

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W. T. Knoefel

## Chirurgische Therapie des primären Hyperparathyreoidismus

1986-2008

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Cathrin Kleinschmidt

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Kenko Cupisti

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Holger Sven Willenberg

## Inhaltsverzeichnis

### 1. Einleitung

1.1	Geschichte des primären Hyperparathyreoidismus	4
1.2	Anatomie	6
1.3	Physiologie	6
1.4	Pathophysiologie	8
1.5	Ätiologie	9
1.6	Fragestellung	10

### 2. Patienten und Methoden 12

### 3. Ergebnisse

3.1	Epidemiologie	16
3.2	Symptomatik	18
3.3	Begleiterkrankungen	19
3.4	Präoperative Laborwerte	20
3.5	Lokalisationsdiagnostik	21
3.6	Operation	21
3.7	Postoperativer Verlauf	24

### 4. Diskussion 26

4.1	Inzidenz, Geschlecht und Alter	27
4.2	Entitäten	27
4.3	Rezidive und Persistenzen	28
4.4	Symptomatik	29
4.4.1	Nierensteine	30
4.4.2	Knochenschmerzen	31

4.4.3	Pathologische Frakturen/ Knochendichteminderung	31
4.4.4	Neuropsychiatrische Symptome	31
4.4.5	Gastrointestinale Beschwerden	32
4.4.6	Hyperparathyreote Krise	32
4.4.7	Laborparameter	34
4.4.8	Lokalisationsdiagnostik	35
4.5	Operation	38
4.6	Auftreten im Zusammenhang mit Malignomen	41
5.	Zusammenfassung	43
6.	Literaturverzeichnis	44
7.	Lebenslauf	57
8.	Abstract	58

## 1.1. Einleitung

### Geschichte des primären Hyperparathyreoidismus

Richard Owen entdeckte 1862 die Nebenschilddrüse bei der Sektion eines indischen Nashorns und der Arzt Sandstrom beschrieb sie erstmals bei einem Menschen, ohne dass beide irgendwelche Kenntnisse über deren Funktion hatten [01]. Weitere Erkenntnisse kamen Ende des 19. Jahrhunderts von den Chirurgen Weiss und Wölfer, die Muskelkrämpfe bei schilddrüsenresezierten Patienten beschrieben [02]. Generali und Vasale stellten Anfang des 20. Jahrhunderts einen Zusammenhang zwischen Muskelkrämpfen und der Entfernung der Epithelkörperchen im Tierexperiment her [03]. Das Zusammenspiel zwischen den Epithelkörperchen und dem Kalziumstoffwechsel sowie Knochenabbau wurde um 1900 von McCallum und Vöglin analysiert: Bei einem Hund, dem sie operativ die Nebenschilddrüsen entfernt hatten, beobachteten sie Tetanie und maßen einen erniedrigten Kalziumspiegel [04]. Askanazy [05] dokumentierte 1903 Knochenveränderungen bei der Leichenöffnung eines Epithelkörperchen Adenompatienten, dieses Phänomen wurde ebenfalls schon 1891 von Recklinghausen [06] beschrieben. Es wurden zwar Thesen über eine Verbindung des Adenoms mit den Skelettveränderungen aufgestellt, doch blieben diese Überlegungen ohne Konsequenzen. Erst der Pathologe Erdheim untersuchte die Zusammenhänge zwischen Knochenstoffwechsel und Nebenschilddrüsenfunktion detailliert [07]. Die erste gezielte Operation eines primären Hyperparathyreoidismus führte der Wiener Chirurg Felix Mandl 1925 bei einem Patienten mit Nebenschilddrüsenadenom durch, der durch die Entfernung des erkrankten Epithelkörperchen geheilt wurde. Trotz dieses Erfolges wurde der Therapieerfolg in den folgenden Jahren zunächst kontrovers diskutiert. Ein weiterer berühmter Patient in der Geschichte des primären Hyperparathyreoidismus war in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts der amerikanische Kapitän Charles Martell [08]. Mit der routinemäßigen Bestimmung des Serumcalciums und der zuverlässigen Messbarkeit des intakten Parathormons hat die Nebenschilddrüsendiagnostik und - Chirurgie dann ihren Durchbruch erlebt und steht heute an sich nicht mehr in Frage. Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Diskurses steht heute die Fragestellung nach der Indikation beim sogenannten milden oder asymptomatischen pHPT, die von Chirurgen und Endokrinologen traditionell etwas unterschiedlich beantwortet wird. Ferner ist die Frage nach dem Zugangsweg und dem notwendigen oder erwünschten technischen Aufwand einer

Nebenschilddrüsenoperation noch nicht einvernehmlich beantwortet. Gerade heute ist eine nie gekannte Vielzahl unterschiedlicher Zugangsverfahren im klinischen Gebrauch, die verwirrend erscheint. Sie reicht von der klassischen konventionellen Vierdrüsenexploration über den fokussierten Zugang bis hin zu videoassistierten minimalinvasiven Verfahren, mit oder ohne Schaffung eines CO<sub>2</sub>-gefüllten Kompartimentes am Hals. Nur der Vollständigkeit halber soll hier erwähnt werden, dass es auch Methoden gibt, bei denen halsferne Inzisionen kombiniert mit langen flexiblen Instrumenten für eine gänzliche Narbenfreiheit am Hals sorgen sollen, zum Beispiel ABBA (ABBA = axillo-bilateral-breast-approach; [09]). Während es bis heute keine prophylaktische Maßnahme gegen die Entwicklung eines pHPT gibt, ist jedoch auch die medikamentöse Therapie fortgeschritten. Im Gegensatz zum praktisch wirkungslosen Verzicht auf Calciumhaltige Milchprodukte, ist die Therapie mit sogenannten Calcimimetika wie Cinacalcet® durchaus wirkungsvoll [10]. Eine echte Alternative zur Operation ist solch ein Medikament jedoch wohl aus vielfältigen Gründen heute nicht: es ist zu teuer und letztlich auch zu aufwändig und im Langzeitverlauf unklar; ausserdem kommt es in bis zu 30% der Behandlungsfälle zu Nebenwirkungen wie Übelkeit. Die Chirurgie der Nebenschilddrüse bildet zusammen mit der Chirurgie der Schilddrüse, der Nebennieren und des Endokrinen Pankreas die sogenannte Endokrine Chirurgie. Sie wird typischerweise von interessierten und spezialisierten Chirurgen durchgeführt, die in Deutschland der Fachrichtung Viszeralchirurgie zugeordnet werden. Im Ausland gibt es schon seit längerer Zeit spezialisierte Kopf-Halschirurgen, die sich ausschliesslich mit der Schilddrüse und Nebenschilddrüse befassen. Auch in Deutschland gibt es heute einige wenige Experten, die sich auf diese beiden Organe spezialisiert haben. Eine gewisse Sonderstellung nimmt die Hypophyse ein, die gedanklich zwar auch ein endokrines Organ ist, aufgrund ihrer Lage aber in das Gebiet der Neurochirurgie fällt.

## 1.2 Anatomie

Die hellbraunen Nebenschilddrüsen liegen auf der Rückseite der Schilddrüse, sind doppelt paarig angelegt, etwa linsengroß mit einem Durchmesser von 5 – 8 mm und einem Gewicht von etwa 20 bis 65 mg. Die oberen Epithelkörperchen entstehen in der 4./5. Embryonalwoche aus Aussprossungen der 4. Schlundtasche des primitiven Vordarmes und finden sich meistens kranial der Kreuzung des Nervus recurrens und der Arteria thyreoidea inferior. Die unteren Nebenschilddrüsen entwickeln sich aus Aussprossungen der 3. Schlundtasche und sind kaudal der Kreuzung von Arteria thyreoidea inferior und Nervus recurrens lokalisiert. Durch den Marginationsprozess während der Embryonalentwicklung sind die atypischen Lokalisationen von Nebenschilddrüsen und –gewebe erklärbar. Untere Nebenschilddrüsen tendieren zu einer ventrokaudalen Dystopie mit topographischem Bezug zum Thymus, obere Epithelkörperchen sind demgegenüber häufiger nach retrokaudal verlagert. Ein anatomisch oberes Epithelkörperchen kann dabei kaudal eines anatomisch unteren Epithelkörperchens liegen, was gelegentlich zu Missverständnissen zwischen Chirurgen und Lokalisationsdiagnostikern führt. Histologisch sind die Epithelkörperchen von einer zarten Bindegewebskapsel umgeben, von der feine Septen ausgehen. Die Epithelzellen sind strangartig angeordnet. Es finden sich helle Hauptzellen und dunklere oxyphile Zellen, deren Zahl mit steigendem Lebensalter zunimmt und deren Funktion noch nicht entschlüsselt ist, in den Nebenschilddrüsen.

## 1.3 Physiologie [11]

In den hellen Hauptzellen der Nebenschilddrüsen wird das Parathormon (PTH) gebildet. Die Nebenschilddrüsen werden als einziger Produktionsort des PTH angesehen. Die Sekretion von Parathormon wird durch den calciumsensitiven Rezeptor reguliert, welcher an der Oberfläche der Nebenschilddrüsen-Zellen exprimiert wird. Eine Zunahme der Konzentration an ionisiertem Calcium führt

über eine Aktivierung des calciumsensitiven Rezeptors zu einer Hemmung der Parathormonsekretion, ein Abfall des ionisierten Calciums führt zu einer gesteigerten Sekretion von Parathormon. Zu den Wirkungen dieses Hormons zählen die verstärkte Calciumresorption aus dem Knochen durch die Stimulation der Osteoklasten und damit ein verstärkter Knochenabbau sowie die verminderte Calciumexkretion in der Niere durch gesteigerte Reabsorption in den Nierentubuli. Parathormon begünstigt die Umsetzung von 25-Hydroxycholecalciferol zu Calcitriol in der Niere. Calcitriol, der aktive Metabolit des Vitamin D, reguliert die Calciumresorption durch Bildung eines  $\text{Ca}^{2+}$  bindenden Proteins in der Darmmukosa, und erhöht die Kalziummobilisation im Knochen. In synergistischer Weise bewirken Parathormon und Vitamin D eine Erhöhung des Serumcalciumspiegels. Sowohl Vitamin D als auch Calcium haben in Form einer negativen Rückkopplung eine hemmende Wirkung auf die Produktion und Freisetzung von Parathormon. Antagonist des Parathormons ist das Calcitonin. Im Zellkern der Hauptzellen findet die Transkription PTH- codierender Genabschnitte zur PTH spezifischen mRNA auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 statt. Zunächst wird das 115 Aminosäuren umfassende Prä-pro-Parathormon gebildet, welches dann im endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat prozessiert wird. In die Blutbahn sezerniert wird das sogenannte Intakte PTH, ein Polypeptid mit 84 Aminosäuren. PTH kann vor der Sekretion in einen N-terminalen(1-33) und einen C-terminalen (34-84) Anteil gespalten werden. Im Blut befinden sich neben intaktem Parathormon ebenso auch seine Vorstufen. Der obere Normwert des Parathormons ist in der Literatur nicht eindeutig definiert; der Wert 65pg/ml kann als durchschnittlicher oberer Grenzwert angenommen werden. Eine Erniedrigung des ionisierten Calciums induziert die PTH-Ausschüttung. PTH erhöht den Calciumspiegel im Blut und erniedrigt den Phosphatspiegel über die Wirkung an Niere, Skelettsystem und der gastrointestinalen Mukosa. Parathormon sorgt mit Calcitriol und Calcitonin für die Calcium-Homöostase des Körpers. Vom Gesamtcalcium befindet sich nur 1% extrazellulär. Der für diese Untersuchung festgelegte Normwert für den Calciumgehalt des Serums liegt bei 2,1-2,6 mmol/l. Eine Erhöhung über 2,6 mmol/l ist als Hypercalzämie definiert, eine Erniedrigung unter 2,1 mmol/l als Hypocalzämie. Circa 55% des Calciums liegen in der biologisch aktiven Form, dem ionisierten Calcium vor, etwa 40% sind an Proteine gebunden und 5% an organische Säuren. Calcium ist hauptsächlich als

Hydroxylapatit im Knochengewebe gespeichert. Eine Hypocalcämie kann durch eine Erniedrigung der Reizschwelle für Aktionspotentiale zu früheren Erregungen von Muskeln und Nerven und damit zu Muskelzittern und Parästhesien führen. Calcium ist außerdem ein wichtiger Komplementärfaktor in der Blutgerinnungskaskade [11].

#### 1.4 Pathophysiologie

Der primäre Hyperparathyroidismus (pHPT) ist gekennzeichnet durch eine erhöhte PTH-Sekretion ohne erkennbare physiologische Sekretionsstimulation. Ein Adenom ist die häufigste Ursache einer primären Überfunktion der Nebenschilddrüsen mit vermehrter Parathormonbildung. Ebenso können eine Hyperplasie oder ein Karzinom der Nebenschilddrüsen Ursache einer Parathormonüberproduktion sein. Ein pHPT wird diagnostiziert, indem die intakte Parathormonkonzentration des Blutes sowie das Serumcalcium gemessen werden; die Werte können durch Polyurie oder Polydipsie verfälscht sein. Daher sollten Gesamteiweiß und Albumin ebenso erfasst werden, um den Gesamtcalciumwert validieren zu können. Die einzige mögliche Differentialdiagnose bei Hypercalcämie und Hyperparathormonämie ist die familiäre hypocalciurische Hypercalcämie, eine extrem seltene Erkrankung, die durch Messung der Calciumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin ausgeschlossen werden kann [12]. Klinisch manifestiert sich der pHPT klassischerweise mit der aus der Hypercalcämie resultierenden Symptomtrias der „Stein-, Bein- und Magenpein“: Nierensteinen durch Ausfallen von Calcium im Urin; Knochenschmerzen durch die vermehrte Osteoklastenaktivität sowie multiple gastrointestinale Beschwerdebilder von Anorexie, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen bis hin zu Ulzerationen. Bei zunehmender Calciumroutinediagnostik stehen heutzutage wohl vermehrt Krankheitsbilder im Vordergrund, die klinisch milde bis hin zu asymptomatisch sind.

## 1.5 Ätiologie

Die Genese aller möglichen Ursachen des primären Hyperparathyreoidismus ist noch ungeklärt. Eine Stammzellmutation des Menin- Gens führt zum MEN-1-Syndrom, das in ca 90% mit einem HPT einhergeht. Nur in seltenen Fällen kann als Ursache des primären Hyperparathyreoidismus ionisierende Strahlung [13] gefunden werden, Strahlung ist jedoch eine gesicherte Ursache von Schilddrüsenkarzinomen. Eine erhöhte Inzidenz von primärem Hyperparathyreoidismus fand sich nach Bestrahlung der Halsregion [14], wobei das Risiko, einen primären Hyperparathyreoidismus zu entwickeln mit der Strahlendosis steigt [15]. Bei den Überlebenden des Atombombenabwurfs auf Hiroshima fand sich eine erhöhte Inzidenz an primärem Hyperparathyreoidismus [13]. Bei Patienten mit durch Strahlung ausgelöstem Hyperparathyreoidismus ist das Auftreten von Schilddrüsenmalignomen erhöht, ansonsten unterscheidet sich der Verlauf aber nicht von Patienten mit idiopathischem Hyperparathyreoidismus [16]. Die Daten zum Auftreten eines primären Hyperparathyreoidismus nach Radiojodtherapie sind widersprüchlich, eine Studie fand ein gehäuftes Auftreten [17] in einer weiteren Studie konnte ein Zusammenhang zwischen Radiojodtherapie und Hyperparathyreoidismus dagegen nicht bestätigt werden [18]. Heutzutage wird die Hypercalcämie durch Routinelaboruntersuchungen häufig vor dem Auftreten klinischer Manifestationen diagnostiziert und als Ursache von Hypercalcämien festgestellt, jedoch gilt die Rate an unentdeckten Erkrankungen nach wie vor als hoch. Die Inzidenz liegt bei 24 – 28 pro 100.000 Einwohner.

## 1.6 Fragestellung

Die Chirurgische Klinik des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf war und ist auch ein spezialisiertes Zentrum für Endokrine Chirurgie. Daher wurde in den letzten Jahren hier eine Vielzahl von Patienten mit pHPT operiert.

Im April 1986 wurde Professor Dr. med. Hans-Dietrich Röher zum Lehrstuhlinhaber für Chirurgie und Direktor der Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie berufen. Seit seiner Emeritierung im September 2003 leitet Professor Dr. med. Wolfram Trudo Knoefel als sein Nachfolger die heutige Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie [19].

In diesen Jahren hat sich die strategische Herangehensweise an den primären Hyperparathyreoidismus grundlegend gewandelt.

Zum Zeitpunkt der ersten Patientenerfassung 1986 galt die Regel, dass eine apparative präoperative Lokalisationsdiagnostik zumindest vor dem Primäreingriff aufgrund schlechter Ergebnisse nicht erforderlich und der erfahrene Chirurg selbst die beste Lokalisationsmethode sei. Dementsprechend erfolgten alle Eingriffe als routinemäßige Vierdrüsenexplorationen. Es gab keine Möglichkeit der intraoperativen Erfolgskontrolle und sogar postoperativ wurde häufig auf eine Bestimmung des Parathormons verzichtet. Es existierten verschiedene Methoden der Parathormonbestimmung (C-terminal, N-terminal, mittregional, etc.) und unterschiedliche Ansichten, welches Serumcalcium zu messen sei, das ionisierte Calcium oder das Gesamtcalcium. Durchgesetzt hat sich heute allgemein die Messung des Gesamtcalciums, da es weniger störanfällig ist und die Messung des intakten Parathormons entweder in pg/ml oder in pmol/l. Aber auch sonst haben sich durch Einführung und Verbesserung neuer Techniken viele Dinge geändert:

1. Die verbesserte präoperative Bildgebung mit Sonographie und MIBI-Szintigraphie hat eine relativ sichere präoperative Lokalisationsdiagnostik technisch möglich, logistisch machbar und auch bezahlbar gemacht.
2. Die Einführung des PTH-Schnellassays ermöglicht eine sofortige intraoperative Erfolgskontrolle, gleichsam einen „biochemischen Schnellschnitt“.
3. Die Etablierung neuer, teilweise kameragestützter minimalinvasiver

Techniken (MIVAT und andere), die aus anderen chirurgischen Gebieten (z.B. Gallenblase und Appendix) abgeleitet wurde, hat zu einer breiten Möglichkeit an Zugangswegen geführt.

Von den drei genannten Faktoren ist heute der Faktor der minimalinvasiven Technik wohl der am wenigsten bedeutsame in der Chirurgie des pHPT. Experten um Bergenfelz von der Konsensuskonferenz 2009 propagieren eher einen sogenannten „focussed approach“, d.h. einen isolierten Zugang zu der präoperativ lokalisierten Nebenschilddrüse, dann aber über einen kleinen konventionellen Zugang und mit intraoperativer PTH-Messung.

## 2. Patienten und Methoden

An der chirurgischen Klinik der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf wurde seit 1986 (mit dem Amtsantritt von Professor Röher) über 1400 Patienten mit pHPT operiert. Da die endokrine Chirurgie seit diesem Zeitpunkt auch Forschungsschwerpunkt der Klinik ist, wurden alle Patienten neben der auch sonst üblichen Aktendokumentation zusätzlich in einer Excel-Tabelle erfasst. Diese Excel-Tabelle wurde ursprünglich von Fr. Professor Dotzenrath begründet und seit ca. 1996 von Professor Cupisti fortgeführt. Über die Jahre ist es dabei zu vielfachen Erweiterungen und Umbauten an dieser Datei gekommen, ohne dass das Grundkonzept dabei geändert worden wäre. Erfasst wurde jeder Patient nur einmal, auch wenn er mehrfach wegen seines pHPT operiert werden musste, d.h. eine Persistenz oder ein Rezidiv vorlag. Dieses Konzept hat einen Nachteil, der nicht unerwähnt bleiben sollte: Die Beantwortung der Frage, wie viele pHPT-Operationen in einem bestimmten Zeitraum durchgeführt wurden, ist erschwert, da Patienten, die zum wiederholten Male operiert wurden, immer nur mit ihrem neuesten Aufenthalt aufgeführt wurden. Eine solche Fragestellung wäre vor allem aus strategisch-kaufmännischer Sicht interessant. Die Daten aus früheren Eingriffen wurden entsprechend unter der Rubrik „Voroperationen wegen pHPT“ erfasst. Der überragende Vorteil gewählten Erfassung liegt aber klar auf der Hand: Bei wissenschaftlichen Fragestellungen ist eher der Einzelpatient interessant, bzw. die Gesamtzahl der Patienten. Auch gelingt mit dieser Form der Dokumentation viel eher eine korrekte wissenschaftliche Einordnung einer Krankheitsentität: Ein Patient der zweimal jeweils zur Resektion eines Solitäradenoms in die Klinik kommt, hat eben nicht zweimal ein Solitäradenom sondern ein Doppeladenom, dass sich möglicherweise metachron manifestiert hat. Aus wissenschaftlicher Sicht ist das ein vollkommen anderer Sachverhalt.

Die Erfassung der Patienten erfolgte über weite Strecken in diesen Jahren entweder prospektiv oder mit sehr kurzer zeitlicher Latenz retrospektiv. Erst in den letzten 5 Jahren ist es aus klinik-organisatorischen Gründen zu einiger Verzögerung gekommen. Die Datenerfassung beruht auf einer sorgfältigen Analyse der Patientenakten- und Ambulanzkarten. In Einzelfällen und bei bestimmten Fragestellungen wurden auch Hausärzte oder sonstige weiterbehandelnde Ärzte oder auch Patienten selbst kontaktiert. In seltenen Fällen wurde Patienten auch

ambulant wieder einbestellt, dies jedoch niemals aus reinen Dokumentations- oder Wissenschaftsgründen, sondern stets bei klinischen Fragestellungen, die in ihrer Beantwortung dem Patienten selbst unmittelbar zugute kommen konnten, z.B. bei der Frage nach einer Persistenz der Erkrankung.

Erfasst wurde alle Patienten, die mit der Diagnose primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) an der Chirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Zeitraum 04/1986 bis 09/2008 operiert wurden.

Die Daten wurden in eine Excel- Datei (Microsoft Excel 2003/ SP3) eingegeben, die folgende Parameter erfasste:

Geschlecht

Alter

Präoperative Symptomatik

- Nierensteine
- Knochenschmerzen
- Myopathien
- Neurologisch/Psychiatrische Symptome
- Pathologische Frakturen
- Gastrointestinale Ulkuserkrankung
- Unspezifische gastrointestinale Symptome

Präoperativer 1,25 Dihydroxi-Vitamin D Spiegel

präoperative Therapie

Lokalisationsverfahren

- Sonographie
- CT
- MRT

– Mibi Szinti

Stationäre Aufenthaltsdauer

Operationsverfahren

Operationsexploration

Kryopräservierung

Gleichzeitige Schilddrüsenoperation

Operationsdauer

Operationsbesonderheiten

Lage der Nebenschilddrüse

Rezidivoperation

PTH-Werte (pg/ml)

Kalzium (mmol/l) prä-, postoperativ und bei Entlassung bestimmt

Ergebnisse der pathologischen Untersuchung

– Adenom

– Doppeladenom

– Hyperplasie

– Karzinom

Präparat

– Gewicht

– Größe

Postoperative Substitution mit Kalzium, AT10 Tropfen,

Rocaltrol

Persistenzen

Insgesamt wurden **1421** Patienten in die Datenbank eingegeben.

Von 11 Patienten konnten im Archiv der chirurgischen Klinik keine ausreichenden Unterlagen gefunden werden. Sie wurden daher im Weiteren nicht berücksichtigt.

Für alle weiteren Betrachtungen gehen wir also von **1410** Patienten aus.

Einzelne Subgruppen dieser Patienten wurden verschiedentlich auch schon publiziert. [20,21,22,23,24]

Dabei hat es aber bisher noch nie eine Gesamtdarstellung dieses außerordentlich interessanten und anspruchsvollen Krankengutes gegeben.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Epidemiologie

Zwischen April 1986 und September 2008 wurden insgesamt 1410 Patienten mindestens einmal wegen eines primären Hyperparathyreoidismus an der Chirurgischen Universitätsklinik der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf operiert.

Es handelte sich um 1042 Frauen und 368 Männer (Geschlechtsverhältnis 2,8:1).

Das mediane Alter aller Patienten zum Operationszeitpunkt lag bei 61 Jahren (Spanne 11-91 Jahre). Bei den weiblichen Patienten lag das mediane Alter bei 62 Jahren (Spanne 11-91 Jahre). Bei den männlichen Patienten lag das mediane Alter bei 58 Jahren (Spanne 12-89).

Eine Unterscheidung nach der morphologischen Ursache des primären HPT ergibt folgende Aufschlüsselung

	Gesamt	%	Männer	%	Frauen	%
Solitäres Adenom	1172	83	297	80	875	84
Mehrdrüsenerkrankung	199	14	63	17	136	13
Doppeladenome	97	7	27	7	70	7
Primäre Hyperplasie	44	3	15	4	29	3
MEN-Syndrome	58	4	21	6	37	4
Nebenschilddrüsenkarzinom	12	0,8	1	0,3	11	1
nicht gefunden	27	2	7	2	20	2
Gesamt	1410		368		1042	

Tabelle 1 – Morphologische Ursachen des pHPT

Sortiert man die einzelnen Entitäten nach Geschlecht und Alter, so ergibt sich folgende Tabelle (Tabelle 2)

	Männer		Frauen	
	Medianes Alter	Spanne	Medianes Alter	Spanne
Solitäres Adenom	59 Jahre	12 bis 83	63 Jahre	13 bis 88
Mehrdrüsenerkrankung	50 Jahre	13 bis 89	59 Jahre	11 bis 91
Doppeladenome	63 Jahre	19 bis 89	62 Jahre	18 bis 91
Primäre Hyperplasie	52 Jahre	27 bis 72	63 Jahre	11 bis 78
MEN-Syndrome	38 Jahre	13 bis 76	48 Jahre	18 bis 76
Nebenschilddrüsenkarzinom	47 Jahre	(keine)	54 Jahre	26 bis 79
nicht gefunden	34 Jahre	15 bis 72	64 Jahre	16 bis 81

Tabelle 2 – Alters – und Geschlechterverteilung der verschiedenen Entitäten

Bei 125 Patienten (8,9%) wurden Eingriffe wegen einer Persistenz (n=83) oder eines Rezidives (n=42) durchgeführt.

Bei den Patienten mit Persistenzeingriff handelte es sich um 23 Männer und 60 Frauen.

Bei den Patienten mit Rezidiven handelte es sich um 14 Männer und 28 Frauen.

Die Gründe für Persistenzen und Rezidive sind der folgenden Tabelle zu entnehmen. Dargestellt werden hier eine Ergebnisse einer gemeinsamen Untersuchung des Universitätsklinikum Düsseldorf und des Lukaskrankenhauses Neuss, die 2004 beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vorgestellt wurde (Tabelle 3).

	Voroperation auswärts		Voroperation Ddorf/Neuss	
	n = 84	%	n = 38	% 18
Adenom/Hyperplasie bei ErstOP	27	32	30	<b>79</b>
kein Befund bei ErstOP	50	<b>59</b>	6	16
unbekannt	7	8	2	5
solitäres Adenom	50	<b>59</b>	6	16
Mehrdrüsenerkrankung	29	35	29	<b>76</b>
nicht gefunden	5	6	3	8
atypische Lage	6		17	
normale EK reseziert	17		2	

Tabelle 3 – Vergleich der Lokalisationen an den Kliniken Neuss/ Düsseldorf und an auswärtigen Häusern

### 3.2 Symptomatik

Bei 230 Patienten (16%) lag nach Aktenlage ein asymptomatischer pHPT vor. Dabei wurde die Diagnose eines pHPT bei 8 Patienten (0,6%) erst bei stationärer Aufnahme zur Strumaoperation gestellt, und bei 21 Patienten (1,5%) wurde die Diagnose sogar erst intraoperativ während einer Schilddrüsenoperation gestellt. Bei 4 der 21 Patienten mit intraoperativer pHPT-Diagnose bestand sogar auch eine Nierensteinanamnese, so dass diese Patienten nicht als asymptomatisch zu werten waren.

Einen Überblick über die Symptomatik der 1410 Patienten gibt die folgende Tabelle (Tabelle 4).

Symptomatik	Gesamt	%	Frauen	Männer	ratio	Alter <40	Alter >40	ratio
Asymptomatisch	230	16	175	55	3,18	32	198	0,16
Nierensteine	562	40	370	192	1,92	80	482	0,17
Knochenschmerzen	421	30	355	66	5,38	30	391	0,08
Pathologische Fraktur	57	4	47	10	4,7	3	54	0,06
Knochendichteminderung	380	27	305	75	4,07	17	363	0,05
Gastrointestinale Beschwerden	318	23	232	86	2,69	35	283	0,12
Ulkus	54	4	30	24	1,25	4	50	0,08
Pankreatitis	38	3	20	18	1,11	9	29	0,31

Neuropsychiatrische Beschwerden	391	28	306	85	3,6	27	364	0,07
Hyperparathyreote Krise	47	3	33	14	2,36	1	46	0,02
Koma	5	0,3	4	1	4	0	5	n.b.

Tabelle 4 – Symptomatik der pHPT - Patienten

Dabei ist anzumerken, dass diese Symptome nicht immer systematisch abgefragt wurden, und somit die Rate der asymptomatischen Patienten möglicherweise niedriger ist in der Tabelle dargestellt. Auch insbesondere eine Knochendichtemessung wurde bei der Mehrzahl der Patienten präoperativ nicht durchgeführt. Allerdings war in der Mehrzahl der mit Osteodensitometrie untersuchten Patienten oder mithilfe der Analyse von Röntgenbildern eine mehr oder weniger ausgeprägte Osteopenie festzustellen.

### 3.3 Begleiterkrankungen

Folgende, möglicherweise pHPT-assoziierte [25] oder bedeutsame Begleiterkrankungen wurden dokumentiert:

Begleiterkrankungen	N	%
Arterieller Hypertonus	469	33
Koronare Herzkrankheit	148	10
Herzinfarkt in der Anamnese	45	3
Diabetes mellitus	145	10
Cholecystolithiasis	224	16

Tabelle 5 - Begleiterkrankungen

Bei 125 Patienten (9%) fand sich mindestens ein Malignom in der Vorgeschichte (zwei Patienten hatten in der Vorgeschichte sogar zwei Malignome):

Betroffenes Organ	n
Mundboden	1
Stimmband	1
Glandula parotis	1
C-Zell-Karzinom	5
Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	2
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	14

Malignes Melanom	2
Plattenepithel der Haut	1
Basaliom	5
Lunge	3
Magen	1
Pankreas	1
Colon	12
Rektum	5
Niere	6
Harnblase	4
Prostata	6
Mamma	29
Ovar	2
Uterus	8
Hämatologisch/Leukämien	14
Lymphom	3
Sarkom	1
Gesamt	127

Tabelle 6 – Auftreten von Malignomen

### 3.4 Präoperative Laborwerte

Das präoperative Serumcalcium wurde jeweils mit dem höchsten gemessenen Wert dokumentiert. Er lag im Median bei 2,92 mmol/l. Die 25%-Perzentile lag bei 2,78 mmol/l, die 75%-Perzentile bei 3,11 mmol/l. Der niedrigste präoperative Serumcalciumwert lag bei 2,04 mmol/l, der höchste bei 5,4 mmol/l. 40 Patienten (2,8%) waren präoperativ normocalcämisch.

Der Vergleich der präoperativ gemessenen PTH-Werte gestaltete sich schwierig, da hierbei verschiedene Assays mit unterschiedlichen Normwerten verwendet wurden.

### 3.5 Lokalisationsdiagnostik:

Die Lokalisationsdiagnostik bei den 1410 Patienten erfolgte nach keinem einheitlichen Muster und zumeist wurde auch eine Diagnostik durch einweisende vorbehandelnde Ärzte durchgeführt. Zur szintigraphischen Bildgebung wurde ursprünglich Technetium/ Thallium eingesetzt und später zeitweilig Tetrofosmin. Beide Marker haben sich als wenig effektiv erwiesen. Auch wurden manche Untersuchungen, insbesondere MIBI-Szintigraphien bei Ergebnislosigkeit externer Untersuchungen an der Universitätsklinik noch einmal wiederholt. Gute Ergebnisse wurden dann erst mit MIBI erzielt [22]. Festzuhalten bleibt, dass im Laufe der Jahre alle möglichen Lokalisationsmethoden zum Einsatz kamen, inklusive selektiver Venenkatheterisierung und intraoperativer Gammakamera.

### 3.6 Operation

An den Operationen waren 60 verschiedene Erstoperateure beteiligt, was daran liegt, dass die Parathyreoidektomie am Universitätsklinikum Düsseldorf in einfachen Fällen durchaus auch als Ausbildungseingriff gesehen wurde. Dennoch haben die 10 am meisten genannten Operateure insgesamt 883 Eingriffe (62,6%) durchgeführt, und waren bei den allermeisten Eingriffen zusätzlich als Ausbilder beteiligt.

Hier eine Auflistung der 10 Operateure mit den meisten Eingriffen. Angegeben wurden jeweils die Initialen der Operateure:

Operateur	N	%
HDR	341	24,2
PEG	134	9,5
DS	85	6,0
CD	84	6,0
KC	76	5,4
KMS	49	3,5
WGW	48	3,5
AR	39	2,8
WTK	37	2,6
JH	29	2,1

Tabelle 7 - Operateure

Betrachtet man die 1172 solitären Adenome, so ergibt sich die folgende Lokalisationsverteilung:

Lage	N	%
rechts oben	267	23
rechts unten	339	29
rechts	6	0.5
links oben	244	21
links unten	292	25
links	10	0.8
unklar	14	1
gesamt	1172	100

Tabelle 8 – Lokalisationen der solitären Adenome

Bei 14 Patienten konnte mangels OP-Berichts die Lokalisation nicht nachvollzogen werden und weder der histopathologische Befund, noch der Arztbrief gaben eindeutigen Aufschluss. Bei 16 Patienten war nur die Seite eindeutig bestimmt (rechts n=6, links n=10), nicht aber, ob es sich um ein oberes oder unteres Epithelkörperchen handelte.

Die häufigste Einzellokalisierung war rechts unten.

Unterscheidet man dementsprechend nur zwischen rechts und links, bzw. oben und unten, ergibt sich die folgende Verteilung:

Lage	N	%
Rechts	612	53
Links	546	47
Oben	291	32
Unten	631	68

Tabelle 9 – Lokalisationen in den vier Quadranten

Das bedeutet, in unserem Patientenkollektiv waren die Nebenschilddrüsenadenome etwas häufiger rechts als links anzutreffen, aber deutlich häufiger unten als oben.

Bei den Doppeladenomen und Hyperplasien kamen grundsätzlich alle denkbaren Kombinationen vor und werden hier nicht weiter besprochen.

Die Adenomgröße wurde nicht durchgehend gleichmäßig dokumentiert. Meistens erfolgte die Angabe in cm, wobei entweder nur die größte Ausdehnung genannt wurde oder zwei oder drei Seiten. Seltener waren Gewichtsangaben durch die Pathologie. In vielen älteren Fällen wurde die Größe auch vergleichend geschätzt (z.B. „bohngroß“).

Die maximale Größe lag in unserem Patientengut wohl bei einem 6x3x2cm großen Solitäradenom in linker oberer Position.

Die pathohistologische Nomenklatur war über den Gesamtzeitraum der Patientenakquise uneinheitlich. In den meisten Fällen wurde bei den Solitäradenomen „nodulär proliferiertes Nebenschilddrüsengewebe“ diagnostiziert.

Eine atypische Lokalisation wurde bei 229 von 1410 Patienten beschrieben (16%). Es handelt sich dabei wahrscheinlich um keine wirklich belastbare Zahl, da die Ansicht, ob eine Position atypisch ist, sicher von der Expertise des Operateurs abhängig ist. Dies gilt insbesondere für die Lokalisation „paraösophageal“, „paratracheal“ oder auch „weit dorsal“ für obere Nebenschilddrüsen. Je erfahrener ein Chirurg ist, desto weniger wird ihm eine Adenomlage „atypisch“ erscheinen. In einer aktuellen Studie finden Mendoza und Mitarbeiter [26] bei 145 Patienten 9% ektope Nebenschilddrüsenadenome.

Immerhin wurden in unserer Untersuchung 6 intrathorakale Nebenschilddrüsenadenome dokumentiert [20].

Fünf Nebenschilddrüsen lagen in der Gefäßnervenscheide. Neunzehn Epithelkörperchen wurden intrathyreoidal gefunden. In 70 Fällen lag eine Assoziation mit dem Lig. thyreothymicum oder dem Thymus vor.

Bei 574 Patienten (41%) erfolgte eine simultane Schilddrüsenresektion, in aller Regel wegen begleitender Struma nodosa.

Sonstige Begleitoperationen und Operationsindikationen, die nichts mit der eigentlichen Nebenschilddrüsenresektion zu tun hatten, waren Rezidivstrumen, C-Zell-Karzinome, Hashimoto-Thyreoiditis, mikrofollikuläre Schilddrüsenadenome, und follikuläre oder papilläre Schilddrüsenkarzinome.

Bei 19 Patienten (1.3%) erfolgte eine partielle oder komplette Sternotomie und bei einem Patienten auch eine Thorakotomie. Diese Maßnahmen wurde ergriffen, um atypisch gelegene

Nebenschilddrüsen erreichen zu können. Nur in einem Fall wurde die Sternotomie notfallmäßig durchgeführt, um eine Blutung aus dem Truncus brachiocephalicus zu beherrschen.

Seit dem Jahr 1999 wurden auch 162 Patienten dokumentiert, bei denen der Eingriff nach vorangegangener erfolgreicher Lokalisation „minimal-invasiv“ durchgeführt wurde. Hierbei kamen experimentell auch videoassistierte Verfahren zur Anwendung, die allerdings in der Regel nach kurzer Zeit wieder verlassen wurden. Heute besteht die Strategie darin, nach erfolgreicher Lokalisation mittels Sonographie und MIBI-Szintigraphie das betreffende Nebenschilddrüsenadenom fokussiert zu entfernen („focussed approach“), ohne dazu Hilfsmittel wie Kameras und Videosysteme zu verwenden. Der Zugang erfolgt über einen kleinen Kocherschen Kragenschnitt ohne nachfolgende Drainage.

### 3.7 Postoperativer Verlauf

Bei 27 Patienten wurde kein Nebenschilddrüsenadenom gefunden. 25 von ihnen verblieben postoperativ hypercalcämisch, bei zwei Patienten lag postoperativ eine Normocalcämie vor. Bei 18 Patienten bestand postoperativ weiterhin eine Hypercalcämie obwohl ein Nebenschilddrüsenadenom gefunden und reseziert wurde. Klammert man das Problem der Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom, bei denen die postoperative Hypercalcämie durch Metastasen bestehen bleibt, aus, so ergibt sich bei 1398 Patienten mit gutartigen Nebenschilddrüsenbefunden eine Persistenzrate von letztendlich 3,1%. Dabei muss berücksichtigt werden, dass hier alle Patienten eingehen, auch solche mit mehrfachen Wiederholungseingriffen.

Kribbelparästhesien durch Hypocalcämie traten postoperativ bei 335 Patienten auf (24%). Diese sind, anders als bei der Schilddrüsenoperation nicht als Komplikation zu werten, sondern als Ausdruck einer langfristigen Gewöhnung an erhöhte Calciumwerte oder einer passageren Insuffizienz der verbliebenen Nebenschilddrüsen. 188 Patienten erhielten postoperativ eine Calciummedikation, 38 von ihnen in Kombination mit einem Vitamin D-Präparat.

Bei 55 Patienten bestand nach der Operation eine Recurrensparese (3,9%). In drei Fällen lag eine Parese beidseitig vor. Wie viele dieser Paresen sich im Verlauf zurückgebildet haben, ist nicht bekannt, jedoch wurde bei 4 Patienten vermerkt, dass die Parese permanent sei.

Bei 12 Patienten ereignete sich eine revisionspflichtige Nachblutung (0,9%).

#### 4. Diskussion

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist, nach der Hyperthyreose, die häufigste chirurgisch behandelbare endokrine Erkrankung. Dabei erfüllt die chirurgische Therapie des pHPT in hohem Maße die Kriterien einer „idealen“ Operation (nach Jon A. van Heerden, Mayo-Klinik, Rochester, Minnesota, USA): Der pHPT wird durch die Operation nicht nur gebessert, sondern in der Regel endgültig geheilt (1), es gibt keine vernünftige Alternative zur Operation (2) und die Komplikationsrate ist normalerweise gering (3). Die Eingriffe sind in der Regel kurz und erforderten zumindest in der Vergangenheit auch kein spezielles und damit teures Equipment. Es handelt sich fast immer um Elektiveingriffe, die Patienten sind, im Gegensatz zum sekundären Hyperparathyreoidismus, nicht multimorbide und es muss weder an die Bereitstellung von Blutkonserven noch die eines Intensivbettes gedacht werden. Dennoch ist der pHPT eine Erkrankung, die längst nicht in jeder chirurgischen Klinik behandelt wird, und das erscheint auch richtig so. Mehr als bei vielen vergleichbar wenig aufwändigen Eingriffen kommt beim pHPT der persönlichen Erfahrung des Chirurgen größte Bedeutung zu und der Patient muss darüber aufgeklärt sein, dass es vorkommen kann, dass man ihm postoperativ sagen muss, man habe die verantwortliche Nebenschilddrüse nicht gefunden. Dies ist außergewöhnlich und in der Viszeralchirurgie nahezu einzigartig. Die Fortführung von „Such-„ und Lokalisationsmaßnahmen nach erfolgloser Erstopoperation in der gleichen Institution setzt daher auch ein hohes Maß an Vertrauen zwischen Patient und Arzt voraus. Es ist sicherlich nicht die Regel, dass Patienten ihren Chirurgen zur erneuten Exploration drängen, so wie es Captain Charles E. Martell, der wohl berühmteste pHPT-Patient aller Zeiten, getan hat [8]. Aus all den genannten Gründen ist die operative Behandlung des pHPT nicht unbedingt eine Sache großer operativer Maximalversorgungszentren, sondern eher gebunden an endokrin-chirurgisch versierte und interessierte Chirurgen. Wenn dies, wie im Falle der Chirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität, aber zusammenfällt, sollten große Patientenzahlen mit interessanten und repräsentativen Ergebnissen resultieren. In diesem Sinne ist die vorliegende Arbeit ein Beitrag zur Epidemiologie des pHPT und seiner chirurgischen Behandlungsergebnisse.

Der beschriebene Behandlungszeitraum ist aber auch durch große Veränderungen im chirurgischen Umgang mit dem pHPT gekennzeichnet. Auf diese Veränderungen wird im Folgenden gesondert eingegangen.

#### 4.1 Inzidenz, Geschlecht und Alter

Die Inzidenz des pHPT wird von D.I. Heath [29] mit 51,1 + 9,6 pro 100.000 Einwohner seit 1970 angegeben. Dieser Wert liegt deutlich über der Inzidenz im Zeitraum vor 1970 (7,8 + 1,2 pro 100.000 Einwohner). Dies wird vor allem auf den Einsatz routinemäßiger Calciumbestimmungen und die Verfügbarkeit des PTH-Radioimmunoassays zurückgeführt, welcher die Diagnose erheblich erleichtert. Durch den Radioimmunoassay wird seit den 70iger Jahren die Indikation zur Operation des primären Hyperparathyreoidismus vorwiegend über die im Blut gemessene Hyperkalzämie und den erhöhten Parathormonspiegel gestellt. Zusätzlich werden auch weiterhin die typischen klinischen Symptome zur Diagnosefindung herangezogen [28, 29, 30, 31]. Der primäre Hyperparathyreoidismus ist eine Erkrankung, die bei Frauen häufiger diagnostiziert wird als bei Männern. [32]. Ab dem 25. Lebensjahr wird für Männer und Frauen eine zunehmende Erkrankungshäufigkeit beschrieben. Menschen, welche das 60. Lebensjahr erreicht oder überschritten haben, sind am häufigsten betroffen [33]. Der Häufigkeitsgipfel wird mit 61-65 Jahren bei Frauen und 56-60 Jahren bei Männern angegeben. Die Patientinnen der HHU waren im Median zum OP-Zeitpunkt 62 Jahre alt, die männlichen Patienten 58. In unserer Untersuchung zeigte sich in der Geschlechterverteilung eine Verteilung von 2,8 zu 1, dies entspricht einem Frauenanteil von 74% und ist somit in gleicher Höhe wie das in der Literatur und Lehrbüchern angegebene Verhältnis von 2:1 bis 3:1. 1042 Frauen und 368 Männer unterzogen sich der operativen Therapie des pHPT. Innerhalb der Gruppe der Frauen fand sich eine Altersverteilung zwischen 11 und 91 Jahren, bei den Männern zwischen 12 und 89 Jahren. Diese Daten sind den Angaben von Miller [34] ähnlich. Somit ist unser Krankengut prinzipiell typisch.

#### 4.2 Entitäten

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle liegt der Erkrankung morphologisch ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom zugrunde, entsprechend hatten in unserer Untersuchung 83% der Patienten ein solitäres Adenom, 14% eine Mehrdrüsenerkrankung, davon 7% Doppeladenome, 4% MEN-Syndrome und 3% eine primäre nicht-syndromische Hyperplasie. Nebenschilddrüsenkarzinome waren, wie in der Literatur mit 0,5 – 5% angegeben [34], in unserer Studie mit 0,8% ebenso selten. In 1,9% der Fälle konnte kein morphologisches Korrelat für einen pHPT gefunden werden. Der Eingriff war also formal nicht erfolgreich. Dennoch zeigten einige dieser Patienten postoperativ trotzdem eine reproduzierbare Normocalcämie, was entweder dadurch zu erklären ist, dass ein Nebenschilddrüsenadenom in der Histopathologie nicht gefunden bzw. nicht richtig erkannt wurde oder ein

Nebenschilddrüsenadenom zwar in Situ verblieben ist, aber durch die Operation devaskularisiert und damit nekrotisch wurde. Dass solche Vorgänge möglich sind, zeigt der Fall einer 65jährigen Patientin aus dem eigenen Krankengut, bei der 1997 ein infarziertes Nebenschilddrüsenadenom exstirpiert wurde und bei der das Serumcalcium bei stationärer Aufnahme nur im oberen Normbereich lag, nachdem es zuvor mehrfach deutlich (bis 3 mmol/l) erhöht gemessen worden war. Neben solchen sicherlich extrem seltenen „Spontanheilungen“ sind auch therapeutische Embolisationen von hyperplastischen Nebenschilddrüsen berichtet worden [23].

Die Tatsache, dass bei über 80% der Patienten mit einem Solitäradenom gerechnet werden kann [35,36], ist Grundlage der heutigen Strategie des sogenannten „focussed approach“. Weniger häufig und bis heute primär im klinischen Verlauf nicht zu unterscheiden sind sogenannte Mehrdrüsenerkrankungen, bei denen zwischen syndromischen und nicht-syndromischen Formen unterschieden werden muss. Eine Hyperplasie wird mit einer Häufigkeit zwischen 10-15% bei De Lellis et al.[38], 15-20% bei Carnevane et al.[36], 18% bei Rudberg et al. [37] und 22,8% bei Berczi et al. beschrieben.

Nebenschilddrüsenkarzinome sind insgesamt sehr selten und treten in großen Serien bei ca. 0-2% aller pHPT-Erkrankungen auf [34].

#### 4.3 Rezidive und Persistenzen

Als Persistenz bezeichnet man definitionsgemäß ein postoperatives Fortbestehen der Hypercalcämie und des erhöhten PTH oder ein Wiederanstieg innerhalb von 6 Monaten. Demgegenüber liegt ein Rezidiv vor, wenn die Hypercalcämie nach mehr als 6 Monaten wieder auftritt. Für eine Persistenz gibt es mehrere mögliche Ursachen:

1. Fehlende Erfahrung und Unkenntnis atypischer Lokalisationen
2. Verkennung einer Mehrdrüsenerkrankung
3. Schwierige Dystopien
4. Fehldiagnose: Tumorhypercalcämie, Vitamin D-Intoxikation, Familiäre hypocalciurische Hypercalcämie et cetera [38].

Ursache für ein Rezidiv ist hingegen eigentlich immer eine metachrone Mehrdrüsenerkrankung. Immer muss daran gedacht werden, dass auch einmal ein Nebenschilddrüsenkarzinom Ursache einer erneuten Hypercalcämie sein kann.

Die im Ergebnisteil aufgeführte Tabelle 3 zeigt, dass es einen erheblichen Unterschied

ausmacht, ob ein Ersteingriff in einer endokrin-chirurgisch erfahrenen Klinik wie in Düsseldorf und Neuss oder in einer weniger erfahrenen Klinik erfolgt ist. War der erfolglose Ersteingriff in einer weniger erfahrenen Klinik erfolgt, so wurde beim Ersteingriff meistens nichts gefunden (59%), häufig wurden stattdessen unauffällige Nebenschilddrüsen entfernt (17 bei 84 Patienten), es lag letztendlich doch eine Eindrüsenerkrankung vor (59%) und eine atypische Nebenschilddrüsenlage war vergleichsweise selten (6 Nebenschilddrüsen bei 84 Patienten).

Wurde der erfolglose Ersteingriff dagegen in einer erfahrenen Klinik durchgeführt, so war beim Ersteingriff meistens schon eine pathologische Drüse reseziert worden (79%), seltener aber eine unauffällige Nebenschilddrüse (2 bei 38 Patienten). Mehrdrüsenerkrankungen (76%) und atypische Lagen (17 Nebenschilddrüsen bei 38 Patienten) waren dagegen vergleichsweise häufiger zu finden.

Zusammengefasst heißt das: unerfahrene Operateure haben meist ein Solitäradenom nicht gefunden, während erfahrene Operateure eine Mehrdrüsenerkrankung verkannt haben.

#### 4.4 Symptomatik

Während sich das Krankheitsbild bis Mitte des letzten Jahrhunderts klassisch als „Stein- Bein- und Magenpein“ präsentierte, so sind heutzutage die wohl meisten Patienten mit pHPT subjektiv asymptomatisch oder zeigen nur eine milde Symptomatik.

Dass die Symptomatik eines pHPT durch erfolgreiche Parathyreoidektomie auch langfristig erfolgreich behandelt wird, zeigen Gopinath und Mitarbeiter in einer aktuellen Untersuchung [39]. Wie hoch genau der Anteil vollkommen asymptomatischer Patienten ist, lässt sich nicht eindeutig beantworten und ist umstritten. Konservative Fächer, insbesondere Endokrinologen, werden naturgemäß eher dazu tendieren, einen Patienten für asymptomatisch oder milde symptomatisch zu halten, während operative Fächer, insbesondere endokrine Chirurgen, eher dazu tendieren werden, eine behandlungspflichtige Symptomatik zu erkennen. Die Unterscheidung ist aber sehr wichtig, da es bei der Behandlung symptomatischer pHPT-Erkrankungen keine sinnvolle und akzeptierte Alternative zur Operation gibt, während die Indikation zur Operation bei asymptomatischen milden Formen umstritten ist [40]. Beschreibungen asymptomatischer Krankheitsverläufe als heute typische Ausprägung des pHPT finden sich unter anderem bei Rubello [41] und Bandeira [42]. Nach Mosekilde [43] gilt, der pHPT sei in den Industrieländern eine Erkrankung mit typischerweise wenigen oder nicht eindeutigen Symptomen. Je genauer die Anamnese erhoben wird, desto mehr Patienten können als Symptomträger identifiziert werden, dies kann zum Beispiel mit Hilfe

ausführlicher Fragebögen praktiziert werden: Die Rate asymptomatischer Patienten sinkt so auf unter 10%. [44, 45]. Kognitive Einschränkungen werden in der Regel nicht erfasst.

Asymptomatisch sind in unserer Untersuchung 230 der operierten Patienten gewesen (16 %). Dieser Wert liegt über den von Goretzki angegebenen 5-10% [46]. Allerdings ist es methodisch sehr gut möglich, dass bei einem Teil dieser Patienten durch sehr genaue Befragung doch Symptome eruierbar gewesen wären. Die von uns dargestellten Symptome sind daher als Mindestzahl anzusehen. Mindestens 50% der Erstdiagnostizierten sind heutzutage asymptomatisch, laut Bandeira 47% [41, 42]. Der symptomarm verlaufende pHPT gewinnt zunehmend an Bedeutung. Einige Literaturstellen besagen, dass in neuerer Zeit sogar die Mehrheit der Patienten asymptomatisch ist [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Eine Untersuchung aus Saudi Arabien beschreibt mit 23,9% ein etwas häufigeres Auftreten asymptomatischer Patienten [54] als in unserer Studie gezeigt. Ebenso mehr asymptomatische Patienten zeigen sich bei Kobayashi et al. mit 19,4% [55]. Interessanterweise gaben in einer Studie sowohl symptomatische als auch subjektiv gesunde Patienten nach der pHPT-Operation ein im Vergleich zum Ausgangszustand gesteigertes Wohlbefinden an [45].

#### 4.4.1 Nierensteine

Nierensteine sind eine typische Organmanifestation, in unserer Studie bildeten sie das häufigste Symptom. 562 der 1410 untersuchten Patienten (40%) hatten eine steinbedingte Nieren- oder Harnwegsproblematik. Laut Bilezikian sind Nierensteine das bekannteste Symptom des pHPT [29]. Im Vergleich zu anderen Auswertungen liegen unsere 40% Patienten mit Nierensymptomen im Mittelfeld: Bei Odvina wurden 78 Patienten von 131 mit Nierensteinen gefunden (59,5%) [56]; Melliere beschreibt Nierensteinleiden überwiegend bei Männern. [57]. Kobayashi und Mitarbeiter [55] gaben entsprechende Symptome bei 35,9% der Patienten an; dies entspricht wiederum unseren Erhebungen. Hier war sowohl bei der Gesamtbegutachtung (40%) als auch bei separater Betrachtung der männlichen (192 Männer mit Nierenproblemen=52,8%) und weiblichen Patienten (370 Frauen mit Nierenproblemen=35,5%), das Nierensteinleiden die häufigste Symptomatik. Im Gesamtkollektiv standen in dieser Arbeit Nierensteinleiden an erster Stelle vor Knochenschmerzen und neuropsychiatrischen Symptomen.

#### 4.4.2 Knochenschmerzen

Knochenschmerzen werden als häufigstes Symptom bei Al-Jawad et al. mit 45,7% beschrieben [57]. Vor allem bei älteren Frauen und insgesamt als zweithäufigstes Symptom beschreiben es Politz und Norman et al. [58]. Bei Melliere et al. wird die Knochenschmerz-Problematisierung als sogar als frauenspezifisches Symptom dargestellt [57]. Die Schwierigkeit der Abgrenzung zur postmenopausalen Osteoporose ist dabei nicht zu vernachlässigen. Im Patientenkollektiv der Heinrich-Heine-Universität hatten 30% der Untersuchten Knochenschmerzen, was somit das zweithäufigste Symptom der von uns untersuchten Patienten darstellt.

#### 4.4.3 Pathologische Frakturen / Knochendichteminderung

57 von 1410 Patienten erlitten eine pathologische Fraktur, dies entspricht 4%, es waren Frauen 4,7 Mal so häufig betroffen wie Männer. Auch wenn, wie oben beschrieben, das Problem der Abgrenzung von nur an pHPT erkrankten Patientinnen aufgrund der Osteoporoseprävalenz postmenopausaler Frauen besteht, so lassen sich in der Literatur Angaben zu Patienten mit Spontanfrakturen finden [47]. Knochendichteminderungen wiesen in der vorliegenden Untersuchung 27% der Patienten auf, und zwar 305 Frauen und 75 Männer. Dies ist in unserer Studie die vierthäufigste Symptomatik. Im Unterschied zur Osteoporose ist der kortikale periphere Knochen hier von Anfang an stark mitbetroffen. Es kommt zu langen, tunnelartigen Resorptionszonen in der Compacta, die in weiterer Folge eine drastische Verschlechterung der Biomechanik und eine erhöhte Sprödigkeit des Knochens bewirken und eine Erhöhung des Frakturrisikos neben Wirbel und Hüfte vor allem am Radius bedeutet.

#### 4.4.4 Neuropsychiatrische Symptome

Im Düsseldorfer Patientenkollektiv wurden bei 391 Patienten neurologische oder psychiatrische Störungen beobachtet; dies entspricht 28%. Bei Al-Jawad et al. sind neurologische Symptome bei ebenfalls 28% der Patienten beschrieben [57], Depressionen bei 4,3%. Es gibt verschiedene Tests, zum Beispiel den Hamilton Rating Scale, DEMTect, ZVT und Bentontest, mit denen objektiviert werden kann, dass kognitive und neurologisch psychiatrische Symptome durch die Parathyreoidektomie verbessert werden können [36, 45] und asymptomatisch scheinende Patienten herausgefiltert werden können. In einer prospektiven Studie von Schweizer et al. [60] zeigen 39 Prozent der 55 Patienten mit pHPT

präoperativ neuropsychiatrische Symptome, dies liegt über den Düsseldorfer Ergebnissen. Neben den Berichten über affektive und kognitive Störungen bei Patienten mit primärem HPT liegen Befunde über psychotische Symptome [66] oder paranoide Symptome (Steinberg 1994) bei pHPT-Patienten vor. Laut Melliere sind vor allem weibliche Patienten betroffen [60], der Anteil neuropsychologisch auffälliger Frauen in unserer Studie liegt bei 21%. Chiba et al. [36] stellen neuropsychiatrische Symptome als ein Problem vor allem älterer Patienten dar, wobei wieder die Abgrenzung zu anderen Alterserkrankungen wie Demenz oder Alterdepression schwierig ist.

In einer aktuelleren Arbeit zeigen Dotzenrath und Mitarbeiter, dass durch erfolgreiche Parathyreoidektomie eine Verbesserung der kognitiven Parameter möglich ist [48].

#### 4.4.5 Gastrointestinale Beschwerden

pHPT-Patienten haben als Nebenwirkung der Hypercalcämie häufig unspezifische Beschwerden wie Magenschmerzen/Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Magengeschwüre. Die Korrelation zwischen gastrointestinalen Beschwerden und einem primären Hyperparathyroidismus ist trotz zahlreicher Untersuchungen aber nicht vollkommen geklärt. Simon et al. konnte keine Häufung von Magenschmerzen bei Erkrankten belegen [63]. In der vorliegenden Arbeit kommen Symptome im Gastrointestinaltrakt mit einer Häufigkeit von 23% und Ulcera immerhin mit einer Häufigkeit von 4% vor. Eine Pankreatitis wiesen 3% der von uns untersuchten Patienten auf, dabei handelte es sich um 20 Frauen und 18 Männer. Zahlreiche Fallbeschreibungen weisen auf einen Zusammenhang zwischen pHPT und Pankreatitis hin [64]. Der Zusammenhang zwischen pHPT und Pankreatitis ist letztendlich aber immer noch Gegenstand kontroverser Diskussionen. Einige Wissenschaftler sind der Meinung, dass gerade Kinder und Jugendliche mit Pankreatitis auf pHPT hin untersucht werden sollten [65], in anderen Untersuchungen lässt sich bisher keine Korrelation darstellen [66] Khoo et al. geben ebenfalls an, es gäbe keine Beziehung zwischen beiden Erkrankungen [67].

#### 4.4.6 Hyperparathyreote Krise

Die schwerwiegendste Akutmanifestation des pHPT ist die hyperparathyreote Krise. Diese ist definiert durch einen massiven Anstieg freien Calciums mit Somnolenz, Stupor, Koma und

einer dramatischen Funktionsverschlechterung aller lebenswichtigen Organe. In der Düsseldorfer Universitätsklinik wurden 47 Patienten mit hyperparathyreoter Krise aufgenommen, dies entspricht 3% vom Gesamtkollektiv. Es gilt, dass beim krisenhaften pHPT die Operation absolut indiziert ist und die einzige etablierte kausale Therapie bildet. In der Literatur wird eine postoperative Letalität von 5% in erster Linie auf verzögerte, unzureichende oder zu lange protrahierte Vorbehandlung zurückgeführt [68]. Dennoch ist eine Vorbehandlung in der Regel auf einer Intensivstation sinnvoll. 8 Patienten mit akutem pHPT und hyperparathyreoter Krise im Zeitraum 1986 bis 1996 wurden von Schweigkofler et al. untersucht [68], wobei klinische Manifestation, mögliche Auslöser und unterschiedliche Behandlungsregime diskutiert wurden. Diese kamen ebenfalls wie die behandelnden Ärzte der Düsseldorfer Universitätsklinik zu dem Ergebnis, dass eine adäquate Rehydratation und forcierte Diurese mit Furosemid die Basis der Vorbehandlung bilden, unterstützt durch Bisphosphonate. Fälle von hyperparathyreotem Koma sind als Einzelfälle in der Literatur zu finden; in unserer Studie betraf dies 5 Patienten (unter 0,3 %)

Insgesamt betrachtet fällt auf, dass der Symptomatik der behandelten Patienten in der vorliegenden Dokumentation keine übergroße Bedeutung zugemessen wurde. Die erwähnten Angaben sind daher als Mindestangaben mit möglicherweise erheblicher Dunkelziffer anzusehen.

Die Indikationsstellung zum chirurgischen Vorgehen wurde beim Primäreingriff in der Regel nicht von der Symptomatik abhängig gemacht und auch nicht von der Höhe des Serumcalciumspiegels; eine Ausnahme bildet beispielsweise der normocalcämische HPT mit Symptomen.. Auch bei asymptomatischen Patienten wurde eine OP-Indikation gesehen und der Eingriff mit gleicher Konsequenz durchgeführt. Insofern wurde der Empfehlung der Leitlinien [69] nicht entsprochen.

Die Begründung für dieses Vorgehen liegt darin, dass auch asymptomatische Patienten ein erhöhtes Risiko z.B. für die Entwicklung kardiovaskulärer oder psychischer Erkrankungen haben [70] und die Operation demgegenüber ein überschaubares Risiko beinhaltet.

Auch allgemeines Krankheitsgefühl und Müdigkeit wird durch die operative Therapie des pHPT erfolgreich therapiert [71]. Der Höhe des Serumcalciumspiegels und der vorherrschenden Symptomatik wurde allerdings dann große Beachtung geschenkt, wenn ein erfolgloser Primäreingriff vorangegangen war und die Lokalisationsdiagnostik unklar blieb.

Bei Patienten mit nur mäßiger Hypercalcämie, die relativ symptomfrei waren, wurde dann gegebenenfalls aus Gründen der Risikominimierung auf eine erneute Operation verzichtet.

Im Rahmen der Datenerfassung wurden typische und möglicherweise mit einem pHPT assoziierte Begleiterkrankungen dokumentiert. Beim überwiegenden Anteil der Patienten sind Begleiterkrankungen diagnostiziert worden. Insgesamt litten 463 Patienten (33%) an arteriellem Hypertonus, 148 Patienten an einer KHK (10%), 45 Patienten hatten einen Myokardinfarkt in der Anamnese (3%), 145 Patienten hatten zusätzlich einen Diabetes mellitus (10%) und 224 eine Cholezystolithiasis (16%), wobei insbesondere hierbei die Korrelation und der Zusammenhang in der Literatur, im Gegensatz zu den Nierensteinen, nicht beschrieben wird.

Insbesondere die durch Arteriosklerose bedingten Erkrankungen wie Hypertonus, KHK und Herzinfarkt können kausal mit dem pHPT in Zusammenhang gebracht werden: Ein stark erhöhter Calciumspiegel begünstigt die Entstehung von atherosklerotischen Ablagerungen in den Gefäßen mit den entsprechenden Folgekrankheiten [72].

Feldstein et al [25] belegen in ihrer Publikation, dass ein Zusammenhang zwischen hohem Blutdruck und der durch den pHPT bedingten erhöhten Calciumspiegel gegeben ist. Eine andere Studie weist ebenfalls auf Arterienveränderungen, die zu Bluthochdruck und KHK führen können, hin [72]. Interessant ist die Koinzidenz mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom, die in immerhin 14 Fällen beobachtet wurde. Bezieht man diese Zahl auf die 574 Patienten, bei denen gleichzeitig eine Schilddrüsenresektion durchgeführt wurde, so kommt man auf eine Inzidenz papillärer Schilddrüsenkarzinome von immerhin 2,4%. In der Literatur werden immer wieder Zusammenhänge beider Erkrankungen beschrieben [73], wobei ein echtes pathophysiologisches Konzept zum Zusammenhang beider Erkrankungen nicht ohne weiteres erkennbar wäre.

#### 4.4.7 Laborparameter

Die Diagnose eines pHPT wird biochemisch gestellt und ergibt sich aus der Kombination eines erhöhten Serumcalciums, eines erhöhten Parathormons und einer gesteigerten Calciumausscheidung im 24h-Sammelurin. Spezialfälle sind der normocalcämische Hyperparathyreoidismus (in Verbindung mit Vitamin D-Mangel) und die Hypercalcämie mit inadäquat hohem Parathormon. In beiden Fällen liegt eine sogenannte Achsenstörung vor, d.h. das Gleichgewicht und Zusammenspiel dieser Faktoren ist gestört. Abzugrenzen ist immer die

Differentialdiagnose der seltenen Familiäre Hypocalciurischen Hypercalcämie (FHH).

Die Diagnose eines pHPT wurde in der Regel vom Hausarzt oder/und vom Endokrinologen gestellt. Von diesen Ärzten erfolgte dann die Einweisung zur Operation. In der Klinik wurden dann üblicherweise diese Werte noch zumindest einmal präoperativ kontrolliert. In der vorliegenden Datei wurden nur jeweils der höchste Calciumwert und der höchste PTH-Wert erfasst. Dabei variieren im Verlauf insbesondere beim PTH die Normwerte und Referenzbereiche. Zu Beginn der Dokumentation war auch noch die Bestimmung von PTH-Bruchstücken üblich, so dass eine Vergleichbarkeit schwierig ist.

Bei 40 Patienten ist kein erhöhter präoperativer Calciumwert dokumentiert. Sie gehören wohl der Gruppe normocalcämischer Patienten an. Insgesamt ist bei keinem der 1410 Patienten eine klare Fehldiagnose zu erkennen.

Interessanterweise wurde der pHPT bei immerhin 8 Patienten zwar noch präoperativ aber schon während eines stationären Aufenthaltes gestellt und bei 21 Patienten erfolgte die Diagnose sogar erst intraoperativ bei Freilegung der Schilddrüse zur Resektion einer Struma. Dies unterstreicht die Bedeutung einer routinemäßigen Bestimmung der Serumelektrolyte präoperativ und die Wichtigkeit, diese Laborwerte auch zu berücksichtigen.

#### 4.4.8 Lokalisationsdiagnostik

John L. Doppmann (1928-2000, Radiologe am NIH, Bethesda, Maryland, USA) wird die Aussage zugeschrieben, dass das wichtigste lokalisationsdiagnostische Verfahren bei der Behandlung des primären HPT die intraoperative Lokalisation durch einen erfahrene Chirurgen sei. Möglicherweise ist dieser Satz auch heute noch wahr. Auch die beste Lokalisationsdiagnostik kann nicht verhindern, dass ein endokrin- unerfahrener Chirurg bei der Operation eines pHPT in Schwierigkeiten gerät. Somit ist Erfahrung immer noch eine unabdingbare Voraussetzung verantwortungsbewussten Handelns.

Ein ähnliches Statement wie das von Doppman stammt für den deutschen Sprachraum von Matthias Rothmund, dem langjährigen Leiter der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg, der die Meinung vertritt, die Sonographie sei weitergehend nicht erforderlich, da die FINDERATE des erfahrenen Chirurgen höher sei als die TREFFERQUOTE der Sonographie.

Dennoch ist die Technik vorangeschritten. Heute ist die Sonographie aus der präoperativen Diagnostik eines pHPT nicht mehr wegzudenken, und das auch aus einem noch ganz anderen Grund: da Reoperationen am Hals nach Möglichkeit zu vermeiden sind, bedeutet die Diagnose eines pHPT zwangsläufig immer auch eine Indikation, die Schilddrüse abzuklären, um nicht eine begleitende operationspflichtige Schilddrüsenerkrankung, z.B. eine Knotenstruma, zu übersehen.

Eine positive Lokalisationsdiagnostik ist aber auch zwingend notwendig, wenn ein minimal-invasiver Eingriff oder ein limitierter fokussierter Zugang geplant sind.

Dabei hat sich heute die Kombination aus Ultraschall- und MIBI-Szintigraphie als die sensitivste und spezifischste Untersuchungskombination etabliert [74].

Demgegenüber sind aufwändigere Maßnahmen wie Computertomographie oder Kernspintomographie eher selten notwendig, und erst recht selten besteht eine Indikation zur invasiven Etagenkatheteruntersuchung, die sehr aufwändig und für den Patienten risikobehaftet und unangenehm sein kann

Die Wertigkeit der MIBI-Szintigraphie ist in der Literatur umstritten. Eine Metaanalyse von Gotthard et al. zeigte eine Spannweite der Sensitivität von 39% bis zu über 90%, abhängig vom jeweiligen Studiendesign. Die Spezifität von 94% bezogen auf Patienten mit einem primären Hyperparathyroidismus deckt sich mit anderen Untersuchungen [75]. Dabei werden insbesondere bei solitären Adenomen sehr gute Ergebnisse erzielt. Pattou et al. beschreiben in diesen Fällen eine Sensitivität von 98% [76] und eine Spezifität von 82%. Del Rio und Mitarbeiter beschreiben in ihrer Untersuchung 90,4% positive MIBI-Szintigraphien [77].

Die Ergebnisse der MIBI-Szintigraphie wurde für einen Teil des hier vorgestellten Patientengutes schon von Schommartz und Cupisti veröffentlicht [22].

Demgegenüber ist die Bedeutung radiologischer Bildgebung durch CT und MRT zumindest beim Ersteingriff eher gering

Bezüglich der Lokalisationsdiagnostik stellen die in der vorliegenden Dissertation dargestellten Patienten sicherlich keine geschlossene Einheit dar. Vielmehr spiegeln sich hier wandelnde Konzepte im Laufe der Zeit.

Hinzu kommt noch, dass bei vielen Patienten bereits präoperativ auswärts von den

zuweisenden Kollegen und Krankenhäusern Lokalisationsbemühungen unternommen worden waren, die mit der Chirurgischen Klinik nicht abgesprochen waren und nicht dem hiesigen Konzept entsprachen, d.h. eigentlich überflüssig waren. Die sehr unterschiedliche Qualität, insbesondere der MIBI- Szintigraphie machte es in manchen Fällen hingegen notwendig, diese Untersuchung zu wiederholen, d.h. es wurden Doppeluntersuchungen durchgeführt

Die aktuelle Standardlokalisationsdiagnostik beim pHPT am Universitätsklinikum Düsseldorf besteht in einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung und zusätzlichen MIBI-Szintigraphie bei allen Patienten. Allerdings kann bei sehr eindeutigem Ultraschallbefund im Einzelfall auch einmal auf die Szintigraphie verzichtet werden.

Beim Wiederholungseingriff sieht die Situation anders aus: Solche Eingriffe, insbesondere wenn sie von einem erfahrenen Operateur durchgeführt worden waren, gelten als schwierig. Nutzen und Risiko sind noch mehr als beim Ersteingriff abzuwägen. Entsprechend galt beim Wiederholungseingriff eine Lokalisationsdiagnostik schon in den 80ziger Jahren als indiziert. Auch die aktuelle Literatur belegt, dass die Lokalisationsdiagnostik vor einem Rezidiveingriff obligat ist [38, 78, 79].

In der Studie von Naskoviak und Norton [78]. mit 228 Patienten, die an persistierendem/ rezidivierendem HPT erkrankt waren, wurden 209 Nebenschilddrüsen in atypischer Lokalisation gefunden: in der Ösophagotrachealrinne 27%, im Thymus 17%, intrathyreoidal 10%, nicht descendiert 8,6%, neben der Arteria carotis 3,6 % und retroösophageal 3,2% [78].

In einer sehr interessanten aktuellen Publikation aus Lund in Schweden beschreiben Almquist und Mitarbeiter [80], dass seit 1990 ein zunehmender Trend zu erkennen sei, kleinere Adenome mit auch geringerer Hypercalcämie zu operieren. Dieser an sich begrüßenswerte Trend, der sicher auf besseres Screening und größere Aufmerksamkeit von primär behandelnden Ärzten zurückzuführen ist, mag andererseits, so die Autoren, in Zukunft dazu führen, dass an die Lokalisationsdiagnostik bei kleineren Adenomen noch größere Anforderungen gestellt werden.

In unserer Untersuchung fanden sich Nebenschilddrüsenadenome am häufigsten rechts unten (29%), in einer Arbeit von Breitenbuch et al waren die Adenome bei 121 untersuchten Patienten ebenfalls am häufigsten kaudal lokalisiert [74].

## 4.5 Operation

Ebenso wie bei der Lokalisationsdiagnostik ist auch bei der Durchführung der Operationen ein Konzeptwandel erkennbar. Zunächst wurde bis etwa Ende der 90er Jahre eine Vierdrüsenexploration *par principe* durchgeführt, und dies auch dann, wenn keine begleitende Schilddrüsenresektion geplant war und sogar dann, wenn es präoperative Hinweise auf die Lage eines Solitäradenoms gab. Oberstes Prinzip war es stets, Folgeeingriffe zu vermeiden. Da eine intraoperative biochemische Erfolgskontrolle fehlte, war die Darstellung und optische Verifizierung dreier normaler Nebenschilddrüsen gefordert, auch wenn ein Adenom bereits in der ersten Position gefunden wurde. Es folgte eine relativ kurze Phase bis etwa 2003, in der neue minimal-invasive Verfahren, die in der Regel videogestützt waren, erprobt wurden. Dabei konnten jedoch keine Vorteile bei erheblich größerem Aufwand und deutlicher Lernkurve festgestellt werden, so dass dies in der Folge wieder verlassen wurde. Heute führen wir einen sogenannten fokussierten Eingriff in konventioneller Technik durch, bei dem direkt die verdächtige Nebenschilddrüse angegangen wird und die anderen möglichst nicht tangiert werden. Der Ausschluss einer Mehrdrüsenkrankung erfolgt dabei durch den PTH-Schnellassay, der Anfang des Jahrtausends Eingang in die klinische Routine fand und heute Standard ist [81,82]. Die Halbwertszeit des intakten Parathormons liegt bei 2 bis 5 Minuten. Ein Abfall um mehr als 50%, 10 Minuten nach Entfernung des Adenoms gilt als Indikator für eine biochemische Heilung [83]. Durch intraoperative seitengetrennte Blutabnahme kann auch einmal ein Lokalisationsversuch unternommen werden. Der erfolgreiche „biochemische Schnellschnitt“ begründet auch die Berechtigung minimal-invasiver, unilateraler und fokussierter Verfahren [84,85,86]. De Pasquale gibt eine Sensitivität des intraoperativ gemessenen PTH von 94,0% an [87].

Bei bekannten oder erkannten Mehrdrüsenkrankungen erfolgten typischerweise subtotale Resektionen unter Erhalt einer clipmarkierten halben Nebenschilddrüse in Situ, wobei es sich üblicherweise um die kleinste Nebenschilddrüse handelte. Autotransplantationen in den Unterarm wie beim sekundären Hyperparathyreoidismus kamen hierbei ebenso wenig zur Anwendung wie minimal-invasive Verfahren.

Bei der Aufarbeitung der 1410 Patienten war es im Einzelfall nicht immer sicher möglich, zu unterscheiden, welchem Konzept der jeweilige Eingriff zuzuordnen war. So gab es auch in den 80er Jahren schon fokussierte Eingriffe, dies aber eher bei kompliziertem Situs oder beim Wiederholungseingriff mit dem Ziel der Komplikationsvermeidung. Fokussierte Eingriffe, die

als Ersteingriffe durchgeführt wurden, beruhten hingegen auf statistischen Berechnungen, die aussagten, wie gering die Wahrscheinlichkeit eines kontralateralen Doppeladenoms bei gesichertem Solitäradenom und normaler Zweitdrüse auf der operierten Seite war [88].

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich daher in erster Linie mit den Erfolgsraten der Operation.

Bei nur 27 von 1410 Patienten (1,9%) konnte letztendlich auch pathohistologisch kein hyperplastisches Nebenschilddrüsengewebe gefunden werden. Zwei Patienten waren postoperativ trotzdem normocalcämisch und bei 18 Patienten persistierte die Hypercalcämie. Da das Ziel der Operation natürlich darin bestand, bei den Patienten eine Normocalcämie zu erreichen, wurden somit 43 Patienten biochemisch nicht geheilt, das entspricht 3,0%. Umgekehrt besteht eine 97%ige Erfolgswahrscheinlichkeit, eine Normocalcämie zu erreichen. Diese Zahl ist vergleichbar mit einer dänischen Publikation von Mollerup et al [89].

Diese globale Erfolgsrate von 97% muss allerdings differenziert gesehen werden. Einige der nicht erfolgreich operierten Patienten fallen in eine Ära, in der die Lokalisationsdiagnostik noch nicht sehr weit entwickelt war. Wie viele von Ihnen möglicherweise heute durch konsequente Ausnutzung aller technischen Möglichkeiten und anschließende Nachoperation geheilt werden könnten, bleibt Spekulation. Andere Patienten haben sich, bei z.T. auch nur milden Symptomen, einer Reoperation strikt entzogen.

Auf die patho-histologische Differenzierung des entnommenen Nebenschilddrüsengewebes wurde in der ursprünglichen Konzeption der Dokumentationstabelle kein größerer Wert gelegt, zu unterschiedlich war in der Vergangenheit die angewandte Klassifikation. Die Unterscheidung zwischen normalem und proliferiertem Nebenschilddrüsengewebe, zwischen Adenom und Hyperplasie ist bis heute nicht unumstritten (Professor Röher hatte an den Schnellschnitt nur die Frage, ob es sich überhaupt um Nebenschilddrüsengewebe handelte). Theoretisch kann heute, bei sicherer Funktion des Schnellassays, sogar auf die Durchführung eines Schnellschnittes verzichtet werden. In der heutigen Praxis wird aber sowohl ein pathohistologischer Schnellschnitt, als auch ein biochemischer Schnellassay durchgeführt, wobei der Schnellschnitt meistens zeitlich schneller als der Assay ist. Die dort meist übermittelte Diagnose eines proliferierten Epithelkörperchens wird anhand des fehlenden Fettzellgehaltes im proliferierten Gewebe gestellt und hat in der täglichen Praxis einen hohen Vorhersagewert.

Das histopathologische Erscheinungsbild von Nebenschilddrüsenkarzinomen ist ein ganz eigenes Thema und soll hier nicht vertieft werden.

Aus mehrfachen Gründen interessant ist der Befund einer 5,5 x 4,3 x 2,5 cm großen Klarzellhyperplasie bei einer 69-jährigen Patientin. Zum einen musste bei ihr die Metastase eines klarzelliger Nierentumors differentialdiagnostisch erwogen werden, zum anderen sind klarzellige Hyperplasien der Nebenschilddrüsen eine Seltenheit, klarzellige Adenome aber noch sehr viel mehr. Die Patientin war postoperativ zwar normocalcämisch, hatte aber ein persistierend hohes Parathormon, so dass durchaus mit einer Persistenz oder einem Rezidiv zu rechnen war. Allerdings wurde bei dieser Patientin simultan eine Carotidesobliteration der Gegenseite durchgeführt, so dass jeder weitere Eingriff in der Zukunft gut abzuwägen wäre.

Die aufklärungspflichtigen Komplikationsmöglichkeiten der Parathyreoidektomie entsprechen weitgehend denen der Schilddrüsenresektion. In der Analyse der 1410 Patienten wurde nicht zwischen Patienten mit und ohne begleitende Schilddrüsenresektion unterschieden. Dies wäre auch wenig praktikabel, da Schilddrüsenresektionen z.T. auch in direktem Zusammenhang mit einer Parathyreoidektomie erfolgt sind. So ist die Entfernung eines vermeintlichen Nebenschilddrüsenadenoms, das sich im Schnellschnitt als kolloidaler Schilddrüsenknoten entpuppt, formal auch eine Schilddrüsenresektion. Da eine getrennte Betrachtung der reinen Parathyreoidektomien somit nicht sinnvoll erschien, wurde darauf verzichtet.

Die Inzidenz revisionspflichtiger Nachblutungen hielt sich im Literaturvergleich [90] mit 0,9% im niedrigen Rahmen.

Zwei Patienten sind perioperativ verstorben. Eine 70jährige Patientin starb nach kompliziertem intraoperativem Verlauf bei einem Rezidiveingriff am 6. postoperativen Tag im Multiorganversagen auf der chirurgischen Intensivstation. Eine weitere 78-jährige Patientin verstarb, ebenfalls nach Rezidiveingriff, am 14. postoperativen Tag nach Verlegung in die hiesige Medizinische Klinik. Als Todesursache wurde eine Kathetersepsis im Arztbrief angegeben. Ein Zusammenhang mit der Operation ist zumindest nicht offensichtlich. Die Letalität bei Operationen eines pHPT erscheint anhand der vorliegenden Daten somit zu vernachlässigen. Demgegenüber ist die Komplikationsrate sehr wohl erwähnenswert. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer postoperativen Recurrensparese, die nach Literaturangaben bei 1-2% aller pHPT-Patienten im Ersteinriff vorkommt [98], aber bei bis zu

10% bei Reoperationen, zumindest bis zum Zeitalter des konsequenten Neuromonitorings. Der N. recurrens weist enge topographische Beziehungen zur Lage der Nebenschilddrüsen auf: Denkt man sich die Kreuzungsstelle des N. recurrens mit der A. thyroidea inferior als Mittelpunkt eines 4-Felder-Kästchens, so findet sich die untere Nebenschilddrüse regelhaft im ventralen kaudalen Quadranten und die obere Nebenschilddrüse im dorsalen kranialen Quadranten. Von diesen Quadranten aus erfolgen auch die typischen Dislokationen, z.B. der oberen Nebenschilddrüse nach paratracheal/ paraösophageal. Der Gefäßstiel der Nebenschilddrüse zieht aber auch bei dieser Dystopie häufig in den dorsalen kranialen Quadranten, so dass der N. recurrens eine sehr gute Orientierungsstruktur abgibt. Es wurde in der Excel-Datei nicht vermerkt, ob eine Darstellung des N. recurrens stets erfolgt ist. Insbesondere bei leicht identifizierbaren unteren Nebenschilddrüsenadenomen ist die Forderung einer Darstellung *par principe* auch nicht aufrechtzuerhalten. Es ist auch nicht auseinanderzuhalten wie viele Recurrensparesen auf der Suche nach dem Nebenschilddrüsenadenom entstanden und wie viele bei der Resektion einer begleitenden Struma. Grundsätzlich dient der heute geübte fokussierte Zugang auch und vor allem zur Komplikationsvermeidung. Kribbelparästhesien nach erfolgreicher Parathyreoidektomie traten bei 24% der Patienten postoperativ auf und sind, im Gegensatz zur Hypocalcämie nach Schilddrüsenresektion nicht als Komplikation, sondern vielmehr als Zeichen der biochemischen Normalisierung zu werten.

Dennoch ist die postoperative substitutionspflichtige relative oder absolute Hypocalcämie einer der Gründe, die eine ambulante Behandlung von Patienten mit pHPT nach Operation wohl auch in naher Zukunft nicht sinnvoll erscheinen lassen.

Dennoch rechtfertigen die vorliegenden Daten die Erwägung einer Parathyreoidektomie als der einzigen kausalen und wirkungsvollen Therapie in jedem Lebensalter. Dies ist umso wichtiger, als es durchaus Tendenzen gibt, älteren Patienten diese Operation aus nicht nachvollziehbaren Gründen vorzuenthalten [92]

#### 4.6 Auftreten im Zusammenhang mit Malignomen

In unserer Studie waren 127 Patienten (9%) zusätzlich an einem Malignom erkrankt, wobei die häufigsten Malignome Mammakarzinome (29 Patienten; 22%), Leukämien und papilläre Schilddrüsenkarzinome (je 14 Patienten; 11%) und Colonicarcinome (12 Patienten/ 11%) waren. In einer schwedischen Kohortenstudie mit 9728 Patienten wurde ebenfalls ein erhöhtes Auftreten von Malignomen bei Patienten mit einem pHPT festgestellt; dieses Risiko für

weitere Neoplasien bestand auch nach der Resektion des Nebenschilddrüsenadenoms fort [93].

Besonders bei Mammakarzinompatientinnen zeigte sich signifikant häufiger ein pHPT als im Bevölkerungsdurchschnitt: Tanaka [94] fand bei 2.88% aller von ihm untersuchten Brustkrebspatientinnen einen pHPT, dies ist ein 4- bis 8-fach höheres Auftreten als die Inzidenz von 0,4 -0,8% des pHPT bei Frauen.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von 1410 Patienten, die zwischen 1986 und 2008 in der Chirurgischen Klinik der Heinrich Heine Universität wegen eines primären Hyperparathyreoidismus operiert worden sind, retrospektiv erfasst und ausgewertet.

Es wurden insbesondere die klinischen Manifestationen des Krankheitsbildes erfasst, Diagnostikmethoden dargestellt, analysiert und die Operations- und Therapiestrategien untersucht.

Bei 1285 Patienten handelte es sich um einen Ersteingriff; 125 Eingriffe wurden aufgrund einer Persistenz oder eines Rezidives durchgeführt. Das Geschlechterverhältnis betrug Frauen: Männer = 2,8:1; der Altersmedian lag bei 61 Jahren. Die Hauptsymptome waren Nierensteine (40%), gefolgt von Knochenschmerzen (30%), Neuropsychiatrischen Beschwerden (28%), Knochendichteminderung (27%) und gastrointestinalen Beschwerden (23%). 16% der Patienten waren asymptomatisch. 83% der Patienten wiesen ein solitäres Adenom auf, 14 % eine Mehrdrüsenkrankung, unter 1 % der Patienten hatten ein Karzinom und bei etwa zwei Prozent der Patienten konnte die Ursache nicht eruiert werden. Es konnten mit der Grunderkrankung assoziierte Begleiterkrankungen dargestellt werden, unter anderem fanden sich ein arterieller Hypertonus bei 33% und eine KHK bei 10% der untersuchten Patienten, ebenso wurden überdurchschnittlich häufig Malignome diagnostiziert. Die Calciumspiegel der Patienten lagen präoperativ im Durchschnitt bei 2,92 mmol/l. Es wurden im 22jährigen Untersuchungszeitraum unterschiedliche Lokalisationsverfahren eingesetzt, deren Sensitivität sehr stark variierte. Insgesamt waren 60 Erstoperateure an den Eingriffen beteiligt, wobei unterschiedliche Operationstechniken angewandt wurden. Solitäre Nebenschilddrüsenadenome wurden am häufigsten im rechter unterer Position gefunden. In der Untersuchung des postoperativen Verlaufs stellte man bei 24% der Patienten selbstlimitierende Kribbelparästhesien fest, bei 3,9 Patienten wurde eine Rekurrensparese festgestellt, 0,9% der Operierten erlitten eine revisionspflichtige Nachblutung.

Fazit: Bedingt durch neue technische Entwicklungen hat sich die Chirurgie des pHPT erheblich gewandelt von einer Vierdrüsenexploration per Prinzip hin zu einer sehr fokussierten Exploration nach vorheriger Lokalisationsdiagnostik. Eine hohe Erfolgsrate gepaart mit einer niedrigen Komplikationsrate macht die Parathyreoidektomie für pHPT-Patienten aller Altersklassen zum Eingriff der Wahl.

## 6. Literaturverzeichnis

[01] Flower WH:

Biographical Notice of Sir Richard Owen.

Essays on Museums and Other Subjects Connected with Natural History.

Macmillan, London New York 1898:363-80

[02] Sawin CT:

The invention of thyroid therapy in the late nineteenth century.

The Endocrinologist 2001 11:1-3

[03] Jonkers HH, Revers FE:

Einfluß einer kalkreichen Nahrung auf die krankhaften Symptome beim Hunde nach partieller Parathyreoidexstirpation.

Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 1925 144(3-6):181-9

[04] Hoss AF, Gross J, Weinstock M, Berliner FS:

The calcium and phosphorus content of the brain in experimental rickets and tetany.

Department of pathology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York 1932:626-635

[05] Rutishauser E:

«Max Askanazy»

Schweizerisches Medizinisches Jahrbuch 1941:19-26

[06] Rowlands BC:

Hyperparathyroidism: an early historical survey.

Ann R Coll Surg Engl 1972 51(2):81-90

[07] Vermeulen AHM:

The birth of endocrine pathology: How Erdheim misunderstood parathyroids.

Virchows Arch 2010 457(3):283-90

[08] Bauer W, Federmann DD:

Hyperparathyroidism epitomized: the case of Captain Charles E. Martell.

Metabolism 1962 11:21-9

[09] Strik MW, Anders S, Barth M, Benecke C, Benhidjeb T:

Total videoendoscopic thyroid resection by the axillobilateral breast approach. Operative method and first results.

Chirurg 2007 78(12):1139-44

[10] Serra AL, Wuhrmann C, Wüthrich RP:

Phosphatemic effect of cinacalcet in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism.

Am J Kidney Dis 2008 52(6):1151-7

[11] Herrmann F, Müller P, Lohmann T, Kramer A:

Endokrinologie für die Praxis: Diagnostik und Therapie von A-Z

Thieme Verlag 2010:79-86

[12] Henn M, Wygoda S, Nagel M, Richter T:

Benigne familiäre hypocalciurische Hypercalcämie (FHH)–Neue Mutation des Calcium-sensing Rezeptors (CaSR) bei einem 7-jährigen Mädchen.

Poster 29 bei der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie Chemnitz 2008

[13] Fujiwara S, Sposto R, Ezaki H, Akiba S, Neriishi K, Kodama K, Hosoda Y, Shimaoka K:

Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima.

Radiat Res 1992 130(3):372-8

[14] Tisell LE, Carlsson S, Fjälling M, Hansson G, Lindberg S, Lundberg LM, Odén A:

Hyperparathyroidism subsequent to neck irradiation. Risk factors.

Cancer 1985 56(7):1529-33

[15] Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J:

Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism.

J Clin Endocrinol Metab 1995 80(1):254-7

[16] Tezelman S, Rodriguez JM, Shen W, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH:  
Primary hyperparathyroidism in patients who have received radiation therapy and in patients  
who have not received radiation therapy.  
J Am Coll Surg 1995 180(1):81-7

[17] Colaço SM, Si M, Reiff E, Clark OH:  
Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy.  
Am J Surg 2007 194(3):323-7.

[18] Fjälling M, Dackenberg A, Hedman I, Tisell LE:  
An evaluation of the risk of developing hyperparathyroidism after <sup>131</sup>I treatment for  
thyrotoxicosis.  
Acta Chir Scand 1983 149(7):681-6

[19] Halling T, Vögele J (Hrsg.):  
100 Jahre Hochschulmedizin in Düsseldorf.  
Düsseldorf University Press 1907-2007 :373-7

[20] Cupisti K, Dotzenrath C, Simon D, Röher HD, Goretzki PE:  
Therapy of suspected intrathoracic parathyroid adenomas. Experiences using open  
transthoracic approach and video-assisted thoracoscopic surgery.  
Langenbecks Arch Surg 2002 386(7):488-93

[21] Cupisti K, Raffel A, Dotzenrath C, Krausch M, Röher HD, Schulte KM:  
Primary hyperparathyroidism in the young age group: particularities of diagnostic and  
therapeutic schemes.  
World J Surg 2004 28(11):1153-6.

[22] Schommartz B, Cupisti K, Antke C, Schmidt D, Knoefel W T, Müller:  
Localisation of parathyroid glands using planar (<sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy. Comparison  
between subtraction- and dual-phase technique.  
Nuklearmedizin 2006 45:115-21

- [23] Ernst S, Cupisti K, Kemper J, Dotzenrath C, Goretzki PE, Fürst G:  
Angiographic ablation of an ectopic mediastinal hyperplastic parathyroid hyperplastic  
parathyroid gland using a left internal mammary.  
AJR Am J Roentgenol 2003 181:95-7
- [24] Dotzenrath C, Goretzki PE, Sarbia M, Cupisti K, Feldkamp J, Röher HD:  
Parathyroid carcinoma: problems in diagnosis and the need for radical surgery even in  
recurrent disease.  
Eur J Surg Oncol 2001 27(4):383-9.
- [25] Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, Olivieri A, Garrido D:  
Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood  
pressure profile in primary hyperparathyroidism.  
Clin Exp Hypertens 2010 32(3):154-8.
- [26] Mendoza V, Ramírez C, Espinoza AE, González GA, Peña JF, Ramírez ME, Hernández  
I, Mercado M:  
Characteristics of Ectopic Parathyroid Glands in 145 Cases of Primary Hyperparathyroidism.  
Endocr Pract 2010 24:1-17
- [27] Kald BA, Heath DI, Lausen I, Mollerup CL:  
Risk assessment for severe postoperative hypocalcaemia after neck exploration for primary  
hyperparathyroidism.  
Scand J Surg 2005 94(3):216-20
- [28] Khalil PN, Heining SM, Huss R, Ihrler S, Siebeck M, Hallfeldt K, Euler E, Mutschler W:  
Natural history and surgical treatment of brown tumor lesions at various sites in refractory  
primary hyperparathyroidism.  
Eur J Med Res 2007 12(5):222–30
- [29] Bilezikian JP, Potts JT Jr:  
Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions.  
J Bone Miner Res 2002 17 Suppl 2:57–67

- [30] NIH Consensus Development Panel:  
Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement.  
Ann Intern Med 1991 114:593–7
- [31] Endo I, Matsumoto T:  
Primary hyperparathyroidism.  
Nippon Rinsho 2006 64(9):1718–23
- [32] Miller BS, Dimick J, Wainess R, Burney RE:  
Age-and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism.  
World J Surg 2008 32(5):795–9
- [33] Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA:  
Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community.  
N Engl J Med 1980 302(4):189–93
- [34] Givi B, Shah JP:  
Parathyroid carcinoma.  
Clin Oncol USA 2010 22(6):498-507
- [35] De Lellis RA, Mazzaglia P, Mangray S:  
Primary hyperparathyroidism: a current perspective.  
Arch Pathol Lab Med 2008 132(8):1251–62
- [36] Chiba Y, Satoh K, Ueda S, Kanazawa N, Tamura Y, Horiuchi T:  
Marked improvement of psychiatric symptoms after parathyroidectomy in elderly primary hyperparathyroidism.  
Endocr J 2007 54(3):379–83
- [37] Rudberg C, Akerström G, Palmer M, Ljunghall S, Adami HO, Johansson H, Grimelius L, Thoren L, Bergström R:

Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients.  
Surgery 1986 99(6):643–51

[38] Wells SA Jr, DeBenedetti MK, Doherty GM:  
Recurrent or persistent hyperparathyroidism.  
J Bone Miner Res 2002 17 Suppl 2:N158–62

[39] Gopinath P, Sadler GP, Mihai R:  
Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing  
parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism.  
Langenbecks Arch Surg 2010 395(7):941-6

[40] Gittoes NJ, Cooper MS:  
Primary hyperparathyroidism-is mild disease worth treating?  
Clin Med 2010 10(1):45-9

[41] Rubello D, Gross MD, Mariani G, Al-Nahhas A:  
Scintigraphic techniques in primary hyperparathyroidism.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007 34(6):926–33

[42] Bandeira F, Gritz L, Caldas G, Bandeira C, Freese E:  
From mild to severe primary hyperparathyroidism: The Brazilian experience.  
Arq Bras Endocrinol Metabol 2006 50(4):657–63

[43] Mosekilde L:  
Primary hyperparathyroidism and the skeleton.  
Clin Endocrinol(Oxf) 2008 69(1):1-19

[44] Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH:  
Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy.  
A case-control study.  
Ann Surg 1995 222(3):402–14

[45] Dotzenrath CM, Kaetsch AK, Pfingsten H, Cupisti K, Weyerbrock N, Vossough A, Verde PE, Ohmann C:

Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism.  
World J Surg 2006 30(5):680–5

[46] Goretzki PE:

Primärer Hyperparathreoidismus: Chirurgischer Eingriff ist Goldstandard.  
Dtsch. Ärztebl 2003 100(19) A–1283/B–1073/C–1005

[47] Mack LA, Pasieka JL:

Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective.  
Surg Clin North Am 2004 84(3):803–16

[48] Hagstroem E, Lundgren E, Mallmin H, Rastad J, Hellman P:

Positive effect of parathyroidectomy on bone mineral density in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism.  
J Intern Med 2006 259(2):191–8

[49] Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, Oppo A, Miccoli P, Berti P, Bilezikian JP, Pinchera A, Marcocci C:

Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism.  
J Clin Endocrinol Metab 2007 92(8):3114–21

[50] Oertli D:

Indications for parathyroidectomy.  
Schweiz Rundsch Med Prax 2007 96(24):981–8

[51] Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, Varhaug JE, Baranowski M, Aanderud S, Franco C, Freyschuss B, Isaksen GA, Ueland T, Rosen T:

Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism.  
J Clin Endocrinol Metab 2007 92(5):1687–92

[52] Zanicco K, Angelos P, Sturgeon C:

Cost-effectiveness analysis of parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism.

Surgery 2006 140(6):874–82

[53] Silverberg SJ, Bilezikian JP:

The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism.

Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006 2(9):494–503

[54] Al-Jawad M, Rashid AK, Narayan KA:

Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases.

Med J Malaysia 2007 62(5):394–7

[55] Kobayashi T, Sugimoto T, Chihara K:

Clinical and biochemical presentation of primary hyperparathyroidism in Kansai district of Japan.

Endocr J 2007 44(4):595–601

[56] Odvina CV, Sakhaee K, Peterson RD:

Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones.

Urol Res 2007 35(3):123–8

[57] Mellièrè D, Berrahal D, Perlemuter L, Hindie E, Simon D:

Primary hyperparathyroidism. Relationships of symptoms to age, sex, calcemia, anatomical lesions and weight of the glands.

Presse Med 1995 16-23;24(39):1889–93

[58] Politz D, Norman J:

Hyperparathyroidism in patients over 80: clinical characteristics and their ability to undergo outpatient parathyroidectomy.

Thyroid 2007 17(4):333–9

[59] Rothmund M, Siewert R, Schumpelick V:

Thieme Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie, Volume 1, 2007:42-50

- [60] Schweizer I, Bleisch JA, Gemsenjäger E:  
Primärer Hyperparathyreoidismus.  
Schweiz Med Wochenschr 2007 127:243-53
- [61] Engelhardt D:  
Psychose bei primärem Hyperparathyreoidismus.  
Internist 1991 32:738
- [62] Casella C, Pata G, Di Betta E, Nascimbeni R:  
Neurological and psychiatric disorders in primary hyperparathyroidism: the role of  
parathyroidectomy.  
Ann Ital Chir 2008 79(3):157-61
- [63] Simon B, Kather H, Kommerell B:  
Peptic ulcer disease and primary hyperparathyroidism.  
Munch Med Wochenschr 1979 5 121(40):1289-90
- [64] Bhadada SK, Udawat HP, Bhansali A, Rana SS, Sinha SK, Bhasin DK:  
Chronic pancreatitis in primary hyperparathyroidism: comparison with alcoholic and  
idiopathic chronic pancreatitis.  
J Gastroenterol Hepatol 2008 23(6):959-64
- [65] Bhadada SK, Bhansali A, Dutta P, Behera A, Chanukya GV, Mittal BR:  
Characteristics of primary hyperparathyroidism in adolescents.  
J Pediatr Endocrinol Metab 2008 21(12):1147-53
- [66] Rothmund M:  
Chirurgische Anatomie der Nebenschilddrüsen  
Hyperparathyreoidismus.  
Thieme New York 2.Aufl. 1991:90-100
- [67] Khoo TK, Vege SS, .Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA:  
Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study.  
J Clin Endocrinol Metab 2009 94(6):2115-8

[68] Schweigkofler U, Vorländer C, Wahl RA:

Aspekte des Erscheinungsbildes und des therapeutischen Vorgehens bei der parathyreotoxischen Krise.

Acta Chir Austriaca 1997 4:216

[69] Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr:

On behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop.

J Clin Endocrinol Metab 2009 94:335-9

[70] Tordjman KM, Yaron M, Izhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, Stern N:

Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism.

Eur J Endocrinol 2010 162(5):925-33

[71] Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, Jimenez C, Busaidy N, Morris GS, Dong W, Jackson E, Weaver S, Gantela S, Evans DB, Grubbs EG, Lee JE:

Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism.

Surgery 2009 146(6):1116-22

[72] Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R:

Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study.

Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004 11(1):69-74

[73] Kösem M, Algün E, Kotan C, Harman M, Oztürk M:

Coexistent thyroid pathologies and high rate of papillary cancer in patients with primary hyperparathyroidism: controversies about minimal invasive parathyroid surgery.

Acta Chir Belg 2004 104(5):568-71

[74] von Breitenbuch P, Iesalnieks I, Piso P, Schlitt HJ, Aqha A:

Primary hyperparathyroidism: clinical symptoms, diagnostic significance and localisation—a retrospective analysis.

Zentralbl Chir 2007 132(6):497–50

[75] Gotthardt M, Lohmann B, Behr TM, Bauhofer A, Franzius C, Schipper ML, Wagner M, Höffken H, Sitter H, Rothmund M, Joseph K, Nies C:

Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature.

World J Surg 2004 28(1):100–7

[76] Pattou F, Torres G, Mondragon-Sanchez A, Huglo D, N’Guyen H, Carnaille B, Proye C: Correlation of parathyroid scanning and anatomy in 261 unselected patients with sporadic primary hyperparathyroidism.

Surgery 1999 126(6):1123–31

[77] Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Arcuri MF, Massa M, Sianesi M:

Localization of pathological gland’s site in primary hyperparathyroidism: ten years experience with MIBI scintigraphy.

G Chir 2008 29(4):186–9

[78] Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, Doppman JL, Shawker T, Skarulis M, Marx S, Spiegel A, Fraker DL:

A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma.

Ann Surg 1996 224(3):308–20

[79] Norton JA:

Reoperation for missed parathyroid adenoma.

Adv Surg 1997 31:273–97

[80] Almquist M, Bergenfelz A, Mårtensson H, Thier M, Nordenström E:

Changing biochemical presentation of primary hyperparathyroidism.

Langenbecks Arch Surg 2010 395(7):925-8

[81] Boggs JE, Irvin GL 3rd, Molinari AS, Deriso GT:

Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy.

Surgery 1996 120(6):954–8

[82] Rodgers SE, Lew JI, Solorzano CC:

Primary hyperparathyroidism.

Curr Opin Oncol 2008 20(1):52–8

[83] Akerström G, Hellmann P:

Primary hyperparathyroidism.

Curr Opin Oncol 2004 16(1):1–7

[84] Freriks K, den Heijer M, Bonenkamp JJ, Biert J, Sweep CG, Hermus AR:

Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with primary

hyperparathyroidism; particularly valuable for suspected solitary parathyroid adenoma and re-operation.

Ned Tijdschr Geneeskd 2008 152(1):28–32

[85] Uruno T, Kebebew E:

How to localize parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism.

J Endocrinol Invest 2006 29(9):840–7

[86] Barczynski M, Konturek A, Cichon S, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Huszno B:

Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging.

Clin Endocrinol (Oxf) 2007 66(6):878–85

[87] De Pasquale L, Gobatti D, Ravini ML, Barassi A, Porreca W, Melzi d'Eril GV, Bastagli A:

Intra-operative testing for parathyroid hormone: the Central Laboratory option.

J Endocrinol Invest 2008 31(1):62–7

[88] Duh QY, Udén P, Clark OH:

Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: analysis of a controversy using a mathematical model.

World J Surg 1992 16(4):654-62

[89] Mollerup CL, Antonsen HK, Graversen HP, Blichert-Toft M:

Surgical treatment of primary hyperparathyroidism.

Ugeskr Laeger 1997 159(9):1252-6

[90] Inabnet WB, Biertho L:

Targeted parathyroid surgery: a series of 100 consecutive patients.

Ann Chir 2002 127(10):751-6

[91] Järhult J, Nordenström J, Perbeck L:

Reoperation for suspected primary hyperparathyroidism.

Br J Surg 1993 80(4):453-6

[92] Wu B, Haigh PI, Hwang R, Ituarte PH, Liu IL, Hahn TJ, Yeh MW:

Underutilization of Parathyroidectomy in Elderly Patients with Primary Hyperparathyroidism.

J Clin Endocrinol Metab 2010 95(9):4324-30

[93] Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekbom A:

The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy.

Endocr Relat Cancer 2007 14(1):135-40

[94] Tanaka Y:

Primary hyperparathyroidism with breast carcinoma.

Breast Cancer. 2010 17(4):265-8

## **7. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

---

Name: Cathrin Kleinschmidt  
 Geburtsdatum/-ort: 10.01.1984 in Köln  
 Staatsangehörigkeit: deutsch  
 Familienstand: ledig  
 Anschrift: Adersstrasse 24 40215 Düsseldorf  
 Telefon: 0177 - 6025471  
 E-Mail: cathrin.kleinschmidt@gmx.de

### **Schulische Ausbildung**

---

2001 – 2003 Schiller- Gymnasium, Köln  
 Abiturnote : 1,2  
 1994 - 2001 Georg- Büchner Gymnasium, Köln  
 1990 - 1994 Johanniter-Grundschule, Köln

### **Studium**

---

12/2009 2. Ärztliche Prüfung - Abschlussnote: Sehr gut (1,5)  
 Approbation als Ärztin  
 08/2005 1.Ärztliche Prüfung (vormals Physikum) Abschlussnote: Gut (2.5)  
 Seit 10/2003 Medizinstudium an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

### **Beruflicher Werdegang**

---

08/2006 – jetzt Freie Mitarbeiterin beim „Profil – Institut für Stoffwechselforschung“ in Neuss, Prof. Lutz Heinemann, Dr. Tim Heise  
 02/2010 - jetzt Assistenzärztin für Anästhesie im Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf

### **Sonstige Kenntnisse**

---

Sprachen	Englisch	fließend in Wort und Schrift
	Latein	Latinum
Computer	MS Office	Word, Excel, Powerpoint

---

Düsseldorf, März 2011

## 8. Abstract

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von 1410 Patienten, die zwischen 1986 und 2008 in der Chirurgischen Klinik der Heinrich Heine Universität wegen eines primären Hyperparathyreoidismus operiert worden sind, retrospektiv erfasst und ausgewertet.

Es wurden insbesondere die klinischen Manifestationen des Krankheitsbildes erfasst, Diagnostikmethoden dargestellt, analysiert und die Operations- und Therapiestrategien untersucht.

Bei 1285 Patienten handelte es sich um einen Ersteingriff; 125 Eingriffe wurden aufgrund einer Persistenz oder eines Rezidives durchgeführt. Das Geschlechterverhältnis betrug Frauen: Männer = 2,8:1; der Altersmedian lag bei 61 Jahren. Die Hauptsymptome waren Nierensteine (40%), gefolgt von Knochenschmerzen (30%), Neuropsychiatrischen Beschwerden (28%), Knochendichteminderung (27%) und gastrointestinalen Beschwerden (23%). 16% der Patienten waren asymptomatisch. 83% der Patienten wiesen ein solitäres Adenom auf, 14 % eine Mehrdrüsenerkrankung, unter 1 % der Patienten hatten ein Karzinom und bei etwa zwei Prozent der Patienten konnte die Ursache nicht eruiert werden. Es konnten mit der Grunderkrankung assoziierte Begleiterkrankungen dargestellt werden, unter anderem fanden sich ein arterieller Hypertonus bei 33% und eine KHK bei 10% der untersuchten Patienten, ebenso wurden überdurchschnittlich häufig Malignome diagnostiziert. Die Calciumspiegel der Patienten lagen präoperativ im Durchschnitt bei 2,92 mmol/l. Es wurden im 22jährigen Untersuchungszeitraum unterschiedliche Lokalisationsverfahren eingesetzt, deren Sensitivität sehr stark variierte. Insgesamt waren 60 Erstoperateure an den Eingriffen beteiligt, wobei unterschiedliche Operationstechniken angewandt wurden. Solitäre Nebenschilddrüsenadenome wurden am häufigsten im rechter unterer Position gefunden. In der Untersuchung des postoperativen Verlaufs stellte man bei 24% der Patienten selbstlimitierende Kribbelparästhesien fest, bei 3,9 Patienten wurde eine Rekurrensparese festgestellt, 0.9% der Operierten erlitten eine revisionspflichtige Nachblutung.

Fazit: Bedingt durch neue technische Entwicklungen hat sich die Chirurgie des pHPT erheblich gewandelt von einer Vierdrüsenexploration per Prinzip hin zu einer sehr fokussierten Exploration nach vorheriger Lokalisationsdiagnostik. Eine hohe Erfolgsrate gepaart mit einer niedrigen Komplikationsrate macht die Parathyreoidektomie für pHPT-Patienten aller Altersklassen zum Eingriff der Wahl.