

Aus der Abteilung für Chirurgie  
Im Krankenhaus Martha-Maria in München  
Prof. Dr. Dr. med. H. Fürst

**Chirurgie des Hyperparathyreoidismus  
Langzeitergebnisse in Abhängigkeit vom  
intraoperativen Parathormonabfall  
- eine retrospektive Studie -**

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

vorgelegt von  
Franziska Hondele  
aus München  
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. H. Fürst

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Hallfeldt

Mitbetreuung durch den  
Promovierten Mitarbeiter: Dr. med. H.-P. Mühlig

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

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2009

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Fragestellung .....	4
3	Grundlagen .....	5
3.1	Anatomie.....	5
3.2	Physiologische Grundlagen .....	8
3.2.1	Kalzium .....	9
3.2.2	Phosphat.....	9
3.2.3	Parathormon .....	10
3.2.4	Kalzitonin .....	12
3.2.5	Vitamin-D-Hormon .....	12
3.3	Intraoperative PTH-Schnellbestimmung (PTH quick-Assay).....	13
4	Hyperparathyreoidismus .....	15
4.1	Primärer Hyperparathyreoidismus.....	15
4.1.1	Klinik .....	16
4.1.2	Histologie .....	18
4.1.3	Postoperativer Hypoparathyreoidismus .....	19
4.1.4	Persistenz und Rezidiv .....	19
4.1.5	postoperativer normokalzämischer Hyperparathyreoidismus .....	20
4.2	Sekundärer Hyperparathyreoidismus.....	22
4.2.1	Klinik, Symptomatik.....	23
4.2.2	Histologie .....	23
4.2.3	Persistenz und Rezidiv .....	23
4.3	Tertiärer Hyperparathyreoidismus.....	25
4.4	Diagnostik .....	26
4.4.1	Labordiagnostik.....	26
4.4.2	Lokalisationsdiagnostik .....	28
4.5	Operation .....	28
4.5.1	pHPT.....	29
4.5.2	renaler HPT.....	30

4.5.3	Karzinom.....	31
4.5.4	Rezidiv .....	32
4.6	Postoperativer Verlauf.....	33
5	Methodik und Material .....	34
5.1	Datenauswertung .....	37
6	Ergebnisse .....	39
6.1	Ergebnisse des primären Hyperparathyreoidismus .....	39
6.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	40
6.1.2	Nachuntersuchung .....	41
6.1.3	Präoperative Laborparameter .....	51
6.1.4	Operation .....	54
6.1.5	Histologie .....	60
6.1.6	Postoperativer Verlauf .....	61
6.2	Ergebnisse des renalen Hyperparathyreoidismus.....	62
6.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	62
6.2.2	Präoperative Laborparameter .....	63
6.2.3	Nachuntersuchung .....	65
6.2.4	Operation .....	68
6.2.5	Postoperativer Verlauf .....	71
7	Diskussion.....	72
7.1	Diskussion des primären Hyperparathyreoidismus .....	72
7.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	72
7.1.2	Histologie .....	72
7.1.3	Operation .....	73
7.1.4	Nachuntersuchungen / Erfolgsraten.....	74
7.1.5	Postoperativer normokalzämischer Hyperparathyreoidismus .....	75
7.1.6	Intraoperativer Parathormonabfall.....	78
7.1.7	Schlussfolgerung .....	82
7.2	Diskussion des renalen Hyperparathyreoidismus .....	84
7.2.1	Nachuntersuchungen / Erfolgsraten.....	84
7.2.2	Intraoperativer Parathormonabfall.....	85
7.2.3	Schlussfolgerung .....	86

8	Zusammenfassung.....	87
9	Literaturverzeichnis .....	89
10	Abkürzungen .....	98
11	Verzeichnis Abbildungen.....	99
12	Verzeichnis Tabellen .....	100
13	Lebenslauf.....	102
14	Danksagung .....	103

# 1 Einleitung

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist nach dem Diabetes mellitus und den Schilddrüsenerkrankungen, die dritthäufigste endokrine Erkrankung (17).

Nach der malignominduzierten Hyperkalzämie ist der pHPT mit über 30 % die zweithäufigste Ursache eines erhöhten Serumkalziumspiegels bei stationären Patienten (17).

Bis vor 30 Jahren wurde die Diagnose des pHPT bei den meisten Patienten anhand von Nieren-, Skelett- oder gastrointestinalen Erkrankungen gestellt (27).

Heute wird der pHPT zunehmend häufiger durch die routinemäßige Bestimmung der Kalziumkonzentration diagnostiziert (27).

Schwere Verläufe sind dadurch in der Zwischenzeit seltener geworden und Krankheitsstadien mit leichten Symptomen treten in den Vordergrund; wie Müdigkeit, Lethargie, Polydipsie, Polyurie und depressive Verstimmungen, die als klinische Manifestation eines milden pHPT gewertet werden können (27, 55, 76, 79).

Die Operation, Entfernung des hyperaktiven Nebenschilddrüsengewebes, ist zweifellos das Verfahren der Wahl zur Therapie des pHPT, da sie als einzige Methode Anspruch auf dauerhafte Heilung verspricht (16, 66).

Durch die zunehmende Früherkennung des pHPT muss der Chirurg nach immer kleineren Epithelkörperchen (EK) – Tumoren suchen, die mit den Finger nicht mehr so gut zu tasten sind wie früher. Die genaue Kenntnis der chirurgischen Anatomie der EK, ihre Entwicklungsgeschichte sowie die topographische Anatomie des Halses und Mediastinums sind erste grundlegende Voraussetzungen für den chirurgischen Therapieerfolg (87).

Die zunehmende Erfahrung mit der chirurgischen Therapie des pHPT führte zu einer Standardisierung des operativen Vorgehens mit einer hohen Erfolgsquote und niedriger operativer Morbidität und fast Fehlen der Letalität (27).

Die erfolgreiche Chirurgie des pHPT basiert auf einer sicheren Unterscheidung zwischen einem solitären Adenom einer Nebenschilddrüse und einer Mehrdrüsenerkrankung (Doppeladenom, Hyperplasie). Dies bereitet auch dem erfahrenen endokrinen Chirurgen gelegentlich Schwierigkeiten (90).

Da die präoperative Lokalisationsdiagnostik zur Unterscheidung von Ein- oder Mehrdrüsenerkrankung auch unter Einsatz modernster Methoden hierzu keine ausreichende hohe Sicherheit bietet (59), hat die operative Verfahrenswahl der meisten Zentren immer noch Gültigkeit, im Rahmen einer bilateralen cervicalen Exploration, prinzipiell alle 4 Nebenschilddrüsen darzustellen (7, 17, 28, 87).

Darüber hinaus sollte der Chirurg unnötige Biopsien bei der Suche nach erkrankten EK zur Vermeidung eines Hypoparathyreoidismus vermeiden (87).

Die Erfolgsraten erfahrener Nebenschilddrüsen-Operateure mit traditionellen Operationsverfahren liegt zwischen 90 % und 98 %. Der Erfolg ist niedriger und die Komplikationen höher bei unerfahrenen Chirurgen (15, 55, 57).

Eine große Zahl von Studien zur Ursachenforschung erfolgloser Erstoperationen belegt, dass nicht etwa extrem dystope Lagen von EK-Tumoren Ursache der Persistenz der Hyperkalzämie sind. Vielmehr ist es mangelndes Wissen des Operateurs bezüglich der chirurgischen Anatomie, anatomischen Lage sowie abweichende Normvarianten der EK. Der zweithäufigste Grund ist das Nichterkennen von Zweitadenomen oder das Vorhandensein einer Mehrdrüsenerkrankung (15, 80).

Sammelstatistiken aus großen Autopsieserien zeigten in 11 % mehr als 4 EK und bis zu 8 Drüsen (5 %  $\approx$  5 Drüsen; 0,5 %  $\approx$  6 Drüsen) (87). Nur ungefähr 1 - 5 % der Drüsen hatten eine ektope Lage, beispielsweise in dem oberen Mediastinum oder ganz selten in der pharyngealen Mukosa oder im Parenchym der Schilddrüse (15).

Der Reeingriff beim persistierenden und rezidivierenden Hyperparathyreoidismus gilt bis heute noch als einer der schwierigsten Eingriffe der endokrinen Chirurgie und weist, im Vergleich zum Ersteingriff, eine extrem höhere Komplikationsrate auf, wie den permanenten Hypoparathyreoidismus (13 %) und die Recurrensparese (4 %) (15).

Auch sind die Kosten für eine Reoperation etwa doppelt so hoch wie für eine Erstoperation. Das resultiert aus der präoperativ angewandten Lokalisationsdiagnostik, höheren Zahl von Laboruntersuchungen, Operationszeit und Aufwand des Pathologen (80).

In Hinblick darauf, dass ein objektiver Test für hyperfunktionelle Drüsen den Erfolg der Nebenschilddrüsenchirurgie verbessern könnte, wurde ein Test für intaktes

Parathormon (iPTH) entwickelt, der auch intraoperativ wegen seiner kurzen Analysezeit anwendbar ist (30).

Die Methode der Messung des iPTH wurden während der frühen 90iger Jahre entwickelt. Der laborchemische Schnelltest sollte somit nach Identifikation und Exstirpation des erkrankten Gewebes die Existenz von zusätzlichem hyperaktivem Nebenschilddrüsengewebes erkennen bzw. ausschließen. Ebenfalls sollte der Test, wenn weniger als 4 EK identifizierbar und exstirpierbar sind, differenzieren können, ob es sich um eine embryonale Anlage von weniger als 4 EK handelt, oder ob es EK-Gewebe in ektoper Lage bei normaler Drüsenzahl gibt (96).

Nun ist es eine etablierte Methode in der Nebenschilddrüsenchirurgie zur Bestätigung der gesamten Entfernung des pathologischen Drüsengewebes (100).

Seither gibt es die „50 %“-Regel, die besagt, sobald der iPTH - Test nach ca. 10 Minuten nach Entfernung des hyperaktiven Gewebes (peripher gemessen) ein 50 %iges Absinken des vor der Operation bestimmten PTH-Werts zeigt, ist dies als Operationserfolg zu werten (4, 17, 87).

Jedoch ist die Interpretation der Ergebnisse des iPTH - Monitoring immer noch widersprüchlich und die Zuverlässigkeit der „50 %“-Regel bei Mehrdrüsen-erkrankung wird oft strittig diskutiert (20).

Es fehlten die erforderlichen Fallzahlen und Langzeitstudien, um differenziertere Aussagen über den iPTH-Abfall machen zu können.

Mit dieser Studie wollen wir einen Beitrag dazu leisten, auf einen Teil der vielen Fragen und Unstimmigkeiten bezüglich des iPTH - Monitoring Antworten zu finden.

## 2 Fragestellung

In dieser Arbeit soll eine retrospektive Analyse von Patienten, die zwischen 15.02.2000 und 02.09.2002 wegen eines Hyperparathyreoidismus in der chirurgischen Abteilung des Krankenhaus Martha-Maria in München operiert wurden, durchgeführt werden.

Der Operationserfolg konnte durch Nachkontrollen überprüft werden.

Insbesondere sollen folgende Fragen geklärt werden:

- um wie viel muss das iPTH intraoperativ abfallen, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % die Patienten postoperativ gesund sind
- Langzeiterfolgsraten

## 3 Grundlagen

### 3.1 Anatomie

Die Nebenschilddrüsen wurden erst in den achtziger Jahren des 19. Jahrhunderts als selbstständige Organe erkannt (53).

Die 4 Nebenschilddrüsen liegen den Schilddrüsenlappen rückwärtig an, und zwar rechts und links je eine Obere und eine Untere (Glandula parathyroidea superior + inferior). Durch ihre braune Farbe heben sie sich beim Lebenden von der blauroten Schilddrüse ab.

Sie bestehen aus epithelartigen Zellen und werden daher „Epithelkörperchen“ (EK) genannt und sind im Allgemeinen ovale, längliche, runde, spindelförmige oder etwas abgeplattete blattartige Organe, die von einer glatten, sehr zarten fibrösen Kapsel umgeben sind, von der sich fibrovasculäre Septen in das Parenchym erstrecken.

Der hauptsächliche interstitielle Anteil besteht aus Fett, welches mit dem Alter zunimmt. In den Nebenschilddrüsen findet man 2 Typen von Zellen. Einmal die Hauptzellen, die das Parathormon sezernieren und oxyphile Zellen, deren Bedeutung noch unklar ist.

Der Organdurchmesser schwankt zwischen 3 - 6 mm in der Länge, 2 - 4 mm in der Breite und 0,5 - 2 mm in der Tiefe.

Das Gesamtgewicht der 4 Drüsen wird mit  $118 \pm 46$  mg beim männlichen (oberste Grenze 256 mg) und  $131 \pm 45$  mg (oberste Grenze 266 mg) beim weiblichen Geschlecht angegeben.

Die Nebenschilddrüsen werden überwiegend aus den Ästen der A. thyreoidea inferior, selten aus der A. thyreoidea superior oder einer Anastomose zwischen dem aufsteigenden Ast der oberen und unteren Schilddrüsenarterie, versorgt. Die Endarterien (Aa. parathyreoidea) treten an einem Hilus in das EK ein, verzweigen sich von dort aus und bilden ein feines, oberflächlich sichtbares Gefäßnetz. Am Hilus austretende Nebenschilddrüsenvenen fließen meist in die unteren Vv. parathyreoideae und in Ösophagus- und Trachealvenen ab. Autonome Nervenfasern, die die Aa. parathyreoideae umfassen, entspringen direkt aus dem oberen oder mittleren Halsganglion oder aus einem Plexus der Faszie der hinteren Schilddrüsenoberfläche. Die oberen EK erhalten ihre parasymphatische

Innervation über den R. externus des N. laryngeus superior und Plexus pharyngeus. Die sympathischen Fasern erreichen die oberen EK über den N. thyroideus inferior. Sympathische Impulse der unteren Nebenschilddrüsen werden über den N. thyroideus inferior und parasymphatisch über den N. recurrens geleitet. Die Lymphgefäße drainieren in die Lnn. cervicales ein.

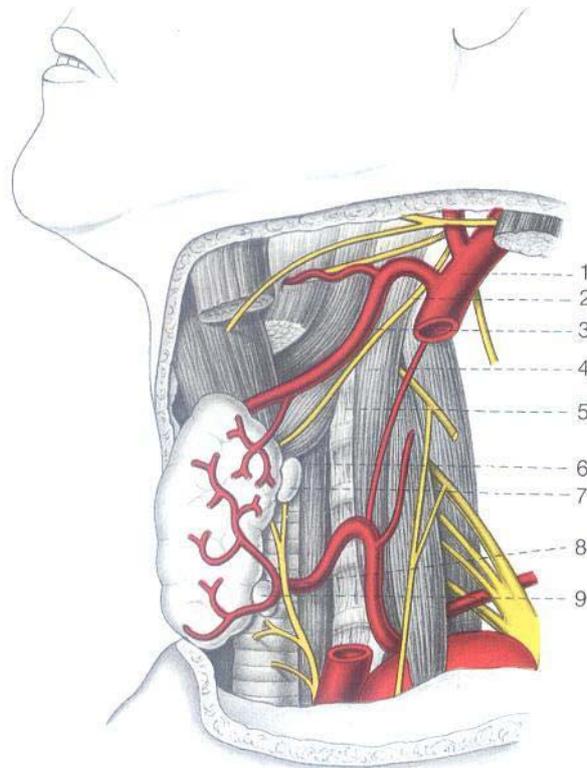
In der Regel entwickeln sich die ontogenetisch 2 Paar Nebenschilddrüsen aus dem Epithel der III. und IV. Schlundtasche zusammen mit der Thymus- und lateralen Schilddrüsenlage. Diese Zusammengehörigkeit bleibt im Prinzip während der Verlagerungsvorgänge der Hals- und Mediastinalorgane erhalten und erklärt die späteren möglichen Lage- und Zahlvarianten, deren Kenntnis für einen operativen Erfolg unumgänglich ist.

Die oberen Nebenschilddrüsen aus dem dorsalen Teil der 4. Kiementasche wandern mit der Schilddrüse nach caudal und liegen relativ konstant an der dorsolateralen Schilddrüsenkante etwa in der mittleren Höhe der Schilddrüse, ungefähr korrespondierend mit der Höhe des Ringknorpels bzw. hinter dem Übergang des Pharynx zum Oesophagus in einer hilusartigen Vertiefung zusammen mit der einmündenden A. thyroidea inferior oder oberhalb dieser Arterie. Dystope obere EK können innerhalb der Carotisscheide, zwischen Schilddrüse und Ösophagus, hinter der V. anonyma und selten im hinteren Mediastinum liegen. Auch die oberen EK können ausnahmsweise einmal in das vordere Mediastinum wandern oder zwischen Pharynx bzw. Ösophagus und Wirbelsäule gelagert sein.

Das untere Paar entstammt zusammen mit dem Thymus der 3. Kiementasche und kreuzt während seiner erheblich weiteren Wanderung das obere Paar, sodass es in der Regel caudal davon am dorsalen oder lateralen unteren Schilddrüsenpol zu liegen kommt, meist nicht weiter als 2 cm davon entfernt oberhalb der oberen Thoraxapertur. Dort befinden sie sich in etwa 90 % aller Fälle. Gelegentlich ist es auch dem Lig. thyreothymicum an- oder eingelagert. Die Symmetrie der unteren Drüsen ist geringer und die variierende Lage stärker als die des oberen Paares. Sie können irgendwo zwischen der Ursprungsstelle des Thymus am Hals bis zur endgültigen Thymuslage im Mediastinum liegen, also vom Kieferwinkel über die Carotisgabel, den oberen Schilddrüsenpol - demnach unter Umständen cranial der oberen EK - bis zum Thymus caudal im vorderen Mediastinum hinab bis zum

Aortenbogen, A. pulmonalis oder oberen Herzbeutelrand bzw. an der Lungenwurzel und im Extremfall bis zum Zwerchfell (2, 25, 53, 87, 97).

Ungefähr 1 - 5 % der Drüsen weisen eine ektope Lage auf (15).



Lage der Nebenschilddrüsen. Der Gefäß-Nerven-Strang des Halses und der Grenzstrang wurden größtenteils entfernt.

- |  |  |
|--|--|
| 1 A. carotis externa                   | 6 Oesophagus                                       |
| 2 N. laryngealis superior, R. externus | 7 Glandula parathyroidea superior                  |
| 3 A. thyroidea superior                | 8 A. thyroidea inferior + N. laryngealis recurrens |
| 4 A. cervicalis ascendens              | 9 Glandula parathyroidea inferior                  |
| 5 Columna vertebralis                  |  |

**Abbildung 1: Lage der Nebenschilddrüse (53)**

### **Als Faustregel gilt:**

Die unteren EK liegen unterhalb der A. thyroidea inferior und ventral des N. laryngeus recurrens, die oberen EK liegen oberhalb der A. thyroidea inferior und dorsal der N. laryngeus recurrens, jeweils in einem Radius von ca. 3 cm oberhalb bzw. unterhalb der Einmündungsstelle der A. thyroidea inferior in die Schilddrüse (87).

### 3.2 Physiologische Grundlagen

Im menschlichen Körper herrscht ein ständiges Gleichgewicht zwischen Knochenanbau und Knochenabbau.

Parathormon, Calcitonin, und Calcitriol spielen in diesem Zusammenhang durch die Feinregulierung der Kalzium- und Phosphathomöostase eine entscheidende Rolle.

Parathormon wird in den Nebenschilddrüsen produziert und steigert in Abhängigkeit von der extrazellulären Kalzium-, Calcitriol- und Magnesiumkonzentration den Serum-Kalzium-Spiegel.

Calcitonin wird in den parafollikulären Zellen, den C-Zellen der Schilddrüse, gebildet und bei einer erhöhten Serum-Kalzium-Konzentration ausgeschüttet. Das Peptidhormon besitzt eine gegensätzliche Wirkung zum Parathormon. Im Vergleich zum Parathormon hat Calcitonin eine deutlich raschere und kürzere Wirksamkeit.

Calcitriol wird in der Niere enzymatisch aus einer Vorstufe, die wiederum in der Leber aus Cholecalciferol (= Vitamin D<sub>3</sub>) entsteht, gebildet. Parathormon oder eine niedrige Kalzium- bzw. Phosphatkonzentration steigern die Enzymaktivität und damit die Synthese von Calcitriol. Ein hoher Calcitriolspiegel wiederum führt zu einer verminderten PTH-Synthese und einer Herabsetzung der Enzymaktivität (11, 12, 13, 68, 69).

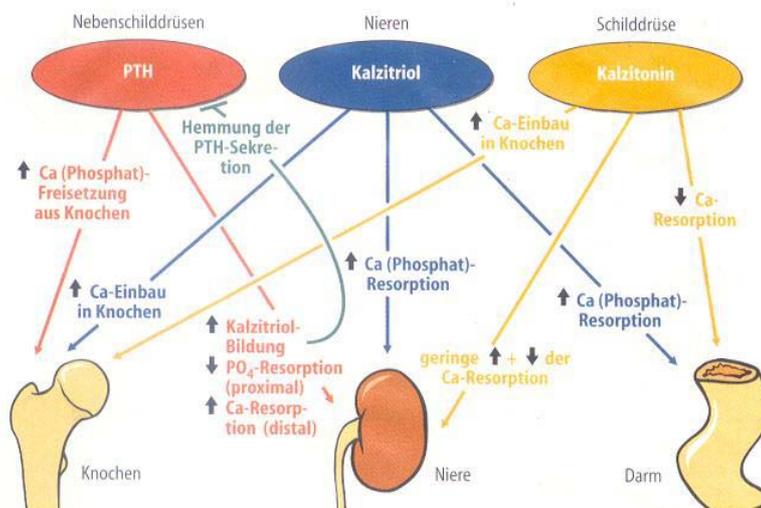


Abbildung 2: Regulation der Kalzium- und Phosphathomöostase (83)

### **3.2.1 Kalzium**

Der Körper eines durchschnittlichen Erwachsenen (70 kg Körpergewicht) enthält 1 - 2 kg Kalzium. 98 % befinden sich in den Knochen und Zähnen, welches somit das bedeutendste Kalziumreservoir darstellt. Die Plasmakonzentration liegt bei einem gesunden Erwachsenen 2,2 - 2,6 mmol/l (39). Im Serum liegt das Kalzium in 3 Formen vor; 50 % in ionisierter Form, 40 % an Proteine gebunden und 10 % an organischen Säuren gebunden (51).

Die intestinale Kalziumresorption erfolgt hauptsächlich im proximalen Dünndarm. Zusätzlich können die Ionen aus dem Knochenmark mobilisiert werden.

Durch Urinausscheidung, Ablagerungen im Knochen, Sekretion in den Gastrointestinaltrakt sowie Schweißsekretion kommt es zum Verlust von Kalziumionen (39).

Kalzium ist für die Blutgerinnung, die physiologische Erregbarkeit von Nerven- und Muskelgewebe und für die Muskelkontraktion von Bedeutung. Es beeinflusst Ionenpumpen, ermöglicht Transmitterausschüttungen, stimuliert die Sekretions-tätigkeit exokriner Drüsen und reguliert die Aktivität von Enzymen (70).

Ein Absinken der Serumkalziumkonzentration kann zu erhöhter neuromuskulärer Reizbarkeit bis hin zur Tetanie führen. Dieses Symptom ist gekennzeichnet durch periphere und periorale Parästhesien, Karpalspasmen, Pedalspasmen, Krampfanfällen, Bronchospasmen und Laryngospasmen.

Ein Anstieg der Serumkalziumkonzentration kann zur ektopen Ablagerung von Kalziumphosphat in Wänden von Blutgefäßen, gelenknahes Bindegewebe, Magenschleimhaut, Cornea und Nierenparenchym führen (39).

### **3.2.2 Phosphat**

Die gesamte Phosphatmenge eines Erwachsenen beträgt circa 1 kg. 85 % des Phosphates kommt im Knochen als amorphes Kalziumphosphat vor. Die Plasmakonzentration eines gesunden Erwachsenen liegt bei 0,77 - 1,5 mmol/l ( $\cong$  2,4 - 4,6 mg/dl).

70 - 90 % des zugeführten Phosphats wird intestinal resorbiert.

Schwere Hypophosphatämie führt zu Anorexie, Schwindel, Knochenschmerzen, proximaler Muskelschwäche und „watschelnden Gang“. Dagegen zeigt die Hyperphosphatämie keine direkten klinischen Symptome.

Das wichtigste Kontrollorgan des Phosphathaushaltes ist die Niere, die je nach Bedarf Phosphat verstärkt rückresorbiert oder sezerniert (31, 39).

### **3.2.3 Parathormon**

Die Konzentration des PTH liegt in euparathyroidaler Stoffwechsellage zwischen 12 - 72 pg/ml. Die Biosynthese des PTH erfolgt in den Nebenschilddrüsen und wird, wie bei vielen anderen Polypeptidhormonen, unter Bildung eines größeren Vorläufermoleküls (Prä-Pro-PTH aus 115 Aminosäuren (AS)) gebildet.

Eine aus 25 AS bestehende hydrophobe Signalsequenz ist essentiell für den Transport des PTH vom Ribosom durch die Membran des endoplasmatischen Retikulums in das zysternale Lumen. Sie wird abgespalten, so dass das Zwischenprodukt Pro-PTH entsteht.

Durch Abspaltung eines N-terminalen Hexapeptids wird das Pro-PTH in das biologisch wirksame PTH (MG 9500), einer Einzelkettenstruktur bestehend aus 84 AS, umgewandelt (21, 54, 61, 79). Das synthetisierte PTH (1-84) wird in Sekretgranula gespeichert. Es erfolgt entweder durch einen dynamischen Mechanismus die Sekretion des gebildeten PTH (1-84) oder der intrazelluläre Abbau durch proteolytische Spaltung (61).

Nach der Sekretion des PTH (1-84) erfolgt ebenfalls der Abbau innerhalb weniger Minuten. Die Halbwertszeit des PTH liegt zwischen 3 und 4 Minuten (43). Neben Nieren und Knochenzellen spielt die Leber eine dominierende Rolle im Metabolismus des PTH. In diesen Organen findet eine proteolytische Spaltung des PTH statt und es entstehen aminoternale, biologisch voll wirksame Fragmente (1-34), mitregionale Bruchstücke und carboxyterminale Fragmente (35-84), welche biologisch inaktiv sind (79). Die Halbwertszeit der carboxyterminalen Fragmente und der PTH-Mittelstücke sind bis zu 15 mal länger als die des intakten PTH (70). Folglich reichern sich die biologisch inaktiven Fragmente im peripheren Blut stärker an als das intakte PTH. Besonders bei fortgeschrittener Nierenerkrankung machen die biologisch inaktiven Fragmente mehr als 95 % des immunologisch

nachweisbaren PTH aus und können in dieser Situation eine Halbwertszeit von bis zu 24 Stunden erreichen (63).

Die PTH Sekretion wird durch die Konzentration des ionisierten Kalziums der Extrazellulärflüssigkeit reguliert (45). Reduktion der extrazellulären Kalziumkonzentration führt zu einer Stimulation der PTH-Sekretion, während bei Hyperkalzämie die Hormonsekretion durch negative Rückkopplung gehemmt wird.

**Tabelle 1: Charakteristika der unterschiedlichen PTH-Fragmente (40)**

PTH-Fragmente	AS-Sequenz	Halbwertszeit Min	Biolog. Aktivität
Intaktes Hormon	1-84	Unter 5	Aktiv
Carboxyterminales Fragment	35-84	30 bis 40	Inaktiv
Mitregionales Fragment	44-68	60	Inaktiv
Aminoternales Fragment	1-34	5	Aktiv

Die PTH Sekretion führt durch Osteoklastenaktivierung zum Knochenabbau und damit zur Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen .

An der Niere wird die tubuläre Phosphatreabsorption gehemmt, wodurch eine gesteigerte Phosphaturie induziert wird und die Kalziumresorption in den Nierentubuli gesteigert wird (54).

Zusätzlich fördert das PTH in der Niere die Bildung des Calcitriols indem es die Aktivität des für die Umwandlung von 25-Hydroxycholecalciferol ( $\cong$  Calcidiol) in 1,25-Dihydroxycholecalciferol ( $\cong$  Calcitriol) verantwortlichen Enzyms die 1- $\alpha$ -Hydroxylase stimuliert.

Das Calcitriol, somit eine indirekt PTH-Wirkung im Intestinaltrakt, steigert die Resorptionsrate der Mukosazellen des Dünndarmes für Kalzium (51, 94).

### 3.2.4 Kalzitonin

Kalzitonin wird in den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse gebildet, bestehend aus 32 AS, und wird bei erhöhtem Kalziumspiegel im Blut ausgeschüttet (13, 67).

Es bewirkt eine verminderte Osteolyse und einen vermehrten Einbau von Kalzium in den Knochen. Dieses ist eine PTH-antagonistische Funktion.

Ein weiterer physiologischer Reiz für die Kalzitoninsekretion ist die Nahrungsaufnahme. Postprandial erhöht sich die Ausschüttung von gastrointestinalen Hormonen. Gastrin, Cholezystokinin, Pankreozymin und Glukagon (50). Diese Peptide stimulieren die C-Zellen zu vermehrter Kalzitoninausschüttung. Dadurch wird das mit der Nahrung aufgenommene Kalzium rasch in die Knochendepots eingebaut (83).

### 3.2.5 Vitamin-D-Hormon

Das Vitamin wird in inaktiver Form als pflanzliches Produkt Ergokalziferol ( $\cong$  Vitamin D<sub>2</sub>) oder tierisches Produkt Cholekalziferol ( $\cong$  Vitamin D<sub>3</sub>) direkt mit der Nahrung aufgenommen oder aus Vorstufen in der Haut unter dem Einfluss der ultravioletten B-Strahlung des Sonnenlichts zu Vitamin-D<sub>3</sub>- / -D<sub>2</sub>-Prohormon umgewandelt.

Zur Leber transportiert, werden diese dann zu 25-Hydroxycholecalciferol ( $\cong$  Calcidiol) hydroxyliert und gelangen so in die Niere.

Die 1- $\alpha$ -Hydroxylase katalysiert nun die Bildung des 1,25-Dihydroxycholecalciferol ( $\cong$  Calcitriol), das am Darmepithel die Kalziumionenresorption erhöhen. Die Vitamin-D-Hormone wirken an den Epithelkörperchen negativ rückkoppelnd, so dass die PTH-Sekretion durch Vitamin-D-Hormone inhibiert wird (83).

### 3.3 Intraoperative PTH-Schnellbestimmung (PTH quick-Assay)

Die Methode der Messung des intraoperativen / intakten Parathormons (iPTH) wurde während der frühen 90iger Jahre entwickelt und soll intraoperativ die biochemische Kontrolle des Operationserfolges sein (4, 100).

Als Operationserfolg gilt bisher, wenn der Quick-PTH-Test ca. 10 Minuten nach Entfernung des hyperaktiven Parathyreoidalgewebes (peripher gemessen) ein 50 %iges Absinken des vor der Operation bestimmten PTH-Werts zeigt (4, 17, 87).

Der laborchemische Schnelltest sollte somit nach Identifikation und Exstirpation des erkrankten Gewebes die Existenz von zusätzlichem hyperaktivem Nebenschilddrüsengewebe erkennen bzw. ausschließen. Aber auch um bei Operationen, bei denen weniger als 4 EK identifizier- und extirpierbar sind, differenzieren zu können ob es sich um eine embryonale Anlage von weniger als 4 EK handelt, oder ob es sich um EK-Gewebe in ektoper Lage bei normaler Drüsenzahl handelt (96).

Nun ist es eine etablierte Methode in der Nebenschilddrüsenchirurgie, wobei die Interpretation der Ergebnisse beim iPTH-Monitoring immer noch widersprüchlich ist und die Zuverlässigkeit der „50 %“-Regel oft strittig diskutiert wird (20).

Bei uns wird die iPTH-Bestimmung des Blutserums mit Hilfe des PTH-INTAKT IMMULITE® - TURBO der Fa. Biermann durchgeführt.

Es ist ein Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay. Als Festphase wird eine mit spezifischen polyklonalen (44-84) Antikörpern von der Ziege beschichtete Polystyrolkugel verwendet.

Intaktes PTH (1-84) aus der Patientenprobe, der festphasengekoppelte (44-84) - Antikörper und ein zweiter mit alkalischer Phosphatase markierter polyklonaler PTH (1-34) - Antikörper (Ziege) bilden während der 6-minütigen Inkubation einen Sandwichkomplex aus.

Zugegebenes Chemilumineszenz-Substrat (PPD) wird vom gebundenen Enzym während der folgenden 4-minütigen Inkubation umgesetzt. Die dabei ausgelöste Lichtemission ist der PTH (1-84) - Konzentration in den Proben direkt proportional. Insgesamt benötigt man 100 µl Patientenblut, der Test dauert durchschnittlich 15 Minuten und der Messbereich geht bis 2500 pg/ml (10).

**Tabelle 2: Referenzwerte (10)**

	Median	95 %-Bereich
(pg/ml)	38,0	12 - 72
(pmol/l)	4,00	1,2 - 7,6

## 4 Hyperparathyreoidismus

Als Hyperparathyreoidismus wird die pathologische Überfunktion der Nebenschilddrüse(n) bezeichnet, die mit einer vermehrten PTH-Bildung und Sekretion einhergeht (1). Dabei muss die Ausschüttung an PTH eine bestimmte Mindestdauer- und -stärke überschreiten, die über den normalen Bedarf des Körpers hinausgeht (71).

Je nach auslösender Ursache unterscheidet man zwischen primärem (autonom), sekundärem (regulativ) oder tertiären Hyperparathyreoidismus (72, 74).

### 4.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

In den letzten Jahrzehnten kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Anzahl von Patienten, die wegen eines pHPT operativ behandelt wurden. Ursache dafür sind eine frühzeitigere Diagnosestellung durch routinemäßige Serumkalziumbestimmungen und eine Sensibilisierung der behandelnden Ärzte in Hinblick auf das Krankheitsbild des pHPT.

Heutzutage ist bekannt, dass der pHPT eine Häufigkeit wie das Kolorektale Karzinom in den westlichen Staaten, mit einer Prävalenz von 0,5 % bis 3,6 % und einer Inzidenz von ca. 20 - 30 / 100.000 hat (17, 34, 55, 64).

Der pHPT tritt in jeder Altersstufe auf, bevorzugt jedoch im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Erkrankungen vor dem 20. Lebensjahr sind selten (17).

Frauen erkranken beinahe dreimal so häufig wie Männer, bevorzugt nach der Menopause (35, 55, 88).

Der pHPT wird auch als autonome Form des HPT bezeichnet, da die Ursache der Krankheit in den Nebenschilddrüsen selbst liegt. Unabhängig vom Bedarf des Organismus und ohne erkennbaren physiologischen Sekretionsstimulus produziert und sezerniert die Nebenschilddrüse bei allen Formen des pHPT in erhöhten Mengen Parathormon (17).

Die Ursachen der pathologischen Veränderung sind bisher unbekannt (35).

Auslöser sind in 80 % - 90 % der Fälle ein solitäres EK-Adenom . In 15 % - 20 % findet sich eine Hyperplasie meist aller EK, multiple Adenome werden bei nur 3 % der Patienten gefunden und in weniger als 1 % lässt sich ein Karzinom nachweisen (26, 27, 33, 55, 65, 75, 88, 94).

Sehr selten kann ein pHPT auch familiär gehäuft oder im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) auftreten. Ursache hierfür ist ein Gendefekt.

Folgen des hohen PTH-Spiegels sind charakteristischerweise eine Hyperkalzämie und eine Hyperkalzurie. Zum anderen entsteht durch eine gehemmte renale Phosphatresorption Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie (79).

#### **4.1.1 Klinik**

„Stein-, Bein- und Magenpein“ charakterisierten früher hauptsächlich die Klinik des pHPT. Jedoch ging die Häufigkeit und Ausprägung der Organmanifestationen in den letzten Jahren deutlich zurück und der Anteil der asymptomatischen HPT bzw. der milden Formen nahm zu.

Sobald der Serumkalziumspiegel über die obere Norm ansteigt, führt dies zu funktionellen Störungen unterschiedlicher Organsysteme, die jedoch von der Ursache der Hyperkalzämie unabhängig sind.

Zu den ossären Manifestationsformen zählt als Maximalvariante die selten gewordene Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica von Recklinghausen. Eher finden sich durch die erhöhte Osteoklastenaktivität diffuse Entkalkungen, subperiostale Resorptionen bzw. Knochenzysten. Diese führen zu uncharakteristischen Kreuz-, Rücken- oder Gliederschmerzen, in seltenen Fällen kann es zu pathologischen Frakturen kommen.

In der Niere bewirkt das PTH eine erhöhte Phosphatausscheidung und Kalziumreabsorption aus dem Primärharn. Die Symptome Nephrolithiasis und / oder Nephrokalzinose sind auf die Kalziurie zurückzuführen. Darüber hinaus bedingt die Hyperkalzämie zunächst eine Adiuretin-resistente Hyposthenurie mit Polyurie und sekundärer Polydipsie. Der Diabetes hypercalciemicus gehört zur

Differentialdiagnose bei vermehrtem Wasserlassen, insbesondere nach Ausschluss eines Diabetes mellitus.

Gleichzeitig kommt es auch zum Elektrolytverlust von Natrium und Kalium, wobei bei zunehmendem Schweregrad die Kaliurie zu Muskelschwäche und Arrhythmien führt.

Intestinale Symptome sind Übelkeit und Erbrechen bis zum Gewichtsverlust bei gleichzeitiger Obstipation. Der Magen reagiert mit vermehrter Säuresekretion, das Pankreas mit vermehrter Enzymsekretion. Die akute Pankreatitis kommt bei Hyperkalzämie häufiger vor als bei Normokalzämie.

Das Herz-Kreislauf-System kann mit Rhythmusstörungen, Tachykardie und Hypertonie reagieren, wobei die Ursache des bei pHPT häufigeren Bluthochdrucks nicht exakt geklärt ist. Beim Herz ist noch zu erwähnen, dass sich die positiv inotrope Wirkung des Kalziums mit der des Digitalis addieren kann und somit durch unbedachte akute Digitalisgabe einen Herzstillstand auslösen kann. Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass der pHPT die kardiale Morbidität der Patienten erhöht.

Die Symptome des ZNS umfassen zwei Komponenten: Zum einen sind es Beschwerden, wie Müdigkeit, Kopfschmerz und eine periphere Adynamie mit Reflexabschwächung, zum anderen verursacht die Hyperkalzämie in Abhängigkeit von ihrem Schweregrad ein endokrines Psychosyndrom. Die Komponenten sind dabei Antriebsverminderung und Verstimmung bis hin zur Depression.

Wenn der Kalziumspiegel in kritische Höhen ansteigt, droht dem Patienten eine hyperkalzämische Krise. Die Leitsymptome sind renal und zentralnervös. Es resultiert eine Oligurie und Anurie mit resultierender progredienter Niereninsuffizienz. Das ZNS trübt in seiner Funktion ein; über Somnolenz entwickelt sich das Koma (77, 91, 103).

## 4.1.2 Histologie

Wie aus vielen Studien ersichtlich, sind solitäre Adenome mit 80 % - 90 % die häufigste Ursache des pHPT. In 15 % - 20 % findet sich eine Hyperplasie meist aller Epithelkörperchen, multiple Adenome werden bei nur 3 % der Patienten gefunden und in weniger als 1 % lässt sich ein Karzinom nachweisen (26, 27, 55, 64, 75, 94).

a) Das **Adenom** kann in vier histologische Typen unterteilt werden:

- Hauptzelladenom (häufigste Form, besteht aus dicht gelagerten, kompakt oder nodulär angeordneten Hauptzellen)
- Oxyphiles Adenom
- Klarzelladenom
- Lipoadenom (22)

Die Adenome sind meist von einer Bindegewebskapsel umgeben und überwiegend frei von Fettzellen (82). Jedoch kann bei einer kleinen Zahl von Adenomen, die entweder fokal oder diffus in der Drüse verteilt sind, eine relativ große Menge Lipid enthalten (32). Im Randbereich findet sich häufig normales supprimiertes EK-Gewebe (82, 87).

b) Bei der **Hyperplasie** können zwei Formen unterschieden werden:

- Hauptzellhyperplasie (häufigste)
- Klarzellhyperplasie (sehr selten)

Hierbei sind alle 4 EK vergrößert, jedoch oft in unterschiedlichem Ausmaß. Für das Vorliegen einer Hyperplasie sprechen fokale Ansammlungen von Fettzellen, das Fehlen einer eindeutig definierten Kapsel und das Vorkommen dickwandiger Gefäße. Normales oder supprimiertes EK-Gewebe kann bei einer nodulären Hyperplasie vorgetäuscht werden (82, 87).

Lichtmikroskopisch existieren keine Kriterien zur Abgrenzung des primären zum sekundären HPT, die EK zeigen in beiden Fällen gleichartige morphologische Veränderungen (49).

c) Das **Karzinom** kann nur von einem Adenom sicher unterschieden werden, wenn es eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Invasives Wachstum in Blutgefäße oder in das angrenzende Gewebe (Fettbindegewebe, Muskulatur, Schilddrüse, Trachealwand oder N. laryngeus recurrens)
- Ruptur oder Penetration der umgebenden Bindegewebskapsel
- Metastatische Infiltration benachbarter Lymphknoten oder anderer Organe  
Der Metastasierungsweg geht zunächst über die regionalen Halslymphknoten und dann im Verlauf hämatogen in andere Organe, insbesondere Lunge, dann Leber, Skelett, Pankreas und Nebenniere (22).

Das Karzinom ist oft von einer dicken Kapsel umgeben und besteht vor allem aus Hauptzellen, deren Kerne unterschiedliche Atypie-Grade aufzeigen.

#### **4.1.3 Postoperativer Hypoparathyreoidismus**

Wenn sich das Serumcalcium bis zu 6 Monaten nach einer Operation noch unterhalb der Normgrenze befindet, oder nur medikamentös im Normbereich gehalten werden kann, spricht man von einem postoperativen Hypoparathyreoidismus. Dabei darf das PTH nicht reaktiv erhöht sein (93).

#### **4.1.4 Persistenz und Rezidiv**

Kommt es postoperativ innerhalb von 6 Monaten zu keiner Normalisierung der Nebenschilddrüsenüberfunktion oder wird nach kurzfristigem Absinken ein erneuter Anstieg des Serumkalziumspiegels in den pathologischen Bereich nachgewiesen, liegt ein persistierender pHPT, wenn dies nach 6 Monaten erst auftritt ein rezidivierender pHPT (17, 34, 44, 80).

Bei erfahrenen Chirurgen ist eine Persistenz in 3,7 % - 5 % nach Erstoperation zu erwarten, ein Rezidiv in nur 0,4 % der Fälle. Dies gilt jedoch nur, wenn Patienten mit MEN-Syndrom und familiärer Erkrankung ausgeschlossen werden (15, 76, 80).

Ursachen einer persistierenden oder rezidivierenden Hyperkalzämie sind nicht etwa extreme dystope Lagen von EK-Tumoren, sondern das mangelnde Wissen des Operateurs über die chirurgische Anatomie der EK und anatomische Lage sowie abweichende Normvarianten. Der zweithäufigste Grund für die Persistenz ist der, dass zwar ein EK-Tumor entfernt wurde, aber übersehen wurde, dass mehrere vergrößerte EK, entweder ein zweites Adenom oder weitere hyperplastische Drüsen, vorhanden waren. Erst an dritter Stelle sind seltene Lagevarianten als Ursachen für eine erfolglose Erstoperation (17, 48, 80).

#### **4.1.5 postoperativer normokalzämischer Hyperparathyreoidismus**

Eine bedeutende Zahl von Patienten mit Normokalzämie nach vermeintlich erfolgreichen pHPT Eingriffen hat erhöhte PTH Level's. Dabei werden Häufigkeiten von 4 % bis 40 % beobachtet.

Derzeit gibt es noch keinen Konsens bezogen auf die Pathophysiologie dieses Phänomens.

Es ist noch nicht einmal geklärt, ob es sich um ein vorübergehendes oder anhaltendes Phänomen, was möglicherweise für ein Rezidiv prädisponieren würde, handelt.

Mehrere Erklärungsversuche wurden hierzu angedacht wie:

- persistierender oder rezidivierender HPT,
- sekundärer HPT aufgrund der Hypokalzämie bei verminderte renaler Funktion
- Knochenremineralisierung,
- präoperative Veränderung (Down-Regulation) des Kalzium-Wahrnehmungs-Rezeptors oder der PTH-Rezeptoren im zurückgebliebenen Gewebe mit Abnahme der peripherer PTH - Sensitivität,
- ansteigendes Alter (60, 92, 101).

Eine Studie zeigte, dass die Häufigkeit der postoperativ kardiovaskulären Erkrankungen (ischämische Herzerkrankung und Hypertonus) in dieser Gruppe signifikant höher war.

Obwohl nach erfolgreicher Nebenschilddrüsenchirurgie die Linksherzhypertrophie reversibel ist, zeigte sich bei den Patienten, die zwar normokalzämischen aber persistierend erhöhte PTH-Werte hatten, keine signifikante Reduktion des hyperplastischen Myokardgewebes (92).

## 4.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Typisch für den sekundären (regulativen) Hyperparathyreoidismus (sHPT) ist die PTH-Überproduktion, stimuliert durch chronische Hypokalzämie.

Ursache dafür ist in den meisten Fällen eine Niereninsuffizienz (renale Form), kann aber auch durch Vitamin-D-Mangel-Rachitis, neonatal bei mütterlichen Hypoparathyreoidismus, Kalziummangelernährung, Malabsorption oder Maldigestion (instestinale Form) hervorgerufen werden (48, 79, 103).

Die anhaltende Stimulation der Nebenschilddrüsen durch die bestehende Hypokalzämie bedingt eine Hypertrophie der Drüsen.

Bei gleichzeitigem 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol-Mangel der Niere kommt es zur Hyperplasie meist aller vier EK und anhaltender, erhöhter PTH-Sekretion (72).

Zusätzlich kommt es im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz und einer erniedrigten glomerulären Filtrationsrate zu einer eingeschränkten renalen Phosphatausscheidung und somit zu einem Anstieg des Serumphosphats. Der hohe Phosphatspiegel supprimiert zusätzlich die Synthese von Vitamin-D und trägt so zu einer Hypokalzämie bei (78).

Im Verlauf eines sHPT entwickelt sich eine Hyperkalzämie (früher als tertiärer Hyperparathyreoidismus (tHPT) bezeichnet) aufgrund der autonomen, inadäquaten PTH-Sekretion der Nebenschilddrüsen. Dies kann als Endzustand eines lange andauernden exazerbierten sHPT angesehen werden, bei dem es zu einem Umschlag in die Autonomie gekommen ist. Die Übergänge zur Autonomie sind fließend, eine spezifische histomorphologische Veränderung an den EK fehlt (19, 37, 48).

Etwa 90 % aller Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz entwickeln einen sHPT im Verlauf ihrer Hämodialysetherapie (49).

### **4.2.1 Klinik, Symptomatik**

Der vollausgeprägte sHPT führt neben Juckreiz immer zu deutlichen Skelettsymptomen und Knochenschmerzen. Obwohl meist das axiale Skelett (Rücken, Hüfte und Rippen) befallen ist, werden die Schmerzen zuerst im Kniegelenk, an der Schulter und an der Ferse lokalisiert. Die Schmerzintensität korreliert meistens nicht mit Art und Ausmaß der morphologisch gesicherten Knochenveränderung. Allerdings sind Schmerzen in den Extremitäten bei sHPT nicht immer Ausdruck einer Osteopathie. Häufig liegt ihnen auch eine Myopathie zugrunde. Sie kann so schwer sein, dass der Gang der Patienten verändert ist. Zusätzlich werden Frakturen, Fibroosteoklasie, Osteoidvolumenerniedrigung, metastatische Kalkniederschläge, Juckreiz, EEG-Veränderungen und Anämie beobachtet (49).

### **4.2.2 Histologie**

Die sHPT-Hyperplasie entspricht makroskopisch, histologisch und elektronenmikroskopisch weitgehend der pHPT-Hyperplasie (22).

### **4.2.3 Persistenz und Rezidiv**

Die Definition beim sHPT ist etwas komplexer als beim pHPT.

Kommt es postoperativ innerhalb von 6 - 12 Monaten zu keiner Normalisierung der Nebenschilddrüsenüberfunktion oder wird nach kurzfristigem Absinken ein erneuter Anstieg des Serumkalziumspiegels in den pathologischen Bereich nachgewiesen und bestehen weiter Symptome und Befunde der renalen Osteopathie, liegt ein persistierender sHPT, wenn dies nach mehr als 6 - 12 Monaten erst auftritt, liegt ein rezidivierender sHPT vor (17, 80).

Dozenrath et al. nahm als Richtlinie für ein Rezidiv den Anstieg des PTH-Levels um mehr als das 3-fache (24).

Bei 5 - 10 % der Patienten liegen neben den 4 vergrößerten EK im Halsgebiet überzählige Drüsen oder versprengtes EK-Gewebe im Thymus, dieses Gewebe kann postoperativ durch das Fortbestehen der chronischen Niereninsuffizienz zur Persistenz oder zum Rezidiv führen (80).

### 4.3 Tertiärer Hyperparathyreoidismus

Der tertiären Hyperparathyreoidismus (tHPT) zeigt sich nach einer Nierentransplantation und tritt in weniger als 10 % der Fälle auf.

In Zusammenhang gebracht wird er mit der Dauer der terminalen Niereninsuffizienz und Dialysezeit vor der Nierentransplantation.

Innerhalb weniger Tage nach erfolgreicher Transplantation normalisiert sich der  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegel. Der PTH-Bedarf sinkt dadurch stark ab, so dass selbst die Basalsekretion der hyperplastischen Nebenschilddrüsen, deren Involution Jahre bis Jahrzehnte dauert, den Bedarf überschreitet (37, 49, 78).

## 4.4 Diagnostik

### 4.4.1 Labordiagnostik

Zur Basisdiagnostik des HPT gehören als wichtigste Parameter die Bestimmung des Serumkalzium- und Parathormonspiegels, sowie zusätzlich, mit einer relativ geringeren Bedeutung, das anorganische Phosphat und die alkalische Serumphosphatase (AP).

#### **Serumkalzium**

Die heute routinemäßig durchgeführten Messungen lenken häufig den ersten Hinweis auf einen HPT. Bei Patienten mit primären und tertiärem HPT findet sich in 95 % der Fälle ein erhöhter Kalziumwert.

Beim sHPT ist er dagegen in ca. 75 % im Normbereich, wobei man zu Beginn der Erkrankung immer eine Hypokalzämie beobachtet. In der autonomen Phase des sHPT entwickelt sich ebenfalls eine Hyperkalzämie.

Bei der Interpretation des Serumkalziums sind Schwankungen des Serum-Eiweißspiegels zu beachten.

Differenzialdiagnosen der Hyperkalzämie:

- Hyperparathyreoidismus
- Malignome (Mamma-, Bronchial-, Nierenzellkarzinom, multiples Myelom, Leukämien, Lymphome)
- Langdauernde Immobilisation
- Sarkoidose
- Hyperthyreose
- Addison-Krise
- Milch-Alkali-Syndrom
- Vitamin - D / A / Aluminium - Intoxikation
- Medikamentennebenwirkung (Thiazide, Lithium)
- Familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie (23, 31, 48, 64).

## Parathormon

Bei der Bestimmung des PTH sollte eine Methode benutzt werden, die ausschließlich intaktes Parathormon misst und sich nicht durch eine Kumulation biologisch inaktiver Fragmente des PTH, welche häufig bei Niereninsuffizienz auftreten, stören lässt (63, 70).

Man findet bei den Patienten mit HPT zu 100 % erhöhte Werte, bei Hyperkalzämien anderer Genese ist das PTH hingegen supprimiert.

## Anorganisches Phosphat

Beim pHPT erwartet man erniedrigte Werte und beim sHPT und tHPT einen erhöhten Phosphatspiegel.

## Alkalische Phosphatase

Sie dient als ein Parameter zur Erfassung der Skelettbeteiligung. Bei erhöhten Werten ist also mit einem vermehrten Knochenumbau zu rechnen.

Jedoch ist die Erhöhung der AP nicht HPT spezifisch, sondern kann auch bei osteolytischen Prozessen anderer Genese wie Knochenmetastasen auftreten (52, 70, 86, 102).

**Tabelle 3: Laborparameter**

	<b>pHPT</b>	<b>sHPT</b>	<b>tHPT</b>
Serumkalzium	<i>erhöht</i>	<i>im Normbereich, initial erniedrigt, später erhöht</i>	<i>erhöht</i>
Parathormon	<i>erhöht</i>	<i>erhöht</i>	<i>erhöht</i>
Phosphat	<i>erniedrigt</i>	<i>erhöht</i>	<i>erhöht</i>
AP	<i>normal/erhöht</i>	<i>erhöht</i>	<i>erhöht</i>

In sehr seltenen Fällen liegt ein normokalzämischer pHPT oder eine Hyperkalzämie mit einem im oberen Normbereich liegenden PTH vor (17).

#### 4.4.2 Lokalisationsdiagnostik

Bei Ersteingriffen ist die präoperative Lokalisationsdiagnostik von Hals und Mediastinum sehr umstritten, da zur Unterscheidung von Ein- oder Mehrdrüsenerkrankung kein Verfahren hierzu ausreichend hohe Sicherheit bietet und zahlreiche Studien gezeigt haben, dass die präoperative Lokalisationsdiagnostik keine höhere Trefferquote als die des erfahrenen Operateurs bei Halsexploration ohne vorausgegangener Lokalisationsdiagnostik erbrachte (59).

Bei Wiederholungseingriffen wird die präoperative Lokalisationsdiagnostik häufig eingesetzt. Es wird empfohlen, zwei verschiedene, nichtinvasive Techniken anzuwenden, um den Nachweis von Epithelkörperchengewebe durch übereinstimmende Ergebnisse möglichst sicher zu machen (55, 56).

Folgende Möglichkeiten zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik bestehen:

- Sonographie
- Thallium/Technetium-Subtraktionsszintigraphie ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie)
- Computertomographie (CT)
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Selektive venöse PTH-Bestimmung (vor allem auch intraoperativ möglich)

#### 4.5 Operation

Die erste erfolgreiche Nebenschilddrüsenentfernung wurde 1924 von Felix Mandl in Wien durchgeführt (15).

Grundsätzlich besteht bei der operativen Behandlung des HPT der Anspruch auf dauerhafte Unterbindung der exzessiven PTH-Produktion durch Entfernung hormonüberaktiven Gewebes. Es muss noch eine ausreichende Menge von Hormonen gebildet werden, um einen normalen Kalzium- und Phosphatstoffwechsel zu erhalten (75).

Die zunehmende Erfahrung mit der chirurgischen Therapie des HPT führte zu einer Standardisierung des operativen Vorgehens mit einer hohen Erfolgsquote und niedriger operativer Morbidität und fast Fehlen der Letalität (27).

#### **4.5.1 pHPT**

Die Operation ist zweifellos das Verfahren der Wahl zur Therapie des pHPT, da sie als einzige Methode Anspruch auf dauerhafte Heilung verspricht (16, 66).

Die erfolgreiche Chirurgie des pHPT basiert auf einer sicheren Unterscheidung zwischen einem solitären Adenom einer Nebenschilddrüse und einer Mehrdrüsenerkrankung (Doppeladenom, Hyperplasie). Dies bereitet auch dem erfahrenen endokrinen Chirurgen gelegentlich Schwierigkeiten (28, 90).

Da die präoperative Lokalisationsdiagnostik zur Unterscheidung von Ein- oder Mehrdrüsenerkrankung auch unter Einsatz modernster Methoden hierzu keine ausreichend hohe Sicherheit bietet (59), hat die Forderung derzeit noch Gültigkeit im Rahmen einer bilateralen cervicalen Exploration prinzipiell alle 4 Nebenschilddrüsen darzustellen (7, 17, 87).

Die intraoperative Differenzierung, solitäres Adenom oder Mehrdrüsenerkrankung, erfolgt dann bei den erfahrenen Chirurgen im Wesentlichen anhand des makroskopischen Aspektes und kann mittels Schnellschnitt im Idealfall verifiziert werden (4, 7).

Zusätzlich können Biopsien aus den anderen Nebenschilddrüsen genommen und analysiert werden um die Adenomannahme zu bestätigen bzw. eine Hyperplasie nicht zu übersehen (15).

Jedoch sollten unnötige Biopsien zur Vermeidung eines Hypoparathyreoidismus sowie ein „Flurschaden“ bei der Suche der EK vermieden werden (87).

Dabei wird von Erfolgsraten von 90 % - 98 % bei erfahrenen Chirurgen berichtet. Jedoch ist der Erfolg niedriger und die Komplikationen höher bei unerfahrenen Chirurgen (57, 64).

Zur Zeit gibt es kontroverse Diskussionen über das Ausmaß der Operation, ob grundsätzlich beide Seiten exploriert werden sollen, oder ob es nicht ausreicht, je nach Indikation im gegebenen Fall, nur die unilaterale Seite anzugehen.

Als Vorteil der unilateralen Exploration sind die kürzeren Operations- und Narkosezeiten, Senkung der Morbiditätsrate und die Schonung der Gegenseite für eventuelle Reeingriffe zu nennen (81).

Argumente für eine bilaterale Exploration, die häufiger durchgeführt wird, liegen in der Vermeidung des Nichterkennens von Hyperplasie bzw. Doppeladenom (47, 89).

(Die chirurgischen Möglichkeiten bei einer eindeutigen Hyperplasie werden beim renalen HPT erläutert.)

#### **4.5.2 renaler HPT**

(Folgende Operationstechniken gelten auch bei Hyperplasie eines pHPT.)

Die Therapie des renalen HPT erfolgt primär medikamentös und diätetisch mit dem Ziel der Anpassung des Serumkalziums in den oberen Normbereich, der Senkung des Serumphosphats auf normale Werte sowie der Senkung des iPTH auf leicht bis zweifach erhöhte Werte (17).

Wenn dieses jedoch konservativ nicht mehr zu beherrschen ist ergibt sich die Indikation zur Operation, die mit zunehmender Dialysedauer zunimmt (58).

Der Eingriff erfolgt an einem dialysefreien Tag.

Als Operationsverfahren kommen in Frage:

##### **Subtotale Parathyreoidektomie** (3 ½ - Resektion; SPX)

Nach Darstellung aller EK wird jenes EK subtotal (Rest von ¼ bis 1/10) reseziert, dessen Geweberest am wenigsten verändert ist und dessen Vaskularisation am besten erhalten ist. Dabei sollte ein Geweberest von ca. 50 - 60 mg in situ belassen bleiben. Zusätzlich wird das verbleibende Rest-EK mit einem Clip oder Faden markiert, sodass im Falle eines Rezidives das belassene EK besser

aufgefunden werden kann. Die übrigen EK werden anschließend vollständig entfernt (17, 48, 49, 87).

Vorteil der subtotalen Parathyreoidektomie ist die in der Regel schnellere Rekompensation des Kalziumstoffwechsels aufgrund der Sofortfunktion des in situ verbliebenen EK-Restes.

### **Totale Parathyreoidektomie und Autotransplantation (TPX + AT)**

Es werden alle zervikalen EK komplett entfernt. Das kleinste und makroskopisch am wenigsten veränderte EK wird zur Autotransplantation in den M. brachioradialis des Nichtgebrauchsunterarmes verwendet (17, 49, 87).

Vorteil der totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation besteht darin, dass bei einem auftretenden Rezidiv der Reeingriff am Arm in Lokalanästhesie erfolgen kann und somit die Risikorate gegen Null geht (48, 80).

Bei adäquater chirurgischer Technik und Verfahrenswahl kann mit beiden Operationsverfahren das Ziel der Stoffwechsellnormalisierung erreicht werden. Ein Teil des herausgenommenen Gewebes sollte kryokonserviert werden, da es bei ca. 6 % - 15 % der Patienten zu einer bleibenden Unterfunktion des EK-Restes kommt (17, 49).

Das Rezidiv beim renalen HPT stellt als solches keine Komplikation dar, sondern ist eine zu erwartende Folge der fortdauernden Wachstumsstimulation auf den EK-Rest bei fortbestehender Dialysepflicht (80).

### **4.5.3 Karzinom**

Nebenschilddrüsenkarzinome werden häufig erst postoperativ histologisch nachgewiesen. Da Nebenschilddrüsenkarzinome ein hohes Rezidivrisiko aufweisen, sollte sowohl bei Verdacht als auch beim Nachweis eine radikale Operation erfolgen. Der Tumor wird zusammen mit der gleichseitigen Schilddrüsenhälfte und dem umgebenen Fett- und Bindegewebe bis zur Gefäßnervenscheide entfernt. Gleichzeitig soll ipsilateral eine Parathyreoidektomie

und zentral eine Lymphadenektomie als En-bloc-Resektion durchgeführt werden. Bei Lymphknotenmetastasen im lateralen Kompartiment wird eine laterale, kompartmentorientierte Lymphadenektomie vorgenommen. Kann der N. recurrens nicht vom Tumor befreit werden, muss dieser En-bloc reseziert werden (17, 48, 75).

#### **4.5.4 Rezidiv**

Der Reeingriff beim persistierenden und rezidivierenden Hyperparathyreoidismus gilt bis heute noch als einer der schwierigsten Eingriffe der endokrinen Chirurgie und fordert vom Operateur Erfahrung und Durchhaltevermögen.

Die Indikation zur Reoperation muss strenger gestellt werden als zur Erstoperation, da der Reeingriff im Gegensatz zum Ersteingriff eine höhere Komplikationsquote aufweist. Sie ist nur gegeben bei Patienten mit symptomatischen Folgeerkrankungen oder bei ausgeprägter Hyperkalzämie. Bei fehlender oder nur geringer klinischer Symptomatik und nur leicht erhöhten Serumkalzium kann eine abwartende Haltung eingenommen werden; regelmäßige Serumkalziumkontrollen sind dann jedoch erforderlich (17, 80).

Wenn die Durchführung nicht innerhalb der ersten Woche nach dem Primäreingriff erfolgen kann, wird ein 3- bis 6-monatiges Intervall empfohlen (95).

Um vor allem die Komplikationsrate der Recurrensparese zu minimieren wird bei voroperierten Geweben zum einseitigen Eingriff geraten. Wenn erforderlich kann dann im Intervall noch die Gegenseite angegangen werden.

Die Erfolgsrate bei Reoperationen liegt zwischen 75 % und 90 %. Dies ist vor allem auf eine schlechtere Übersichtlichkeit des Operationsgebietes durch die Verwachsungen infolge der vorausgegangenen Operation zurückzuführen (76).

## **4.6 Postoperativer Verlauf**

Bei einem großen Teil der Patienten (70 % - 90 %) kommt es nach erfolgreicher operativer Behandlung in den ersten postoperativen Tagen zu einem verstärkten Einstrom von Kalzium (sog. Kalziumhunger) in die Knochen. Die vorübergehende Hypokalzämie betrifft vorwiegend Patienten mit großen Adenomen und / oder starker Knochenbeteiligung sowie zwangsläufig nach TPX + AT bis zur Funktionsaufnahme des EK-Transplantats. In der Regel sind orale Kalziumgaben über Wochen notwendig, anfangs können auch Kalziuminfusionen erforderlich sein (17, 48, 87).

## 5 Methodik und Material

Alle Patienten, die in der Zeit vom 15.02.2000 bis zum 02.09.2002 in der chirurgischen Abteilung des Krankenhaus Martha-Maria in München an einem primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus im Ersteingriff operiert wurden, konnten in einer retrospektiven Studie erfasst werden. Rezidiveingriffe wurden dabei nicht berücksichtigt.

Anhand der Operationsbücher wurden alle Patienten für dieser Arbeit ermittelt:

pHPT	sHPT
329 Patienten	179 Patienten

Aus den Krankenakten konnten die Adressen der Patienten und die einweisenden Ärzte, sowie die Daten während des Krankenhausaufenthaltes mittels eines standardisierten Bogens erhoben werden.

### Präoperative Daten

Folgende präoperative Laborwerte wurden, mit den in unserem Labor gültigen Normbereichen, erfasst.

**Tabelle 4: präoperative Laborwerte mit Normbereich**

Kalzium	2,0 - 2,6 mmol/l
Parathormon	12,0 - 72,0 pg/ml
Phosphat	2,5 - 4,8 mg/dl
Kreatinin	0,5 - 1,3 mg/dl

## **OP-Daten**

Während der Operation wurden die Serum-Parathormonwerte gemessen; jeweils vor der OP, 5 und 10 Minuten nach EK-Entfernung. Da die intraoperativen Hormonmessungen die essentielle Grundlage dieser Arbeit darstellt, mussten alle Patienten aus der Wertung genommen werden, bei denen keine 5- oder 10-Minuten Wert gemessen wurde.

pHPT	sHPT
27 Patienten (8,2 %)	41 Patienten (22,9 %)

Folgende Operationen wurden durchgeführt:

- Subtotale Parathyreoidektomie
- Totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation
- Totale Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation
- Adenomentfernung mit Revision aller 4 Ek, 0 -3 PE
- Adenomentfernung mit Revision aller 4 Ek, 4 PE
- Einseitige OP (voroperiertes Gebiet, aber kein Rezidiv-HPT)
- Adenomentfernung mit einseitiger Revision
- Minimalinvasiver Eingriff
- Zusatzoperation mit 5. EK

## **Postoperative Daten**

Das intraoperativ entnommene Gewebe wurde histologisch untersucht und nach folgenden Kriterien unterteilt:

- Adenom
- Doppeladenom
- Hyperplasie
- Adenom + Hyperplasie
- Asymmetrische Hyperplasie
- Adenom + Karzinom
- Normalgewebe

Zusätzlich wurden Veränderungen der Parathormon- und Kalziumwerte mit der jeweiligen Kalziumsubstitution noch während des Krankenhausaufenthaltes erfasst.

Alle bis dahin erfassten Patienten wurden angeschrieben und gebeten entweder bei uns oder bei ihrem Hausarzt eine Blutprobe abzugeben, um den aktuellen Parathormon- und Kalziumstatus bestimmen zu können. Zusätzlich wurde noch nach der jeweiligen Kalziumsubstitution gefragt.

Anhand der durch den Rekontakt erhobenen Daten wurden die Patienten in folgende Nachuntersuchungsgruppen eingeteilt:

- Gesund
- Hypoparathyreoidismus
- Postoperativer normokalzämischer Hyperparathyreoidismus
- Persistenz
- Rezidiv

Einige Patienten waren unbekannt verzogen oder verstorben (Ausfälle):

pHPT	sHPT
10 + 7 Patienten	2 + 6 Patienten
(verzogen + verstorben)	(verzogen + verstorben)

andere meldeten sich nicht auf das Schreiben (Nonresponder):

37 Patienten	6 Patienten
--------------	-------------

Somit konnten in die Auswertung eingeschlossen werden:

248 Patienten	124 Patienten
---------------	---------------

(Ausfälle können von der Bruttostichprobe abgezogen werden, reduzieren die Response also nicht, Nonresponder schon)

## 5.1 Datenauswertung

Die Datenverwaltung und -auswertung wurde mit Hilfe des Softwareprogrammes SPSS 14.0.1 und Microsoft Excel 2000 gemacht.

Zur Beschreibung der Verteilung der quantitativen Merkmale wurde verwendet

- Mittelwert
- Median
- Standardabweichung
- Minimum und Maximum

Da die untersuchten Merkmale (Parathormonkonzentration) nicht normalverteilt und die geprüften Stichproben teilweise klein waren, kam folgender nichtparametrischer Test zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

- Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben
- $\chi^2$ -Test

Die bedingten Wahrscheinlichkeiten wurden folgendermaßen definiert:

- richtig Positive (RP)  $\approx$  richtige Vorhersage der dauerhaften Normokalzämie bei ausreichendem iPTH-Abfall intraoperativ
- richtig Negative (RN)  $\approx$  richtige Vorhersage, dass ungenügend hyperplastisches Nebenschilddrüsengewebe entfernt wurde und weiterhin eine Hyperkalzämie besteht
- falsch Positive (FP)  $\approx$  intraoperativ scheinbar ausreichender iPTH-Abfall mit postoperativ persistierender Hyperkalzämie
- falsch Negative (FN)  $\approx$  intraoperative iPTH-Abfall entsprechend den Kriterien ungenügend abgefallen, jedoch postoperativ dauerhafte Normokalzämie

- Sensitivität =  $RP / (RP + FN)$
- Spezifität =  $RN / (RN + FP)$
- Treffsicherheit =  $(RP + RN) / (FP + RN + FP + FN)$
- Positiver Vorhersagewert =  $RP / (RP + FP)$
- Negativer Vorhersagewert =  $RN / (RN + FN)$

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Ergebnisse des primären Hyperparathyreoidismus

Von 15.02.00 bis 02.09.02 wurden 329 Patienten in der chirurgischen Abteilung des Krankenhaus Martha Maria in München an einem pHPT im Ersteingriff operiert (Rezividoperationen wurden dabei nicht berücksichtigt).

Nach Aktenauswertung und Kontaktaufnahme konnten 248 Patienten (75,4 %) in die Auswertung mit eingeschlossen werden.

27 Akten (8,2 %) waren für diese Untersuchung unzureichend dokumentiert. Es gab 17 Ausfälle (5,2 %), davon waren 10 Patienten unbekannt verzogen und 7 Patienten im Verlauf gestorben. 37 Patienten (11,2%) meldeten sich aus unbekanntem Gründen nicht auf unser Schreiben, die somit als Nonresponder gewertet werden mussten.

Da die Ausfälle nicht bei der entgültigen Bruttosumme eingerechnet werden, konnten somit 87 % (248 Patienten) der Patienten in die Auswertung miteinbezogen werden.

Im Patientengut waren 3 mit gesichertem MEN - Syndrom.

**Tabelle 5: Übersicht Patienten mit pHPT**

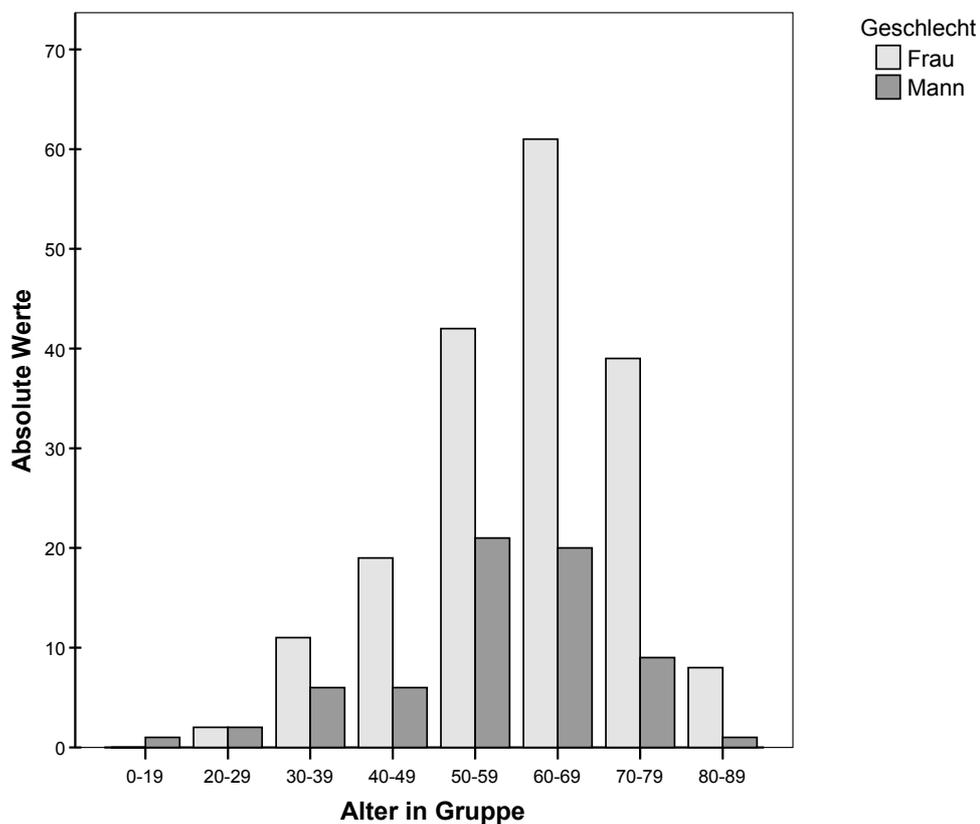
	(n)	(%)	(%)
Patienten mit Ersteingriff	329		
Nicht auswertbare Akten	27	8,2	
Ausfälle (unbekannt verzogen, gestorben)	10 + 7	5,2	
Nonresponser	37	11,2	13,0
Auswertbar	<b>248</b>	75,4	<b>87,0</b>

### 6.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mittlere Alter betrug 59,66 Jahre (S. 13,24 Jahre, Median 61 Jahre), wobei der jüngste Patient 19 Jahre jung und der älteste Patient 89 Jahre alt war.

Das Patientengut setzte sich zusammen aus 182 Frauen, mit einem mittleren Alter von 60,82 Jahren, und 66 Männern, im Mittel jünger mit einem Alter von 56,47 Jahren. Somit entstand ein Verhältnis von 2,76 : 1 zugunsten des weiblichen Geschlechts.

Abbildung 3: Vergleich Alter Frauen : Männer



## 6.1.2 Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchungen fanden im Mittel nach 2,1 Jahren statt.

Da die extern bestimmten Parathormon- und Kalziumwerte je nach Labor unterschiedliche Einheiten und Normbereiche hatten, wurden die Werte nur als das x-fache des höchsten Normalbereiches angegeben.

Da es nicht einheitlich festgelegt ist, ob ein Rezidiv nur nach dem Kalzium oder nach Kalzium und Parathormon bewertet werden muss, wurde in dieser Aufstellung immer beide Betrachtungsweisen nebeneinandergestellt und ausgewertet.

Die Gruppe, die weder eindeutig den Kranken noch den Gesunden zuzuordnen war, also solche die zwar normale Kalziumwerte zeigten, aber einen erhöhten Parathormonlevel aufwiesen, wurde separat analysiert.

Gruppe 1 „eindeutig gesund“

Gruppe 2 „eindeutig krank“ (Persistenzen + Rezidive)

Gruppe 3 „postoperativ normokalzämischer Hyperparathyreoidismus“

Bewertet man nun den Erfolg nur nach den einzelnen Kalziumwerten ergeben sich folgende Gruppenzuteilungen:

**Tabelle 6: Bewertung der Nachkontrolle nach Kalzium**

	Einzel- Gruppen (n)	Prozent- anteil (%)	Nicht in Auswertung (n)	Endauswertung (n)
<b>Hypoparathyreoidismus</b>	<b>4</b>	<b>1,6</b>		<b>4</b>
<b>Gesund</b>	<b>232</b>	<b>93,5</b>	<b>1</b>	<b>231</b>
Gesund (PTH, Kalzium)	189	76,2		
Gesund (nur Kalzium)	32	12,9		
Normoca. HPT	11	4,4	1	
<b>Krank</b>	<b>12</b>	<b>4,8</b>	<b>3</b>	<b>9</b>
Persistenzen	9	3,6	2	
Rezidiv	3	1,2	1	

Zieht man jedoch sowohl das Kalzium als auch das Parathormon in die Betrachtungsweise mit ein, so zeigen sich folgende Ergebnisse:

**Tabelle 7: Bewertung der Nachkontrolle nach Kalzium und Parathormon**

	Einzel- Gruppen (n)	Prozent- Anteil (%)	Nicht in Auswertung (n)	Endauswertung (n)
<b>Hypoparathyreoidismus</b>	<b>4</b>	<b>1,9</b>		<b>4</b>
<b>Gesund</b>	<b>189</b>	<b>87,5</b>		<b>189</b>
Gesund (PTH, Kalzium)	189	87,5		
<b>Krank</b>	<b>23</b>	<b>10,6</b>	<b>4</b>	<b>19</b>
Normoca. HPT	11	5,0	1	
Persistenzen	9	4,2	2	
Rezidiv	3	1,4	1	

### 6.1.2.1 Hypoparathyreoidismus

Von den 248 Patienten haben 4 Patienten (1,6 %) postoperativ einen Hypoparathyreoidismus entwickelt. 2 Patienten bekamen einmalig EK-Gewebe implantiert, wobei eine Patientin an MEN I leidet. Den 2 anderen Patienten wurde insgesamt 2 mal nach der Operation EK-Gewebe implantiert.

Insgesamt lag das mittlere Parathormon beim 0,13-fachen der Norm mit einem mittlerem Kalzium von 2,15 mmol/l.

Fallbeschreibung:

- I. (KoMa) 51 jährige Patientin wurde bei gleichzeitig bestehender Rezidivstruma rechts oben parathyreoidektomiert mit einem präoperativen Kalzium von 2,75 mmol/l und einem Parathormon von 364 pg/ml. 10 Minuten nach Adenomentfernung fiel das Parathormon um 81,87 % auf 66 pg/ml ab. Noch während des Krankenhausaufenthaltes fiel das Parathormon unter die Nachweisgrenze, bei Kalziumwerten unterhalb der Norm bei i.v. - Kalziumsubstitution. 4 ½ Monate und 2,1 Jahre später Entschluss jeweils zur EK-Reimplantation.

- II. (QuBe) 59 jähriger Patient mit einem normal - grenzwertig erhöhtem Kalzium von 2,59 mmol/l wurde subtotal parathyreoidektomiert. Dabei zeigte sich ein Hormonabfall von 101 pg/ml um 90,1 % auf 10,0 pg/ml nach 10 Minuten. Histologisch waren 2 EK knotig hyperplastisch, das dritte jedoch normal. Am 3. postoperativen Tag lag das Kalzium mit 1,88 mmol/l unterhalb der Norm bei einem Parathormon < 5,0 pg/ml unter i.v.-Kalziumsubstitution. 9 und 11 Monate postoperativ wurde EK-Gewebe wieder replantiert.
- III. (WiHi) 49 jährige Patientin wurde mit einem Kalzium von 2,87 mmol/l eingewiesen. Intraoperativ wurden 2 vergrößerte EK entfernt. Zusätzlich zeigten die PEs der anderen EK einmal eine knotige Hyperplasie, das andere einen Normalbefund. Nach Entfernung sank das Parathormon von 320 pg/ml um 88,41 % auf 37,1 pg/ml. 2,5 Jahre postoperativ lagen sowohl das Kalzium als auch das Parathormon bei 1.800 mg oraler Kalziumsubstitution im unteren Normbereich, sodass der Entschluss zur EK-Replantation getroffen wurde.
- IV. (ZmRe) 56 jährige Patientin mit MEN I wurde mit einem Kalzium von 3,14 mmol/l subtotal parathyreoidektomiert. Dabei fiel das Parathormon von 498 pg/ml um 95,9 % auf 20,4 pg/ml nach 10 Minuten ab. Histologisch zeigte sich eine 4-Drüsen-Hyperplasie. 6 Monate postoperativ wurde wieder EK-Gewebe replantiert.

### **6.1.2.2 Gesund**

Bei 189 Patienten (76,2 %) lag sowohl das Kalzium als auch das Parathormon im Normbereich. Dabei hatten sie ein Parathormon im Mittel vom 0,6fachen der Norm mit einem Kalzium von 2,32 mmol/l.

Bei 32 Nachuntersuchungen (12,9 %) gaben uns die niedergelassenen Ärzten nur Kalziumwert, die allesamt im Normbereich bei im Mittel 2,27 mmol/l lagen.

### 6.1.2.3 Normokalzämischer Hyperparathyreoidismus

Insgesamt gab es 11 Patienten (4,4 % bzw. 5,0 %) bei denen das Kalzium im Normbereich, im Mittel bei 2,33 mmol/l (Median 2,3 mmol/l, S. 0,12) und das Parathormon erhöht war, im Mittel um das 2,27fache der Norm (Median 1,82fach, S. 1,22).

Eine Patientin (Fallb. X) wurde nicht in die Endauswertung miteinbezogen, da diese im Laufe des Nachuntersuchungszeitraumes eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickelte und somit nicht eindeutig die Kausalität des Wiederauftretens der Symptome zugeordnet werden konnte.

Bei einem anderen Patienten (Fallb. I) konnte durch regelmäßige Kontrollen des Hausarztes dokumentiert werden, dass sich erst nach 3 Jahren der Kalziumwert über die Norm entwickelte, bei andauernd hohen Parathormonwerten.

Zwei Patienten (Fallb. III, V) wurden trotz normalem Kalzium noch einmal operiert, bei beiden konnte krankhaftes EK-Gewebe entfernt werden.

Fallbeschreibung:

- I. (CaCo) 31 jähriger Patient, der präoperativ ein Kalzium von 3,2 mmol/l hatte, intraoperativ fiel das Parathormon von 562,0 pg/ml auf 47,6 pg/ml in 10 Minuten um 91,53 %. Bei der minimalinvasiven Operation wurde ein Adenom gefunden. Vom Hausarzt wurden 1 bis 2 mal jährlich Parathormon- und Kalziumwerte bestimmt. 1,3 Jahr nach Operation waren die Parathormonwerte wieder erhöht bei normal-niedrigen Kalziumwerten. Erst 3,1 Jahre später war auch das Kalzium über die Norm angestiegen, Kalzium 2,68 mmol/l, mit einem 1,82-fachen Anstieg des Parathormon über die Norm.
- II. (EnJo) 62 jähriger Patient, der präoperativ ein Kalzium von 3,03 mmol/l hatte. Intraoperativ fiel das Parathormon von 536 pg/ml auf 76,9 pg/ml in 10 Minuten um 85,65 %, bei beidseitiger Halsrevision und Adenom-

exstirpation. 3,7 Jahre nach Operation war das Parathormon um 2,11-fach erhöht bei einem normalen Kalzium von 2,35 mmol/l.

- III. (EtUd) 52 jähriger Patient, bei dem intraoperativ das Parathormon von 200 pg/ml nach 10 Minuten auf 92,2 pg/ml um 53,9 % abfiel. Es wurde ein EK entfernt, alle anderen erschienen normal. Nach 1,3 Jahren wurde dieser Patient ein zweites mal aufgrund eines erneuten Anstieg des Parathormon und zusätzlicher Nierensteine operiert, mit einem erhöhten Parathormon von 124 pg/ml und einem normalen Kalzium von 2,29 mmol/l. Bei dem einseitigen Eingriff konnte mittels Probeexzision ein normales EK und ein gering diffus hyperplastisches EK identifiziert werden, wobei das Parathormon um 53,79 % in den Normbereich von 57,3 pg/ml abfiel.
- IV. (GeAd) 67 jähriger Patient mit präoperativ einem Kalzium von 2,68 mmol/l. Intraoperativ fiel das Parathormon von 349 pg/ml in 10 Minuten auf 57,6 pg/ml um 83,5 % nach Adenomexstirpation. 1,9 Jahre später war das Kalzium in der Norm von 2,33 mmol/l und das Parathormon stieg wieder um das 1,81-fache an.
- V. (KiMa) 64 jährige Patientin, wurde mit einem Kalzium von 2,75 mmol/l eingewiesen. Während des minimalinvasiven Eingriffes fiel das Parathormon von 235 pg/ml nach Adomentfernung innerhalb von 5 Minuten auf 20,1 pg/ml um 91 %. Nach 2 Jahren musste sie erneut operiert werden mit einem Kalzium von 2,29 mmol/l und einem 2,88-fach erhöhten Parathormon. Nach EK Entfernung sank das Parathormon in den unteren Normbereich auf 39,0 pg/ml um 58,3 %.
- VI. (MeMa) 71 jährige Patientin hatte ein Ausgangskalzium von 3,24 mmol/l. Durch Adomentfernung konnte das Parathormon von 1322 pg/ml in 10 Minuten um 76,48 % auf 311 pg/ml abfallen. Während des Krankenhausaufenthaltes sank das Parathormon noch auf 155 pg/ml ab, bei einem Kalzium von 2,11 mmol/l unter 2.400 mg oraler Kalziumsubstitution. 3,1 Jahre später lag das Parathormon um das 2,2-fache über der Norm und das Kalzium im Normbereich bei 2,28 mmol/l.

- VII. (MüMa) bei der 77 jährigen Patientin, die ein Kalzium von 2,67 mmol/l hatte, wurden alle EK angesehen und das Adenom entfernt, dabei fiel das Parathormon von 164 pg/ml in 10 Minuten um 83,41 % auf 21,2 pg/ml. 2,2 Jahre nach Operation zeigte das Blutbild bei normalem Kalzium von 2,35 mmol/l ein um 1,47-fach erhöhtes Parathormon.
- VIII. (RzWe) 71 jährige Patientin, ein Kalzium präoperativ von 2,66 mmol/l, wurde aufgrund einer Hyperplasie subtotal reseziert. Das Parathormon sank von 491 pg/ml in 20 Minuten um 84,48 % auf 76 pg/ml. 3 Jahre später lag das Parathormon wieder über 1,84-fach der Norm bei einem normalem Kalzium von 2,28 mmol/l.
- IX. (ScMi) 52 jähriger Patient mit einem Kalzium von 2,78 mmol/l wurde aufgrund einer voroperierten Struma nur einseitig operiert. Nach Adenomexstirpation konnte das Parathormon von 506 pg/ml in 10 Minuten um 99 % auf 5,6 pg/ml gesenkt werden. 1,9 Jahre postoperativ war das Parathormon wieder um das 1,8-fache erhöht bei einem normalem Kalzium von 2,3 mmol/l.
- X. (WiMa) 65 jährige Patientin, kam mit einem Kalzium von 2,63 mmol/l. Intraoperativ wurden alle 4 EK aufgesucht, das Adenom entfernt und von einem EK eine Gewebeprobe entnommen, welche unauffällig war. Das Parathormon zeigte einen Abfall von 86,43 % auf 124 pg/ml in 10 Minuten mit einem Ausgangswert von 914 pg/ml. 3,6 Jahre später wurde die Patientin erneut operiert mit einem Kalziumwert von 2,22 mmol/l und einem 5,78-fach erhöhten Parathormonwert. Es hatte sich während dieser Zeit eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickelt. Wegen der somit nicht eindeutig zuordnenbaren Ätiologie kam diese Patientin nicht in die Endauswertung.
- XI. (WiCh) 80 jährige Patientin, wurde mit einem stark erhöhten Kalzium von 3,39 mmol/l operiert bei minimal erhöhtem Kreatinin 1,3 mg/dl. Alle 4 EK wurden aufgesucht, das Adenom entfernt und von 2 EK unauffälliges Probematerial entnommen. Das Parathormon fiel von 1.158 pg/ml in 10 Minuten um 78,15 % auf 253 pg/ml. Während des

Krankenhausaufenthaltes war das Parathormon noch weiter auf 5,8 pg/ml mit einem Kalzium von 2,23 mmol/l abgefallen. 3,2 Jahre postoperativ lag der Kalziumwert im Normbereich von 2,3 mmol/l bei einem 1,6-fach erhöhtem Parathormon.

#### **6.1.2.4 Persistenz**

Eine Persistenz zeigte sich bei 9 Patienten (3,6 %). Dabei war das Parathormon im Mittel um das 1,71-fache (Median 1,47-fach, S. 0,67) über der Norm mit einem Kalzium im Mittel von 2,65 mmol/l (Median 2,64 mmol/l, S. 0,17).

Wir haben die Patienten (Fallb. VI, IX) aus der Wertung genommen, bei denen intraoperativ schon klar war, dass der Eingriff nicht erfolgreich beendet werden würde, da kein krankhaftes Gewebe auffindbar war.

Fallbeschreibung:

- I. (AcWi) 53 jähriger Patient, wurde mit einem Kalzium von 2,58 mmol/l wegen einer Hyperplasie subtotal reseziert. Das Parathormon fiel intraoperativ von 617 pg/ml um 32,09 % auf 419 pg/ml in 10 Minuten. Während des Klinikaufenthaltes zeigten sich Parathormonwerte von 138 pg/ml bei Kalziumwerten im oberen Normbereich von 2,51 mmol/l. Der Patient sollte sich für eine Zweitoperation zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal vorstellen, kam jedoch nicht wieder.
- II. (GrFr) ein 74 jähriger Patient, hatte bei Einweisung ein Kalzium von 3,0 mmol/l. Bei der Operation wurden alle 4 EK angesehen und das Adenom entfernt, wobei das Parathormon von 141 pg/ml um 46,17 % auf 75,9 pg/ml nach 5 Minuten abfiel. Stationär stiegen das Parathormon auf 103 pg/ml und das Kalzium auf 3,06 mmol/l, sodass eine zweite Operation knapp einen Monat später stattfand. Diesmal konnte noch ein überzähliges Adenom im oberen Mediastinum gefunden werden, wobei das Parathormon sich von 209 pg/ml um 74,31 % auf 53,7 pg/ml in 5 Minuten

entwickelte. Der Patient verstarb an uns unbekannter Ursache 14 Monate später.

- III. (HoFl) 19 jähriger Patient, kam mit einem Kalzium von 2,81 mmol/l. Musste wegen einer Hyperplasie subtotal reseziert werden, dabei fiel das Parathormon von 196 pg/ml um 72,7 % auf 53,5 pg/ml in 10 Minuten. Während des Klinikaufenthaltes bekam er bei normalen Parathormonwerten von 45,1 pg/ml wieder ein in der Norm erhöhtes Kalzium von 2,51 mmol/l. Postoperativ entwickelten sich sowohl das Parathormon über die Norm, um das 1,42-fache, als auch das Kalzium, das bei 2,71 mmol/l lag. Bei diesem jungen Patienten besteht der Verdacht auf ein MEN-Syndrom, eine weitere Abklärung wurde empfohlen.
- IV. (MaHe) 68 jährige Patientin, mit einem Kalzium von 2,6 mmol/l. Die Operateure haben sich alle EK angesehen, eine normale Gewebeprobe genommen und das Adenom extirpiert. Dabei sank das Parathormon in 10 Minuten von 231 pg/ml um 90,82 % auf 21,1 pg/ml. Stationär stieg sowohl das Parathormon, 129 pg/ml, als auch das Kalzium, 2,44 mmol/l, wieder an. Die von uns angeforderten Blutwerte 2,8 Jahre später zeigten 1,72-fach erhöhte Parathormonwerte und ein Kalzium von 2,58 mmol/l.
- V. (MuRu) 40 jähriger Patient hatte präoperativ ein Kalzium von 3,14 mmol/l. Nach Adenomentfernung fiel nach 20 Minuten das Parathormon von 261 pg/ml um 74,25 % auf 67 pg/ml. Postoperativ fiel das Kalzium mit 2,57 mmol/l nur in den oberen Normbereich, das Parathormon entwickelte sich von 63,1 pg/ml über die Norm zu 95,5 pg/ml. Kontrollwerte 2 Jahre später zeigten ein 1,14-fach erhöhtes Parathormon mit einem auch erhöhten Kalzium von 2,64 mmol/l.
- VI. (ReKa) 59 jährige Patientin kam mit einer voroperierten Struma. Aus diesem Grund wurde in 2 Schritten jeweils eine Seite operiert. Bei beiden Eingriffen konnte kein EK-Gewebe gefunden werden, was auch sichtbar wurde durch den fehlenden Parathormonabfall. Diese Patientin kam nicht in die Endauswertung!

- VII. (SaBa) 25 jährige Patientin wurde wegen eines Adenoms operiert. Es wurden alle 4 EK angesehen, das Adenom entfernt und eine weitere unauffällige Nebenschilddrüse biopsiert. Das Parathormon sank von 82,9 pg/ml in 10 Minuten um 56,69 % auf 35,9 pg/ml. Bereits eine Woche nach dem Eingriff stieg das Parathormon wieder über die Norm von 83,6 pg/ml, bei konstant normal-erhöhten Kalziumwerten von 2,54 mmol/l. Die Patientin wollte sich erst 3,7 Jahre später nachoperieren lassen. Während der Nachoperation konnte bei der ausgiebigen Revision mit Sternotomie kein weiteres hyperplastisches EK-Gewebe histologisch nachgewiesen werden, jedoch sank das Parathormon von 110 pg/ml um 95,27 % auf 5,2 pg/ml ab. In der weiteren Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren ist das Parathormon nicht wieder angestiegen.
- VIII. (WeHi) 67 jährige Patientin, kam mit einem Kalzium von 2,61 mmol/l. Bei ihr wurde ein Adenom entfernt und eine Gewebeprobe, die sich als gering hyperplastisch herausstellte, entnommen. Das Parathormon zeigte eine Entwicklung von 193 pg/ml um 54,51 % auf 88 pg/ml in 10 Minuten. Am 10. postoperativen Tag zeigte sich noch ein erhöhtes Parathormon von 105 pg/ml bei normal-erhöhtem Kalzium, 2,54 mmol/l. 1,5 Jahre später lagen sowohl das Parathormon, 1,47-fach, als auch das Kalzium, 2,79 mmol/l, über der Norm.
- IX. (ZwWe) 53 jähriger Patient, wurde mit einem Kalzium von 2,9 mmol/l eingewiesen. Beim Aufsuchen aller 4 EK und jeweiliger Entnahme von Probenbiopsien konnte kein krankhaftes Gewebe gefunden werden. Auch 2 Monate später konnte kein Adenom gefunden werden. Diese Patientin kam nicht in die Endauswertung!

### 6.1.2.5 Rezidive

Bei 3 Patienten (1,2 %) konnte ein Rezidiv nachgewiesen werden.

Das mittlere Parathormon war um das 1,25-fache (Median 1,4-fach, S. 0,33) erhöht mit einem mittleren Kalzium von 2,59 mmol/l (Median 2,63 mmol/l, S. 0,07)

Ein Patient (Fallb. I) wurde aus der Endauswertung wegen erhöhter Kreatininwerte herausgenommen.

Fallbeschreibung:

- I. (GöLo) 58 jähriger Patient, hatte ein Kalzium von 2,98 mmol/l. Bei dem Patienten konnte ein Adenom im Thymus gefunden werden, wobei das Parathormon von 159 pg/ml um 59 % in 10 Minuten auf 65 pg/ml abfiel. 3,3 Jahre später lag das Parathormon 1,5-fach über der Norm, bei einem Kalzium von 2,5 mmol/l. Dieser Patient kam nicht in die Endauswertung wegen einem erhöhten Kreatinin von 2,76 mg/dl.
- II. (KeFi) 30 jährige Patientin, wurden mit einem stark erhöhten Kalzium von 3,1 mmol/l eingeliefert. Die minimalinvasiv operierte Patientin wurde subtotal reseziert bei 3 knotig hyperplastischen EK und einem normalen EK. Dabei fiel intraoperativ das Parathormon von 254 pg/ml um 76,9 % auf 58,6 pg/ml. Während des stationären Aufenthaltes wurden Parathormonwerte von 29 pg/ml und Kalziumwerte von 2,24 mmol/l gemessen. 2,1 Jahre später erhöhte sich das Kalzium auf 2,63 mmol/l bei einem 0,87-fachen normal-erhöhtem Parathormon.
- III. (PoJo) 51 jähriger Patient, hatte ein Kalzium von 2,71 mmol/l. Nachdem alle EK aufgesucht wurden und eine Gewebeprobe entnommen wurde, konnte ein Adenom entfernt werden, wobei das Parathormon von 132 pg/ml in 10 Minuten um 87,88 % auf 16 pg/ml gefallen ist. 1,8 Jahre postoperativ entwickelte sich das Parathormon 1,4-fach über die Norm, bei einem erhöhten Kalzium von 2,65 mmol/l.

### 6.1.3 Präoperative Laborparameter

Das Kalzium wurde bei 96,8 % der Patienten (n 240) präoperativ bestimmt (Normbereich 2,0 - 2,6) und lag im Mittel erhöht bei 2,83 mmol/l.

Das Phosphat (Normbereich 2,5 - 4,8), bei 58,5 % der Patienten (n 145) abgenommen, lag im Mittel im unteren Normbereich von 2,8 mg/dl.

Auch das präoperativ bestimmte Kreatinin (Normbereich 0,5 - 1,3), befand sich bei 69,4 % der Patienten (n 172) im Mittel in der Norm um 1,01 mg/dl.

**Tabelle 8: Statistik präoperativer Laborparameter**

	Kalzium (N. 2,0 - 2,6) (mmol/l)	Phosphat (N. 2,5 - 4,8) (mg/dl)	Kreatinin (N. 0,5 - 1,3) (mg/dl)
N	240	145	172
Mittelwert	2,83	2,84	1,01
Median	2,79	2,80	0,90
S.	0,259	0,539	0,441
Min	2,23	1,0	1,0
Max	4,12	4,3	4,0

Vergleicht man nun die 3 Gruppen miteinander, so ist erkennbar, dass das Kalzium und Phosphat sich in den einzelnen Gruppen nicht voneinander unterscheidet. Auch unterscheidet sich das Kreatinin der Gesunden nicht von dem der Kranken (p 0,449).

Vergleicht man jedoch beide Gruppen mit der dritten Gruppe, so ergeben sich signifikante Unterschiede.

Im Mittel lag das Kreatinin bei den eindeutig Gesunden bei 0,99 mg/dl, bei den eindeutig Kranken bei 0,95 mg/dl und bei den normoca. HPT im Mittel bei 1,2 mg/dl.

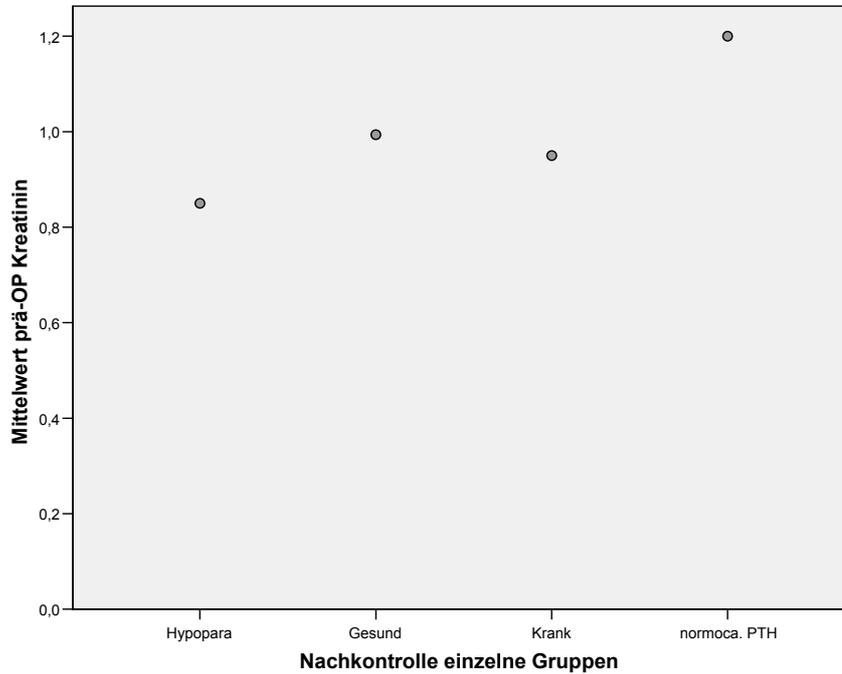
**Tabelle 9: präoperatives Kreatinin**

Kreatinin	Gruppe 1 „gesund“	Gruppe 2 „krank“	Gruppe 3 „normoca. HPT“
N	131	8	6
Mittelwert	0,99	0,95	1,2
Median	0,90	1,0	1,2
S.	0,464	0,107	0,089
Min	0,50	0,7	1,1
Max	4,2	1,0	1,3

**Tabelle 10: Man-Whitney-Test Kreatinin**

Unterschied	Gruppe 1 mit 2	Gruppe 1 mit 3	Gruppe 2 mit 3
Signifikanz (p)	0,449	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>

**Abbildung 4: Mittelwerte Kreatinin präoperativ**



### 6.1.3.1 Präoperatives Parathormon

Bei allen Patienten wurden das PTH (Normbereich 12 - 72) präoperativ gemessen. Im Mittel war es bei 293,04 pg/ml (S. 309,2; Median 208,0) und lag somit weit über dem Normalbereich.

Messungen im Normbereich gab es bei 6 Patienten, alle anderen waren über der Norm.

11 Patienten (4,44 %) zeigten Hormonwerte über 1.000 pg/ml.

Vergleicht man nun die drei Gruppen miteinander, so ist zu erkennen, dass die Parathormonlevels bei der dritten Gruppe signifikant höher ist als bei den anderen beiden Gruppen.

Im Mittel lag das präoperative Parathormon bei den später Gesunden bei 256,69 pg/ml, das der eindeutig Kranken lag bei 234,21 pg/ml. Das präoperativ gemessene Parathormon der später als normoca. HPT eingeteilten Patienten lag mit 552,3 pg/ml weit höher.

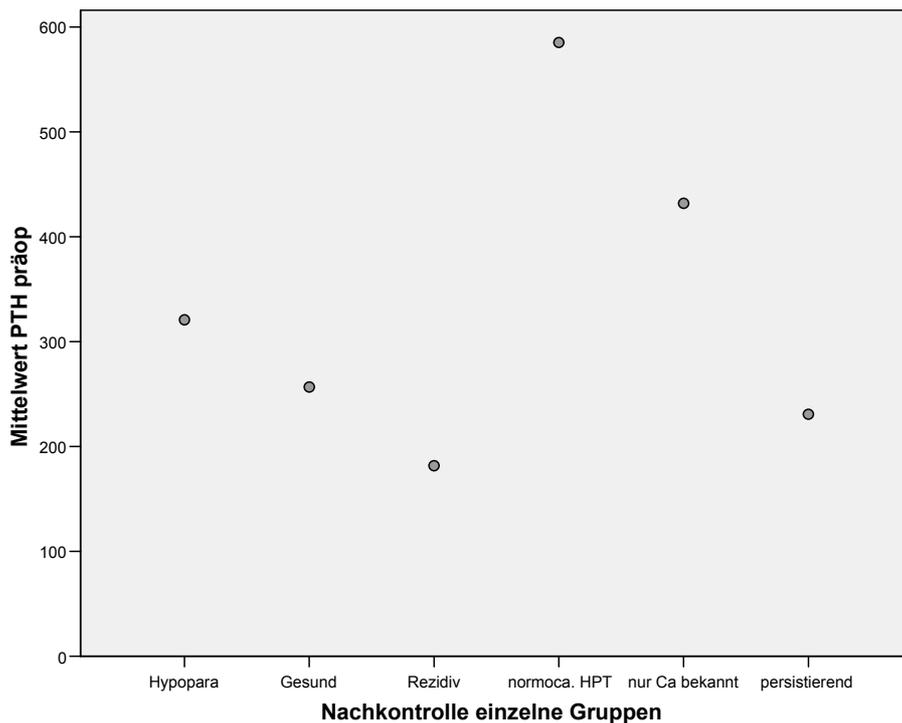
**Tabelle 11: präoperatives Parathormon**

<b>Parathormon</b>	Gruppe 1 „gesund“	Gruppe 2 „krank“	Gruppe 3 „normoka. HPT“
N	189	9	10
Mittelwert	256,69	234,21	552,3
Median	189,0	196,0	498,5
S.	248,04	155,26	391,93
Min	50	83	164
Max	1952	617	1322

**Tabelle 12: Man-Whitney-Test Parathormon**

<b>Unterschied</b>	Gruppe 1 mit 2	Gruppe 1 mit 3	Gruppe 2 mit 3
Signifikanz (p)	0,917	<b>0,001</b>	<b>0,028</b>

**Abbildung 5: Punktdiagramm präoperativ Parathormon**



### 6.1.4 Operation

Bei den meisten Patienten (n 199; 80,2 %) wurden beide Halsseiten revidiert:

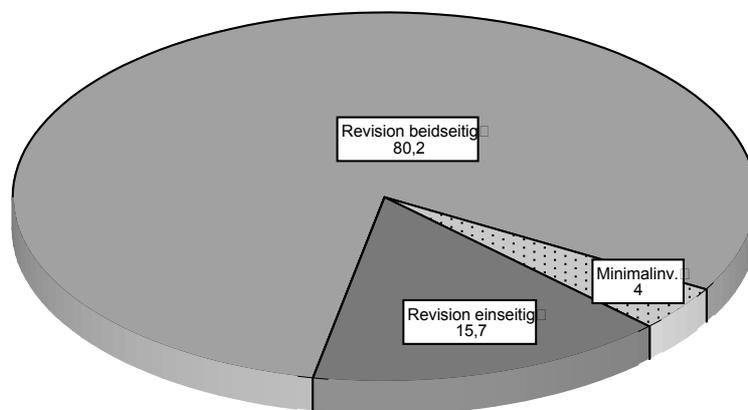
- Bei 95 Patienten (38,3 %) wurde alle Epithelkörperchen angesehen und das hyperplastische Gewebe entfernt.
- Bei 56 Patienten (22,6 %) wurde zusätzlich zur Differenzierung einer Hyperplasie eine Gewebeentnahme zur histologischen Bewertung entnommen.
- Bei 23 Patienten (9,3 %) wurden zusätzlich 2 bzw. 3 Probeexzisionen untersucht.
- 2 Patienten (0,8 %) bekamen zusätzlich 4 PE-Untersuchungen.
- Eine subtotale Resektion fand bei 21 Patienten (8,5 %) statt,
- nur 2 Patienten (0,8 %) wurden total exstirpiert und anschließend autotransplantiert.

18 Patienten (7,3 %) waren im Halsbereich aufgrund einer anderen Erkrankung schon voroperiert. Diese wurden regelhaft nur einseitig revidiert, um eine beidseitige Recurrensparese vorzubeugen.

21 Patienten (8,5 %) hatten, ohne Voroperation, eine einseitige Halsexploration.

10 Patienten (4,0 %) wurden minimalinvasiv operiert.

**Abbildung 6: OP-Gruppen Balkendiagramm**



Zwischen den einzelnen Operationsverfahren kann im Hinblick auf die Nachuntersuchungsergebnisse kein großer Vorteil für eine Technik erkannt werden, zumal die Anzahl der Fälle in den einzelnen Gruppen keine Berechnung erlaubt.

#### 6.1.4.1 Intraoperatives Parathormon

Bei 23 Patienten wurde eine Hormonbestimmung nur 5 Minuten nach Entfernung des krankhaften Gewebes gemacht. Bei allen anderen waren 10, 15 und 20 Minuten Werte abgenommen worden. Dabei wurde bevorzugt der 10 Minuten Wert in die Auswertung genommen (n 205; 82,7 %). 15 Blutwerte wurden nach 15 Minuten genommen und 5 Hormonbestimmungen wurden nach 20 Minuten gemacht. Im Mittel fiel dabei das Parathormon um 82,64 % ab auf einen Endwert von 41,58 pg/ml.

Der geringste Abfall lag bei 1,15 %, der stärkste Abfall fiel bis auf 98,89 %. Der tiefste Endwert war bei 5 pg/ml und der höchste Endwert bei 419 pg/ml.

**Tabelle 13: iPTH**

iPTH	Endwert (pg/ml)	Abfall (%)
N	248	248
Mittelwert	41,58	82,65
Median	29,05	87,38
S.	47,402	14,596
Min	5	1,15
Max	419	98,89

Zuerst wurden die eindeutig Kranken mit den Gesunden verglichen, wobei sich sowohl im Endwert (p 0,009) als auch im prozentuellen Abfall (p 0,003) ein signifikanter Unterschied beider Gruppen zeigte.

Beim Vergleich Gesund und normokalzämischer HPT zeigte sich bezüglich des prozentuellen Abfalls (p 0,473) kein Unterschied. Jedoch konnte beim Endwert ein signifikanter Unterschied (p 0,01) gezeigt werden.

Vergleicht man die normokalzämischen HPT mit den Kranken, so zeigte sich ein gegenteiliger Effekt. Der Endwert dieser Gruppe unterschied sich nicht signifikant (p 0,842) von den Kranken, jedoch ergab sich bezüglich des prozentuellen Abfalls ein Unterschied von p 0,043.

Sieht man sich die Mittelwerte der einzelnen Gruppen an, so fällt auf, dass die normokalzämischen HPT höhere Endwerte (96,74 pg/ml) als die Kranken (92,79 pg/ml) hatten, aber fast so stark abgefallen waren (82,72 %) wie die Gesunden (83,37 %).

**Tabelle 14: iPTH Endwert**

iPTH-Endwert	Gruppe 1 „gesund“	Gruppe 2 „krank“	Gruppe 3 „normoca. HPT“
N	189	9	10
Mittelwert	34,64	92,79	96,74
Median	24,80	58,60	66,90
S.	31,393	124,674	102,265
Min	5	16	6
Max	198	419	311

**Tabelle 15: iPTH %-Abfall**

iPTH-Abfall	Gruppe 1 „gesund“	Gruppe 2 „krank“	Gruppe 3 „normoca. HPT“
N	189	9	10
Mittelwert	83,37	65,78	82,74
Median	87,66	72,70	83,99
S.	13,484	19,649	12,104
Min	25,13	32,09	53,90
Max	98,82	90,82	98,89

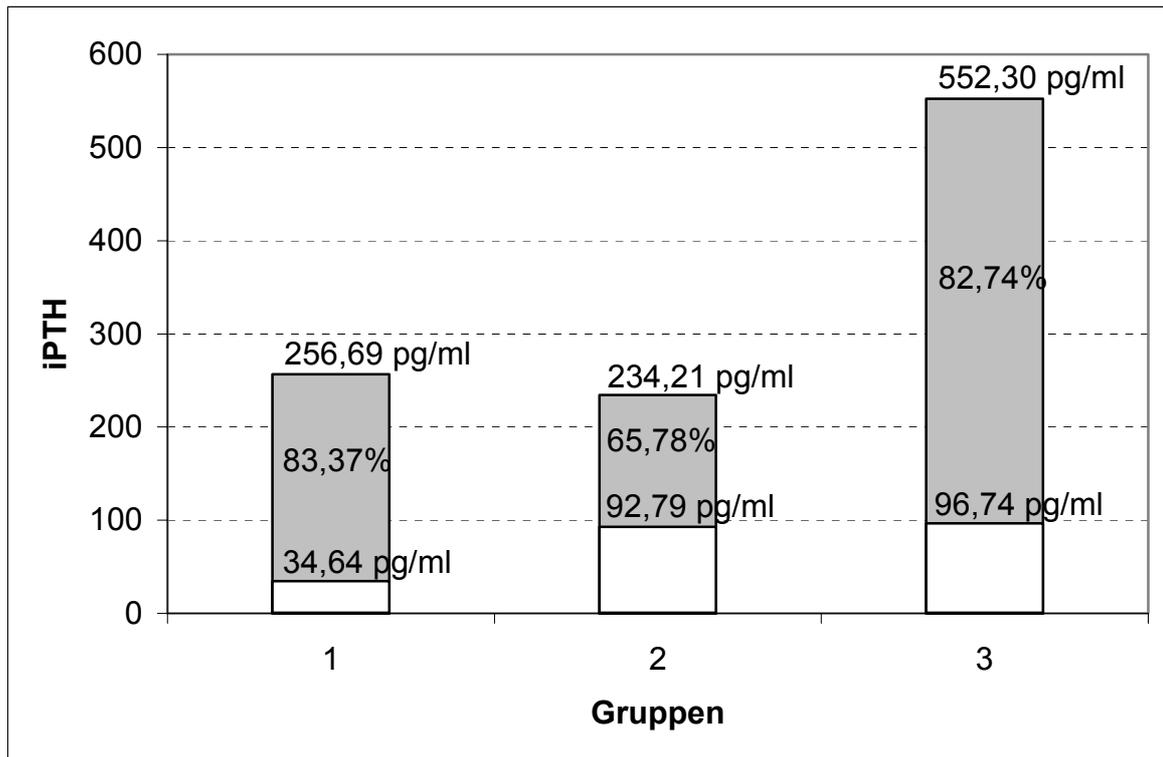
**Tabelle 16: Man-Whitney-Test iPTH Endwert**

Unterschied	Gruppe 1 mit 2	Gruppe 1 mit 3	Gruppe 2 mit 3
Signifikanz (p)	<b>0,009</b>	<b>0,010</b>	0,842

**Tabelle 17: Man-Whitney-Test iPTH %-Abfall**

Unterschied	Gruppe 1 mit 2	Gruppe 1 mit 3	Gruppe 2 mit 3
Signifikanz (p)	<b>0,003</b>	0,473	<b>0,043</b>

Abbildung 7: iPTH-Abfall absolut / prozentual



Zum Vergleich der Literaturergebnisse wurde anhand der 4-Felder-Tafel die Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität bei einem Grenzwert von 60 % und Bewertung nur nach Kalzium bzw. nach Kalzium und Parathormon berechnet:

Tabelle 18: 4-Felder-Tafel: Abfall über 60 %, Bewertung nur nach Kalzium

Abfall > 60 %	Krank	Gesund	(Ca)
Nein	3	16	19
Ja	6	219	225
	9	235	244

Treffsicherheit: 90,98 %

Sensitivität: 93,19 %

Spezifität: 33,33 %

pos. prädiktiver Wert: 97,33 %

neg. prädiktiver Wert: 15,79 %

**Tabelle 19: 4-Felder-Tafel: Abfall über 60%, Bewertung nach Kalzium und Parathormon**

Abfall > 60 %	Krank	Gesund	(Ca/PTH)
Nein	4	13	17
Ja	15	180	195
	19	193	212

Treffsicherheit:	86,79 %		
Sensitivität:	93,26 %	pos. prädiktiver Wert:	92,31 %
Spezifität:	21,05 %	neg. prädiktiver Wert:	23,53 %

Vergleicht man nun die beiden Auswertungen, so zeigt sich ein wesentlich schlechteres Abschneiden der Ergebnisse wenn der postoperativ, normocalzämische Hyperparathyreoidismus als krankhaft bewertet wird. Man kann erkennen, dass bei ungefähr gleichbleibender Sensitivität die Wahrscheinlichkeit für die Treffsicherheit und die Spezifität um einige Prozentpunkte abfällt.

Da die Erkrankung des Hyperparathyreoidismus wesentlich vielschichtiger ist und die Interpretation des iPTH-Abfalls vielleicht nicht alleine mit der „60 %-Regel“ erklärt werden kann, haben wir auch in Hinblick auf die Erfahrungen der letzten Jahre Berechnungen gemacht, die sowohl den intraoperativen prozentuellen Abfall als auch den Absolutwert des abgefallenen Parathormons mitberücksichtigt. Als voraussichtlicher Erfolg wurde bewertet, alle Werte, die unter 60 pg/ml oder mindestens um 60 % abgefallen sind. Dabei zeigte sich folgendes:

**Tabelle 20: 4-Felder-Tafel: Endwert kleiner 60 pg/ml und oder Abfall über 60%, Bewertung nach Kalzium**

Endwert < 60 pg/ml Abfall > 60 %	Krank	Gesund	(Ca)
Nein	3	7	10
Ja	6	228	234
	9	235	244

Treffsicherheit:	94,67 %		
Sensitivität:	97,02 %	pos. prädiktiver Wert:	97,44 %
Spezifität:	33,33 %	neg. prädiktiver Wert:	30,00 %

**Tabelle 21: 4-Felder-Tafel: Endwert kleiner 60 pg/ml und oder Abfall über 60%, Bewertung nach Kalzium und Parathormon**

Endwert < 60 pg/ml Abfall > 60 %	Krank	Gesund	(Ca/PTH)
Nein	4	6	10
Ja	15	187	202
	19	193	212

Treffsicherheit:	90,09 %		
Sensitivität:	96,89 %	pos. prädiktiver Wert:	92,57 %
Spezifität:	21,05 %	neg. prädiktiver Wert:	40,00 %

Genauso wie bei der Auswertung für den Grenzwert 60 % ergibt sich hier ebenfalls ein Unterschied bei der Betrachtung nur des Kalziums bzw. sowohl Kalzium als auch des Parathormon postoperativ.

Insgesamt zeigt sich ein um einige Prozentpunkte verbessertes Ergebnis.

### 6.1.5 Histologie

Für die Verursachung des pHPT konnte in den meisten Fällen ein Adenom (n 216; 87,1 %) gefunden werden, wobei davon 6 Patienten (2,4 %) ein Doppeladenom hatten und bei einem Patienten (0,4 %) ein 5. EK-Gewebe gefunden wurde.

5 Patienten (2 %) hatten zum Adenom eine Hyperplasie entwickelt.

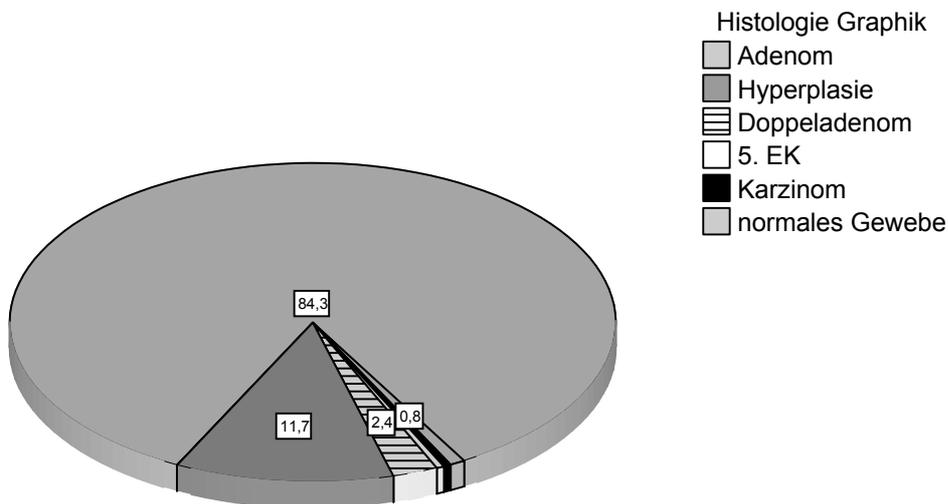
Bei 24 Operierten (9,7 %) konnte eine Hyperplasie gesichert werden.

Bei einem Patient (0,4 %) wurde zum Adenom ein Karzinom gefunden.

Die Operateure entdeckten bei einem Patienten nur 4 normale EK, was mit 4 PEs' gesichert werden konnte. Bei der Erstoperation konnte kein hyperplastisches Gewebe gefunden werden, es wurde ein Zweiteingriff notwendig.

Es gab eine Patientin, die sowohl einen HPT als auch eine Rezidivstruma entwickelt hatte, bei der weder krankhaftes noch gesundes EK-Gewebe auffindbar war. Es war ebenfalls eine 2. Operation erforderlich.

**Abbildung 8: Histologieverteilung bei pHPT**



### 6.1.6 Postoperativer Verlauf

Während des Krankenhausaufenthaltes wurde bei 196 Patienten gleichzeitig sowohl Parathormon als auch Kalzium gemessen und die benötigte Kalziumsubstitution ermittelt. Im Mittel fanden diese Kontrollen am 5. postoperativen Tag statt. Häufiger wurden jedoch alleinig Kalzium bestimmt.

Das Parathormon fiel im Mittel auf 37,07 pg/ml, das Kalzium auf 2,26 mmol/l ab. Davon benötigten 46 Patienten eine intravenöse Therapie mit Kalziumampullen. Im Mittel bekamen diese 12,2 mmol Kalzium, wobei die Maximaldosis bei 27,6 mmol lag.

167 Patienten erhielten die Kalziumsubstitution mit Kalzium-Brause oder Kalzium-Dura, wobei im Mittel 2.355,69 mg/Tag gegeben wurde.

## 6.2 Ergebnisse des renalen Hyperparathyreoidismus

Von 15.02.00 bis 02.09.02 wurden 179 Patienten in der chirurgischen Abteilung des Krankenhaus Martha Maria in München an einem sHPT im Ersteingriff operiert (Rezividoperationen wurden dabei nicht berücksichtigt).

Nach Aktenauswertung und Kontaktaufnahme konnten 124 Patienten (69,3 %) in die Auswertung mit eingeschlossen werden.

41 Akten (22,9 %) waren für diese Untersuchung unzureichend dokumentiert. Es gab 8 Ausfälle (4,5 %), davon waren 2 Patienten unbekannt verzogen und 6 Patienten im Verlauf gestorben. 6 Patienten (3,4 %) meldeten sich aus unbekanntem Gründen nicht auf unser Schreiben, die somit als Nonresponder gewertet werden mussten.

Da die Ausfälle nicht bei der endgültigen Bruttosumme eingerechnet werden, konnten somit 95,4 % (124 Patienten) der Patienten in die Auswertung miteinbezogen werden.

**Tabelle 22: Übersicht Patienten mit sHPT**

	(n)	(%)	(%)
Patienten mit Ersteingriff	179		
Nicht auswertbare Akten	41	22,9	
Ausfälle (unbekannt verzogen, gestorben)	2 + 6	4,5	
Nonresponder	6	3,4	4,6
Auswertbar	124	69,3	95,4

### 6.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das mittlere Alter betrug 51,01 Jahre (S. 13,69, Median 51), wobei der jüngste Patient 20 Jahre jung und der älteste Patient 78 Jahre alt war.

Das Patientengut setzte sich zusammen aus 55 Frauen und 69 Männern, somit ergibt sich ein Verhältnis 1 : 1,25.

## 6.2.2 Präoperative Laborparameter

Das Kalzium wurde bei 94,4 % der Patienten (n 117) präoperativ bestimmt und lag im Mittel in der Norm bei 2,51 mmol/l. Das niedrigste Kalzium lag bei 1,9 mmol/l das Höchste bei 3,1 mmol/l.

Das Phosphat, bei 64,5 % Patienten (n 80) ermittelt, war im Mittel erhöht und lag bei 5,99 mg/dl.

Auch das präoperativ bestimmte Kreatinin, gemessen bei 83,1 % der Patienten (n 103) war im Mittel erhöht mit 7,07 mg/dl.

**Tabelle 23: Statistik präoperativer Laborparameter**

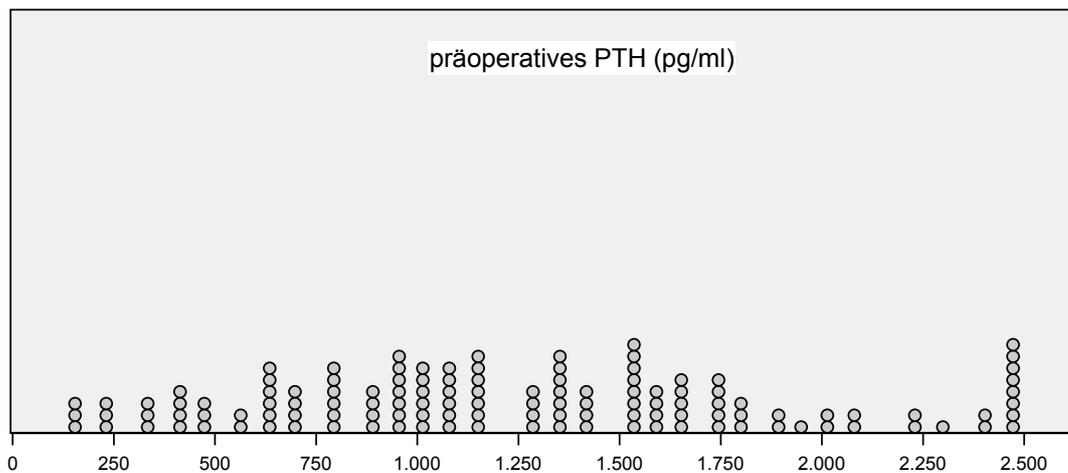
	Kalzium (N. 2,0 - 2,6) (mmol/l)	Phosphat (N. 2,5 - 4,8) (mg/dl)	Kreatinin (N. 0,5 - 1,3) (mg/dl)
N	117	80	103
Mittelwert	2,52	5,99	7,07
Median	2,53	5,9	7,2
S.	0,210	1,61	2,57
Min	1,9	1,6	0,7
Max	3,1	11,2	15,1

### 6.2.2.1 Präoperatives Parathormon

Bei allen Patienten wurden das PTH präoperativ gemessen. Im Mittel war es bei 1.250,85 pg/ml (S. 619,59; Median 1.171,5) und lag somit weit über dem Normalbereich.

Es gab keine Messungen im Normbereich; das niedrigste PTH lag bei 135,0 pg/ml das höchste PTH lag über der Messmöglichkeit von 2.500,0 pg/ml.

Abbildung 9: präoperatives Parathormon



(ein Kreis (o) entspricht einem Patienten)

### 6.2.3 Nachuntersuchung

Die Parathormon- und Kalzium-Messungen fanden im Mittel nach 1,81 Jahren statt.

Da die extern bestimmten Parathormon- und Kalziumwerte je nach Labor unterschiedliche Einheiten und Normbereiche hatten, wurden die Parathormonwerte nur als das x-fache des höchsten Normalbereiches angegeben. Die Kalziumwerte wurden in das Schema mit dem Normbereich 2,0 mmol/l bis 2,6 mmol/l umgerechnet.

Als Rezidiv definierten wir alle hyperkalzämischen Patienten und solche, die ein Kalzium im oberen Normbereich mit Parathormonerhöhungen von über dem 3-fachen der Norm hatten.

Dabei ergibt sich eine Erfolgsquote von 93,6 %.

**Tabelle 24: Bewertung der Nachkontrolle**

	Einzelgruppen (n)	Prozentanteil (%)
<b>Normokalzämie</b>	<b>116</b>	<b>93,6</b>
Normokalzämie (PTH im Normbereich)	108	87,1
Hypoparathyreoidismus	8	6,5
<b>Krank</b>	<b>8</b>	<b>6,4</b>
Persistenzen	2	1,6
Rezidiv	6	4,8

**Tabelle 25: Kalzium Nachkontrollen (Norm -2,6 mmol/l)**

<b>Ca (-2,6 mmol/l)</b>	normoCa	Rezidiv	Persistenz	Hypopara
n	108	6	2	8
Mittelwert	2,24	2,78	2,45	2,00
Median	2,25	2,76	2,45	2,01
S.	0,23	0,17	0,14	0,08
Min	1,71	2,51	2,35	1,91
Max	3,4	3,0	2,55	2,1

**Tabelle 26: Parathormon Nachkontrollen (xfache der Norm)**

<b>PTH (xfach)</b>	normoCa	Rezidiv	Persistenz	Hypopara
n	108	6	2	8
Mittelwert	1,70	5,92	27,0	0,06
Median	0,92	6,08	27,0	0,06
S.	2,51	1,59	10,92	0,04
Min	0,08	3,71	19,28	0,0
Max	20,83	7,83	34,72	0,14

### 6.2.3.1 Hypoparathyreoidismus

Von den 124 Patienten zeigte sich bei 8 Patienten (6,5 %) postoperativ ein Hypoparathyreoidismus. 1 Patient davon bekam 1 Jahr postoperativ EK-Gewebe reimplantiert.

Insgesamt lag das mittlere Parathormon beim 0,06-fachen der Norm mit einem mittlerem Kalzium von 2,00 mmol/l.

### 6.2.3.2 Normokalzämie

108 Patienten (87,1 %) waren normokalzämisch. Dabei hatten sie ein Parathormon im Mittel vom 1,7-fachen der Norm mit einem Kalzium von 2,24 mmol/l.

### 6.2.3.3 Persistenz

Eine Persistenz zeigte sich bei 2 Patienten (1,6 %). Dabei war das Parathormon im Mittel um das 27-fache über der Norm mit einem Kalzium im Mittel von 2,45 mmol/l.

Fallbeschreibung:

- I. (GiMo) 63 jährige Patientin, wurde mit einem präoperativen Kalzium von 2,63 mmol/l subtotal reseziert. Das Parathormon fiel intraoperativ von 1.443 pg/ml um 75,5 % auf 360 pg/ml in 10 Minuten. 5 Monate später zeigte sich erneut ein Parathormon von 1.148 pg/ml. Operativ konnte in einer 2. Operation ein 5. hyperplastisches EK im Thymus gefunden werden. Intraoperativ zeigte sich dann nach 5 Minuten ein Abfall auf 97,1 pg/ml. 2 Jahre später ist die Patientin immer noch normokalzämisch (2,28 mmol/l) mit einem supprimierten Parathormon von 0,12-fache der Norm.
- II. (LöKa) ein 39 jähriger Patient, hatte bei Einweisung ein Kalzium von 2,42 mmol/l. Bei der Operation wurde lediglich 3 EK gefunden. Es wurde eine subtotale Resektion durchgeführt, wobei das Parathormon von 2.500 pg/ml nur um 28,72 % auf 1.782 pg/ml nach 10 Minuten abfiel. 10 Tage später konnte nur über eine Sternotomie das 4. EK entfernt werden, wobei das Parathormon sich von 1.994 pg/ml auf 236 pg/ml in 10 Minuten entwickelte. Gleichzeitig wurde noch EK-Gewebe in den rechten Unterarm autotransplantiert. 1 ½ Jahre später wurde dieser Patient nierentransplantiert. Es zeigte sich ein supprimiertes Kalzium (1,8 pg/ml) bei normalen Parathormonwerten (0,72-fach).

### 6.2.3.4 Rezidive

Bei 6 Patienten (4,8 %) konnte ein Rezidiv nachgewiesen werden.

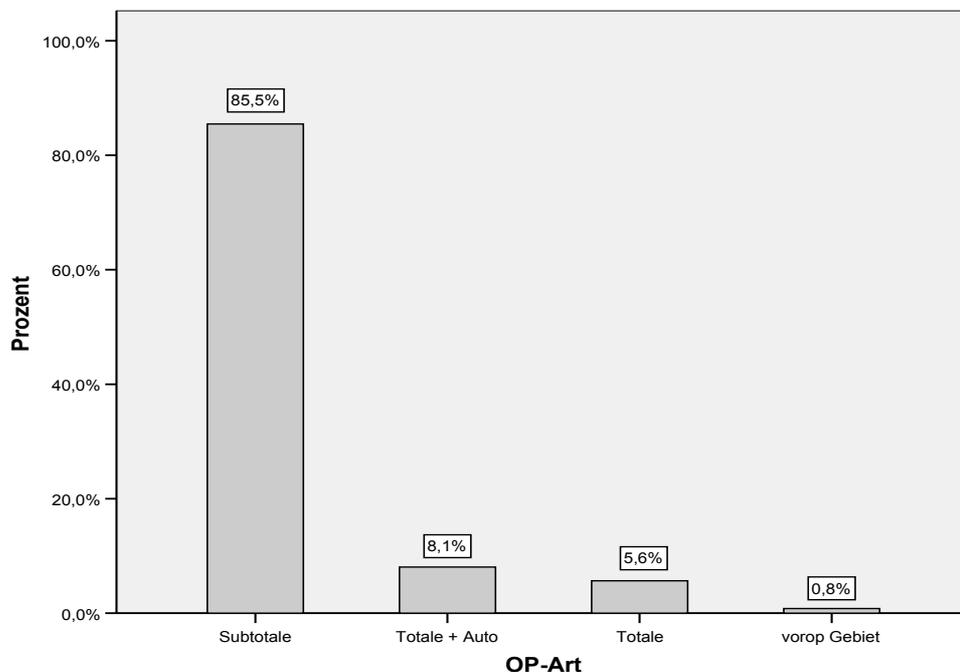
Das mittlere Parathormon war um das 5,93-fache erhöht mit einem mittleren Kalzium von 2,78 mmol/l.

### 6.2.4 Operation

Die meisten Patienten wurden subtotal parathyreoidektomiert (n 106; 85,5 %). Insgesamt bekamen 17 Patienten (13,7 %) eine totale Thyreoidektomie, wobei 10 Patienten (8,1 %) davon noch zusätzlich EK-Gewebe in den Unterarm auto-transplantiert bekamen.

Bei einer Patientin war der Hals aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung schon voroperiert. Diese wurde regelhaft nur einseitig revidiert, um eine beidseitige Recurrensparese vorzubeugen. Ein zweiter Eingriff war nicht notwendig.

Abbildung 10: Operation



### 6.2.4.1 Intraoperative Parathormon Abfall

Bei 30 Patienten wurde eine Hormonbestimmung nur 5 Minuten nach Entfernung des krankhaften Gewebes gemacht. Bei allen anderen waren 10, 15 und 20 Minuten Werte abgenommen worden. Dabei wurde bevorzugt der 10 Minuten Wert in die Auswertung genommen (n 84; 67,7 %). 6 Blutwerte erfolgten nach 15 Minuten und 4 Hormonbestimmungen wurden nach 20 Minuten gemacht.

Im Mittel fiel dabei das Parathormon um 88,54 % ab auf einen Endwert von 131,27 pg/ml.

Der geringste Abfall lag bei 24,52 %, der stärkste Abfall fiel bis auf 97,22 %. Der tiefste Endwert war bei 19 pg/ml und der höchste Endwert bei 1.887 pg/ml.

**Tabelle 27: iPTH**

iPTH	Endwert (pg/ml)	Abfall (%)
N	124	124
Mittelwert	131,27	88,54
Median	99,4	90,85
S.	177,93	9,64
Min	19	24,52
Max	1887	97,22

Vergleicht man die postoperativ normokalzämischen Patienten mit den Kranken, so zeigt sich weder im Endwert (p 0,339) noch im prozentuellen Abfall (p 0,729) ein signifikanter Unterschied.

Betrachtet man die errechneten Mittelwerte, so ergibt sich für die postoperativ Kranken ein mittlerer prozentueller Abfall von 75,9 % auf einen mittleren Endwert von 396,85 pg/ml. Die normokalzämischen Patienten fielen um 89,25 % auf einen mittleren Endwert von 112,98 pg/ml ab.

Zum Vergleich haben wir noch den Abfall (91,49 %) und den Endwert (112,61 pg/ml) der postoperativ hypoparathyreoiden Patienten berechnet, der sich kaum von den normokalzämischen Patienten unterscheidet.

**Tabelle 28: iPTH Endwert**

iPTH-Endwert	NormoCa	Krank	Hypoparat.
N	108	8	8
Mittelwert	112,98	396,85	112,61
Median	99,40	115,00	69,25
S.	68,45	625,91	82,23
Min	19	38	39
Max	479	1887	272

**Tabelle 29: iPTH %-Abfall**

iPTH-Abfall	NormoCa	Krank	Hypoparat.
N	108	8	8
Mittelwert	89,26	75,89	91,49
Median	90,57	89,29	93,56
S.	6,34	27,76	6,77
Min	60,71	24,52	75,25
Max	97,22	96,30	95,90

**Tabelle 30: Man-Whitney-Test iPTH Endwert / Abfall**

Unterschied Signifikanz (p)	Endwert	% - Abfall
NormoCa ./ Krank	0,339	0,729

Stellt man für diesen Test eine 4-Felder-Tafel auf, so kann eine Treffsicherheit von 95,16 %, bei einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von lediglich 25 %, errechnet werden.

Dabei zeigt sich eine falsch-positiv-Rate von 6, bei einer richtig-negativ-Rate von lediglich 2 Patienten. 116 Fälle waren richtig-positiv.

**Tabelle 31: 4-Felder-Tafel: Abfall über 60%**

Abfall > 60 %	Krank	normoCa	
Nein	2	0	2
Ja	6	116	122
	8	116	124

Treffericherheit: 95,16 %

Sensitivität: 100 %      pos. prädiktiver Wert: 95,08 %

Spezifität: 25 %      neg. prädiktiver Wert: 100 %

### **6.2.5 Postoperativer Verlauf**

Während des Krankenhausaufenthaltes wurde nur bei 49 Patienten (39,5 %) gleichzeitig sowohl Parathormon als auch Kalzium gemessen.

Dabei fiel das Parathormon im Mittel auf 98,92 pg/ml, das Kalzium auf 2,0 mmol/l ab.

32 Patienten erhielten oral eine Kalziumsubstitution mit Kalzium-Brause oder Kalzium-Dura, wobei im Mittel 2.643,75 mg täglich gegeben wurde.

5 Patienten benötigten zusätzlich zur oralen Kalziummedikation eine intravenöse Therapie mit Kalziumampullen. Im Mittel bekamen diese 14,3 mmol Kalzium als Tagesdosis zusätzlich.

Die Messungen fanden im Mittel am 5,27 Tag (Min 1; Max 14) postoperativ statt.

## **7 Diskussion**

Da es sich beim primären Hyperparathyreoidismus und beim renalen Hyperparathyreoidismus um zwei in Pathogenese, Klinik und Therapie ganz unterschiedliche Krankheitsbilder handelt, ist auch die getrennte Beurteilung der Ergebnisse dieser Studie sinnvoll.

### **7.1 Diskussion des primären Hyperparathyreoidismus**

#### **7.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung**

Der pHPT tritt in jeder Altersstufe auf, bevorzugt jedoch im 5. und 6. Lebensjahrzehnt (17, 77), dabei liegt das hier untersuchte Patientengut mit einem mittleren Alter von 59 Jahren im Rahmen der Altersangaben der Literatur.

Auch entspricht unser Verhältnis von 2,76 : 1 zugunsten des weiblichen Geschlechts ungefähr den Ergebnissen anderer Studien, die eine beinahe dreimal so häufige Erkrankung der Frauen angeben (35, 55, 88).

#### **7.1.2 Histologie**

Wie aus vielen Studien ersichtlich, sind solitary Adenome mit 80 % - 90 % die häufigste Ursache des pHPT. In 15 % - 20 % findet sich eine Hyperplasie meist aller Epithelkörperchen, multiple Adenome werden bei nur 3 % der Patienten gefunden und in weniger als 1 % lässt sich ein Karzinom nachweisen (26, 27, 48, 55, 64, 75, 94).

In unserer Studie konnte in 84,4 % der Fälle für die Verursachung des pHPT ein Adenom gefunden werden und glücklicherweise nur 1 mal ein Karzinom (0,4 %), was mit den Daten aus der mehrheitlichen Literatur übereinstimmt.

Nur in 11,7 % zeigte sich eine Hyperplasie, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen von Miura et al., der bei 115 Fällen auch nur 10 % Hyperplasien diagnostizierte. Jedoch konnte dieser in 11 % Doppeladenome nachweisen (77 % Adenome, 1 Trippeladenom, 1 Karzinom) (57), die in unserer Studie nur mit 2,4 % vertreten sind.

Auch Funke et al. fand anhand von 414 Ersteingriffen 6,8 % Doppeladenome, jedoch mit einer wesentlich höheren Anzahl von Hyperplasien (15,9 %) zu Ungunsten der Adenom mit 76,5 % (27).

### **7.1.3 Operation**

Schon seit längerem gibt es kontroverse Diskussionen über das Ausmaß der Operation, ob grundsätzlich beide Seiten exploriert werden sollen, oder ob es nicht ausreicht je nach Indikation im gegebenen Fall nur einseitig vorzugehen.

Als Vorteil der einseitigen Exploration sind die kürzeren Operations- und Narkosezeiten und Senkung der Morbiditätsrate anzusehen (81).

In unserem Haus war der Regeleingriff eine beidseitige Exploration, lediglich in 8,5 % der Fälle wurde rein einseitig operiert.

Nichtberücksichtigt sind dabei diejenigen Patienten (7,3 %), die aufgrund einer Voroperation im Halsbereich zunächst regelhaft nur einseitig revidiert wurden um der Gefahr einer beidseitigen Recurrensparese vorzubeugen.

Viel häufiger wurde der konventionelle Eingriff mit Darstellung aller 4 EK durchgeführt (80,2 %), was auch der traditionellen Vorgehensweise entspricht (57). Argumente für eine bilaterale Exploration, die häufiger durchgeführt wird, liegen in der Vermeidung des Nichterkennens von Hyperplasie bzw. Doppeladenom (47, 89).

Nur 10 Patienten (4,0 %) wurden bei uns minimalinvasiv operiert. Die geringe Fallzahl lässt bei uns keinen Vergleich zum konventionellen Eingriff zu.

#### 7.1.4 Nachuntersuchungen / Erfolgsraten

Viele Patientenkollektive wurden nur in einem Zeitraum von 6 bis 12 Monaten postoperativ nachbeobachtet (5, 20, 57, 98).

In dieser Studie fand die Nachuntersuchung im Mittel nach 2,1 Jahren statt.

Fast alle Reoperationen bei pHPT finden wegen Persistenzen statt. Rezidive kommen extrem selten vor (80).

Bei erfahrenen Chirurgen ist eine Persistenz in 3,7 % - 5 % nach Erstoperation zu erwarten, ein Rezidiv in nur 0,4 % der Fälle (15, 76, 80).

Bei uns zeigte sich ein etwas anderes Verhältnis von Persistenz zu Rezidiv (9:3). Nur 3,6 % der Patienten zeigten postoperativ eine Persistenz, der Anteil der Rezidive, relativ gesehen zu den verglichenen Studien, war mit 1,2 % wesentlich höher, möglicherweise aufgrund der deutlich längeren Nachbeobachtungszeit.

Daraus ergab sich eine Reoperationsquote von insgesamt 4,8 %.

Hasse et al., der eine noch längere Nachbeobachtungszeit von im Mittel 78 Monaten (6 - 156 Monate) hatte, musste von insgesamt 622 Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden insgesamt 12,1 % nachoperieren (34).

Irvin et al. teilte seine Patienten, die zwischen 1969 und 2003 an einem pHPT operiert wurden, in 2 Gruppen, unterschieden nach dem Operationsverfahren. Einmal die klassische zweiseitige (287 Patienten) und dann die einseitigen Halsexploration (183 Patienten). Bei dem traditionellen Eingriff zeigte sich eine Erfolgsrate von 94 % bei einer Nachbetrachtung von durchschnittlich 10 Jahren (6 - 409 Monate). Wobei es 4 % Rezidive und 2 % Persistenzen gab. Die einseitige Halsexploration ergab im Mittel nach 3 Jahren (M 6 - 105 Monate) nur 3 % Rezidive ohne das Auftreten von Persistenzen (41).

Bergenzfelz et al. konnte an 91 Patienten, die er zwischen 1996 und 2001 operierte, eine Erfolgsrate von 97 % verzeichnen, bei einer Nachbeobachtungszeit von nur 6 Wochen (6).

Somit ergaben sich im Mittel Erfolgsraten bei erfahrenen Operateuren von 95 % (90 % - 98 %) (15, 34, 55, 57, 84), gut vergleichbar mit unseren Ergebnissen.

### 7.1.5 Postoperativer normokalzämischer Hyperparathyreoidismus

In der Regel wird der postoperative Erfolg anhand der Normokalzämie gemessen. Da wir postoperativ sowohl Kalzium als auch Parathormon bestimmten, gab es eine Gruppe, die wir nicht eindeutig den Kranken oder Gesunden zuordnen konnten. Diese Gruppe (5 %) zeigte bei normalen Kalziumwerten erhöhte Parathormonwerte.

Steigende PTH-Werte nach erfolgreichen Operationen von pHPT konnte schon mehrfach beobachtet werden.

Allgemein gibt es noch keinen Konsens bezogen auf die Pathophysiologie dieses Phänomens. Mehrere Erklärungsversuche wurden angedacht wie ein persistierender oder rezidivierender HPT, sekundärer HPT aufgrund der Hypokalzämie bei verminderter renaler Funktion, Knochenremineralisierung, präoperative Veränderung (Down-Regulation) des Kalzium-Wahrnehmungs-Rezeptors oder der PTH-Rezeptoren im zurückgebliebenen Gewebe mit Abnahme der peripherer PTH-Sensitivität oder ansteigendes Alter (60, 92, 101).

Auch ist nicht bekannt, ob die erhöhten PTH-Werte nach erfolgter Nebenschilddrüsenchirurgie ein vorübergehendes oder anhaltendes Phänomen ist (60).

Zur Klärung des Phänomens stehen noch einige Fragen offen.

Beispielweise untersuchte Bergenfelz et. al 82 Adenom-operierte Patienten 8 Wochen und 1 Jahr postoperativ. 20 Patienten (24 %) zeigten nach 8 Wochen erhöhte PTH-Werte mit niedrigerem Kalzium, dabei zeigte sich kein Unterschied im iPTH-Abfall. 1 Jahr postoperativ hatten nur noch 13 Patienten (16 %) erhöhte PTH-Werte, wovon 6 Patienten 8 Wochen postoperativ noch ein normales PTH hatten. Die Gruppen mit erhöhtem postoperativem PTH zeigten präoperativ erhöhte Kalzium-, Parathormon-, Osteocalcin-Werte und größere Adenome (9).

Unsere Gruppe der postoperativ normokalzämischen HPT hatten präoperativ signifikant höhere Parathormonwerte als die Gruppe der eindeutig Gesunden und Kranken. Der prozentuelle Abfall war genauso gut wie bei den Gesunden, jedoch sind diese vom Wert nicht so tief abgefallen, womöglich aufgrund des höheren Ausgangswertes. Auch lag das Kreatinin zwar noch im Normbereich, aber im Durchschnitt höher als bei den Gesunden und Kranken.

Bei Westerdahl et al. zeigte sich während einer 5 Jahres-Beobachtung bei 34 von insgesamt 98 Patienten einmal eine Parathormonerhöhung mit normalen bzw. leicht erhöhten Kalziumwerten und normalen Kreatininwerten. Alle wurden an einem sporadischen Adenom operiert. Dies zeigte sich nach einem Jahr bei 16 % der Patienten und nach fünf Jahren bei 11 % der Patienten. Nur 3 Patienten hatten sowohl 1 als auch 5 Jahre danach erhöhte PTH-Werte (100).

Zwei Jahre zuvor konnte er dokumentieren, dass diese Gruppe präoperativ höhere Ausgangswerte vom Parathormon und der alkalischen Phosphatase und einen verminderten Knochenmineralgehalt hatte bei gleicher Nierenfunktion. Auch zeigte er, dass intraoperativ bei diesen Patienten durchschnittlich größere Adenome vorhanden waren. Es gab weder einen Unterschied im iPTH-Abfall noch in den Kalziumhöhen der frühen postoperativen Phase. Im ersten Jahr postoperativ zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Knochenmineralgehaltes. Schlussendlich halten sie die erhöhten PTH-Werte 8 Wochen postoperativ nicht für eine Form der Persistenz, stattdessen halten sie dieses Phänomen für ein Zeichen einer verminderten Kalzium-Absorption und eines steigenden Knochenumsatzes mit Kortikalisremineralisierung (101).

Carneiro et. al untersuchte innerhalb eines Zeitraumes von 9,3 Jahren Patienten mit operiertem HPT und konnte dieses Phänomen in 11 % bzw. 13 % postoperativ nachweisen (Gruppe 1 bilaterale Halsexploration / Gruppe 2 gezielte Halsexploration) (14).

Vestergaard et. al untersuchte 124 Patienten, die an einem pHPT operiert wurden. 23 Patienten zeigten erhöhte PTH-Werte mit Normokalzämie, wovon 14 Patienten (Gruppe B 12 %) im Mittel 12 Monate nachbeobachtet werden konnten. Alle Patienten hatten eine normale Nierenfunktion. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im mittleren Alter, in der präoperativen Parathormon-Konzentration und prä/post-operativen Kalziumkonzentrationen. Jedoch war die Häufigkeit der postoperativ kardiovaskulären Erkrankungen der Gruppe B signifikant höher (ischämische Herzerkrankung und Hypertonus).

Obwohl beobachtet werden konnte, dass die Ventrikelhypertrophie nach erfolgreicher pHPT-Operation reversibel ist, war bei den Patienten mit zwar normalem Kalzium aber postoperativ erhöhten Parathormonwerten die Hypertrophie nicht reversibel.

Es scheint das Parathormon per se der Stimulus für die Hypertrophie des Herzmuskels zu sein und nicht der Anstieg des Kalziums (92).

Auch Hellmann et al. fand bei 1,5 % von 594 an der Schilddrüse operierten Patienten mit Normokalziämie vergrößerte NSD. Die Studie unterstreicht die diagnostischen Schwierigkeiten und zeigt, dass trotz Normokalziämie die PTH-Sekretion gestört sein kann (36).

Siperstein konstatierte bei 142 pHPT-Patienten in 23 Fällen eine Normokalziämie. Daraufhin untersuchte er im Vergleich zu den hyperkalzämischen Patienten, ob es signifikante Unterschiede in den Symptomen prä- und postoperativ gab. Er kam zu dem Ergebnis, dass beide Gruppen präoperativ über dieselben Symptome berichteten. Auch postoperativ kam es in beiden Gruppen zum gleichen Rückgang der Symptome. Daraus folgerte er, dass andere Faktoren als der erhöhte Kalziumwert für die Ausprägung der Symptome verantwortlich sein müsste (85). Glendeninger et al. beobachtete insgesamt 60 Patienten und konnte bei sogar 20 % nachweisen, dass diese bei gesichertem pHPT keine erhöhten korrigierten Kalzium- und /oder iPTH-Werte aufwiesen (29).

In der Diskussion wird sichtbar, dass es sehr viele unterschiedliche Ansichten über den postoperativen normokalzämischen Hyperparathyreoidismus gibt und die Forschungsreihen hierzu noch in den Anfängen steckt.

Ob nun diese Gruppe zu den Gesunden gezählt werden kann und somit es ausreicht den Erfolg der Operation nur über die Kalziumbestimmung zu messen, oder ob das erhöhte Parathormon an sich schon Krankheitsursache sein kann, steht noch offen.

### 7.1.6 Intraoperativer Parathormonabfall

Nussbaum et al. zeigte bereits gegen Ende der 80er Jahre mit der Einführung hochsensitiver Assays für intaktes Parathormon (iPTH), dass nach Parathyreoidektomie einer adenomtragenden Nebenschilddrüse ein rascher Abfall des iPTH zu beobachten war, der nach Entfernung von nur einer Nebenschilddrüse bei einer Mehrdrüsenerkrankung ausblieb (62).

Was zu erklären ist mit der kurzen biologischen Halbwertszeit des iPTH von nur 3 - 5 Minuten.

Bergenzfelz et al. konnte sehr klar zeigen, dass im Falle eines Adenoms die normal großen Nebenschilddrüsen zum Zeitpunkt der Operation weitgehend supprimiert sind, sodass das iPTH nach Adenomexstirpation in den unteren Normbereich abfällt (3, 8).

Seither gibt es die „50 %-Regel“ (4, 17, 87). Jedoch ist die Interpretation der Ergebnisse des iPTH - Monitoring immer noch widersprüchlich und die Zuverlässigkeit der „50 %-Regel“ oft strittig diskutiert (20).

Einige nehmen als Richtwert einen 60 %igen Abfall nach 15 Minuten (4, 100), andere nur einen 50 %igen Abfall nach 10 Minuten (28, 30, 98) .

Jedoch zeigt die Entwicklung, dass je länger mit dem iPTH gearbeitet wird die Grenzen für den Erfolg einer Operation eher höher bzw. strenger gesetzt werden müssen.

Wir betrachteten beim iPTH-Monitoring nicht nur den prozentuellen Abfall, sondern auch den Endwert.

Im Mittel fiel bei uns das Parathormon nach ca. 10 Minuten um 82,64 % ab auf einen Endwert von 41,58 pg/ml.

Wir konnten eindeutig nachweisen, dass sich die postoperativ Gesunden von den postoperativ eindeutig Kranken signifikant im Abfallverhalten des iPTH ( $p < 0,003$ ) und im Absolutwert des iPTH ( $p < 0,009$ ) unterschieden.

Bergenzfelz et al. hatte in seiner Patientengruppe einen iPTH-Abfall von  $69 \% \pm 25 \%$  nach 15 Minuten (6). In einer anderen Studie kam Bergenzfelz et. im Mittel auf  $84 \% \pm 10 \%$  (9). Er kamen zu dem Schluss, dass ein 50 % Abfall des

iPTH keine sichere Vorhersage für postoperative Normokalzämie ist. Ein mehr als 60 %iger Abfall nach 15 Minuten sagte eine Heilung aller Patienten hervor (6).

Nimmt man nun die Grenze „60 %“ und hält man postoperativ nur Augenmerk auf die Normokalzämie, so zeigte sich in unserer Studie ein positiver Vorhersagewert von 90,98 %. Dabei waren 219 Patienten richtig-positiv, 3 Patienten waren richtig-negativ, jedoch zeigten sich 6 Patienten falsch-positiv und 16 Patienten falsch-negativ.

Vergleicht man die Ergebnisse von Garner et al., der 130 Patienten untersuchte, zeigt sich ein Ergebnis bei einer Grenze von 50 % nach 10 Minuten von 123 richtig-positiven, 2 richtig-negativen, 3 falsch-positiven und 2 falsch-negativen, bei einem positiven Vorhersagewert von 96,2 %. Jedoch wurden keine Angaben über den Zeitraum der postoperativen Kalziumbestimmung gemacht (28)!

Von Irvin et al. stammen die „Miami-Kriterien“, die ebenfalls einen Abfall von mindestens 50 % fordern. Jedoch messen sie das Parathormon für den Ausgangswert sowohl vor Halseröffnung als auch vor Exstirpation des hyperplastischen Gewebes und nehmen dann zur Berechnung den höheren Hormonwert. Diese Kriterien wendeten sie bei 492 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit im Mittel von 35 Monaten an und erhielten 401 richtig-positiv, 79 richtig-negativ und nur 3 falsch-positiv und 9 falsch-negative Ergebnisse. Dabei ergab es eine Sensitivität von 98 %, eine Spezifität von 96 % und eine Genauigkeit von 98 % (42).

Clerici et al. brachte 2004 eine Studie heraus, in der insgesamt 69 Patienten (80 % Adenomerkrankungen, 20 % Mehrdrüsenerkrankungen) im Mittel über einen Zeitraum von 6 Monaten bezüglich des Kalziums nachbeobachtet wurden. Als Grenze wurden 50 % nach 10 Minuten genommen. Bei den Mehrdrüsenerkrankung waren 8 Doppeladenome, bei denen 2 richtig-negativ, 2 richtig-positiv, aber auch 3 falsch-positiv waren. Bei den reinen 6 Hyperplasien zeigten sich nur 3 richtig-positiv, aber auch 3 falsch-positiv. Dabei ergab sich insgesamt für die Mehrdrüsenerkrankung eine falsch-positive Rate von 6 : 14. Insgesamt konnte der iPTH-Schnelltest nur in 2 Fällen ein noch in situ verbliebenes hyperplastisches Gewebe vorhersagen. Bei den Adenomerkrankungen ergab sich

diese Problematik nicht. Auch konnten sie zeigen, dass sich der intraoperative PTH Abfall der Adenome signifikant von denen der Mehrdrüsenerkrankung unterschied (20).

Riss et al. verglich 3 verschiedene Interpretationsmodelle des iPTH-Abfalls miteinander. Als erstes die „Miami-Kriterien“ von Irvin. Als zweites die „Halle-Kriterien“ von Dralle, der einen Abfall in den unteren Normbereich nach 15 Minuten als Erfolgsziel beschrieb und als drittes die konventionelle 50 % - Regelung als „Wien-Kriterien“. Insgesamt wurden 310 Patienten mit pHPT nach diesen Kriterien analysiert. 289 Patienten (93 %) hatten ein Adenom nur 21 Patienten (7 %) eine Mehrdrüsenerkrankung. Die Patienten wurden 1 Jahr bezüglich des Kalziums weiterbeobachtet. Bei erhöhten Serum-Kalzium-Werten wurde zusätzlich das PTH bestimmt.

**Tabelle 32: „Wien-“, „Miami-“, und „Halle-Kriterien“ im Vergleich (73)**

	„Wien“	„Miami“	„Halle“
richtig Positive	253	<b>269</b>	192
richtig Negative	31	19	31
<i>Summe</i>	<i>284</i>	<i>288</i>	<i>223</i>
falsch Positive	4	16	4
falsch Negative	22	6	<b>83</b>
<i>Summe</i>	<i>26</i>	<i>22</i>	<i>87</i>
Sensitivität	92 %	98 %	70 %
Spezifität	89 %	54 %	89 %
Treffsicherheit	92 %	93 %	72 %

Nach den „Halle-Kriterien“ gab es die meisten falsch Negativen (83 Patienten) und die wenigsten richtig Positiven Vorhersagen (192 Patienten) bei nur einer Sensitivität von 70 %. Im Vergleich dazu die „Miami-Kriterien“, wo es die höchste richtig-positive Rate von 269 Patienten gab mit einer Sensitivität von 98 %, jedoch lediglich einer Spezifität von 54 %. Riss empfahl sich weiterhin an den „Wien-Kriterien“ zu orientieren. Da es annähernd so gute Ergebnisse bei den richtigen Vorhersagen gab wie bei den „Miami-Kriterien“ und die Spezifität mit 98 % genauso hoch war, wie bei den „Halle-Kriterien“, bei einer relativ hohen Sensitivität und Treffsicherheit von 92 % (73).

Berücksichtigt man in unserem Patientengut die Rolle des PTH so ergeben sich für die Berechnungen des iPTH-Tests eine Treffsicherheit von 86,79 % bei einer Sensitivität von 93,19 % und lediglich einer Spezifität von 21,05 %. Was einen Verlust für die Treffsicherheit von 4,19 % und für die Spezifität von 12,28 % bedeutet bei annähernd gleichbleibender Sensitivität.

Aufgrund der langjährigen Erfahrungen war es für uns wichtig sich nicht nur auf den prozentuellen Abfall zu konzentrieren, sondern zusätzlich auch den Endwert des Parathormons im Auge zu behalten.

Als voraussichtlicher Erfolg wurde als Maß ein prozentueller Abfall von über 60 % genommen und oder ein Abfall unter 60 pg/ml. Dabei zeigte sich, solange man nur das Kalzium betrachtet, eine Vorhersagegenauigkeit von 94,67 %, bei einer Sensitivität von 97,02 % und einer Spezifität von 33,33 %.

Betrachtet man jedoch den Erfolg sowohl nach Kalzium als auch Parathormon zeigt sich, wie bei den Ergebnissen der „60 %-Grenze“ eine Minimierung der Treffsicherheit um 4,58 % auf nur noch 90,08 %, bei einer ca. gleichbleibenden Sensitivität von 96,89 % und einer um 12,28 % minimierten Spezifität auf 21,05 %.

Einen Vergleich mit anderen Studien bereitete große Schwierigkeiten, da eigentlich alle großen Studien immer nur das Kalzium als Erfolgskriterium herangezogen haben.

### 7.1.7 Schlussfolgerung

Nach Einführung des iPTH-Schnelltest gab es deutlich eine Entwicklung weg vom konventionellen zweiseitigen Halseingriff zur einseitigen Halsexplorationen bzw. minimalinvasiven Therapie; mit dem Vorteil von kleinen Schnitten und somit kosmetisch besseren Ergebnissen, kürzeren OP - Zeiten und kürzere Krankenhausaufenthalte, schnellere Genesung und damit verbunden sinkenden Kosten. Auch weniger erfahrene Operateure hätten damit ein Hilfsmittel ähnlich gute Ergebnisse zu erzielen wie ihre erfahrenen Kollegen.

Glücklicherweise durften wir auf eine vergleichsweise große Patientenzahl zurückgreifen. Unsere Studie konnte dabei eindeutig zeigen, dass sich die postoperativ Gesunden von den „eindeutig Kranken“ signifikant im Abfallverhalten des iPTH unterscheiden.

Es entwickelte sich folgende Richtung bezüglich der Interpretation des iPTH-Monitoring: als Operationserfolg gilt, wenn das iPTH nach 10 Minuten in den Normbereich abfällt ( $< 60$  pg/ml). Ist diese Bedingung nicht erfüllt, muss jedoch das iPTH um mindestens 60 % vom Ausgangswert abgefallen sein.

Dabei ergab sich eine Treffsicherheit von 94,67 % mit einer Sensitivität von 97,2 % bei Betrachtung des Erfolges nur nach der Normokalzämie.

Da wir in der Nachbeobachtungszeit sowohl das Kalzium als auch das Parathormon bestimmten, kristallisierte sich eine Gruppe heraus, die wir nicht eindeutig den Kranken oder Gesunden zuordnen wollten.

Die postoperativ normokalzämischen hyperparathyreoten Patienten. Von den meisten Autoren wird diese Gruppe zwar registriert, jedoch nicht mit berücksichtigt. Wir konnten zeigen, dass sich diese Gruppe signifikant sowohl von den eindeutig Gesunden als auch von den Kranken unterscheiden. Die präoperativen Parathormonwerte waren wesentlich höher als bei den beiden anderen Gruppen. Der prozentuelle Abfall glich dem der Gesunden, jedoch war der Absolutwert des PTH nach 10 Minuten wesentlich höher als bei den Gesunden.

Die Forschung bezüglich des postoperativen normokalzämischen Hyperparathyreoidismus stecken noch in den Anfängen und bedarf in den nächsten Jahren noch der Sensibilisierung und intensiven wissenschaftlichen Beschäftigung.

Alles in allem lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie folgenden Schluss für die Chirurgie des primären Hyperparathyreoidismus zu:

Der iPTH Schnelltest ist ein probates Mittel intraoperativ dem Operateur in seiner Entscheidung zu helfen, weiter nach EK-Gewebe zu suchen oder dies zu unterlassen.

Jedoch ist es eindeutig keine Garantie für eine 100 %ige Heilungsrate.

Aufgrund der Zahlen können auch keine Absolutwerte als Richtlinie gegeben werden, viel mehr soll es eine Empfehlung sein und wird in den nächsten Jahren sicherlich noch einige Diskussionen auslösen.

Auch kann der Schnelltest nicht die jahrelange Erfahrung eines Nebenschilddrüsenchirurgen ersetzen.

Die Operation des Hyperparathyreoidismus gehört weiterhin in die Hand eines erfahrenen Nebenschilddrüsen-Chirurgen.

## 7.2 Diskussion des renalen Hyperparathyreoidismus

### 7.2.1 Nachuntersuchungen / Erfolgsraten

In dieser Studie fand die Nachuntersuchung im Mittel nach 1,8 Jahren statt. Es zeigte sich eine Erfolgsrate mit 93,6 %, lediglich 2 Patienten (1,6 %) entwickelten eine Persistenz. Bei 8 Patienten (4,8 %) trat ein Rezidiv auf.

Vergleicht man unsere Werte mit der Studie von Hibi et al., so zeigt sich bei etwa gleicher Erfolgsrate ein genau gegenteiliges Verhältnis der Rezidive zu den Persistenzen. Er untersuchte 1.110 Patienten retrospektiv nach sHPT Eingriffen. Die Inzidenz für eine Persistenz lag bei 4,4 % (44 Fälle), wobei bei allen nachoperierten Patienten (15 Fälle) eine oder mehrere überzählige Drüsen entfernt werden konnte. Die Rezidivrate lag lediglich bei 1,4 % (15 Fälle) ebenfalls verursacht durch überzählige Drüsen oder zuvor vermindert exstirpiertes EK-Gewebe (38).

Auch Rothmund et al. gab an, dass bei 5 - 10 % der Patienten neben den 4 vergrößerten EK überzählige Drüsen oder versprengtes EK-Gewebe vorhanden war, welches postoperativ durch das Fortbestehen der chronischen Niereninsuffizienz zur Persistenz oder zum Rezidiv führte (80).

In Dotzenrath et al.'s Studie, der 304 Patienten in einem Nachbeobachtungszeitraum von  $51,4 \pm 38,9$  Monate beobachtete, zeigte sich die Verteilung Persistenz vs. Rezidiv in ähnlicher Weise wie bei uns. Die Erfolgsrate lag mit 91 % etwas niedriger. Jedoch stellte sich nur in 3,1 % der Fälle eine Persistenz ein, wohingegen 5,8 % Rezidive auftraten. Der Grund für die Persistenz war hauptsächlich das Entfernen von weniger als  $3 \frac{1}{2}$  Drüsen, nur bei 1 Patienten bestand eine überzählige Drüse. Die Verursachung der Rezidive waren auch überzählige Drüsen, weniger als  $3 \frac{1}{2}$  Drüsen-Resektion, Hyperplasie des Autotransplantats und „Unknown“.

Die Zeit des Rezidivs bei Hyperplasie des Autotransplantats betrug im Mittel 3,4 Jahre (2 - 4 Jahre), bei überzähligen Drüsen im Mittel 3 Jahre (2 - 4 Jahre), bei

nicht 3 ½ Drüsen-Entfernung erstaunlicherweise im Mittel 4,5 Jahre (1 - 8 Jahre). Der Hauptfehler für eine postoperative Persistenz / Rezidiv war das Nichtentfernen von 3 ½ Drüsen in der Erstoperation gefolgt von der Hyperplasie des Autotransplantats und den überzähligen Drüsen (24).

### **7.2.2 Intraoperativer Parathormonabfall**

Als pathologisch-anatomisches Korrelat liegt dem renalen HPT regelhaft eine diffuse Nebenschilddrüsenhyperplasie zugrunde, wobei Varianten bzgl. der Anzahl angelegter EK möglich sind. Als idealer Parameter müsste das iPTH-Monitoring die komplette Exstirpation des hyperaktiven Nebenschilddrüsengewebes belegen und gleichzeitig potenzielle numerische EK - Varianten differenzieren können (96).

Im Mittel fiel bei unseren Fällen das Parathormon um 88,54 % auf einen Endwert von 131,27 pg/ml ab. Wir konnten nachweisen, dass sich die normokalzämischen Patienten von den erkrankten Patienten weder im prozentuellen Abfall noch im Absolutwert des iPTH signifikant unterschieden.

Walgenbach et al. untersuchten anhand von 42 Patienten die Wertigkeit des iPTH. Wobei sie zu dem Schluss kamen, dass sie vom iPTH-Test keine weitere als über den makroskopischen Aspekt des Eingriffes hinausgehenden Informationen erhielten (96).

Auch Kaczirek et al., der bei 35 Patienten mit renalem HPT eine totale Thyreoidektomie mit anschließender Autotransplantation durchführte, konnte keinen Unterschied der einzelnen Gruppen im iPTH-Abfall feststellen und geht davon aus, dass der Schnelltest eine unzureichende Resektion des hyperplastischen EK-Gewebes bei renalem HPT nicht erkennen bzw. aufzeigen kann (46).

Bei Chou et al. fiel im Mittel das iPTH nach 10 Minuten um 75,1 % ± 6,2 % ab, bei insgesamt 24 total parathyreoidektomierten Patienten. Es ergaben sich 2 falsch-negativ Abfälle bei einer Erfolgsrate von 91,6 % und einem positiven

Vorhersagewert von 100 %. Als Erfolgskriterium favorisierten sie einen iPTH-Abfall von mehr als 60 % nach 10 Minuten. (18).

Nimmt man die Grenze „60 %“, so zeigten sich bei uns 6 falsch-positive Fälle, bei 2 richtig-negativen Ergebnissen. Es gab jedoch kein falsch-negatives Ergebnis, sodass sich eine Treffsicherheit von 95,16 % errechnete, bei einer Sensitivität von 100 % und lediglich einer Spezifität von 25%.

Weber et al. operierte 95 Patienten und beobachtete diese im Mittel 18 Monate nach. In diesem Patientengut wurden 21 % (n 20) der Patienten vor Operation und 12 % (n 11) nach Operation nierentransplantiert. 91 Patienten (96 %) zeigten postoperativ normale Kalzium- und Parathormonwerte. 97 % der Patienten mit einem intraoperativen Parathormonabfall von mehr als 90 % hatten postoperativ ein normwertiges Parathormon (p 0,0237). Sie gehen davon aus, dass ein iPTH-Abfall von mehr als 90 % mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Erfolg der Operation vorhersagt (99).

### **7.2.3 Schlussfolgerung**

Es konnte gezeigt werden, dass sich weder der prozentuelle Abfall noch der Absolutwert des iPTH-Schnelltest bei den Normocalzämischen versus Kranken signifikant unterschied. Auch zeigten sich 6 falsch-positive Ergebnisse.

Somit können wir nicht bestätigen, dass ein 60 % Abfall des iPTH eine komplette Entfernung des hyperaktiven Nebenschilddrüsengewebes belegen bzw. potenzielle numerische EK - Varianten anzeigt.

Weiterhin ist für den Erfolg einer Nebenschilddrüsenoperation die langjährige Erfahrung des Operateurs entscheidend.

## 8 Zusammenfassung

In der chirurgischen Abteilung des Krankenhaus Martha Maria in München wurden vom 15. Februar 2000 bis zum 02. September 2002 insgesamt 507 Patienten (329 am pHPT, 179 am sHPT) an einem Hyperparathyreoidismus im Ersteingriff operiert (Rezividoperationen wurden dabei nicht berücksichtigt!). Diese Langzeitstudie sollte die Wertigkeit des iPTH-Schnelltests und die „50 / 60 % - Regel“ in der Chirurgie des Hyperparathyreoidismus überprüfen. Nach Aktenauswertung und Kontaktaufnahme konnten insgesamt 372 Patienten in die Auswertung mit eingeschlossen werden, wobei davon 248 Patienten an einem primären HPT und 124 Patienten an einem renalen HPT litten.

Bei der Bewertung der postoperativen Normokalzämie des pHPT im Mittel nach 2,1 Jahren, zeigte sich eine Erfolgsrate von 95,1 %, bei einer Persistenzen von 3,6 % und Rezidivrate von 1,2 %. Bei der Betrachtung jedoch sowohl des Kalziums als auch des Parathormons kristallisiert sich eine Gruppe heraus, die wir weder den Gesunden noch den eindeutig Kranken zuordnen wollten. Die postoperativ normokalzämischen hyperparathyreoten Patienten, mit einer Häufigkeit von 5,0 % (Gruppe 3).

Intraoperativ fiel im Mittel bei dieser Gruppe das Parathormon um 82,74 % ab auf einen Endwert von 96,74 pg/ml.

Wir konnten zeigen, dass sich die eindeutig Kranken von den Gesunden sowohl im prozentuellen Abfall ( $p$  0,003) als auch im Absolutwert ( $p$  0,009) signifikant unterschieden.

Bezüglich des postoperativen normokalzämischen HPTs´ konnte gezeigt werden, dass diese Gruppe sich signifikant von den Gesunden im Absolutwert ( $p$  0,01) und von den Kranken im prozentuellen Abfall ( $p$  0,043) unterschied.

Beim renalen HPT hatten wir eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 1,81 Jahren. Dabei waren 93,6 % postoperativ normokalzämisch und 1,6 % persistent. Es zeigte sich eine Rezidivrate von 4,8 %.

Im Mittel fiel intraoperativ das Parathormon um 88,54 % ab auf einen Endwert von 131,27 pg/ml. Vergleicht man die postoperativ normokalzämischen Patienten mit den Kranken, so zeigt sich weder im Endwert ( $p$  0,339) noch im prozentuellen Abfall ( $p$  0,729) ein signifikanter Unterschied.

Wir kamen zu dem Schluss, dass der iPTH-Schnelltest für die Chirurgie des pHPT ein probates Mittel darstellt intraoperativ dem Operateur in seiner Entscheidung zu helfen, weiter nach EK-Gewebe zu suchen oder es dabei belassen zu können.

Wir gehen davon aus, dass es nicht ausreicht, wie bisher, sich nur den prozentuellen Parathormonabfall anzusehen, sondern es auch notwendig ist den Absolutwert, auf welchen Wert das Parathormon intraoperativ abfällt, im Auge zu behalten. Unsere Empfehlung dabei ist, dass das iPTH mindestens auf einen Endwert von 60 pg/ml (Norm 12-72) abfallen sollte, ist diese Bedingung nicht gegeben, so muss der prozentuelle Abfall mindestens über 60 % sein, damit die Operation mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 94,67 % als erfolgreich abgeschlossen werden kann.

Für die Operation des renalen Hyperparathyreoidismus konnten wir zeigen, dass der iPTH-Abfall keinen Hinweis auf den postoperativen Erfolg bringt.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Pschyrembel: Hyperparathyreoidismus.
2. Akerström, G.; Bergström, R. und Grimelius, L. (1986): Relation between changes in clinical and histopathological features of primary hyperparathyroidism, *World J Surg* 10, Seite 696-702.
3. Bergenfelz, A. und Ahren, B. (1997): Intraoperative secretion of intact parathyroid hormone and amino-terminal parathyroid hormone fragments from normal parathyroid glands associated with solitary parathyroid adenom, *World J Surg* 21, Seite 30.
4. Bergenfelz, A.; Isaksson, A. und Alrén, B. (1994): Intraoperative monitoring of intact PTH during surgery for primary hyperparathyroidism, *Langenbecks Arch Surg* 379, Seite 50.
5. Bergenfelz, A.; Isaksson, A.; Lindblom, P.; Wester Dahl, J. und Tibblin, S. (1998): Measurement of parathyroid hormone in patients with primary hyperparathyroidism undergoing first and reoperative surgery, *Br J Surg* 85, Seite 1129.
6. Bergenfelz, A.; Lindblom, P.; Tibblin, S. und Wester Dahl, J. (2002): Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial, *Ann Surg* 236 [5], Seite 543-51.
7. Bergenfelz, A. und Rothmund, M. (2000): Operative Therapie beim primären Hyperparathyreoidismus, Siewert, J. R.; Harder, F. und Rothmund, M., *Praxis der Viszeralchirurgie - Endokrine Chirurgie*, Rothmund, M., Springer Berlin Heidelberg New York.
8. Bergenfelz, A.; Valdemarsson, S. und Ahren, B. (1994): Functional recovery of the parathyroid glands after surgery for primary hyperparathyroidism, *Surgery* 116, Seite 827.
9. Bergenfelz, A.; Valdemarsson, S. und Tibblin, S. (1996): Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: Evidence of detrimental effects of severe parathyroid disease, *Surgery* 119 [6], Seite 624-33.
10. Biermann, Firma (2000): IMMULITE Bedienungshandbuch.
11. Brommage, R. und DeLuca, H. F. (1985): Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is the physiologically active metabolite of vitamin D<sub>3</sub>, *Endocr Rev* 6 [4], Seite 491-511.

12. Brown, E. und Chen, C. (1989): Kalzium, magnesium and the control of PTH secretion, *Bone Miner* 5, Seite 249.
13. Canalis, E. (1983): The hormonal and local regulation of bone formation, *Endocr Rev* 4 [1], Seite 62-77.
14. Carneiro, D. M. und Irvin III, G. L. (2000): Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration, *Surgery* 128, Seite 925-9.
15. Carter, A. B. und Howanitz, P. J. (2003): Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature, *Arch Pathol Lab Med* 127 [11], Seite 1424-42.
16. Chigot, J. P.; Menegaux, F. und Achrafi, H. (1995): Should primary hyperparathyroidism be treated surgically in elderly patients older than 75 years?, *Surgery* 117 [4], Seite 397-401.
17. Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für (1999): Leitlinien zur Therapie des Hyperparathyreoidismus, *Mitteilungen der Dt. Ges. f. Chirurgie* 28 [4].
18. Chou, F. F.; Lee, C. H.; Chen, C.; Hsu, K. T. und Sheen-Chen, S. M. (2002): Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism, *arch surg* 137, Seite 341-4.
19. Chul, K. H.; Cheigh, J.; David, D.; Stubenbord, W.; Sullivan, J.; Rubin, A. und Stenzel, K. (1994): Long term results of subtotal parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease, *Am Surg* 60, Seite 641.
20. Clerici, T.; Brandle, M.; Lange, J.; Doherty, G. M. und Gauger, P. G. (2004): Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the prediction of multiglandular parathyroid disease, *World J Surg* 28 [2], Seite 187-92.
21. Davies, C.; Demeure, M. J.; John, A. St. und Edis, A. J. (1990): Study of Intact (1-84) Parathormon Secretion in Patients Undergoing Parathyroidectomie, *World J Surg* 14, Seite 355-360.
22. Dietel, M. (1991): Normale und pathologische Anatomie der Nebenschilddrüsen, 2. Auflage, Rothmund, M., Hyperparathyreoidismus, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
23. Dörner, K. (1998): *Klinische Chemie und Hämatologie*, ENKE, Stuttgart.
24. Dotzenrath, C.; Cupisti, K.; Goretzki, E.; Mondry, A.; Vossough, A.; Grabensee, B. und Roher, H. D. (2003): Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients, *Langenbecks Arch Surg* 387 [9-10], Seite 348-54.

25. Fritsch, A. und Kühnel, W. (2001): Taschenatlas der Anatomie - 2 Innere Organe, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
26. Fritsch, A.; Roka, R. und Niederle, B. (1982): Operatives Vorgehen beim primären Hyperparathyreoidismus, 1. Auflage, Fritsch, A. und Geyer, G., Hyperparathyreoidismus Diagnostik und Therapie der Nebenschilddrüsenüberfunktion, Urban & Schwarzenberg, Wien, München, Baltimore.
27. Funke, M.; Kim, M.; Haase, Ch.; Bartsch, D. K. und Rothmund, M. (1997): Ergebnisse eines standardisierten Therapiekonzepts beim primären Hyperparathyreoidismus, Dtsch Med Wochenschr 122, Seite 1475.
28. Garner, S. C. und Leight, G. S. (1999): Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism, Surgery 126 [6], Seite 1132-8.
29. Glendenning, P.; Gutteridge, D. H.; Retallack, R. W.; Stuckey, B. G.; Kermode, D. G. und Kent, G. N. (1998): High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria, Aust. NZ. J. Med. 28, Seite 173-8.
30. Gorden, L.; Snyder III, W. H.; Wians, F.; Nwariaku, F. und Kim, L. T. (1999): The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: An evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria, Surgery 126 [6], Seite 1030-35.
31. Greten, H. (2000): Innere Medizin, 10. Auflage, Thieme.
32. Grimelius, L.; Aklerström, G.; Bondeson, L.; Juhlin, C.; Johansson, H.; Ljunghall, S. und Rastad, J. (1991): The Role of the Pathologist in Diagnosis and Surgical Decision Making in Hyperparathyroidism, World J Surg 15, Seite 698-705.
33. Grimelius, L.; Akerström, G.; H., Johansson und S., Ljunghall (1986): The role of pathology in diagnosis and surgical decision marking 18, Rothmund, M. und A., Wells Jr. S., Parathyroid surgery in Progress in surgery, Karger S., Basel.
34. Hasse, C.; Sitter, H.; Brune, M.; Wollenteit, I.; Nies, C. und Rothmund, M. (2002): Quality of life and patient satisfaction after reoperation for primary hyperparathyroidism: analysis of long-term results, World J Surg 26 [8], Seite 1029-36.
35. Heath, H.; Hodgson, S. und Kennedy, M. A. (1980): Primary hyperparathyroidism: Incidence, morbidity and potential economic impact in a community, N. Engl. J. Med. 302, Seite 189.

36. Hellman, P.; Öhrvall, U.; Rudberg, C.; Bjerneroth, G.; Juhlin, C.; Grimelius, L.; Ridefelt, P.; Ackerström, G. und Rastad, J. (1993): Incidence, structure and funktion of enlarged parathyroid glands discovered accidentally during thyroid surgery, *Surgery* 113, Seite 655-61.
37. Herold, G. (1996): Primärer Hyperparathyreoidismus, Herold, G., *Innere Medizin*.
38. Hibi, Y.; Tominaga, Y.; Sato, T.; Katayama, A. und Habu, T. (2002): Reoperation for Renal Hyperparathyroidism, *World J Surg* 26 [10], Seite 1301-1307.
39. Hollik, M. F.; Krane, S. M. und Potts, J. T. (1995): Funktionsstörungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels, 13. Auflage, Schmailzl, K. J. G. und McGraw-Hill, *Harrisons Innere Medizin*, Blackwell Wissenschaft.
40. Howanitz, J. H. und Howanitz, P. J. (1991): Calcium Metabolism, Howanitz, J. H. und Howanitz, P. J., *Laboratory Medicine, Test Selection and Interpretation*, Churchill Livingstone Inc.
41. Irvin III, G. L.; Carneiro, D. M. und Solorzano, C. C. (2004): Progress in the Operative Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism Over 34 Years, *Annals of Surgery* 239 [5], Seite 704-711.
42. Irvin III, G. L.; Solorzano, C. C. und Carneiro, D. M. (2004): Quick Intraoperative Parathyroid Hormone Assay: Surgical Adjunct to Allow Limited Parathyroidectomy, Improve Success Rate, and Predict Outcome, *World J Surg* 28 [12], Seite 1287-1292.
43. Irvine, G. L. und Deriso, G. T. (1994): A New Practical Intraoperative Parathyroid Hormone Assay, *Am J Surg* 168, Seite 466-468.
44. Järhult, J.; Nordenström, J. und Perbeck, L. (1993): Reoperation for suspected primary hyperparathyroidism, *Br J Surg* 80 [4], Seite 453-6.
45. Jüppner, H. und Krohn, H. P. (1997): Nebenschilddrüsen und Vitamin-D-Stoffwechsel, 3. Auflage, Stolecke, H., *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*, Springer Verlag.
46. Kaczirek, K.; Riss, P.; Wunderer, G. P.; Asari, R.; Scheuba, C.; Bieglmayer, C. und Niederle, B. (2005): Quick PTH assay cannot predict incomplete parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism, *Surgery* 137 [4], Seite 431-435.
47. Kaplan, E. L.; Yashiro, T. und Salti, G. (1992): Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease, *Ann Surg* 215 [4], Seite 300-17.

48. Karakas, E. (2007): Hyperparathyreoidismus, Allgemeine und Viszeralchirurgie 10, Seite 141 - 156.
49. Klempa, I. (1999): Therapie des sekundären und tertiären Hyperparathyreoidismus - chirurgische Standpunkte, Chirurg 70, Seite 1089-1101.
50. Krieger, D. T.; Brownstein, M. J. und Martin, J. B. (1983): Brain peptides, Wiley, New York.
51. Kruse, H. P. und Kuhlencordt, F. (1993): Erkrankungen der Nebenschilddrüse und Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, 8. Auflage, Gross; Schölmerich und Gerok, Die Innerer Medizin, Schattauer.
52. Linos, D. L.; van Heerden, J. A.; Abboud, C. F. und Edis, A. J. (1978): Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease, Arch. Surg. 113, Seite 384.
53. Lippert, H. (1996): Lehrbuch Anatomie, 4. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore.
54. Löffler, G. (1988): Hormone des Calcium- und Phosphatstoffwechsels, 4. Auflage, Löffler und Petrides, Physiologische Chemie, Springer-Verlag.
55. Miedlich, S.; Koch, C. A. und Paschke, R. (2002): Primärer Hyperparathyreoidismus: Heute ein meist asymptomatisches Krankheitsbild, Deutsches Ärzteblatt 99 [49], Seite A 3340-3346.
56. Miller, D. L. (1991): Pre-operative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: When and how?, World J Surg 15, Seite 706-15.
57. Miura, D.; Wada, N.; Arici, C.; Morita, E.; Duh, Q. Y. und Clark, O. H. (2002): Does intraoperative quick parathyroid hormone Assay improve the results of parathyroidectomy?, World J Surg 26, Seite 926-930.
58. Müller, M. (2003): Chirurgie, für Studium und Praxis, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach.
59. Müller-Leisse, C. und Günther, R. (2000): Lokalisationsdiagnostik beim Hyperparathyreoidismus, Siewert, J. R.; Harder, F. und Rothmund, M., Praxis der Viszeralchirurgie - Endokrine Chirurgie, Rothmund, M., Springer Berlin Heidelberg New York.
60. Nordenstrom, E.; Westerdahl, J. und Bergenfelz, A. (2004): Long-term Follow-up of Patients with Elevated PTH Levels following Successful Exploration for Primary Hyperparathyroidism, World J Surg 28, Seite 570-5.

61. Nussbaum, S. R. und Potts, J. T. (1994): Advances in Immunoassays for Parathormone, Clinical Applications to Skeletal Disorders of Bone and Minerale Metabolism, Bilezikian, J. P.; Marcus, R. und Levin, M. A., The Parathyroids, Basics and Clinical Concepts, Raven Press, New York.
62. Nussbaum, S. R.; Thompson, A. R.; Hutcheson, K. A.; Gaz, R. D. und Wang, C. A. (1988): Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism, *Surgery* 104, Seite 1121.
63. Nussbaum, S. R.; Zahradnik, R. J.; Lavigne, J. R.; Brennan, G. L.; Nozawa-Ung, K.; Kim, L. Y.; Keutmann, H. T.; Wang, C. A.; Potts, J. T. und Segre, G. V. (1987): Highly Sensitive Two-Site Immunoradiometric Assay of Parathyrin, and Its Clinical Utility in Evaluating Patients with Hypercalcemia, *Clin Chem* 33, Seite 1364-1567.
64. Oertli, d. (2007): Indikationen zur Parathyreoidektomie, *Praxis* 96, Seite 981-988.
65. Palmer, M.; Adami, H. O.; Krusemo, U. B. und Ljunghall, S. (1988): Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism. A nationwide cohort study, *Am J Epidemiol* 127 [5], Seite 1031-40.
66. Pasieka, J. L. und Parsons, L. L. (1998): Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism, *World J Surg* 22 [6], Seite 513-8; discussion 518-9.
67. Raue, F. und Ziegler, R. (1986): Pathophysiologie der Nebenschilddrüse und der Kalziumhomöostase, *Endokrinologie der Kindheit und Adoleszenz*, Thieme, Stuttgart.
68. Reichel, H.; Deibert, B.; Schmidt-Gayk, H. und Ritz, E. (1991): Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism, *Nephrol. Dial. Transplant.* 6, Seite 162.
69. Reichel, H.; Koeffler, H. P. und Norman, A. W. (1989): The role of the Vitamin D endocrine system in health and disease, *N. Engl. J. Med.* 320, Seite 980.
70. Reichel, H. und Ritz, E. (1991): Klinik und Diagnostik des sekundären Hyperparathyreoidismus, 2. Auflage, Rothmund, M., *Hyperparathyreoidismus*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
71. Reiss, E. und Canterbury, J. M. (1974): Spectrum of hyperparathyroidism. Third F.R. Keating Memorial Symposium, *Am. J. Med.* 56, Seite 794-9.
72. Rieder, U. N. und Klöppel, G. (1995): Nebenschilddrüse, 4. Auflage, Rieder, U. N. und Schäfer, H. E., *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

73. Riss, P.; Kaczirek, K.; Heinz, G.; Bieglmayer, C. und Niederle, B. (2007): A "defined baseline" in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease, *Surgery* 142 [3], Seite 398-404.
74. Rothmund, M. (1980): *Hyperparathyreoidismus*, Thieme Verlag.
75. Rothmund, M. (1991): Chirurgische Therapie des primären Hyperparathyreoidismus, Rothmund, M., *Hyperparathyreoidismus*, 2. Auflage, Seite 101, Thieme, Stuttgart, New York.
76. Rothmund, M. (1991): Operative Therapie bei rezidivierendem und persistierendem primärem Hyperparathyreoidismus, Rothmund, M., *Hyperparathyreoidismus*, 2. Auflage, Seite 145, Thieme, Stuttgart, New York.
77. Rothmund, M. (1991): Pathologie des Hyperparathyreoidismus, Rothmund, M., *Hyperparathyreoidismus*, 2. Auflage, Seite 10-28, Thieme, Stuttgart, New York.
78. Rothmund, M. (1991): Pathophysiologie des sekundären Hyperparathyreoidismus, Rothmund, M., *Hyperparathyreoidismus*, 2. Auflage, Seite 156-167, Thieme, Stuttgart, New York.
79. Rothmund, M. (1999): Surgical treatment of hyperparathyroidism, *Chirurg* 70 [10], Seite 1075-6.
80. Rothmund, M.; Wagner, M. und Pluntke, K. (1999): Reoperation bei persistierendem oder rezidivierendem Hyperparathyreoidismus, *Chirurg* 70 [10], Seite 1113-22.
81. Rudolf, J. (1994): Zum Krankheitsbild des primären Hyperparathyreoidismus - Ein Erfahrungsbericht an 59 operierten Patienten, Dissertation, Berlin.
82. Schmidt, K. W. und Böckner, W. (1997): *Nebenschilddrüsen*, 2. Auflage, Remmele, W., Pathologie, Springer Verlag.
83. Schmidt, R. F.; Thews, G. und Lang, F. (2000): *Physiologie des Menschen*, 26. Auflage, Springer Verlag.
84. Sebag, F.; Shen, W.; Brunaud, L.; Kebebew, E.; Duh, Q. Y. und Clark, O. H. (2003): Intraoperative parathyroid hormone assay and parathyroid reoperations, *Surgery* 134 [6], Seite 1049-55.
85. Siperstein, A. E.; Shen, W.; Chan, A. K.; Duh, Q. Y. und Clark, O. H. (1992): Normocalcemic Hyperparathyroidism, biochemical and symptom profiles before and after Surgery, *Arch. Surg.* 127, Seite 1157-63.

86. Sivula, A. und Ronni-Sivula, H. (1985): Observations on 334 patients operated on for primary hyperparathyroidism, *Ann. Chir. Gyn.* 74, Seite 66.
87. Spelsberg, F. und Peller-Sautter, R. H. (1999): Operative Technik beim primären Hyperparathyreoidismus, *Chirurg* 70 [10], Seite 1102-12.
88. Thiele, J.; Ringe, B.; Jonas, M. und Hesch, R. D. (1986): Hyperparathyroidism - a comparison of morphologic findings in the parathyroid with clinical data on 195 patients, *Pathologe* 7 [1], Seite 36-49.
89. Tibblin, S.; Bondesson, A. G. und Uden, P. (1991): Current trends in the surgical treatment of solitary parathyroid adenoma. A questionnaire study from 53 surgical departments in 14 countries, *Eur J Surg* 157 [2], Seite 103-7.
90. Trupka, A.; Hallfeldt, K.; Horn, K.; Gärtner, R. und Landgraf, R. (2001): Intraoperatives Monitoring des intakten Parathormons (iPTH) in der Chirurgie des primären Hyperparathyreoidismus mit einem neuen Schnelltest, *Der Chirurg* [72], Seite 578-583.
91. Uden, P.; Chan, A. K.; Duh, Q. Y.; Siperstein, A. E. und Clark, O. H. (1992): Primary hyperparathyroidism in younger and older patients: symptoms and outcome of surgery, *World J Surg* 16, Seite 791.
92. Vestergaard, H. und Ostergaard Kristensen, L. (2002): Normocalcemia and persistent elevated serum concentrations of 1-84 parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenom: evidence of increased morbidity from cardiovascular disease, *World J Surg* 26, Seite 657-660.
93. Wagner, P. K. (1991): Konservierung und Transplantation der Nebenschilddrüsen, Rothmund, M., *Hyperparathyreoidismus*, 2. Auflage, Seite 216, Thieme, Stuttgart, New York.
94. Wahl, R. A. und Röher, H. D. (1987): Primärer Hyperparathyreoidismus, 1. Auflage, Röher, H. D., *Endokrine Chirurgie*, Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
95. Walgenbach, S. und Junginger, T. (1999): Frühdiagnostik und frühzeitige Reoperation des persistierenden primären Hyperparathyreoidismus, *Chirurg* 70, Seite 1126-30.
96. Walgenbach, S. und Junginger, T. (2002): Intraoperatives Parathormonmonitoring bei der Halsexploration wegen renalem Hyperparathyreoidismus, *Chirurg* 73 [3], Seite 211-6.
97. Wang, C. A. (1976): The anatomic basis of parathyroid surgery, *Ann Surg* 183, Seite 271.

98. Weber, C. J. und Ritchie, J. C. (1999): Retrospective analysis of sequential changes in serum intact parathyroid hormone levels during conventional parathyroid exploration, *Surgery* 126 [6], Seite 1139-44.
99. Weber, T.; Zeier, M.; Hinz, U.; Schilling, T. und Büchler, M. W. (2005): Impact of Intraoperative Parathyroid Hormone Levels on Surgical Results in Patients with Renal Hyperparathyroidism, *World J Surg* 29, Seite 1176-1179.
100. Westerdahl, J.; Lindblom, P. und Bergenfelz, A. (2002): Measurement of intraoperative Parathyroid hormone predicts long-term operative success, *arch surg* 137, Seite 186-190.
101. Westerdahl, J.; Valdemarsson, S.; Lindblom, P. und Bergenfelz, A. (2000): Postoperative Elevated Serum Levels of Intact Parathyroid Hormone after Surgery for Parathyroid Adenoma: Sign of Bone Remineralization and Decreased Calcium Absorption, *World J Surg* 24 [11], Seite 1323-1329.
102. Ziegler, R. (1991): Diagnostik und Differenzialdiagnostik des primären Hyperparathyreoidismus, 2. Auflage, Rothmund, M., *Hyperparathyreoidismus*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
103. Ziegler, R. (1999): Definition des Hyperparathyreoidismus und Indikation zur chirurgischen Therapie, *Chirurg* 70, Seite 1077-81.

## 10 Abkürzungen

A. / Aa.	Artheria / Artheriae
AP	alkalische Serumphosphatase
AS	Aminosäuren
AT	Autotransplantation
CT	Computertomographie
EK	Epithelkörperchen
et al.	et alii
FN	falsch Negative
FP	falsch Positive
iPTH	intaktes Parathormon
Lig.	Ligamentum
Lnn.	Lymphonodi
M.	Muskulus
Max	Maximum
MEN I/II	Multiple Endokrine Neoplasie I/II
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
OP	Operation
pHPT	Primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon
R.	Ramus
RN	richtig Negative
RP	richtig Positive
S.	Standartabweichung
sHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
SPX	subtotale Parathyreoidektomie
tHPT	Tertiäre Hyperparathyreoidismus
TPX	totale Parathyreoidektomie
V. / Vv.	Vena / Venae

## 11 Verzeichnis Abbildungen

Abbildung 1: Lage der Nebenschilddrüse (53) .....	7
Abbildung 2: Regulation der Kalzium- und Phosphathomöostase (83) .....	8
Abbildung 3: Vergleich Alter Frauen : Männer .....	40
Abbildung 4: Mittelwerte Kreatinin präoperativ .....	52
Abbildung 5: Punktdiagramm präoperativ Parathormon .....	54
Abbildung 6: OP-Gruppen Balkendiagramm .....	55
Abbildung 7: iPTH-Abfall absolut / prozentual .....	58
Abbildung 8: Histologieverteilung bei pHPT .....	61
Abbildung 9: präoperatives Parathormon .....	64
Abbildung 10: Operation.....	68

## 12 Verzeichnis Tabellen

Tabelle 1: Charakteristika der unterschiedlichen PTH-Fragmente (40).....	11
Tabelle 2: Referenzwerte (10).....	14
Tabelle 3: Laborparameter .....	27
Tabelle 4: präoperative Laborwerte mit Normbereich.....	34
Tabelle 5: Übersicht Patienten mit pHPT .....	39
Tabelle 6: Bewertung der Nachkontrolle nach Kalzium .....	41
Tabelle 7: Bewertung der Nachkontrolle nach Kalzium und Parathormon .....	42
Tabelle 8: Statistik präoperativer Laborparameter.....	51
Tabelle 9: präoperatives Kreatinin.....	52
Tabelle 10: Man-Whitney-Test Kreatinin .....	52
Tabelle 11: präoperatives Parathormon .....	53
Tabelle 12: Man-Whitney-Test Parathormon.....	53
Tabelle 13: iPTH.....	56
Tabelle 14: iPTH Endwert .....	57
Tabelle 15: iPTH %-Abfall .....	57
Tabelle 16: Man-Whitney-Test iPTH Endwert .....	57
Tabelle 17: Man-Whitney-Test iPTH %-Abfall .....	57
Tabelle 18: 4-Felder-Tafel: Abfall über 60 %, Bewertung nur nach Kalzium .....	58
Tabelle 19: 4-Felder-Tafel: Abfall über 60%, Bewertung nach Kalzium und Parathormon .....	59
Tabelle 20: 4-Felder-Tafel: Endwert kleiner 60 pg/ml und oder Abfall über 60%, Bewertung nach Kalzium .....	59
Tabelle 21: 4-Felder-Tafel: Endwert kleiner 60 pg/ml und oder Abfall über 60%, Bewertung nach Kalzium und Parathormon.....	60

Tabelle 22: Übersicht Patienten mit sHPT.....	62
Tabelle 23: Statistik präoperativer Laborparameter.....	63
Tabelle 24: Bewertung der Nachkontrolle .....	65
Tabelle 25: Kalzium Nachkontrollen (Norm -2,6 mmol/l) .....	66
Tabelle 26: Parathormon Nachkontrollen (xfache der Norm) .....	66
Tabelle 27: iPTH.....	69
Tabelle 28: iPTH Endwert .....	70
Tabelle 29: iPTH %-Abfall .....	70
Tabelle 30: Man-Whitney-Test iPTH Endwert / Abfall .....	70
Tabelle 31: 4-Felder-Tafel: Abfall über 60%.....	71
Tabelle 32: „Wien-“, „Miami-“, und „Halle-Kriterien“ im Vergleich (73).....	80

## 13 Lebenslauf

Name: Hondele Franziska  
Geburtsdatum: 29. April 1977  
Geburtsort: München  
Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Franz Hondele, Dipl.-Kaufmann (UV), Dipl.-Ing. (FH)  
Hermi Hondele, Dipl.-Ing. Architektin; geb. Baller

### Schulbesuche:

1983 - 1988 Volksschule Starnberg  
1988 - 1997 Gymnasium Landschulheim Kempfenhausen

### Berufsausbildung:

Sept. 1997 - Jan. 1999 „Ausbildung zur Bürokauffrau“  
bei ISL GmbH, Unternehmensberatung; Starnberg

### Hochschulausbildung:

ab Nov. 1999 „Studentin der Humanmedizin“, an der LMU München  
Apr. 2002 Physikum  
Aug. 2003 1. Staatsexamen  
März 2005 2. Staatsexamen  
19.04.2006 3. Staatsexamen

### Assistenzarztstellen:

Mai - Sept. 2006 Assistenzärztin, Klinikum München Pasing  
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

seit Okt. 2006 Assistenzärztin, Krankenhaus Martha Maria,  
München, Chirurgie

## **14 Danksagung**

Die vorliegende Arbeit entstand an der Abteilung für Chirurgie im Krankenhaus Martha-Maria in München unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Fürst.

Nach Fertigstellung der Dissertationsschrift möchte ich denjenigen danken, die das Zustandekommen ermöglichten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Fürst für die freundliche Aufnahme in seiner Abteilung, die interessante Themenstellung und die stets wohlwollende Unterstützung meiner Arbeit.

Für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, hervorragende und fachkundige Betreuung bin ich Herrn Dr. med. H. - P. Mühlig zu tiefstem Dank verpflichtet.