichler T, Moussa G, Sand M, Sand D, Altmeyer P, Hoffmann K: Applications of optical coherence tomography in dermatology. *J Dermatol Sci* 2005, 40(2):85-94.
35. Jorgensen TM, Tycho A, Mogensen M, Bjerring P, Jemec GB: Machine-learning classification of non-melanoma skin cancers from image features obtained by optical coherence tomography. *Skin Res Technol* 2008, 14(3):364-369.
36. Habara M, Terashima M, Suzuki T: Detection of atherosclerotic progression with rupture of degenerated in-stent intima five years after bare-metal stent implantation using optical coherence tomography. *J Invasive Cardiol* 2009, 21(10):552-553.
37. Isenberg G, Sivak MV, Jr., Chak A, Wong RC, Willis JE, Wolf B, Rowland DY, Das A, Rollins A: Accuracy of endoscopic optical coherence tomography in the detection of dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective, double-blinded study. *Gastrointest Endosc* 2005, 62(6):825-831.
38. Holmes J: OCT technology development: where are we now? A commercial perspective. *J Biophotonics* 2009, 2(6-7):347-352.
39. Cohen J: A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960;20: 37 -46
40. Malpica A, Matisic JP, Niekirk DV, Crum CP, Staerckel GA, Yamal JM, Guillaud MH, Cox DD, Atkinson EN, Adler-Storthz K *et al*: Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol* 2005, 99(3 Suppl 1):S38-52.
41. Mandl F: Therapeutic attempt of osteitis fibrosa generalisata by excision of an epithelial-corporuscle tumor. *Wien Klin Wochenschr* 1925; 195:1343-1344
42. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G: Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 1992, 215(4):300-317.
43. van Heerden JA: Lessons learned. *Surgery* 1997, 122(6):979-988.

44. Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC: Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications, and results of reoperation. *Surgery* 1994, 116(6):991-998.
45. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG: Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of <100 pg/mL. *Surgery* 2006, 140(6):883-889; discussion 889-890.
46. Lee JA, Inabnet WB, 3rd: The surgeon's armamentarium to the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol* 2005, 89(3):130-135.
47. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O: Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982, 195(3):245-252.
48. Gilat H, Cohen M, Feinmesser R, Benzion J, Shvero J, Segal K, Ulanovsky D, Shpitzer T: Minimally invasive procedure for resection of a parathyroid adenoma: the role of preoperative high-resolution ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2005, 33(6):283-287.
49. Cassinello N, Ortega J, Lledo S: Intraoperative real-time (99m)Tc-sestamibi scintigraphy with miniature gamma camera allows minimally invasive parathyroidectomy without ioPTH determination in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2009, 394(5):869-874.
50. Sitges-Serra A, Rosa P, Valero M, Membrilla E, Sancho JJ: Surgery for sporadic primary hyperparathyroidism: controversies and evidence-based approach. *Langenbecks Arch Surg* 2008, 393(3):239-244.
51. Harrison BJ, Triponez F: Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2009, 394(5):799-809.
52. Suzuki T, Numata T, Shibuya M: Intraoperative photodynamic detection of normal parathyroid glands using 5-aminolevulinic acid. *Laryngoscope* 2011, 121(7):1462-1466.
53. Probst RL, Gahlen J, Schnuelle P, Post S, Willeke F: Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: a novel surgical therapy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2006, 48(2):327-331.
54. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000, 93(6):1003-1013.
55. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA *et al.*: Optical coherence tomography. *Science* 1991, 254(5035):1178-1181.
56. Pantanowitz L, Hsiung PL, Ko TH, Schneider K, Herz PR, Fujimoto JG, Raza S, Connolly JL: High-resolution imaging of the thyroid gland using optical coherence tomography. *Head Neck* 2004, 26(5):425-434.
57. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, Southern JF, Swanson EA: Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995, 1(9):970-972.

58. Zhou C, Wang Y, Aguirre AD, Tsai TH, Cohen DW, Connolly JL, Fujimoto JG: Ex vivo imaging of human thyroid pathology using integrated optical coherence tomography and optical coherence microscopy. *J Biomed Opt* 2010, 15(1):016001.
59. Sorgato N, Pennelli G, Boschini IM, Ide EC, Pagetta C, Piotta A, Toniato A, De Salvo GL, Hindie E, Al-Nahhas A *et al*: Can we avoid inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery? *In Vivo* 2009, 23(3):433-439.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir durch ihre Unterstützung die Erstellung dieser Arbeit ermöglichten.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Karl-Walter Jauch der es mir ermöglichte, diese Arbeit an der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie des Klinikums der Universität München durchzuführen.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Klaus Hallfeldt für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und für die ausdauernde Unterstützung und kompetente Betreuung.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. Herbert Stepp, dem wissenschaftlichen Mitarbeiter des Laser-Forschungslabors, der mir das OCT Gerät zur Verfügung stellte und mir mit Tat und Rat zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Privat- Dozentin Dr. med. Susanna Müller, die mir als Pathologin in sämtlichen feingeweblichen Fragen Hilfe leistete und tatkräftig die Arbeit durch die Erstellung histologischer Korrelate unterstützte.

Ein besonders herzlicher Dank gilt meiner Familie, die mich mit sehr viel Geduld unterstützte.