

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. T. Knoefel

**Biochemische Persistenzen nach Operation eines  
primären Hyperparathyreoidismus  
- Analyse einer seltenen Subgruppe**

---

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von

Christian Herdter

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Stefan Topp

Zweitgutachter: Prof. Dr. Matthias Schott

## I. Zusammenfassung

**Einleitung:** Die operative Therapie des primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) hat in spezialisierten Kliniken eine Erfolgsrate von deutlich über 90%. Das gegenteilige Ergebnis, nämlich der Misserfolg, ist hingegen nicht klar definiert. Jenseits des Begriffs der Persistenz gibt es operative Verläufe, bei denen eine Unsicherheit verbleibt, ob die Operation letztlich erfolgreich war oder nicht. Diese Situationen zu analysieren und systematisch zu ordnen, war das Ziel dieser Dissertation.

**Patienten und Methoden:** Von April 1986 bis März 2012 wurden an der chirurgischen Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf insgesamt 1480 Patienten mit pHPT operiert (1095 Frauen (73,98%) / 385 Männer (26,02%), Geschlechtsverhältnis (2,8:1)). Für diese Patienten existiert eine strukturierte Datenbank.

Wir extrahierten aus dieser Datenbank 64 Patienten (4,3%), bei denen das postoperative Ergebnis als „unbefriedigend“ gewertet worden war. Entsprechend der möglichen Fehlerquellen (Chirurg/Pathologe) und des möglichen postoperativen Serumkalziums (normalisiert/weiterhin erhöht) definierten wir 5 Gruppen, die wir getrennt voneinander analysierten.

**Ergebnisse:** Der häufigste Grund, eine Operation als „unbefriedigend“ zu werten war die Situation, bei der zwar intraoperativ ein Adenom gefunden wurde, die Hyperkalzämie aber dennoch persistierte (Gruppe 1, n=32), gefolgt von der Gruppe derjenigen Patienten, bei denen kein Adenom gefunden wurde und der pHPT biochemisch persistierte (Gruppe 4, n=15). Während die seltenen Gruppen 2 und 3 mit insgesamt 3 bzw. 2 Patienten weniger ins Gewicht fielen, ist die Gruppe 5 mit 12 Patienten ausgesprochen interessant. Hierbei handelte es sich um Patienten, bei denen weder der Operateur, noch der Pathologe vom Erfolg der Operation ausgingen, die Patienten aber postoperativ biochemisch geheilt waren. Besonders überraschend war es, dass genau diese Patienten im Langzeitverlauf auch keine biochemischen Rezidive des pHPT entwickelten.

**Diskussion:** Bei der Gruppe 1 war am ehesten eine Mehrdrüsenkrankung übersehen worden, während bei der Gruppe 4 entweder eine ektope Adenomalage bestand oder die Erfahrung des Operateurs unzureichend war. Bei Patienten der Gruppe 5 kann man nur spekulieren: am wahrscheinlichsten erscheint es, dass ein nicht erkanntes und auch nicht reseziertes Adenom in Folge der Operation nekrotisch geworden ist und die Erkrankung aus diesem Grunde langfristig biochemisch geheilt war. Alternativ muss man auch eine fehlerhafte präoperative Diagnose diskutieren.

**Schlussfolgerung:** Die von uns entwickelte Klassifikation ermöglicht es, unklare postoperative Ergebnisse nach der Operation eines pHPT besser zu differenzieren und erlaubt die Identifikation einer theoretisch sehr interessanten Gruppe (Gruppe 5). Langfristig kann dies zu einer weiteren Verbesserung der Operationsergebnisse des pHPT beitragen.

## II. Abkürzungsverzeichnis

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Abb.</b>     | Abbildung  |
| <b>Bspw.</b>    | Beispielsweise   |
| <b>AP</b>       | Alkalische Phosphatase                                   |
| <b>Ca</b>       | Kalzium  |
| <b>Ca.</b>      | Circa  |
| <b>CT</b>       | Computertomographie                                      |
| <b>EK</b>       | Epithelkörperchen  |
| <b>GFR</b>      | Glomeruläre Filtrationsrate                              |
| <b>HPT-JT</b>   | <i>Hyperparathyroidism- jaw tumor syndrome</i>           |
| <b>KHK</b>      | Koronare Herzkrankheit                                   |
| <b>MEN</b>      | Multiple endokrine Neoplasie                             |
| <b>MGD</b>      | <i>Multiglandular disease</i>                            |
| <b>MIBI</b>     | Methoxy-Isobutyl-Isonitrit                               |
| <b>MIC</b>      | Minimal-invasive Chirurgie                               |
| <b>MIVAP</b>    | Minimal-invasive videoassistierte<br>Parathyreoidektomie |
| <b>MIVP</b>     | Minimal-invasive Parathyreoidektomie                     |
| <b>Mmol</b>     | Millimol   |
| <b>MRT</b>      | Magnetresonanztomographie                                |
| <b>NSD</b>      | Nebenschilddrüse   |
| <b>„P“</b>      | Persistenz   |
| <b>pAVK</b>     | Periphere arterielle Verschlusskrankheit                 |
| <b>pg</b>       | Pikogramm  |
| <b>pHPT</b>     | Primärer Hyperparathyreoidismus                          |
| <b>Pmol</b>     | Pikomol  |
| <b>PTH</b>      | Parathormon  |
| <b>„R“</b>      | Rezidiv  |
| <b>SPECT</b>    | <i>Single-photon emission computed tomography</i>        |
| <b>St. Dev.</b> | <i>Standard deviation</i> /Standardabweichung            |
| <b>T-Score</b>  | Osteoporose-Score  |
| <b>Z.Bsp.</b>   | Zum Beispiel   |

### III. Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 Einleitung</b> .....                    | <b>1</b>  |
| 1.1 Primärer Hyperparathyreoidismus.....     | 1         |
| 1.2 Epidemiologie .....                      | 1         |
| 1.3 Ätiologic.....                           | 2         |
| 1.4 Anatomie und Physiologie .....           | 2         |
| 1.5 Pathophysiologie.....                    | 2         |
| 1.6 Klinik und laborchemische Diagnose.....  | 4         |
| 1.7. Operative Therapie .....                | 5         |
| 1.8. Postoperative Persistenz, Rezidiv ..... | 7         |
| 1.9 Fragestellung .....                      | 7         |
| <br>   |           |
| <b>2 Patienten und Methoden</b> .....        | <b>10</b> |
| 2.1 Patientenerfassung .....                 | 10        |
| 2.2 Einschlußkriterien .....                 | 12        |
| 2.3 Einteilung der Gruppen.....              | 13        |
| 2.4 Standadisierter Fragebogen .....         | 14        |
| 2.5 Software.....                            | 15        |
| 2.6 Statistische Auswertung.....             | 15        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>3 Ergebnisse</b> .....                   | <b>16</b> |
| 3.1 Epidemiologie .....                     | 16        |
| 3.2 Präoperative Kalzium-/PTH-Werte .....   | 19        |
| 3.3 Präoperative Symptomatik.....           | 20        |
| 3.4. Epidemiologie der Gruppen.....         | 21        |
| 3.5 Ergebnisse der Gruppen.....             | 23        |
| 3.6 Ergebnisse Gruppe 1.....                | 23        |
| 3.7 Ergebnisse Gruppe 2.....                | 27        |
| 3.8 Ergebnisse Gruppe 3.....                | 29        |
| 3.9 Ergebnisse Gruppe 4.....                | 30        |
| 3.10 Ergebnisse Gruppe 5 .....              | 34        |
| <br>  |           |
| <b>4 Diskussion</b> .....                   | <b>38</b> |
| 4.1 Gruppe 1 .....                          | 43        |
| 4.2 Gruppe 2 .....                          | 45        |
| 4.3 Gruppe 3 .....                          | 47        |
| 4.4. Gruppe 4 .....                         | 47        |
| 4.5 Gruppe 5 .....                          | 49        |
| 4.6 Schlussfolgerung .....                  | 50        |
| <br>  |           |
| <b>5 Literaturverzeichnis</b> .....         | <b>52</b> |
| <br>  |           |
| <b>6 Anhang</b> .....                       | <b>55</b> |
| <br>  |           |
| <b>7 Danksagung</b> .....                   |           |
| <br>  |           |
| <b>8 Eidesstattliche Versicherung</b> ..... |           |

# 1 Einleitung

## 1.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

## 1.2 Epidemiologie

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) zählt zu den häufigen endokrinologischen Erkrankungen mit einer Inzidenz von circa 21 pro 100.000 Einwohnern und steht damit an dritter Stelle der endokrinologisch diagnostizierten Erkrankungen in den USA (Wermers, Khosla et al. 2006).

Der pHPT ist die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie mit einer deutlich erhöhten Prävalenz von ca. 21 pro 1000 bei Frauen im Alter von 55-75 Jahren und einer generellen Prävalenz von ca. 3 von 1000 Einwohnern in Europa. (Adami, Marcocci et al. 2002; Marcocci and Cetani 2011). Frauen sind in der Regel ca. zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer.

Das klinische Erscheinungsbild, welches erstmals vom Pathologen Friedrich Daniel von Recklinghausen 1891 in seiner ossären Verlaufsform als „*ostitis fibrosa cystica generalisata*“ beschrieben wurde, hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich gewandelt.

Äußerte sich das klinische Erscheinungsbild des pHPT ehemals durch die „klassische“ Trias aus Knochenschmerzen, Nierensteinen und Magengeschwüren, so ist heutzutage die Anzahl der asymptomatischen, beziehungsweise *oligosymptomatischen* Krankheitsverläufe mit unspezifischen Beschwerden wie Müdigkeit und Stimmungsschwankungen in den Vordergrund gerückt (Marcocci and Cetani 2011; Pallan and Khan 2011).

Bis Mitte der 1970er Jahre stellte der pHPT ein eher seltenes Krankheitsbild dar. Aufgrund der routinemäßigen Bestimmung der Serumelektrolyte und der Bestimmung des Parathormons wurde der pHPT seither deutlich häufiger diagnostiziert (Ventz and Quinkler 2010).

### 1.3 Ätiologie

Die Ätiologie des pHPT ist in den meisten Fällen unbekannt. Es besteht jedoch eine deutlich erhöhte Inzidenz und demnach eine Assoziation mit Bestrahlungen der Halsregion bei Kindern (Cohen, Gierlowski et al. 1990), wie sie in den 1930er und 1940er Jahren häufiger durchgeführt wurde. Auch eine längerfristige Lithium-Therapie wird als mögliche Ursache des primären Hyperparathyreoidismus in Betracht gezogen (Szalat, Mazeh et al. 2009).

Im Rahmen von hereditären Erkrankungen ist der pHPT Bestandteil der multiplen endokrinen Neoplasien, MEN Typ I und IIa (Marcocci and Cetani 2011).

Als ein weiterer Mechanismus der Parathormon-Steigerung kann ein gleichzeitig auftretender Kalzium- und Vitamin-D-Mangel bestehen, dieses bezeichnet man in der Regel als sekundären Hyperparathyreoidismus. Aber auch beim pHPT ließen sich in Kombination mit einem Vitamin-D-Mangel besonders schwere Formen des pHPT beobachten (Moosgaard, Vestergaard et al. 2005). Mit der verbesserten Vitamin-D-Versorgung ab Mitte des 20. Jahrhundert sank das Auftreten der schweren ossären Verlaufsformen des pHPT (Silverberg 2007).

### 1.4 Anatomie und Physiologie

Die hellbraunen, doppelt paarig angelegten Nebenschilddrüsen liegen der Schilddrüse am oberen und unteren Pol linsengroß, dorsalseitig an. Sie haben ein durchschnittliches Gewicht von ca. 30-60mg. Embryologisch entwickeln sich die beiden oberen Epithelkörperchen in der 4./5. Embryonalwoche aus Aussprossungen der 4. Schlundtasche des primitiven Vorderdarms, während die unteren Epithelkörperchen aus der 3. Schlundtasche hervorgehen. Topographisch sind die oberen Epithelkörperchen meist oberhalb der *Arteria thyroidea inferior* und des *Nervus laryngeus recurrens* lokalisiert (Mansberger and Wei 1993). Die unteren Epithelkörperchen hingegen liegen in der Regel distal der beiden Strukturen. Eine atypische Lokalisation der Nebenschilddrüsen erklärt sich durch die kaudalwärtige Wanderung der Nebenschilddrüsen (Wang 1976).

Die Nebenschilddrüsen synthetisieren in den hellen Hauptzellen das Parathormon (PTH), eine Rückkopplung zwischen extrazellulär ionisiertem Kalzium, Vitamin-D-Konzentration im Blut und Parathormon-Sekretion besteht über einen kalziumsensitiven Rezeptor an der Oberfläche der Nebenschilddrüsenzellen.

Das Parathormon fördert die Kalzium-Reabsorption im distalen Tubulus der Niere sowie die Phosphatausscheidung im proximalen Tubulus über die Hemmung des Phosphattransporters (Ventz and Quinkler 2010). Eine weitere Wirkung des Parathormons besteht in der gesteigerten  $1\alpha$ -Vitamin-D<sub>3</sub>-Hydroxilierung in der Niere, wodurch es zur vermehrten Bildung von Calcitriol (1,25 OH-Vitamin-D<sub>3</sub>) kommt, welches als aktiver Metabolit des Vitamin-D für eine gesteigerte Kalzium-Resorption über ein Kalzium-bindendes Protein in der Darmmukosa verantwortlich ist. Eine Erhöhung des Serumkalziumspiegels führt zu einer negativen Rückkopplung in Bezug auf die Parathormonsynthese und die Parathormonfreisetzung. Calcitonin fungiert als Antagonist des PTH.

Bezüglich des Knochenstoffwechsels führt das Parathormon zu einer gesteigerten Osteoklastenaktivität und einem damit einhergehenden, vermehrten Knochenabbau mit einem erhöhten Kalziumaustausch vom Knochen ins Blut. Die Kalzium-homöostase erfolgt somit als Zusammenspiel zwischen PTH, Calcitonin und Calcitriol über die Wirkung an Knochen, Nieren und Darmmukosa.

### **1.5 Pathophysiologie**

Allgemein versteht man unter einem Hyperparathyreoidismus eine Parathormonüberproduktion der Nebenschilddrüsen. Dem primären Hyperparathyreoidismus liegt der Wirkmechanismus einer vermehrten PTH-Sekretion ohne einen physiologischen Stimulus zugrunde. Verursacht wird der pHPT somit am häufigsten durch eine autonome, unregulierte Parathormonausschüttung der Nebenschilddrüse. Die Ursache dieser vermehrten Parathormonsekretion ist in ca. 80-85% der Fälle ein Nebenschilddrüsenadenom, bei 10-15% bestehen Mehrdrüsenerkrankungen (MGD), während nur in ca. 1% der Fälle ein Nebenschilddrüsenkarzinom zugrunde liegt (DeLellis, Mazzaglia et al. 2008).

Die erhöhte PTH-Sekretion kann mit einer verminderten Sensitivität der kalziumsensitiven Rezeptoren einhergehen, die Regulation muss dabei nicht vollständig aufgehoben sein, erfordert aber eine höhere Calcium-Konzentration.

Hereditär tritt der pHPT im Rahmen des MEN Typ I und IIa, des Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndroms (HPT-JT), der familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie, des neonatalen schweren Hyperparathyreoidismus und des familiär isolierten Hyperparathyreoidismus auf. Diesen hereditären Ursachen des pHPT liegen unterschiedliche Genmutationen zugrunde (Eastell, Arnold et al. 2009; Marcocci and Cetani 2011).

### **1.6 Klinik und laborchemische Diagnose**

Hinsichtlich des klinischen Bildes des pHPT ist eine Einteilung in drei Verlaufsformen des pHPT sinnvoll. Man unterscheidet den symptomatischen pHPT, einhergehend mit Nierensteinen, Knochenveränderungen, Frakturen, gastrointestinalen Beschwerden sowie neuropsychologischen und kardiovaskulären Veränderungen vom asymptomatischen pHPT ohne Beschwerden und einschließlich der normokalzämischen Verlaufsformen. Besondere Verlaufsformen stellen die hyperkalzämische Krise und das Hyperkalzämie-Syndrom dar (Khan 1997; Khan, Bilezikian et al. 2009).

Die schwere Verlaufsform des pHPT mit *Nephrolithiasis* sowie die fortgeschrittenen ossären Veränderungen, mit einhergehenden Frakturen, sind heutzutage seltener geworden. Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen somit unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Antriebsminderung, Abgeschlagenheit, Reizbarkeit und depressive Symptome. (Silverberg, Lewiecki et al. 2009). Auch kardiovaskuläre Erkrankungen treten im Rahmen des pHPT deutlich gehäuft auf und gehen auch mit einer Einschränkung der Lebenserwartung einher (Kamycheva, Sundsfjord et al. 2004). Bezüglich der akuten Pankreatitis konnte ein Zusammenhang mit dem pHPT nicht sicher nachgewiesen werden (Khoo, Vege et al. 2009).

Die Diagnose des pHPT wird über die laborchemische Diagnostik des Serumkalziums und des intakten PTH gestellt, welche eine ca. 95%-Sicherung des pHPT erlaubt. Ein

erhöhter Kalzium-Serumwert in Kombination mit einem erhöhten PTH ist ein genereller Hinweis für einen pHPT (Bilezikian and Silverberg 2004). Der Normwert des Kalziums im Serum liegt bei 2,1-2,6 mmol/l, ein höherer Wert als 2,6 mmol/l ist als eine Hyperkalzämie definiert. Heutzutage erfolgt in der Regel die Bestimmung des Gesamtkalziums. Von einer Erhöhung des intakten Parathormons spricht man über einem Wert von 65 pg/ml oder 6,5 pmol/l, je nach verwendetem Assay. Bei erniedrigtem Albumin können auch die Kalzium-Werte erniedrigt sein, so dass eine Mitbestimmung des Albumins sinnvoll erscheint. Als zusätzliche Laborwerte werden in der Regel die glomeruläre Filtrationsrate, das Kreatinin und vor allem die Kalzium-Ausscheidung im 24h-Urin mitbestimmt. Da als weiterer Mechanismus der Parathormon-Steigerung ein Vitamin-D-Mangel vermutet wird, ist die Mitbestimmung des Vitamin-D Status sinnvoll (Moosgaard, Vestergaard et al. 2005). Medikamente mit potenzieller Beeinflussung des Kalziumspiegels wie Lithium oder Thiaziddiuretika sollten vor der laborchemischen Bestimmung des Kalziums abgesetzt werden (Szalat, Maze et al. 2009).

### **1.7. Operative Therapie**

Die erste erfolgreiche Parathyreoidektomie wurde 1925 durch Felix Mandl in Wien durchgeführt (Udelsman, Lin et al. 2010). Heutzutage ist bei einem symptomatischen primären Hyperparathyreoidismus die operative Parathyreoidektomie mit einer Heilungsrate von 95-98% die Therapie der Wahl. Die Komplikationsrate ist mit ca. 1-3% als relativ gering einzustufen (Walgenbach, Hommel et al. 2000; Marcocci and Cetani 2011).

Hinsichtlich des asymptomatischen pHPT wurden zuletzt 2008 Richtlinien zur Operationsindikation erstellt. Sie umfassen die Parameter Serumkalzium, Kreatinin-Clearance, Knochendichte und das Patientenalter. Bei einem Serumkalzium über 0,25 mmol/l, einer GFR unter 60ml/min x 1,73m<sup>2</sup>, einem T-Score < 2,5 oder einem Alter < 50 Jahren ergibt sich danach die Empfehlung zu einer Operation (Bilezikian, Khan et al. 2009).

Aufgrund der verbesserten präoperativen Lokalisationsdiagnostik mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-Szintigraphie (Mariani, Gulec et al. 2003) und  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-SPECT/CT (Neumann, Obuchowski et al. 2008) haben in der Folge auch die mikrochirurgischen und endoskopischen Operationen zunehmend an Bedeutung gegenüber den konventionellen Operationsverfahren gewonnen (Udelsman and Donovan 2004).

Im Vergleich zur konventionellen Operation mit Darstellung aller vier Nebenschilddrüsen gehen die minimal-invasiven Verfahren in bestimmten Studien mit einer kürzeren Operationsdauer, einer schnelleren postoperativen Erholung und einer geringeren Komplikationsrate einher (Udelsman, Lin et al. 2011; Kunstman and Udelsman 2012). Bezüglich der Heilungsraten konnte keine eindeutige Überlegenheit der minimal-invasiven Verfahren festgestellt werden, hier ist die Studienlage weiter unklar (Udelsman and Donovan 2004; Westerdahl and Bergenfelz 2007). Dennoch haben sich die minimal-invasiven Verfahren nicht flächendeckend durchgesetzt.

Heutzutage wird bei sicherer präoperativer Lokalisation eher ein „fokussierter“ Zugang empfohlen (Slepavicius, Beisa et al. 2008), das heißt man geht direkt auf das vermutete Nebenschilddrüsenadenom zu, ohne die mutmaßlich nicht-betroffenen Drüsen freizulegen. Demgegenüber tritt der technisch relativ aufwendige minimal-invasive endoskopische Zugang im engeren Sinne in den Hintergrund. Es gibt jedoch auch Studien, die für die minimal-invasive videoassistierte Parathyreoidektomie gegenüber der offenen Operation Vorteile hinsichtlich der Detektion des *Nervus laryngeus recurrens*, der postoperativen Schmerzintensität sowie des kosmetischen Ergebnisses sehen (Barczynski, Cichon et al. 2006).

Durch die mittlerweile standardmäßig durchgeführte intraoperative Parathormon-Bestimmung konnte eine bessere Kontrolle des Operationsergebnisses, insbesondere bei Mehrdrüsenerkrankungen erzielt werden (Lorenz and Dralle 2010). Die intraoperative PTH-Bestimmung ist somit eine gute Nachweismethode, ob weiterhin hyperaktives Nebenschilddrüsengewebe vorliegt, so dass bei regelrechtem PTH-Abfall auf eine weitere Exploration aller Nebenschilddrüsen verzichtet werden kann (Vignali, Picone et al. 2002).

## **1.8. Postoperative Persistenzen und Rezidiv**

Die Erfolgsrate der operativen Therapie des pHPT wird mit ca. 95-98% angegeben (Marcocci and Cetani 2011). Definitionsgemäß versteht man unter einer Persistenz eines pHPT eine fortbestehende oder wiederauftretende, postoperative Hyperkalzämie mit erhöhten PTH-Werten innerhalb der ersten 6 Monate nach der Operation (Caron, Sturgeon et al. 2004). Ein Rezidiv hingegen bezeichnet das postoperative Wiederauftreten einer Hyperkalzämie und erhöhten PTH-Werten nach mehr als 6 Monaten (Lew, Rivera et al. 2010).

Das Auftreten einer Persistenz nach operativer Therapie des pHPT hat mehrere Ursachen. Eine wichtige Ursache ist einerseits mangelnde Operationserfahrung seitens des Operateurs (Caron, Sturgeon et al. 2004) und gemessen an heutigen Standards möglicherweise auch eine ungenügende, präoperative Lokalisations-diagnostik. Echte ektope gelegene Nebenschilddrüsenadenome, z. Bsp. solche im aortopulmonalen Fenster, können aber selbst einen erfahrenen Operateur vor große Probleme stellen.

Eine andere wichtige Ursache für eine Persistenz stellen Mehrdrüsenenerkrankungen, Doppeladenome, primäre Hyperplasien, hereditäre Syndrome und Nebenschilddrüsenkarzinome dar (Caron, Sturgeon et al. 2004). Ursache für ein Rezidiv ist hingegen praktisch immer eine metachrone Mehrdrüsenenerkrankung. Die Erfahrung des Operateurs und die Bildgebung spielen hier naturgemäß weniger eine Rolle, zudem findet heutzutage meist ein intraoperativer PTH-Assay statt.

## **1.9. Fragestellung**

Mit einer operativen Erfolgsrate von ca. 98% in der Literatur ist der pHPT ein chirurgisch nahezu ideal zu behandelndes Krankheitsbild (Marcocci and Cetani 2011). Es ist aber auffällig, dass das Gegenteil, nämlich der seltene operative Misserfolg einschließlich seiner Ursachen bislang nicht klar definiert worden ist.

Damit eine pHPT-Operation in jeder Hinsicht als „gelingen“ und erfolgreich angesehen werden kann, müssen normalerweise folgende Bedingungen erfüllt sein:

1) Der Chirurg muss intraoperativ makroskopisch ein eindeutiges morphologisches Korrelat der Hyperkalzämie finden, das heißt eine oder mehrere vergrößerte Nebenschilddrüsen.

2) Der Pathologe muss diese Einschätzung mikroskopisch bestätigen.

3) Das Parathormon muss intraoperativ im PTH-Assay regelrecht abfallen und vor allem postoperativ normalisiert sein. Das Calcium muss postoperativ im Normbereich liegen.

Sollte auch nur eine dieser Bedingungen nicht erfüllt sein, ist Vorsicht geboten. Man muss sich in solch einem Fall die Frage stellen, ob man möglicherweise die Situation des individuellen Patienten nicht korrekt erfasst hat oder etwas übersehen worden ist.

Die chirurgische Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf ist seit 1986 eine Schwerpunktklinik für endokrine Chirurgie vor allem auch für Nebenschilddrüsenchirurgie. Es existiert seit 1986 eine fortlaufende Datenbank von pHPT-Patienten und den entsprechenden operativen Ergebnissen, somit kann die chirurgische Klinik eine hohe Expertise in der Behandlung dieses Krankheitsbildes vorweisen. In dieser Datenbank wird selbstverständlich auch dokumentiert, ob der Eingriff bzw. die Behandlung erfolgreich waren oder nicht.

Demnach liegt die Erfolgsrate der pHPT-Operationen in der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf aktuell bei ca. 96%. Hieraus ergibt sich aber immerhin auch ein Anteil von 4% der Patienten, welche das Klinikum mit einem nicht befriedigenden Operationsergebnis verlassen mussten. Der häufigste Grund ist hierbei eine unzureichende Besserung der Hyperkalzämie, also eine Persistenz des pHPT.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit dieser kleinen Gruppe von pHPT-Patienten, bei denen am Ende der Behandlung entweder das erzielte Ergebnis unbefriedigend war oder zumindest Fragen offenblieben.

Insgesamt ist wie oben bereits ausgeführt das unbefriedigende Ergebnis nach einer pHPT-Operation unscharf definiert. Da für eine gelungene Operation sowohl

makroanatomische, mikroanatomische und biochemische Merkmale erfüllt sein müssen, mag die Gruppe der nicht erfolgreich operierten Patienten heterogen sein. Eine solche systematische Differenzierung ist aber bisher in der Literatur nicht bekannt und sollte daher in dieser Dissertation entwickelt werden.

Die systematische Differenzierung und Nachuntersuchung dieses Patientenkollektivs könnte zukünftig zu einer Verbesserung des postoperativen *Outcomes* nach primärer Nebenschilddrüsenoperation beitragen.

Die Nachuntersuchung dieses Patientenkollektivs erfolgt insbesondere mit der Fragestellung hinsichtlich der Ursachen von unbefriedigenden Operationsergebnissen, um diese anschließend besser differenzieren zu können. In der prospektiven Datenerfassung mittels des telefonischen Fragebogens stand die Nachuntersuchung der aktuellen Symptomatik, weiterer durchgeführter Operationen sowie der aktuellen Laborwerte im Vordergrund. Des Weiteren bestand die Frage, ob die möglicherweise aktuell durchgeführte verbesserte Lokalisationsdiagnostik dazu beigetragen hat, ein NSD-Adenom bei Patienten zu detektieren, bei denen initial kein Epithelkörperchen gefunden werden konnte.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1. Patientenerfassung

Erfasst wurden alle Daten von insgesamt 1480 Patienten, die im Zeitraum von April 1986 bis März 2012 aufgrund eines pHPT an der chirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf operiert worden waren.

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel® (Version Microsoft Excel 2007) Tabelle erfasst, welche bis 09/2008 prospektiv oder kurzfristig retrospektiv anhand der Patienten- und Ambulanzakten geführt wurde. Aktuell wird diese Excel-Tabelle vom derzeitigen Beauftragten der Datenbank und Verfasser dieser Dissertation fortgeführt und aktualisiert.

Aus dieser Datenbank des Gesamtkollektives identifizierten und analysierten wir 64 Patienten (4,3%), bei denen im Zeitraum 04/1986 bis 03/2012 kein zufriedenstellendes Operationsergebnis vorlag. Die Feststellung einer Persistenz, beziehungsweise eines unbefriedigenden OP-Ergebnisses in der Datenbank erfolgte teilweise auch anhand von erneuten Einbestellungen der Patienten oder nach telefonischer Rücksprache mit den weiterbehandelnden Ärzten.

Die Patienten bei denen kein Epithelkörperchen gefunden worden war, sind in der Excel Tabelle bereits anhand des intraoperativen und histopathologischen Befundes aufgelistet. Den Langzeitverlauf und die Analyse dieser Subgruppe stellten wir nun anhand der vorhandenen Daten und der prospektiv, mittels Fragebogen und Telefoninterview ermittelten Daten dar.

Folgende Analyseparameter wurden im Rahmen der Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2007) erhoben:

- Geschlecht
- Alter
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Präoperative Symptomatik
  - Nierensteine, Niereninsuffizienz

- Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Osteoporose
  - Gastrointestinale Beschwerden, Ulcus, Pankreatitis
  - Myopathien
  - Neurologische/Psychiatrische Symptome, Müdigkeit, Abgeschlagenheit
- Nebendiagnosen
    - KHK, Herzinfarkt
    - Arterielle Hypertonie
    - pAVK
    - Diabetes mellitus
    - Tumoren
- Voroperationen
- Präoperative Labordiagnostik
    - Calcium (mmol/l), Kalium (mmol/l)
    - Phosphat (mmol/l)
    - AP (U/l)f
    - Kreatinin (mg/dl)
- Präoperative Lokalisationsdiagnostik
    - Sonographie
    - Computertomographie
    - MRT
    - MIBI-Szintigraphie
- Operationstechnik
  - Operateur
  - Intraoperativer Befund, Lage des Adenoms
  - Intraoperatives Epithelkörperchen gefunden (unklar, kein EK gefunden)
  - Operationsverfahren (minimal-invasiv, offen)
  - Gleichzeitige Schilddrüsenoperation
  - Rezidiv-Operation
  - Postoperativer Laborbefund

- Calcium (mmol/l) am 1. Post OP Tag
- Calcium am Entlassungstag
- PTH (pmol/l)
- Persistenz
- Rezidiv
- Komplikationen
- Histopathologisches Ergebnis
  - Nebenschilddrüsenadenom
  - Zystadenom
  - Doppeladenom
  - Hyperplasie
  - NS-Karzinom
- Präparatgröße, Präparatgewicht
- Postoperative Therapie (Kalzium, Rocaltrol)

## **2.2 Einschluss-/Ausschlusskriterien**

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten sind im Zeitraum 04/1986-03/2012 an der Universitätsklinik Düsseldorf in der Chirurgie aufgrund eines pHPT operiert worden und zeigten ein unbefriedigendes postoperatives Ergebnis, am häufigsten im Sinne einer persistierenden Hyperkalzämie und eines erhöhten PTH.

Alle Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinomen wurden prinzipiell aus dieser Untersuchung ausgeschlossen, da bei ihnen eine fortbestehende oder wieder auftretende Hyperkalzämie eher als Ausdruck einer Metastasierung anstatt einer nicht gefundenen Nebenschilddrüse anzusehen ist.

Bei der Konzeption der vorliegenden Datenbank wurde eine Rubrik „unbefriedigendes postoperatives Ergebnis“ angefügt. Diese wurde eher großzügig bei all denjenigen Patienten markiert, bei denen entweder das postoperative Ergebnis an sich unbefriedigend war oder der Behandlungserfolg unklar blieb und somit Raum für Spekulationen ließ.

Die Rubrik „unbefriedigendes postoperatives Ergebnis“ war demnach ursprünglich nicht fest definiert und beinhaltet eine Vielzahl unterschiedlicher Situationen.

Analysiert man die Möglichkeiten, die sich hinter einer solchen Unsicherheit verbergen können, kommt man zu folgendem Gedankengang:

Idealerweise findet der Operateur pathologisches Nebenschilddrüsengewebe, dieses wird vom Pathologen histologisch bestätigt. Bei den Patienten bestehen anschließend eine Normokalzämie und intra- und postoperativ ein normales Parathormon.

Der Operateur bekommt zuerst einen Eindruck, ob er intraoperativ ein oder mehrere pathologisch vergrößerte Nebenschilddrüsen gefunden hat.

Im Falle, dass er Gewebe gefunden hat, kann es sein, dass der Pathologe dieses für proliferiert erklärt oder nicht. Findet er kein Gewebe, kann der Pathologe dementsprechend auch keine Beurteilung abgeben. In beiden Fällen kann der Patient normokalzämisch sein oder auch nicht, ein heutzutage standardmäßig durchgeführter PTH-Assay gibt Aufschluss über den intraoperativen PTH-Abfall.

### **2.3 Einteilung der Gruppen**

Aus diesem Ablauf ergeben sich 5 Gruppen bzw. 5 Szenarien und die nachfolgende Klassifikation:

- 1) Intraoperativ kein proliferiertes Epithelkörperchen gefunden  
-> postoperativ normales Kalzium und PTH
- 2) Intraoperativ kein proliferiertes Epithelkörperchen gefunden  
-> Biochemische Persistenz des pHPT
- 3) Intraoperativer Befund bezüglich des Epithelkörperchens unklar  
-> postoperativ normales Kalzium und PTH
- 4) Intraoperativer Befund bezüglich des Epithelkörperchens unklar  
-> Biochemische Persistenz der pHPT
- 5) Intraoperativ proliferiertes Epithelkörperchen gefunden  
-> Biochemische Persistenz des pHPT

Tabellarisch (Tabelle 1) ergibt sich für unsere Patienten demnach folgende Darstellung mit der Anzahl der Patienten aus dem Gesamtkollektiv unterteilt in die jeweiligen 5 Gruppen.

| Operateur   | Pathologie            | Biochemie                    | Anzahl       |
|---|-----------------------|------------------------------|--------------|
| Gefundenes pathologisches Epithelkörperchen       | Proliferiert          | Persistierender primärer HPT | n=32         |
|   | Nicht Proliferiert    | Persistierender primärer HPT | n= 3         |
|   |                       | Keine Persistenz             | n=2          |
| Nicht gefundenes pathologisches Epithelkörperchen | Keine Aussage möglich | Persistierender primärer HPT | n=15         |
|   |                       | Keine Persistenz             | n=12         |
|   |                       |                              | <b>N= 64</b> |

**Tabelle 1: Klassifikation der Patienten in 5 Gruppen** unter Berücksichtigung des operativen Befundes, der Pathologie und des postoperativen biochemischen Ergebnisses. Mit N wird die Anzahl aller Patienten, mit n die Anzahl der jeweiligen Gruppe angegeben.

#### 2.4. Standardisierter Fragebogen

Es erfolgte die Analyse und Nachuntersuchung der in 5 Gruppen unterteilten 64 Patienten anhand eines Telefoninterviews und eines selbst erstellten Fragebogens (siehe Anhang) mit den nun nachfolgend aufgeführten Daten.

Die Nachuntersuchung dieses Patientenkollektivs erfolgt insbesondere mit der Fragestellung hinsichtlich der aktuellen Symptomatik, weiterer durchgeführter Operationen, der aktuellen Laborwerte und der möglicherweise durchgeführten verbesserten Diagnostik zur Lokalisationsdiagnostik bei Patienten, bei denen initial kein Epithelkörperchen gefunden werden konnte.

### **Nachuntersuchung:**

Prospektive Datenerhebung mittels eines telefonischen Interviews und des erstellten Fragebogens, auf dessen Basis folgende Parameter analysiert wurden:

- Name
- Geburtsdatum, Alter
- Geschlecht
- Rezidiv-Operation (Ort, Datum, Operateur, OP-Ergebnis)
- Weitere Diagnostik (Sonographie, MIBI-Szintigraphie)
- Letztmalige Laborwerte
  - Kalzium (mmol/l), PTH (pg/ml)
- Aktuelle Beschwerden (Nierensteine, Knochenschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Myopathien, neurologische/depressive Beschwerden)
- Aktuelle Medikation (Kalziumsubstitution, Vit. D Substitution)
- Familiäre Disposition

### **2.5. Software**

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte mittels Microsoft Excel 2007. Zur statistischen Bearbeitung wurde die Software SPSS 17.0 verwendet. Die Textverarbeitung der vorliegenden Arbeit wurde mit Microsoft Word 2007 durchgeführt. Zur Erstellung der Bibliographie wurde das Programm EndNote verwendet.

### **2.6. Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Release 17.0 Inc. Chicago, USA) für Microsoft Windows durchgeführt, vor Bearbeitung und Analyse der Daten wurde diese auf Plausibilität geprüft.

Von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Düsseldorf wurde bei nachträglich eingereichtem Ethikvotum in einem Schreiben der Ethikkommission das Aktenzeichen 4891 vergeben.

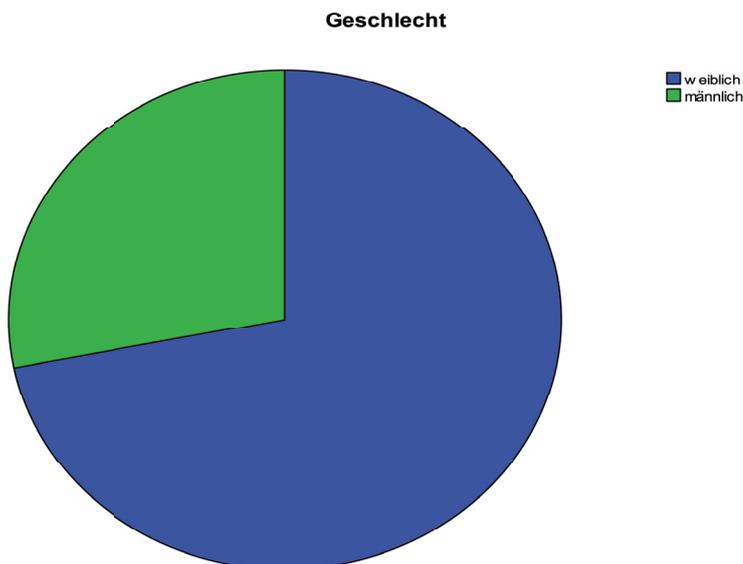
## 3 Ergebnisse

### 3.1. Epidemiologie

Im Zeitraum April 1986 bis März 2012 wurden an der chirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf insgesamt 1480 Patienten aufgrund eines primären Hyperparathyreoidismus operiert. Es handelte sich um 1095 Frauen (73,98%) und 385 Männer (26,02%). Das Geschlechtsverhältnis betrug somit 2,8:1.

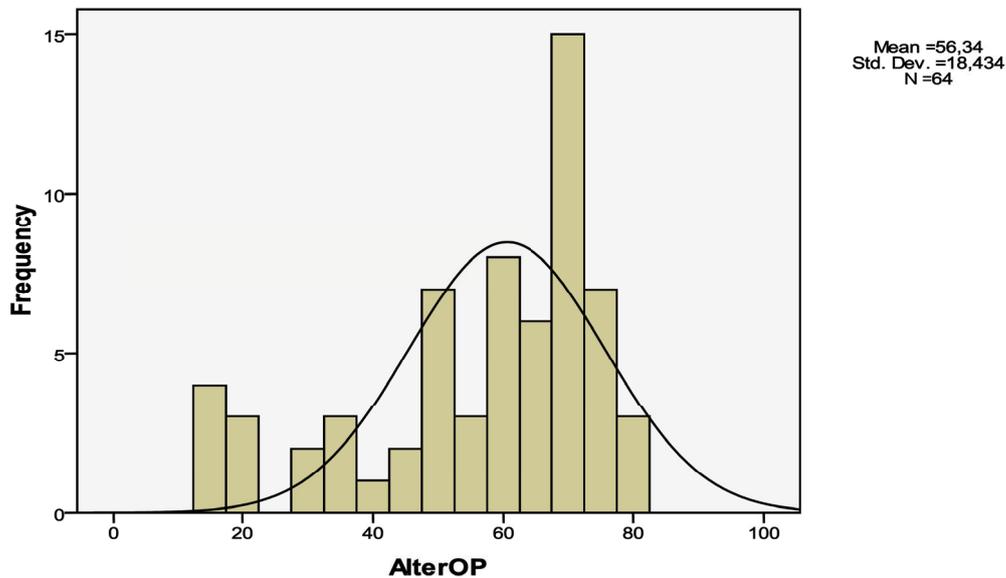
Aus dieser Datenbank des Gesamtkollektives identifizierten und extrahierten wir 64 Patienten (4,3%), bei denen im Zeitraum 04/1986 bis 03/2012 postoperativ ein unbefriedigendes Ergebnis dokumentiert worden war, am häufigsten im Sinne einer persistierenden Hyperkalzämie und eines postoperativ immer noch erhöhten PTH.

Bei diesen 64 Patienten handelte es sich um 46 Frauen (71,9%) und 18 Männer (28,1%) in einem Geschlechtsverhältnis von 2,6:1, was in Abbildung 1 nochmals veranschaulichend dargestellt ist.



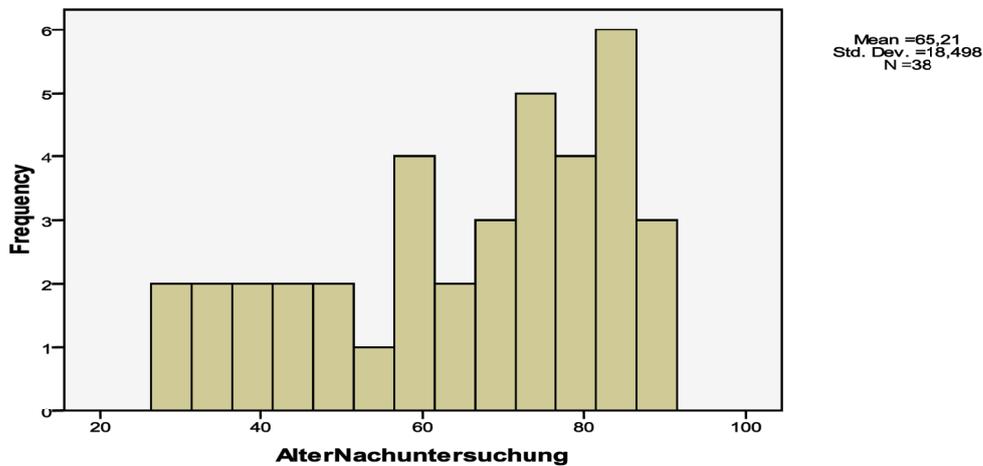
**Abb. 1: Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektives** von N=64 Patienten unterteilt nach Frauen (blau) und Männern (grün).

Zum Operationszeitpunkt ergab sich für die insgesamt 64 Patienten, wie in Abbildung 2 dargestellt, folgende Altersverteilung bei einem medianen Alter von 56,34 Jahren (Spanne 15-81 Jahre).



**Abb.2: Altersverteilung zum OP-Zeitpunkt.** Unter *Frequency* ist auf der Y-Achse die jeweilige Anzahl der insgesamt N=64 Patienten dargestellt. Auf der X-Achse ist das Patientenalter dargestellt, mit *Mean* ist der Mittelwert und mit *St. Dev.* die Standardabweichung (standard deviation) bezeichnet.

Im Rahmen der Nachuntersuchung konnten insgesamt 38 Patienten (59,4%) ausfindig gemacht werden. Sie wurden telefonisch mittels des standardisierten Fragebogens befragt, die Daten wurden anschließend ausgewertet. Bei den 38 nachuntersuchten Patienten handelte es sich um 29 Frauen (76,3%) und 9 Männer (23,7%), das Durchschnittsalter betrug zum aktuellen Zeitpunkt der Nachuntersuchung 65,2 Jahre. Die Abbildung 3 veranschaulicht die aktuelle Altersverteilung der 38 Patienten.



**Abb.3: Altersverteilung zum Untersuchungszeitpunkt.** Unter *Frequency* ist auf der Y-Achse die jeweilige Anzahl der insgesamt N=38 Patienten dargestellt. Auf der X-Achse ist das Patientenalter dargestellt, mit *Mean* ist der Mittelwert und mit *St. Dev.* die Standardabweichung abgebildet.

26 Patienten (40,6%) waren bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 12 ½ Jahren (150 Monate) nicht mehr zu erreichen und zu befragen, dies zeigt die Tabelle 2.

Von diesen 26 waren 14 Patienten (53,85%) bereits verstorben, 12 Patienten (46,15%) konnten trotz Recherche und Kontaktierung der Hausärzte und der jeweiligen Einwohnermeldeämter nicht mehr ausfindig gemacht werden. Hieraus ergibt sich im Gesamtkollektiv von 64 Patienten eine Sterberate von 21,9%, was in der Tabelle 3 zu sehen ist.

|                        |                            |               |
|------------------------|----------------------------|---------------|
| <b>Gesamtzahl N=64</b> | Nachuntersuchte Pat.       | n= 38 (59,4%) |
|                        | Nicht nachuntersuchte Pat. | n=26(40,6%)   |

**Tabelle 2: Anzahl der nachuntersuchten Patienten** von n=38. n=26 der insgesamt 64 Patienten konnten nicht mehr erreicht werden.

|                   | Anzahl      | Prozentzahl |
|-------------------|-------------|-------------|
| <b>Lebend</b>     | n=50        | 78,1%       |
| <b>Verstorben</b> | n=14        | 21,9%       |
| <b>Gesamt</b>     | <b>N=64</b> | <b>100%</b> |

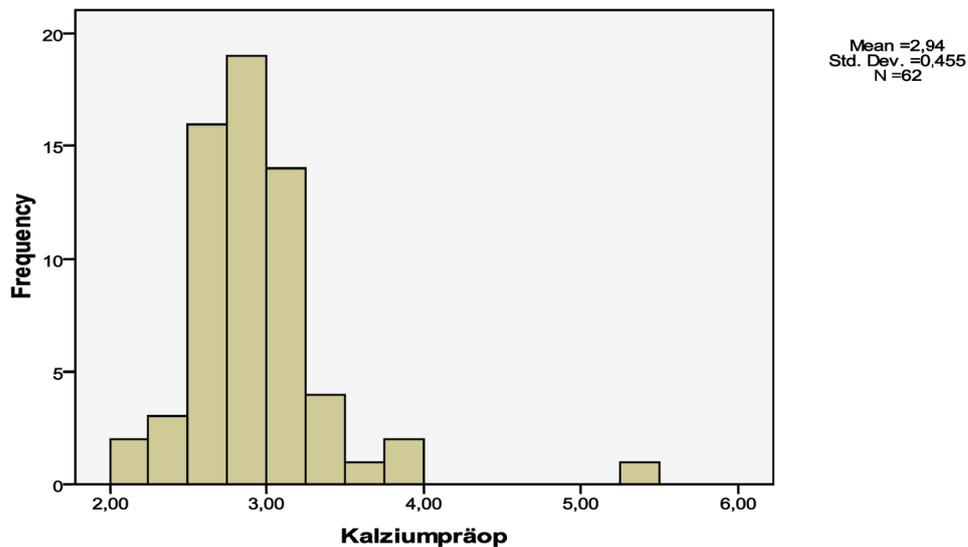
**Tabelle 3: Anzahl der verstorbenen Patienten** von n=14 (21,9%) bei insgesamt 64 Patienten. n=50 (78,1%) Patienten waren noch am Leben.

### 3.2. Präoperative Kalzium- und PTH-Werte

Bei 62 der insgesamt 64 Patienten war ein präoperativer Kalziumwert dokumentiert, der mittlere Kalziumwert bei diesen 62 Patienten lag bei 2,94 mmol/l, der niedrigste Kalziumwert lag bei 2,12 mmol/l, der höchste bei 5,4 mmol/l. Die Tabelle 4 sowie die Abbildung 4 veranschaulichen nochmals tabellarisch und graphisch die Verteilung der präoperativen Kalziumwerte. Der mit 5,4 mmol/l gemessene Kalziumwert stellt dabei einen erheblichen „Ausreißer“ dar.

|  | N  | Minimum in mmol/l | Maximum in mmol/l | Mittelwert in mmol/l |
|--|----|-------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Kalzium präoperativ von insgesamt n=62 untersuchten Patienten</b> | 62 | 2,12mmol/l        | 5,4 mmol/l        | 2,94mmol/l           |

**Tabelle 4: Präoperative Kalziumwerte** von n=62 Patienten. Unter Minimum ist der kleinste Kalziumwert, unter Maximum der größte Kalziumwert in Millimol pro Liter angegeben. Zudem ist der Mittelwert aller präoperativen Kalziumwerte dargestellt.



**Abb.4: Präoperative Kalziumwerte.** Unter *Frequency* ist auf der Y-Achse die jeweilige Anzahl der insgesamt n=62 Patienten dargestellt. Auf der X-Achse ist der präoperative Kalziumwert in Millimol/Liter dargestellt, mit *Mean* ist der Mittelwert und mit *St. Dev.* die Standardabweichung bezeichnet.

Der Vergleich und die Analyse der präoperativ bestimmten Parathormonwerte gestalteten sich hingegen schwierig. Die PTH-Werte waren nicht sinnvoll vergleichbar, da die erhobenen laborchemischen Befunde unterschiedliche Norm- und Grenzwerte mit unterschiedlichen Einheiten aufwiesen.

### 3.3. Präoperative, klinische Symptomatik

Die untersuchten 64 Patienten wurden präoperativ hinsichtlich Ihrer Beschwerden befragt und in die klinische Symptomatik in der Datenbank erfasst. Die nachfolgende Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Art und Häufigkeit der präoperativ mit dem pHPT in Zusammenhang stehenden Symptomatik. Hier ist sowohl die Häufigkeit als auch die prozentuale Verteilung der klinischen Symptomatik in tabellarischer Form dargestellt.

| <b>Symptomatik</b>                     | <b>Anzahl der Patienten</b> | <b>Prozentuale Häufigkeit der Symptomatik</b> |
|--|-----------------------------|---|
| Keine Symptomatik                      | 13                          | 20,3 %  |
| Nierensteine                           | 21                          | 32,8 %  |
| Knochenschmerzen                       | 11                          | 17,2 %  |
| Pathologische Frakturen                | 2                           | 3,1 %   |
| Knochendichteminderung/<br>Osteoporose | 13                          | 20,3 %  |
| Gastrointestinale<br>Beschwerden       | 12                          | 18,8 %  |
| Ulcus                                  | 3                           | 4,7 %   |
| Pankreatitis                           | 2                           | 3,1 %   |
| Neuropsychiatrische<br>Beschwerden     | 18                          | 28,1 %  |

**Tabelle 5: Präoperative klinische Symptomatik** mit der genauen Angabe der klinischen Symptomatik und der prozentualen Häufigkeit ihres Auftretens.

### **3.4. Epidemiologie der Gruppen**

Die 64 Patienten, bei denen postoperativ ein unbefriedigendes Ergebnis vorlag, am häufigsten im Sinne einer persistierenden Hyperkalzämie und einem erhöhten PTH, wurden in die 5 Gruppen unterteilt. Insgesamt bestand der „Misserfolg“ der Operation bei 50 Patienten (78,13%) in der Tatsache, dass Kalzium und Parathormon postoperativ nicht adäquat abfielen. (Subgruppe 1,2 und 4). Die weiteren Gründe liegen in dem intraoperativen erfolglosen Auffinden des proliferierten NSD-Gewebes oder einem fehlenden histopathologischen Nachweis mit unterschiedlichen postoperativen, biochemischen Ergebnissen bezüglich Kalzium und PTH.

Diese Überlegung hinsichtlich der verschiedenen Ursachen eines unbefriedigenden Operationsergebnisses führte zu einer Aufteilung der Patienten in die aufgeführten 5 Gruppen welche nachfolgend nochmals dargestellt werden. Die 5 Gruppen wurden separat nachuntersucht und statistisch ausgewertet, die Tabelle 6 zeigt diese nochmals in der tabellarischen Form. Sie entspricht der Darstellung in Tabelle 1.

| <b>Operateur</b>                                  | <b>Pathologie</b>     | <b>Biochemie</b>             | <b>Anzahl</b> |
|---|-----------------------|------------------------------|---------------|
| Gefundenes pathologisches Epithelkörperchen       | Proliferiert          | Persistierender primärer HPT | N=32          |
|   | Nicht Proliferiert    | Persistierender primärer HPT | N= 3          |
|   |                       | Keine Persistenz             | N=2           |
| Nicht gefundenes pathologisches Epithelkörperchen | Keine Aussage möglich | Persistierender primärer HPT | N=15          |
|   |                       | Keine Persistenz             | N=12          |
|   |                       |                              | <b>N= 64</b>  |

**Tabelle 6: Klassifikation der Patienten in 5 Gruppen** unter Berücksichtigung des operativen Befundes, der Pathologie und des postoperativen biochemischen Ergebnisses. Mit N wird die Anzahl aller Patienten, mit n die Anzahl der jeweiligen Gruppe angegeben.

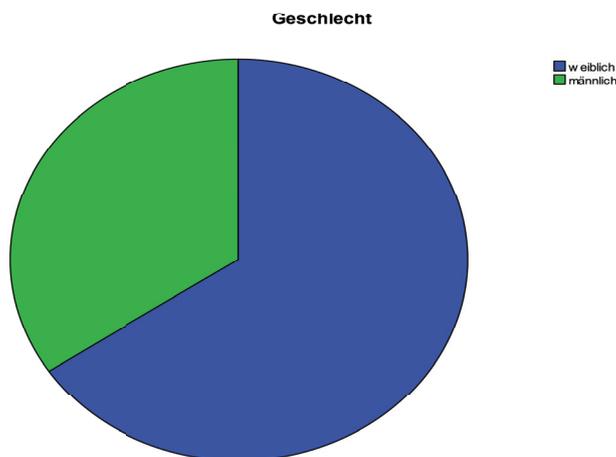
### 3.5. Ergebnisse der Gruppen

#### 3.6. Gruppe 1

Bei Patienten der Gruppe 1 wurde intraoperativ mindestens eine vergrößerte Nebenschilddrüse gefunden, operativ entfernt und anschließend histopathologisch als proliferiert oder hyperplastisch bestätigt. Dennoch kam es zu einer biochemischen Persistenz des primären Hyperparathyreoidismus.

Diese Situation war bei 32 Patienten (50%) gegeben, diese stellten somit die größte Gruppe dar. Theoretisch ist diese Konstellation ist am ehesten mit einer übersehenen Mehrdrüsenerkrankung erklärbar.

Es handelte es sich um 21 Frauen (65,6%) und 11 Männer (34,4%), was in der Abbildung 5 nochmals veranschaulicht wird.



**Abb. 5: Geschlechtsverteilung der Gruppe 1** von N=32 Patienten unterteilt nach Frauen (blau) und Männern (grün).

Das Durchschnittsalter der Gruppe 1 zum OP-Zeitpunkt betrug 55,25 Jahre, der mittlere Kalziumwert präoperativ lag bei 2,92 mmol/l (Minimum 2,43, Maximum 5,4 mmol/l). Morphologisch zeigte sich zunächst intraoperativ und in der anschließenden histopathologischen Beurteilung die folgende Verteilung, 22 Patienten (68,8%) der Patienten wiesen ein Adenom der NSD, 6 Patienten (18,8%) ein Doppeladenom der NSD und 4 Patienten (12,5%) eine primäre Hyperplasie auf.

Die Morphologie der Gruppe 1 ist nachfolgend nochmals in Tabelle 7 dargestellt.

| <b>Morphologie</b>  | Anzahl der Patienten | Prozentuale Verteilung |
|---------------------|----------------------|------------------------|
| Adenom              | 22                   | 68,8%                  |
| Doppeladenom        | 6                    | 18,8%                  |
| primäre Hyperplasie | 4                    | 12,5%                  |
| Gesamt              | 32                   | 100%                   |

**Tabelle 7: Morphologie der Patienten der Gruppe 1** mit der jeweiligen Anzahl ihres Auftretens und der prozentualen Verteilung.

Von den 32 Patienten der Gruppe 1 konnten 18 Patienten (56,3%) postoperativ nachuntersucht werden. 14 Patienten konnten nicht mehr erreicht werden, von diesen waren 4 (12,5%) bereits verstorben. Zum Nachuntersuchungszeitpunkt lag das mittlere Alter bei 66,1 Jahren (Spanne 29-86 Jahre). Der mittlere Beobachtungszeitraum seit der Operation betrug 128,9 Monate (10,75 Jahre).

Bei 11 (61,1%) der 18 nachuntersuchten Patienten bestand weiterhin eine klinische Symptomatik, welche in der nachfolgenden Tabelle 8 aufgeführt ist.

Sieben der 18 Patienten (39,9%) gaben trotz der postoperativ bestehenden Persistenz des pHPT an, seit der Operation beschwerdefrei zu sein.

Die Tabelle 8 gibt die prozentuale Häufigkeit der jeweiligen Symptomatik wieder.

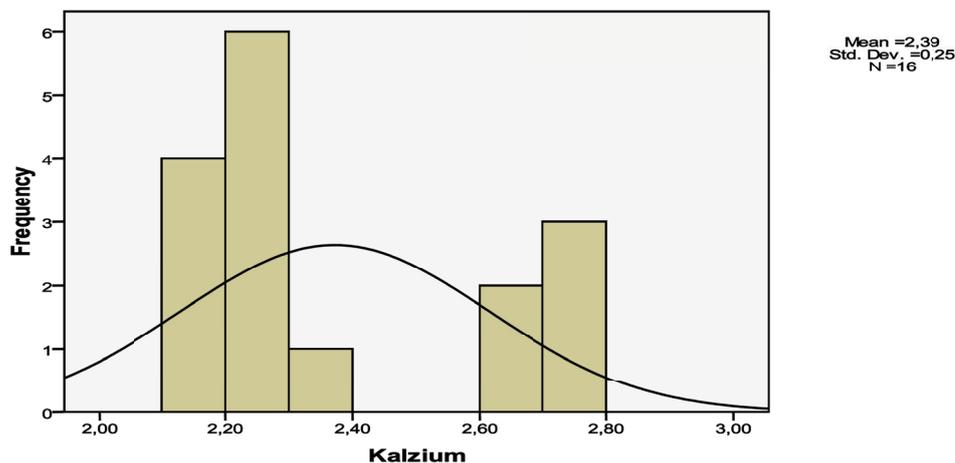
| <b>Symptomatik</b>                     | <b>Anzahl der Patienten</b> | <b>Prozentuale Häufigkeit der Symptomatik</b> |
|--|-----------------------------|---|
| Asymptomatisch                         | 7                           | 39,9%   |
| Nierensteine                           | 6                           | 33,3%   |
| Knochenschmerzen                       | 8                           | 44,4%   |
| Pathologische Frakturen                | 0                           | 0%  |
| Knochendichteminderung/<br>Osteoporose | 5                           | 27,8%   |
| Gastrointestinale<br>Beschwerden       | 1                           | 5,6%  |
| Ulcus                                  | 0                           | 0%  |
| Pankreatitis                           | 0                           | 0%  |
| Neuropsychiatrische<br>Beschwerden     | 4                           | 22,2%   |

**Tabelle 8: Postoperative klinische Symptomatik der Gruppe 1** mit der genauen Angabe der klinischen Symptomatik und der prozentualen Häufigkeit ihres Auftretens.

Insgesamt befanden sich von 18 Patienten postoperativ noch 7 Patienten in spezieller endokrinologischer Behandlung, 11 Patienten wurden hausärztlich nachkontrolliert.

Bei 16 (88,9%) von 18 Patienten war zwischenzeitlich eine nochmalige laborchemische Kalziumkontrolle erfolgt, erfasst wurden die zuletzt erhobenen Werte mit dem in Abbildung 6 dargestellten Verteilungsmuster. Demnach zeigten sich bei nur 5 (27,7%) von 18 Patienten noch erhöhte Kalziumwerte von über 2,6 mmol/l. (Spanne von 2,11 mmol/l bis 2,8 mmol/l), 13 Patienten (72,2%) wiesen Kalziumwerte im Normbereich auf. 3 Patienten mit jetzt normalen Kalziumwerten waren erfolgreich nachoperiert worden.

Das Parathormon wurde nur bei 8 Patienten nochmalig kontrolliert. Die PTH- Werte sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen Mess- und Normwerte nur bedingt aussagekräftig und statistisch somit nicht zu verwerten.



**Abb.6: Postoperative Kalziumwerte der Gruppe 1.** Unter *Frequency* ist auf der Y-Achse die jeweilige Anzahl der insgesamt n=16 Patienten dargestellt. Auf der X-Achse ist der postoperative Kalziumwert in Millimol/Liter dargestellt, mit *Mean* ist der Mittelwert und mit *St. Dev.* die Standardabweichung bezeichnet.

3 Patienten (2 Frauen, 1 Mann) (16,7%) waren zwischenzeitlich nochmalig operiert worden, bei zweien dieser 3 Patienten war im Rahmen einer MIBI-SPECT Untersuchung ein erneutes NSD-Adenom nachgewiesen worden. Bei allen 3 nochmalig operierten Patienten war im Rahmen der Rezidiv-Operation ein Nebenschilddrüsenadenom in unterschiedlicher Lokalisation (Thymushorn, mediastinal und rechts kaudal) nachgewiesen worden. Die postoperativen Kalzium- und Parathormonwerte lagen bei diesen nochmalig operierten Patienten nun im Normbereich. (Spanne 2,11 bis 2,30 mmol/l).

Hinsichtlich der klinischen Beschwerdesymptomatik waren zwei Patienten beschwerdefrei, eine Patientin beschrieb weiterhin bestehende Knochenschmerzen. Die übrigen 15 Patienten (83,3%) waren nicht nachoperiert worden.

Bei 7 Patienten (38,9%) der insgesamt 18 Patienten war eine erneute Lokalisationsdiagnostik mittels MIBI-SPECT Szintigraphie, MRT oder Sonographie erfolgt. Im Rahmen dieser Diagnostik konnte nur bei drei Patienten eine initial nicht diagnostizierte, vergrößerte Nebenschilddrüse gesehen werden, 2 davon wurden wie oben beschrieben nachoperiert. Bei vier Patienten zeigten sich in der Diagnostik keine auffälligen Befunde.

Nur vier Patienten gaben an, Interesse an einer erneuten Lokalisationsdiagnostik zu haben.

Bezüglich der pHPT spezifischen Medikation gab nur eine Patientin an Cinacalcet zur Modulation der kalziumsensitiven Rezeptoren einzunehmen, diese Patientin hatte aktuell sowohl ein normwertiges Kalzium sowie ein normwertiges PTH.

Eine familiäre Disposition wurde von allen Patienten verneint, lediglich eine Patientin berichtete von einer Cousine, bei welcher ein NSD-Karzinom operativ entfernt worden sei.

### **3.7. Gruppe 2**

Die Gruppe 2 stellt mit einer Anzahl von 3 Patienten (4,69%) eine vergleichsweise kleine Gruppe dar.

Bei diesen 3 Patienten der Gruppe 2 war sich der Chirurg genauso wie in der Gruppe 1 intraoperativ sicher, proliferiertes Nebenschilddrüsengewebe gefunden und vollständig reseziert zu haben. Der Pathologe hatte diesem Befund jedoch histopathologisch widersprochen und kein proliferiertes NSD-Gewebe nachweisen können. Postoperativ persistierte der pHPT biochemisch mit erhöhten PTH- und Kalziumwerten.

In der Gruppe 2 muss man von einer Fehleinschätzung des Chirurgen ausgehen, der ein solitäres Adenom oder weniger wahrscheinlich eine Mehrdrüsenerkrankung nicht adäquat identifizieren und operativ entfernen konnte.

Es handelte sich in der Gruppe 2 um zwei Frauen (66,7%) und einen Mann (33,3%). Zum OP-Zeitpunkt lag das Durchschnittsalter bei 69,7 Jahren (Spanne 67-74 Jahre). Die Kalziumwerte war präoperativ mit einem Mittelwert von 2,88 mmol/l deutlich erhöht, das Minimum betrug 2,64 mmol/l, der Maximalwert 3,2 mmol/l. Die PTH-Werte waren präoperativ bei zwei Patienten bestimmt worden und mit 99pg/ml sowie 130 pg/ml erhöht, bei einer Patientin war das PTH präoperativ nicht bestimmt worden. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik hatte eine Patientin über Nierensteine geklagt, die anderen beiden Patienten waren zum OP-Zeitpunkt asymptomatisch.

Im Rahmen der Nachuntersuchung konnten ein Patient im jetzigen Alter von 89 Jahren und eine Patientin im Alter von 83 Jahren (66,7%) telefonisch erreicht und befragt werden. Eine Patientin konnte nicht mehr ausfindig gemacht werden, bei einem aktuellen Alter von 98 Jahren muss jedoch vermutet werden, dass diese Patientin in der Zwischenzeit bereits verstorben ist.

Die Patientin im Alter von aktuell 83 Jahren beklagte aktuell eine Osteoporose, welche sich seit der Operation deutlich verschlechtert habe. Der zuletzt durch Ihren Hausarzt bestimmte Kalziumwert war im November 2011 mit 2,7 mmol/l weiterhin deutlich erhöht. Ein Parathormon war laborchemisch nicht mehr bestimmt worden. In einer im Februar 2003 durchgeführten MIBI-Szintigraphie war laut der Patientin ein NSD-Adenom nachgewiesen worden, die Patientin entschied sich jedoch aufgrund Ihres Alters gegen eine erneute Operation. Aktuell nimmt die Patientin aufgrund der Osteoporose Biphosphonate ein und ist an einer weiteren Nachuntersuchung aufgrund Ihres fortgeschrittenen Alters nicht interessiert.

Der Patient im jetzigen Alter von 89 Jahren, welcher präoperativ eine *Cholezystolithiasis* aufgewiesen hatte, war aktuell asymptomatisch. Er hatte sich 2002 über seinen behandelnden Endokrinologen nochmalig in einem auswärtigen Krankenhaus vorgestellt. Dort war im Rahmen einer MIBI-Szintigraphie ein NSD-Adenom *retroösophageal* diagnostiziert und zweimalig operiert worden. Der zuletzt bestimmte Kalziumwert lag bei 2,36mmol/l, das Parathormon bei 44,2 pg/ml (Normwert 12-65 pg/ml), beides war somit normwertig. Der Patientin befindet sich

weiterhin in hausärztlicher und endokrinologischer Kontrolle, eine spezifische Medikation wird zum aktuellen Zeitpunkt nicht eingenommen.

In der Gruppe 2 zeigte sich somit anhand der zwei nachuntersuchten Patienten, dass in beiden Fällen ein solitäres Adenom oder eine Mehrdrüsenerkrankung in der ersten Operation nicht adäquat identifiziert und operativ entfernt worden war. Der Pathologe konnte somit auch kein proliferiertes NSD-Gewebe nachweisen. Es liegt hier in beiden Fällen eine intraoperative Fehleinschätzung des Chirurgen vor.

### **3.8. Gruppe 3**

Die Gruppe 3 ist die kleinste der 5 Gruppen und umfasst lediglich zwei Patienten (3,1%).

Bei diesen Patienten der Gruppe 3 störte lediglich das negative Urteil des Pathologen. Die Patienten waren postoperativ biochemisch geheilt und der Chirurg war sich intraoperativ seiner Sache sicher, proliferiertes NSD-Gewebe detektiert und entfernt zu haben. Diese Situation war mit nur zwei Fällen sehr selten. Eine theoretische Begründung für eine solche Situation wäre, dass das Biopsat hier nicht adäquat aufgearbeitet oder sogar verwechselt wurde.

Leider waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung die beiden betroffenen Patientinnen bereits verstorben, so dass sich keine Auswertung des weiteren postoperativen Verlaufes vornehmen lässt. Zum damaligen OP-Zeitpunkt hatte eine Patientin präoperativ bereits bei persistierenden Knochenschmerzen eine Femurfraktur erlitten, zudem war bei dieser Patientin ein Magenulcus und eine Depression diagnostiziert worden. Die zweite Patientin klagte über eine gastrointestinale Beschwerdesymptomatik mit Übelkeit und rezidivierendem Erbrechen sowie über Antriebslosigkeit. Präoperativ waren die Kalziumwerte mit 2,6 mmol/l und 2,3 mmol/l formal im Normbereich, beide Patientinnen wiesen jedoch mit Werten von 243 pg/ml und 149 pg/ml präoperativ ein deutlich erhöhtes Parathormon auf. Intraoperativ wurde durch den jeweiligen Chirurgen ein proliferiertes Epithelkörperchen einmal links unten und einmal links oben und rechts unten detektiert und entfernt.

Bei einer Patientin fiel das Kalzium von initial 2,6 mmol/l postoperativ auf 2,12 mmol/l ab, das Parathormon war mit 3,3 pmol/l (Normwert 1,3-7,6 pmol/l) ebenfalls normwertig. Proliferiertes NSD-Gewebe konnte histopathologisch jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die zweite Patientin hatte präoperativ einen Kalziumwert von 2,30 mmol/l. Dieser fiel postoperativ sogar auf 1,65 mmol/l ab, so dass vorübergehend eine medikamentöse Therapie mit Kalziumcarbonat und Vitamin-D notwendig wurde. Das Parathormon war mit 1,3 pmol/l vergleichsweise niedrig. Auch bei dieser Patientin konnte durch den Pathologen kein proliferiertes NSD-Gewebe nachgewiesen werden. Es muss somit bei diesen Fällen mit biochemisch regelrechtem *Outcome* von einer nicht regelrechten Aufarbeitung durch die Pathologie ausgegangen werden.

### **3.9. Gruppe 4**

Bei den Patienten der Gruppe 4 hatte der Chirurg bereits intraoperativ kein Epithelkörperchen gefunden und der Pathologe konnte somit auch keine histopathologische Aufarbeitung vornehmen. Biochemisch persistierte demzufolge der pHPT.

Diese Situation ist der Charakteristik in der Gruppe 1 sehr ähnlich, jedoch wurde im Gegensatz zu Gruppe 1 intraoperativ durch den Chirurgen definitiv kein Epithelkörperchen detektiert und entfernt. Die Ursache ist somit am ehesten auf ein nicht gefundenes Nebenschilddrüsenadenom zurückzuführen.

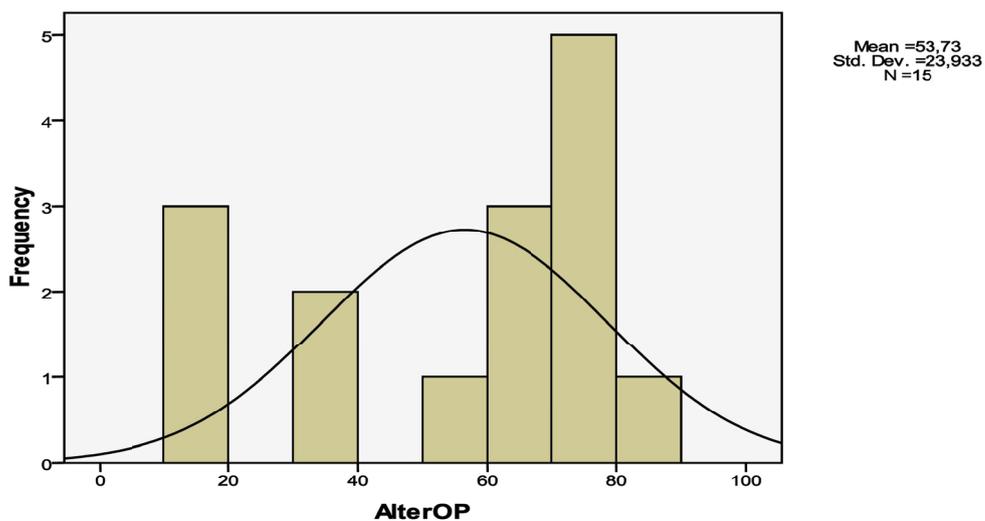
Dieser Gruppe 4 gehören 15 (23,4%) der 64 insgesamt Patienten an, was damit die zweitgrößte Gruppe des Kollektivs darstellt.

Bei der Gruppe 4 handelte es sich um 4 Männer (26,7%) und 11 Frauen (73,3%), was nachfolgend in Tabelle 9 aufgeführt ist.

|          | Anzahl | Prozentverteilung |
|----------|--------|-------------------|
| Weiblich | 11     | 73,3%             |
| männlich | 4      | 26,7%             |
| Gesamt   | 15     | 100 %             |

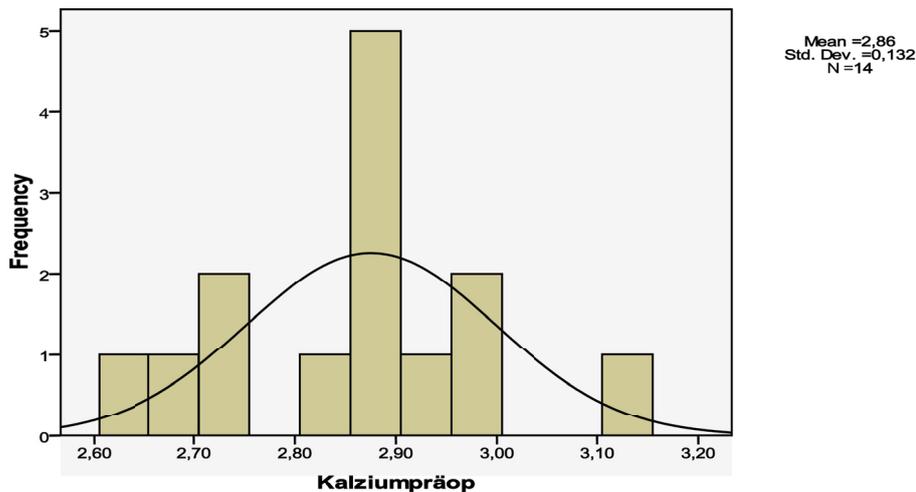
**Tabelle 9: Geschlechtsverteilung der Gruppe 4** nach Männern und Frauen mit prozentualer Verteilung

Dieser Altersdurchschnitt der Gruppe 4 zum OP-Zeitpunkt betrug 53,73 Jahre (Spanne 15-81 Jahre). Nachfolgend graphisch dargestellt die Altersverteilung in der Abbildung 7.



**Abb.7: Altersverteilung der Gruppe 4 zum OP-Zeitpunkt.** Unter *Frequency* ist auf der Y-Achse die jeweilige Anzahl der insgesamt N=15 Patienten dargestellt. Auf der X-Achse ist das Patientenalter dargestellt, mit *Mean* ist der Mittelwert und mit *St. Dev.* die Standardabweichung abgebildet.

Die präoperativen Kalziumwerte ergaben bei 14 Patienten einen Mittelwert von 2,86 mmol/l (Spanne 2,63 mmol/l bis 3,11 mmol/l). Die einzelne Verteilung zeigt das Diagramm der Abbildung 8, bei einer Patientin wurde präoperativ kein Kalzium dokumentiert.



**Abb.8: Präoperative Kalziumwerte der Gruppe 4.** Unter *Frequency* ist auf der Y-Achse die jeweilige Anzahl der insgesamt n=14 Patienten dargestellt. Auf der X-Achse ist der präoperative Kalziumwert in Millimol/Liter dargestellt, mit *Mean* ist der Mittelwert und mit *St. Dev.* die Standardabweichung bezeichnet.

In der Gruppe 4 sind alle präoperativen PTH-Werte bei 11 Patienten in der Einheit pg/ml erfasst und somit auswertbar. Es ergibt sich ein Mittelwert von 106,2 pg/ml (Minimum 79pg/ml, Maximum 155pg/ml). Bei Normwerten von 10-65 pg/ml zeigten somit 11 von 15 Patienten präoperativ einen erhöhten PTH-Wert, bei 4 Patienten war kein PTH dokumentiert worden.

Von den 15 Patienten der Gruppe 4 wurden postoperativ 9 Patienten (60%) nachuntersucht, 5 Patienten (33,3%) waren bereits verstorben, nur ein Patient (6,7%) konnte nicht mehr erreicht werden. Zum Nachuntersuchungszeitpunkt lag das mittlere Alter der 9 Patienten bei 59,6 Jahren (Spanne 29-87 Jahre). Der mittlere Beobachtungszeitraum seit der Operation betrug 171,3 Monate (14,28 Jahre) bei einem Mindestwert von 130 Monaten (10,83 Jahre) und einem Maximalwert von 202 Monaten (16,83 Jahre).

4 Patienten (44,4%) zeigten eine aktuelle Beschwerdesymptomatik, 2 der nachuntersuchten 9 Patienten gaben an, eine *Nephrolithiasis* gehabt zu haben. Zwei weitere Patienten gaben an unter einer Osteoporose zu leiden, eine der beiden litt zusätzlich an einer Depression. 5 Patienten (55,6%) waren aktuell asymptomatisch.

Die Tabelle 10 zeigt die Häufigkeitsverteilung der klinischen Beschwerden der Gruppe 4.

| <b>Symptomatik</b> | <b>Anzahl der Patienten</b> | <b>Prozentuale Häufigkeit der Symptomatik</b> |
|--------------------|-----------------------------|---|
| Keine Symptome     | 5                           | 55,5%   |
| Nierensteine       | 2                           | 22,2%   |
| Osteoporose        | 2                           | 22,2%   |
| Depression         | 1                           | 11,1%   |

**Tabelle 10: Postoperative klinische Symptomatik der Gruppe 4** mit Angabe der prozentualen Häufigkeit ihres Auftretens.

Zwei Patientinnen (22,2%) berichteten, nach einem MIBI-szintigraphischen Nachweis eines NSD-Adenoms nochmalig operiert worden zu sein. Beide Patientinnen wiesen nach der Rezidiv-Operation zuletzt ein normwertiges Kalzium auf (2,29 mmol/l und 2,30mmol/l) auf, bei einer der beiden war auch der PTH-Wert auf 50 pg/ml abgefallen. 6 Patienten (66,7%) hatten keine weitere Diagnostik durchführen lassen, bei einer Patientin war eine Sonographie mit unauffälligem Befund erfolgt.

Hinsichtlich der Kalziumwerte ergeben sich bei 8 Patienten die in der Tabelle aufgeführten Kalziumwerte, eine Patientin hatte keine Kalziumkontrolle durchführen lassen.

3 Patienten (37,5%) weisen somit weiterhin eine Hyperkalzämie auf. Fünf Patienten (62,5%) waren normokalzämisch, wobei zwei davon wie oben aufgeführt zwischenzeitlich nochmalig erfolgreich operiert worden waren. Die aktuellen Kalziumwerte sind in der Tabelle 11 in mmol/l aufgeführt.

| <b>Kalziumwerte<br/>in mmol/l</b> | <b>Anzahl der Patienten</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| 2,25 mmol/l                       | 2                           |
| 2,29 mmol/l                       | 1                           |
| 2,30 mmol/l                       | 1                           |
| 2,46 mmol/l                       | 1                           |
| 2,60 mmol/l                       | 1                           |
| 2,70 mmol/l                       | 1                           |
| 2,71 mmol/l                       | 1                           |
| <b>Gesamt</b>                     | <b>8</b>                    |

**Tabelle 11: Postoperative Kalziumwerte der Gruppe 4** von N=8 Patienten in mmol/l, zwei Patienten weisen einen Kalzium-Wert von 2,25 mmol/l auf.

Alle 9 nachuntersuchten Patienten der Gruppe 4 befinden sich weiterhin in Behandlung, sieben Patienten in hausärztlicher, 2 in endokrinologischer Betreuung. Zwei Patientinnen hätten grundsätzlich Interesse an einer erneuten Untersuchung.

Bezüglich der pHPT spezifischen Medikation gab nur eine Patientin an Cinacalcet zur Modulation der kalziumsensitiven Rezeptoren einzunehmen, diese Patientin hatte aktuell hierunter ein Kalzium von 2,6 mmol/l und ein Parathormon von 49 pg/ml, also beide im oberen Bereich normwertig.

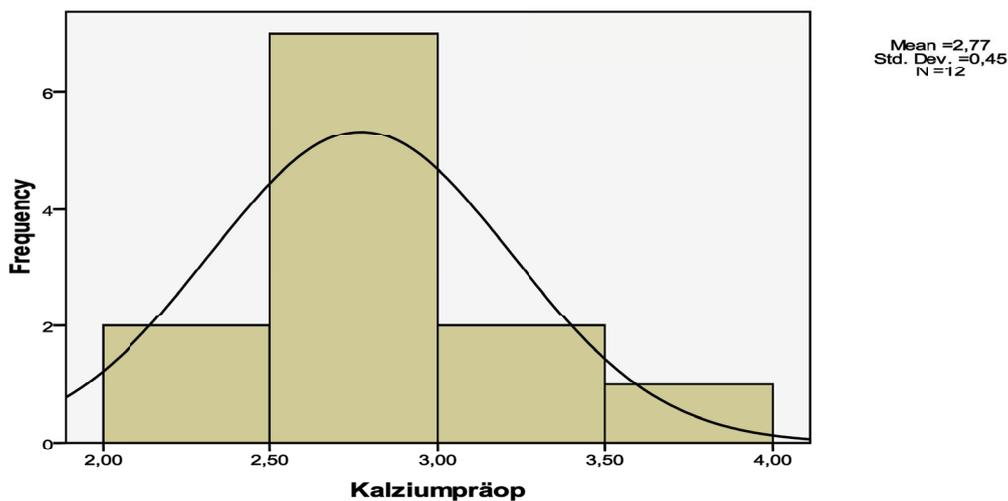
Eine familiäre Disposition wurde von allen Patienten verneint, in keiner Familie waren weitere pHPT-Fälle zu verzeichnen.

### **3.10. Gruppe 5**

Die Gruppe 5 ist eine ungewöhnliche Gruppe, die allerdings jedem bekannt ist, der sich eingehender mit Nebenschilddrüsenchirurgie beschäftigt. Nach meist längerer vergeblicher Exploration wird der Eingriff aus Sicht des Chirurgen ergebnislos beendet, da kein proliferiertes NSD-Gewebe gefunden wird. Der Pathologe kann dementsprechend keine histopathologische Begutachtung durchführen.

Postoperativ ist der Patient dann überraschenderweise dennoch biochemisch geheilt. Eine Erklärungsmöglichkeit besteht darin, dass pathologisches Nebenschilddrüsengewebe zwar nicht erkannt, durch eine ausgedehnte Exploration aber so stark durchblutungsgemindert wurde, dass es nekrotisch geworden ist. Bei dieser Gruppe ist der Langzeiterfolg jedoch meistens fraglich.

In unserem Kollektiv bilden 12 Patienten diese Gruppe 5, sie besteht aus 10 Frauen (83,3%) und 2 Männern (16,7%) mit einem Durchschnittsalter zum Operationszeitpunkt von 57,58 Jahren (Spanne 28-77 Jahre). Das präoperative Kalzium betrug im Mittel 2,77 mmol/l. (Spanne zwischen 2,12 mmol/l und 3,9 mmol/l), die Verteilung ist graphisch in Abbildung 9 nochmals dargestellt. Die PTH-Werte waren bei allen Patienten im Rahmen der jeweiligen Grenzwerte präoperativ erhöht.



**Abb.9: Präoperative Kalziumwerte der Gruppe 5.** Unter *Frequency* ist auf der Y-Achse die jeweilige Anzahl der insgesamt n=12 Patienten dargestellt. Auf der X-Achse ist der präoperative Kalziumwert in Millimol/Liter dargestellt, mit *Mean* ist der Mittelwert und mit *St. Dev.* die Standardabweichung bezeichnet.

Aus dieser Gruppe 5 von 12 Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung drei weibliche Patienten (25%) bereits verstorben.

Die restlichen 9 Patienten konnten nachuntersucht werden. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hatten sie ein mittleres Alter von 64,56 Jahren (Spanne 38-89 Jahre), hinsichtlich des Beobachtungszeitraumes seit der Operation ergab sich ein Mittelwert von 133,78 Monaten (11,15 Jahre) bei einem Minimum von 46 Monaten (3,83 Jahre) und einem Maximum von 204 Monaten (17 Jahre).

Hinsichtlich der aktuell bestehenden klinischen Beschwerden zeigt die unten aufgeführte Tabelle 12 die Häufigkeitsverteilung der 9 nachuntersuchten Patienten.

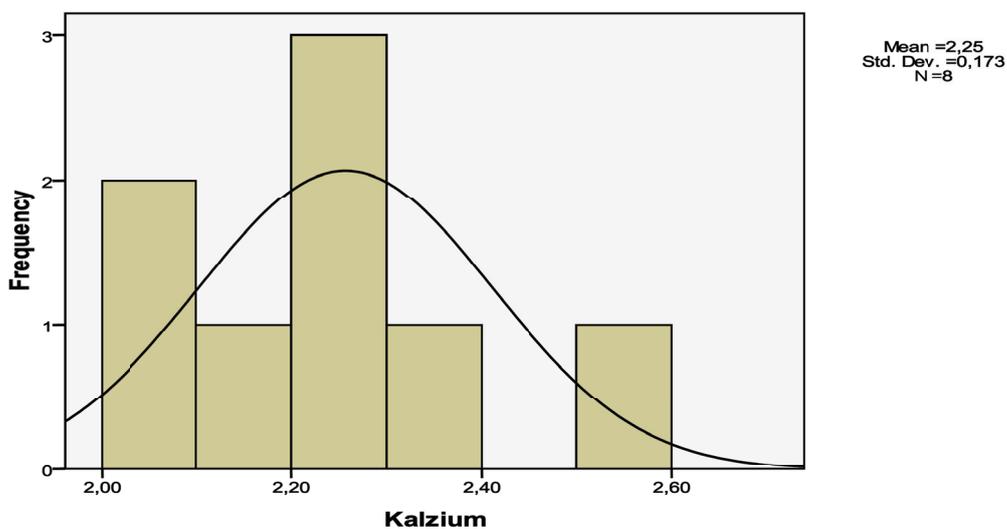
| <b>Symptomatik</b>            | <b>Anzahl der Patienten</b> | <b>Prozentuale Häufigkeit der Symptomatik</b> |
|-------------------------------|-----------------------------|---|
| Asymptomatisch                | 4                           | 44,4%   |
| Nierensteine                  | 3                           | 30 %  |
| Osteoporose                   | 3                           | 30%   |
| Depression                    | 2                           | 22,2%   |
| Gastrointestinale Beschwerden | 1                           | 11,1%   |

**Tabelle 12: Postoperative klinische Symptomatik der Gruppe 5** mit Angabe der prozentualen Häufigkeit ihres Auftretens.

Aus der Gruppe 5 hatte sich bis zum Untersuchungszeitpunkt keiner der Patienten einer erneuten Operation unterzogen, 4 Patientinnen (44,3%) gaben an nochmalig untersucht worden zu sein, 3 davon mittels Sonographie, eine Patientin hatte sich einer MIBI-Szintigraphie unterzogen.

Im Rahmen dieser diagnostischen Maßnahmen hatten sich jedoch bei allen 4 Patientinnen unauffällige Befunde ohne Hinweis für ein Rezidiv gezeigt. Eine spezifische Medikation wurde aktuell nicht eingenommen, zwei Patientinnen nahmen L-Thyroxin Präparate, eine familiäre Prädisposition hinsichtlich eines pHPT bestand nicht.

Überraschenderweise zeigte sich hinsichtlich der aktuellen Kalziumwerte in der Nachuntersuchung der Gruppe 5 kein Patient mit einer bestehenden Hyperkalzämie, die nachfolgende Abbildung 10 zeigt die aktuellen Kalziumwerte. Der mittlere Kalziumwert lag bei 8 von 9 Patienten bei 2,25 mmol/l (Spanne 2,02-2,54 mmol/l), eine Patientin hatte die Werte aufgrund ihres Alters von 85 Jahren nicht mehr kontrollieren lassen. Auch die bestimmten PTH-Werte lagen bei 6 von 9 Patienten bei unterschiedlichen Maßeinheiten und Grenzwerten im jeweiligen Normbereich.



**Abb.10: Postoperative Kalziumwerte der Gruppe 5.** Unter *Frequency* ist auf der Y-Achse die jeweilige Anzahl der insgesamt n=12 Patienten dargestellt. Auf der X-Achse ist der postoperative Kalziumwert in Millimol/Liter dargestellt, mit *Mean* ist der Mittelwert und mit *St. Dev.* die Standardabweichung bezeichnet.

## 4 Diskussion

Die Operation eines pHPT erfüllt nach Jon van Heerden die Kriterien einer „idealen“ Operation. Die Erkrankung kann durch die Operation geheilt werden, zudem besteht eine hohe Erfolgs- und eine niedrige Komplikationsrate (Marcocci and Cetani 2011). Aktuell existiert hinsichtlich der Heilung des symptomatischen pHPT keine sinnvolle Alternative zur Operation (Inoue 2011). Durch zusätzliche Hilfsmittel wie eine präzisere präoperative Lokalisationsdiagnostik (Munk, Payne et al. 2008) und die intraoperative Bestimmung des Parathormons (Kao, van Heerden et al. 2002; Fraker, Harsono et al. 2009) im Sinne eines „biochemischen Schnellschnittes“ sind die Erfolgsaussichten einer Parathyreoidektomie bei pHPT noch weiter angestiegen.

Dennoch ist der primäre Hyperparathyreoidismus auch heute noch eine Erkrankung, die die behandelnden Ärzte sowohl in der Diagnostik, als auch in der Therapie vor große Probleme stellen kann (Eastell, Arnold et al. 2009).

Zur sicheren Diagnosestellung ist neben dem klinischen Erscheinungsbild die biochemische Diagnostik essentiell, hier ist als typische Konstellation der Laborparameter eine Hyperkalzämie sowie eine erhöhter Parathormonspiegel zu finden (Endo and Matsumoto 2006; Suter-Widmer, Kraenzlin et al. 2011).

Zum sicheren Ausschluss der seltenen familiären hypocalciurischen Hypocalcämie ist streng genommen auch stets eine Messung der Calciumausscheidung im 24h-Sammelurin notwendig.

Die Deutung der klinischen Symptome gelingt zum Teil nicht eindeutig, insbesondere, da heutzutage die schwereren Verlaufsformen selten geworden sind (Adami, Marcocci et al. 2002). Die klassische Trias aus Stein- Bein- und Magenpein wird nur selten angetroffen und häufig wird die Diagnose bei einer Routinelaboruntersuchung gestellt. Dennoch bedarf es großer Erfahrung einen biochemisch eindeutigen pHPT letztendlich als „asymptomatisch“ zu klassifizieren. Die Anzahl der asymptomatischen Patienten ist in den letzten Jahren weiter gestiegen (Pallan, Rahman et al. 2012). Patienten die

konservativ behandelt werden, bedürfen einer stetigen Kontrolle, da ein Progress des pHPT möglich ist.

Die Bildgebung ist gerade bei Mehrdrüsenerkrankungen oder auch nach Voroperation häufig nicht eindeutig und der Nachweis kann weiterhin schwierig sein. Laut von Breitenbuch et al. ist eine Kombination aus Sonographie und <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi-Szintigraphie als die beste präoperative Lokalisationsdiagnostik anzusehen. (von Breitenbuch, Iesalnieks et al. 2007) . Die Sensitivitäten der Sesta-Mibi Szintigraphie werden in der Literatur unterschiedlich angegeben. In einer Metaanalyse von Gotthardt et al. aus dem Jahre 2004 mit 52 eingeschlossenen Studien variierte die Sensitivität der Sesta-Mibi Szintigraphie zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik zwischen 39-90% (Gotthardt, Lohmann et al. 2004). Del Rio et al. hingegen beschreibt eine Detektionsrate von 90,4 % bei solitären Adenomen (Del Rio, Cataldo et al. 2008), hinsichtlich der Mehrdrüsenerkrankung ist die Datenlage uneinheitlich.

Aufgrund des langen Untersuchungszeitraumes ist in unserem Patientenkollektiv die Rate der präoperativ durchgeführten Sesta-Mibi Szintigraphien gering, der intraoperative Parathormon-Schnellassay ist seit der Jahrtausendwende beschrieben und heutzutage auch in unserer Klinik Standard.

Im Rahmen von Re-Operationen bei Rezidiven ist die Sesta-Mibi Szintigraphie in Kombination mit einer präoperativen Sonographie heutzutage in großen Zentren zum Standard geworden, zusätzlich kann bei einem Rezidiv eine CT-oder MRT-Untersuchung sinnvoll sein (Shah, Win et al. 2008). In einer Studie von Karakas et al. aus dem Jahr 2013 werden die Heilungsraten der Re-Operationen im Vergleich mit einem Primäreingriff bei pHPT als nahezu gleich beschrieben, es ist jedoch von einem erhöhten Morbiditätsrisiko auszugehen (Karakas, Muller et al. 2012).

Der intraoperative makroskopische Befund bzw. Situs kann anatomisch schwierig und nicht eindeutig sein, gerade deshalb spielt die chirurgische Erfahrung immer noch eine bedeutende Rolle (von Breitenbuch, Iesalnieks et al. 2007).

Durch die Einführung des prä- und intraoperativen Parathormon-Essays hat sich das *Outcome* der heute standardmäßig durchgeführten, minimal-invasiven Para-

thyreoidektomie weiter gebessert (Fraker, Harsono et al. 2009), da der Chirurg eine intraoperative Rückmeldung des möglichen Operationserfolges bekommt.

Mit der *Radio-guided* Parathyreoidektomie steht neuerdings ein Verfahren zur Verfügung, daß mittels Gamma- Sondenmessung nach <sup>99m</sup>Tc-MIBI-Markierung eine bessere intraoperative Lokalisationsmöglichkeit bieten könnte. Livingston beschreibt in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2014 mittels dieses Verfahrens eine Heilungsrate von 98,7% (Livingston 2014). Auch bei ektop gelegenen Nebenschilddrüsen wird dieses Verfahren neuerdings erfolgreich angewendet (Tardin, Prats et al. 2011), bleibt aber spezialisierten Zentren vorbehalten.

Histopathologisch kann der untersuchende Pathologe Schwierigkeiten haben, eine Aussage zu treffen, die über die reine Diagnose „Nebenschilddrüsenengewebe oder nicht vorhandenes Nebenschilddrüsenengewebe“ hinausgeht. Da heutzutage aufgrund des „fokussierten“ Zuganges in den meisten Fällen nur das pathologische Epithelkörperchen entfernt wird, kann insbesondere die Unterscheidung zwischen einem Adenom und einer Hyperplasie einer Nebenschilddrüse extrem schwierig sein. Der Pathologe ist somit auf die Aussagen und Einschätzung des Chirurgen angewiesen. Eine reine histopathologische Vorhersage zum Ausschluß einer Mehrdrüsenerkrankung ist nicht sicher möglich (Carneiro-Pla, Romaguera et al. 2007). Aufgrund der heute verbesserten Lokalisationsdiagnostik und des intraoperativen PTH-Essays ist der rein histopathologische Befund hinsichtlich des chirurgischen Vorgehens während einer Operation laut Elliott et al. von geringerer Bedeutung als früher (Elliott, Monroe et al. 2006).

Vor diesem Hintergrund ist es eigentlich erstaunlich, dass es bisher keine Klassifikation gibt, die ein unbefriedigendes Operationsergebnis nach pHPT-Operation genauer definiert und die möglichen Ursachen von Persistenzen nach einer Parathyreoidektomie einteilt. Dies könnte unter anderem an der hohen Erfolgsrate der Operation und der damit verbundenen geringen Anzahl an unbefriedigenden Operationsergebnissen liegen. Auch in unserem Kollektiv ist die Rate von 4,3 % unbefriedigender Ergebnisse, entsprechend 64 von 1480 Patientin als relativ gering anzusehen. Mit der heute verbesserten präoperativen Lokalisationsdiagnostik und der

standardmäßig durchgeführten intraoperativen PTH-Messung könnten die Ergebnisse in Zukunft sogar noch besser sein.

Da das übergeordnete Therapieziel in der biochemischen Heilung d.h. dem Erreichen einer Normokalzämie und eines normalen Parathormons besteht, wird in der Literatur meistens die fortbestehende Hyperkalzämie als Therapieversagen definiert.

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2014 konnte von Alhefdhi et al. gezeigt werden, dass vor allem Mehrdrüsenenerkrankungen (z. Bsp. Doppeladenome) eine erhöhte Rate an postoperativen Persistenzen aufweisen (Alhefdhi, Schneider et al. 2014).

In der von uns erarbeiteten Klassifikation werden sowohl das intraoperative Auffinden eines proliferierten Epithelkörperchens, die histopathologische Aufarbeitung als auch die postoperativen Laborwerte berücksichtigt.

Die postoperative Hyperkalzämie und somit die biochemische Persistenz betrifft in unserer Einteilung die Gruppen 1, 2 und 4, welche mit 50 Patienten den größten Anteil der unbefriedigenden Ergebnisse ausmacht. Dies entspricht einer Persistenzrate im Sinne einer Hyperkalzämie von 3,4 % der Patienten in unserem Kollektiv.

Aber auch die Gruppen 3 und 5 mit insgesamt 14 Patienten, sind zumindest nicht eindeutig zu erklären und hinterlassen bei jedem, der sich systematisch mit dieser Problematik auseinandersetzt, zahlreiche Fragen. Die bei diesen Patienten postoperativ erreichte Normokalzämie konnte nicht ausreichend durch den intraoperativen und histopathologischen Befund erklärt werden, so dass diese Patienten hinsichtlich einer langfristigen Nachuntersuchung bezüglich eines Rezidivs besonders interessant sind.

Die vorliegende Dissertation hat nach unserem Wissen erstmalig eine systematische Einteilung entwickelt, die es ermöglicht, das unbefriedigende Ergebnis einer pHPT-Operation besser unterteilen zu können und damit besser nachvollziehbar zu machen. Die systematische Aufarbeitung und Klassifikation könnte dazu beitragen, die Ergebnisse der Nebenschilddrüsenchirurgie weiter zu verbessern.

Sie geht davon aus, dass nur dann langfristig sicher von einer biochemischen Heilung auszugehen ist, wenn der präoperative Befund, das Ergebnis der Operation aus chirurgischer Sicht, der Befund des Pathologen und das biochemische Ergebnis postoperativ miteinander übereinstimmen. Naturgemäß sind auch dann spätere Rezidive nicht ausgeschlossen, dies ist jedoch grundsätzlich immer möglich, da Rezidive auf metachronen Mehrdrüsenerkrankungen beruhen können. Laut Wirowski et al. ist diese heutzutage immer noch der häufigste Grund einer nicht erfolgreichen Operation (Wirowski, Goretzki et al. 2013).

Bei Einrichtung der Datenbank musste die grundsätzliche Entscheidung getroffen werden, ob primär Eingriffe oder Patienten dokumentiert werden.

Beide Verfahren der Dokumentation bieten Vor- und Nachteile. Letztlich hatte man sich zum damaligen Zeitpunkt entschlossen, primär Patienten zu dokumentieren. Das bedeutet, dass jeder Patient in dieser Datei nur einmal aufgeführt ist, unabhängig davon wie viele Operationen durchgeführt wurden. Dokumentiert wurde jeweils nur der zuletzt vorgenommene Eingriff. Alle vorausgegangenen Eingriffe wurden unter der Rubrik „frühere Eingriffe“ zusammengefasst. Jeder Patient, der mehr als einmal operiert wurde erhielt das Label „p“ für Persistenz“ oder „r“ für Rezidiv. Durch diese Form der Dokumentation war sichergestellt, dass in dieser Dissertation nur diejenigen Patienten ausgewertet wurden, die letztendlich auch nach der letzten Operation ein unbefriedigendes Operationsergebnis zeigten. Die Patienten, welche anschließend in der eigenen Klinik erfolgreich nachoperiert wurden, sind somit nicht erfasst. Dementsprechend ist dies keine Dissertation über Rezidive und Persistenzen beim pHPT, sondern es handelt sich letztendlich um die Nachuntersuchung und Aufarbeitung von Fehlern ungeklärter Fälle mit unbefriedigendem postoperativem Ergebnis.

#### 4.1. Gruppe 1

Bei Patienten der Gruppe 1, die mit 32 Patienten (50%) die größte Gruppe darstellt, wurde intraoperativ mindestens eine vergrößerte Nebenschilddrüse gefunden und nach der operativen Entfernung auch histopathologisch bestätigt. Dennoch kam es postoperativ zu einer biochemischen Persistenz des primären Hyperparathyreoidismus.

Diese Konstellation mit postoperativ weiterhin bestehender Hyperkalzämie ist am ehesten mit einer übersehenen Mehrdrüsenerkrankung erklärbar. Bereits 2002 wurde durch Wells et al. in einem Review die übersehene Mehrdrüsenerkrankung als einer der häufigsten Gründe für eine Persistenz beschrieben (Wells, DeBenedetti et al. 2002).

In einer Studie von Powell et al. konnte bei 163 von 237 bei Rezidiv nachoperierten Patienten ein übersehenes Adenom nachgewiesen werden, 32% waren ektop, beispielsweise 20 % im Thymus lokalisiert (Powell, Alexander et al. 2009).

Auch die Arbeitsgruppe Wirowski et al. beschreibt in einer retrospektiven Nachuntersuchung die Mehrdrüsenerkrankung als Hauptursache (62,1%) einer initial nicht erfolgreichen Operation des pHPT (Wirowski, Goretzki et al. 2013). Aktuell veröffentlichten Alhefdhi et al. 2014 eine retrospektive Nachuntersuchung von 1402 operierten Patienten. Sie konnten feststellen, dass die Rate an postoperativen Persistenzen bei Patienten mit Doppeladenom (7,3%) signifikant höher lag als bei Patienten mit einfachem Adenom (1,7%) oder Nebenschilddrüsenhyperplasie (4,4%) (Alhefdhi, Schneider et al. 2014).

In unserer Gruppe von 32 Patienten ist der primär diagnostizierte Anteil der Mehrdrüsenerkrankungen mit 18,8% ebenfalls verhältnismäßig groß. Bei diesen Patienten ließe sich die Problematik zumindest theoretisch zu einem hohen Prozentsatz chirurgisch mithilfe nochmaliger Bildgebung und eine Re-Operation lösen. Es verwundert daher, dass in unserem Kollektiv nur ein sehr geringer Anteil (16,7%) der nachuntersuchten Patienten nochmals operiert worden ist, dies resultierte

sicherlich bei einigen Patienten auch aus der Enttäuschung hinsichtlich der erfolglosen Erstoperation und einem mittlerweile fortgeschrittenen Alter.

Nichtsdestotrotz profitiert diese Gruppe mit Rezidiv wahrscheinlich am allermeisten von der flächendeckenden Einführung der intraoperativen PTH-Messung und der mittlerweile verbesserten präoperativen und intraoperativen Lokalisationsdiagnostik, die eine zu frühe Beendigung der Operation verhindert; diese Vorteile sind durch mehrere Studien gut belegt (Fraker, Harsono et al. 2009; Harrison and Triponez 2009). Bei negativer präoperativer Diagnostik oder komplizierter Mehrdrüsenerkrankung kann laut der aktuellen Studienlage die intraoperative PTH-Bestimmung aus dem beidseitigen Blut der Jugularvenen zusätzlich zu einer besseren Seitendifferenzierung und Detektion beitragen (Lee, Canter et al. 2006; Ito, Sippel et al. 2007). Generell ist die PTH-Messung vor und 15 Minuten nach durchgeführter Parathyreoidektomie gut geeignet, um weiteres hyperaktives Nebenschilddrüsengewebe auszuschließen (Lorenz and Dralle 2010).

Aus einer Studie von Richards et al. zeigte sich bei 228 nochmalig operierten Patienten eine Heilungsrate von 89%. Die Sensitivität der Sestamibi-Szintigraphie zur Lokalisationsdiagnostik wurde in dieser Studie mit 84% angegeben, die Sensitivität der intraoperativen Parathormonmessung sogar mit 99% (Richards, Thompson et al. 2008). Auch Karakas et. al gehen davon aus, dass heutzutage die Rezidiv-Operation in spezialisierten Zentren unter Einsatz von Sestamibi-Szintigraphie in Kombination mit der Sonographie und dem intraoperativen Parathormon-Assay eine der Primäroperation vergleichbare Heilungsrate aufweisen (Karakas, Muller et al. 2012). Powell et al. können in einem Patientenkollektiv von 237 Patienten sogar eine 96% Normokalzämie-Rate nach Re-Operation aufweisen (Powell, Alexander et al. 2009). Einige Studien gehen davon aus, dass eine Kombination aus präoperativem SPECT und Mibi-Szintigraphie die präoperativen Detektionsraten sogar noch verbessern könnte (Wells, Debenedetti et al. 2002).

Eine andere Studie der Arbeitsgruppe von Wirowski et al. kann diese Ergebnisse nicht bestätigen. In einer retrospektiven Nachuntersuchung wurden 80 Patienten mit Rezidiv-Operationen aus den Jahren 1986-2001 mit 67 Patienten aus dem Zeitraum 2001-2011 verglichen. In dieser Studie konnte trotz Einsatz der verbesserten

Diagnostik und PTH-Assay kein Unterschied im postoperativen *Outcome* nachgewiesen werden (Wirowski, Goretzki et al. 2013).

In unserem Patientenkollektiv wiesen alle nachoperierten Patienten postoperativ ein normwertiges Kalzium auf, können also als geheilt angesehen werden. Obwohl ein erstaunlich hoher Prozentsatz auch ohne nochmalige Re-Operation mittlerweile normwertige Kalziumwerte aufwies, so gaben doch immerhin 61,1% unserer nachuntersuchten Patienten weiterhin pHPT assoziierte Beschwerden an. Dies zeigt die Notwendigkeit einer engen Anbindung und Kontrolle dieses Patientenkollektivs. Auch ein adäquater Abfall des intraoperativen Parathormons mit postoperativer Normokalzämie kann ein späteres Rezidiv nicht sicher ausschließen, so dass eine endokrinologische Anbindung von Vorteil erscheint.

Die Erfolgsraten einer nochmaligen Operation nach vorheriger spezieller Lokalisationsdiagnostik und unter Anwendung einer intraoperativen PTH-Bestimmung sind laut der aktuellen Literatur als gut zu bewerten, demgegenüber steht eine möglicherweise erhöhte Komplikationsrate bei Rezidiv-Operationen (Caron, Sturgeon et al. 2004).

#### **4.2. Gruppe 2**

Die Gruppe 2 beinhaltet Patienten bei denen sich der Operateur sicher war, ein NSD-Adenom erfolgreich entfernt zu haben. Dieser Befund konnte histopathologisch nicht bestätigt werden, postoperativ bestand einer Persistenz der Hyperkalzämie. Diese Konstellation läßt sich am ehesten durch eine chirurgische Fehleinschätzung, nämlich dem Übersehen und dementsprechend nicht vollständigen Entfernen eines NSD-Adenoms erklären. Eine zusätzlich vorliegende Mehrdrüsenerkrankung kann natürlich auch in diesen Fällen nicht sicher ausgeschlossen werden.

Diese Gruppe sollte in einer spezialisierten Klinik sehr klein sein, so wie es auch in unserer Studie der Fall ist. Für den erfahrenen Operateur ist eine proliferierte Nebenschilddrüse in aller Regel schon makroskopisch gut zu erkennen, es gibt aber auch Fälle in den der makroskopische Befund und der Funktionszustand der NSD nicht

übereinstimmen (Lorenz and Dralle 2010). Früher war es im Rahmen der Parathyreoidektomie bei pHPT meist notwendig, alle vier NSD darzustellen. Dies galt auch für den Fall, wenn man bereits ein NSD-Adenom sicher identifiziert hatte. Der Operateur war demnach neben dem makroskopischen Befund des proliferierten NSD-Adenoms und der eigenen Erfahrung auf die Aussage des Pathologen angewiesen, da eine intraoperative PTH-Bestimmung als „biochemischer Schnellschnitt“ noch nicht standardmäßig eingesetzt wurde. Es bleibt somit verwunderlich, warum bei diesen betroffenen Patienten der Eingriff nicht fortgesetzt wurde, dies lässt auf eine Fehleinschätzung des Operateurs schließen. Heutzutage sind die minimal-invasiven Verfahren und ein fokussierter Zugang weit verbreitet, neben makroskopischem und histopathologischem Schnellschnittbefund steht die intraoperative PTH-Messung als zusätzliches Mittel zu Verfügung. Laut Morris et al. verbessert das intraoperative PTH-Assay die Erfolgsrate beim solitären NSD-Adenom bei minimal-invasiven Verfahren von 96,3 auf 98,8% (Morris, Zanocco et al. 2010).

Nichtdestotrotz beschreiben Lew et. al in einer aktuellen Studie das Nichtauffinden einer proliferierten NSD als einen der Hauptfehler auch bei der fokussierten Parathyreoidektomie. In einer retrospektiven Nachuntersuchung von 723 Patienten war dies in 16 von 21 Fällen (76,2%) der Hauptgrund für eine postoperative Persistenz des pHPT. Auch die intraoperative Parathormon-Messung zeigte in 23,8% dieser Fälle ein falsch positives Ergebnis (Lew, Rivera et al. 2010).

Laut Lorenz et. al eignet sich die intraoperative PTH-Messung explizit nicht zur Vorhersage eines Rezidivs, sondern gibt nur eine Zusatzinformation für den aktuell möglichst sicheren Ausschluss einer Persistenz wieder (Lorenz and Dralle 2010). Patienten mit einer postoperativen Persistenz haben dennoch laut Wachtel et al. häufiger einen geringeren intraoperativen Abfall des Parathormons (Wachtel, Cerullo et al. 2014). Die Kriterien bezüglich eines regelrechten PTH-Abfalls sind in der Literatur nicht einheitlich definiert, in den meisten Klassifikation wird ein Abfall von >50 % 15 Minuten nach Parathyreoidektomie im Vergleich zur präoperativen Wert gefordert.

In unserer Gruppe bestätigte sich, dass in diesen Fällen eine intraoperative Fehleinschätzung vorlag. In zwei Fällen konnten postoperativ noch vorhandene und

somit nicht entfernte NSD-Adenome nachträglich diagnostiziert werden, ein Patient wurde mittlerweile erfolgreich nachoperiert.

### **4.3. Gruppe 3**

Das unbefriedigende Ergebnis in der Gruppe 3 liegt offenbar in einem Fehler hinsichtlich der histologischen Probenverarbeitung oder auch des Probentransportes. Der Operateur war sich sicher ein NSD-Adenom entfernt zu haben und wird durch die postoperative Heilung bestätigt. Da beide Patienten dieser Gruppe postoperativ biochemisch geheilt waren, ergibt sich für den behandelnden Arzt allenfalls die Notwendigkeit einer intensivierten Nachbeobachtung. Mittels einer regelmäßigen laborchemischen Kontrolle der Kalzium- und PTH-Werte sollte sich auch ein definitionsgemäß nach 6 Monaten auftretendes Rezidiv diagnostizieren lassen.

Fehler dieser Art sind wahrscheinlich nie ganz zu vermeiden, sollten aber auch in einer spezialisierten Klinik prozentual keine große Rolle spielen. In einer älteren Studie aus dem Jahr 1993 wurden die histopathologischen Proben von 152 Patienten nachuntersucht, hier gelang in acht Fällen ebenfalls kein Nachweis eines Adenoms oder einer Hyperplasie des Nebenschilddrüsengewebes, obwohl alle Patienten postoperativ eine Normokalzämie aufwiesen (Hosking, Jones et al. 1993). Eine weitere vorstellbare Hypothese, die nicht sicher auszuschließen ist besteht darin, dass ein NSD-Adenom in situ verblieben ist, jedoch durch die Operation devaskularisiert wurde. Die Normokalzämie würde sich somit durch eine mögliche Nekrose des NSD-Adenoms erklären lassen. Da die Anzahl solcher Patienten gering ist, lässt sich hinsichtlich der Ursache jedoch keine abschließende Aussage treffen.

### **4.4. Gruppe 4**

Bei Patienten der Gruppe 4 wurde intraoperativ durch den Operateur nichts Pathologisches gefunden und es musste dementsprechend auf eine NSD-Adenom Entfernung verzichtet werden. Eine histopathologische Aufarbeitung konnte nicht stattfinden und der Eingriff ist somit in jeder Hinsicht als Misserfolg zu werten. Wenn man üblicherweise von einer nicht-erfolgreichen pHPT-Operation spricht, meint man

exakt diese Gruppe. Fehlende chirurgische Erfahrung und das mögliche Übersehen atypischer Lokalisationen könnten hier genauso eine Rolle spielen, wie präoperative Fehldiagnosen. Hier kommen differentialdiagnostisch beispielsweise eine Hyperkalzämie aufgrund eines Tumorleidens oder die seltene hyperkalziurische Hyperkalzämie in Frage (DeLellis, Mazzaglia et al. 2008). Sofern man intraoperativ kein Korrelat zum bestehenden pHPT findet, wird auch eine intraoperative PTH-Messung nicht zielführend sein. Eine zusätzliche bilaterale Blutentnahme aus den Jugularvenen könnte laut der aktuellen Studienlage zu einer besseren Detektion bei schwieriger Lokalisation beitragen (Lee, Canter et al. 2006). Interessanterweise finden sich in zahlreichen Publikationen zur Rezidiv-Operation bei pHPT immer eine gewisse Anzahl von Patienten, bei denen im Rahmen der Erstoperation kein NSD-Adenom gefunden wurde. In einer aktuellen Publikation der Arbeitsgruppe Wirowski et al. wurden die Gründe für eine Re-Operation nachuntersucht. Unter insgesamt 67 operierten Patienten befanden sich immerhin 22 Patienten ohne Nachweis eines NSD-Adenoms in der auswärtigen Erstoperation (Wirowski, Goretzki et al. 2013).

Dies zeigt, dass die pHPT Operation trotz verbesserter Diagnostik weiterhin schwierig sein kann. Laut einiger Studien scheint es so zu sein, dass in spezialisierten Zentren eher eine Persistenz aufgrund einer nicht erkannten Mehrdrüsenerkrankung im Vordergrund steht, wohingegen das Nichtauffinden eines solitären NSD-Adenoms häufiger in nicht spezialisierten Kliniken auftritt.

Aber auch in größeren Nachuntersuchungen mit hohen Fallzahlen, wird das nicht erfolgreiche Auffinden des NSD-Adenoms durch den Chirurgen weiterhin als eines der Hauptprobleme eingestuft. Ein Beispiel hierfür ist die Publikation von Lew et al. aus dem Jahr 2010 mit 723 nachuntersuchten Patienten. Hier zeigte sich als Grund für ein Rezidiv in 76,2 % der Fälle der chirurgische Fehler der nicht möglichen Detektion im Rahmen der Primäroperation (Lew, Rivera et al. 2010). Diese Aussage wird durch eine Studie von Karakas et al. in einer Nachuntersuchung von insgesamt 1363 Patienten bestätigt, auch hier lag die Hauptursache der Rezidiv-Operation in einem initial nicht gefundenen solitären NSD-Adenom (Karakas, Muller et al. 2012).

Diese Subgruppe sollte eigentlich, wie bereits mehrfach ausgeführt, durch eine verbesserte Bildgebung, intraoperative PTH-Messung und eine verbesserte

Ausbildung der Chirurgen minimiert werden. Die aktuelle Studienlage scheint diese verbesserte Ausgangssituation hinsichtlich der Primäroperation bei pHPT zu bestätigen. Die Auswertungen von Rezidiv-Operationen aufgrund von übersehenen Solitäradenomen zeigen aber, dass hier immer noch ein relevantes Problem besteht. Von der Arbeitsgruppe Lorentz et al. wird empfohlen, im Falle einer negativen Exploration und gleichzeitig ausbleibendem PTH-Abfall den Eingriff zugunsten einer erweiterten Lokalisationsdiagnostik zu beenden (Lorenz and Dralle 2010).

In unserem Kollektiv ist die Gruppe 4 mit 15 Patienten die zweitgrößte Gruppe nach der Gruppe 1. Obwohl 60 % dieser Patienten nachuntersucht werden konnten, ist es wiederum erstaunlich, dass nur 2 Patienten erfolgreich nachoperiert wurden. Da das unbefriedigende Ergebnis erklärbar ist und auch mit den Patienten kommuniziert wurde, würde man sich in dieser Gruppe eine höhere Anzahl an Re-Operationen, gegebenenfalls auch in einem anderen Krankenhaus erwarten. Nicht ganz zu erklären ist auch die Tatsache, dass zwei Patientinnen ohne Re-Operation oder spezifisch kalziumsenkende Medikation mittlerweile eine Normokalzämie aufweisen. Die zwei erfolgreichen Nachoperationen mit vorheriger, speziellerer Lokalisationsdiagnostik bestätigen die guten Ergebnisse aus aktuellen Publikationen hinsichtlich des *Outcomes* von Rezidiv-Operationen.

#### **4.5. Gruppe 5**

Diese Gruppe ist wahrscheinlich die Interessanteste und entzieht sich einer definitiven Erklärung. Trotz des gefühlten Misserfolges ohne intraoperatives Auffinden eines NSD-Adenoms kommt es postoperativ zu regelrechten Laborwerten und damit formell zu einem guten postoperativen Ergebnis. Dies ist auch der Grund, warum solche Patienten in der Regel kaum nachuntersucht werden. Der Chirurg ist in einem solchen Fall mit dem Eingriff unzufrieden und traut dem Ergebnis nicht, weil er es nicht erklären kann. Als mögliche Hypothese kommt hier wieder eine Minderdurchblutung, bzw. Nekrose eines NSD-Adenoms durch eine ausgedehnte Exploration bei Nichtauffinden des NSD-Adenoms in Frage. Hier könnte dem Operateur natürlich wiederum ein intraoperativer PTH-Assay helfen, aber auch im Falle eines PTH-Abfalls ohne wirkliches

histopathologisches Korrelat eines NSD-Adenoms bliebe die Operation unbefriedigend.

Es ist ausgesprochen interessant, dass jedoch die Langzeitergebnisse gerade dieser Patienten weiterhin gut sind, das heißt das die Normokalzämie, um die es ja am Ende eigentlich geht, offenbar langfristig erreicht wurde. Hierzu gibt es logischerweise kaum Studien. Man kann sich vorstellen, dass solche Patienten in den allermeisten Publikationen als geheilt und damit als erfolgreich operierte Patienten gewertet werden und auch bei der Nachuntersuchung von erfolglosen Operationen in der NSD-Chirurgie dementsprechend herausfallen.

Hinsichtlich unserer Nachuntersuchung waren die Patienten logischerweise nicht wirklich unzufrieden mit der Operation, alle Patienten hatten über den gesamten Zeitraum hinweg normalisierte Kalziumwerte. Dies erklärt auch, dass sich keiner dieser Patienten einer nochmaligen Operation unterzogen hat.

Es wäre interessant, Patienten, die in diese Gruppe fallen, aus mehreren chirurgischen Zentren zusammenzufassen, um zu einem besseren Verständnis zu kommen.

#### **4.6. Schlussfolgerungen**

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit einer sehr speziellen Patientengruppe, die nach Ansicht des Verfassers noch nie in der hier dargestellten Form analysiert worden ist. Diese genaue Aufschlüsselung erbringt folgende Erkenntnisse:

Auch in einer spezialisierten Klinik gibt es auch heutzutage Patienten, bei denen die Operation eines pHPT nicht erfolgreich ist.

Um die Anzahl dieser Patienten so klein wie möglich zu halten bedarf es:

- einer verbesserten Ausbildung der Chirurgen
- einer modernen präoperativen Lokalisationsdiagnostik
- einer prä- und intraoperativen PTH-Messung nach NSD-Adenom Entfernung

Fehler seitens der Probenaufbereitung oder der histopathologischen Verarbeitung und Interpretation scheinen dagegen nur eine sehr geringe Rolle zu spielen.

Patienten, bei denen sich das Parathormon postoperativ im Normbereich befindet, bleiben in den meisten Fällen normokalzämisch, auch wenn kein Nebenschilddrüsenadenom gefunden wurde. Dieser Effekt ist schwer zu erklären, am ehesten wohl durch eine definitive Durchblutungsstörung mit nachfolgender Nekrose eines unentdeckten Adenoms durch ausgedehnte Präparation. Eine multizentrische Sammlung solcher Patienten wäre interessant.

Absichtlich nicht berücksichtigt wurden in dieser Dissertation diejenigen Patienten, bei denen durch einen Zweiteingriff die o.g. Fehler in der gleichen Klinik korrigiert wurden. Es wäre methodisch kaum möglich gewesen, sie sinnvoll gemeinsam mit auszuwerten. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass bei vielen dieser Patienten der erste erfolglose Eingriff in einer auswärtigen Klinik stattgefunden hatte.

Letztendlich bleibt noch zu bemerken, dass Patienten mit pHPT zwar oftmals Symptome ihrer Erkrankung haben und darunter leiden, sie jedoch auch in vielen Fällen schon in vorgerücktem Alter sind.

Unsere Nachuntersuchung zeigte, dass die weitere Kontrolle und Behandlung solcher Patienten wohl in vielen Fällen dem Zufall unterliegt und die Möglichkeiten einer moderneren Bildgebung nicht konsequent ausgeschöpft werden, insbesondere, wenn die Operation schon eine Weile zurückliegt. Hier sehe ich die chirurgischen Kliniken in der Pflicht, pHPT-Patienten, bei denen das Behandlungsergebnis unsicher war, postoperativ weiter aktiv zu betreuen. Sie sollten in großem Maße von den Möglichkeiten moderner Verfahrensweisen profitieren und hinsichtlich einer nochmaligen Operation beraten werden.

## 5 Literaturverzeichnis

- Adami, S., C. Marcocci, et al. (2002). "Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe." J Bone Miner Res **17 Suppl 2**: N18-23.
- Alhefdhi, A., D. F. Schneider, et al. (2014). "Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas." J Surg Res **190(1)**: 198-202.
- Barczynski, M., S. Cichon, et al. (2006). "Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial." World J Surg **30(5)**: 721-31.
- Bilezikian, J. P., A. A. Khan, et al. (2009). "Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop." J Clin Endocrinol Metab **94(2)**: 335-9.
- Bilezikian, J. P. and S. J. Silverberg (2004). "Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism." N Engl J Med **350(17)**: 1746-51.
- Carneiro-Pla, D. M., R. Romaguera, et al. (2007). "Does histopathology predict parathyroid hypersecretion and influence correctly the extent of parathyroidectomy in patients with sporadic primary hyperparathyroidism?" Surgery **142(6)**: 930-5; discussion 930-5.
- Caron, N. R., C. Sturgeon, et al. (2004). "Persistent and recurrent hyperparathyroidism." Curr Treat Options Oncol **5(4)**: 335-45.
- Cohen, J., T. C. Gierlowski, et al. (1990). "A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood." JAMA **264(5)**: 581-4.
- Del Rio, P., S. Cataldo, et al. (2008). "Localization of pathological gland's site in primary hyperparathyroidism: ten years experience with MIBI scintigraphy." G Chir **29(4)**: 186-9.
- DeLellis, R. A., P. Mazzaglia, et al. (2008). "Primary hyperparathyroidism: a current perspective." Arch Pathol Lab Med **132(8)**: 1251-62.
- Eastell, R., A. Arnold, et al. (2009). "Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop." J Clin Endocrinol Metab **94(2)**: 340-50.
- Elliott, D. D., D. P. Monroe, et al. (2006). "Parathyroid histopathology: is it of any value today?" J Am Coll Surg **203(5)**: 758-65.
- Endo, I. and T. Matsumoto (2006). "[Primary hyperparathyroidism]." Nihon Rinsho **64(9)**: 1718-23.
- Fraker, D. L., H. Harsono, et al. (2009). "Minimally invasive parathyroidectomy: benefits and requirements of localization, diagnosis, and intraoperative PTH monitoring. long-term results." World J Surg **33(11)**: 2256-65.
- Gotthardt, M., B. Lohmann, et al. (2004). "Clinical value of parathyroid scintigraphy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: discrepancies in clinical data and a systematic metaanalysis of the literature." World J Surg **28(1)**: 100-7.
- Harrison, B. J. and F. Triponez (2009). "Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism." Langenbecks Arch Surg **394(5)**: 799-809.
- Hosking, S. W., H. Jones, et al. (1993). "Surgery for parathyroid adenoma and hyperplasia: relationship of histology to outcome." Head Neck **15(1)**: 24-8.
- Inoue, D. (2011). "[Medical treatment of primary hyperparathyroidism]." Nihon Rinsho **69 Suppl 2**: 449-54.
- Ito, F., R. Sippel, et al. (2007). "The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing." Ann Surg **245(6)**: 959-63.
- Kamycheva, E., J. Sundsfjord, et al. (2004). "Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **11(1)**: 69-74.
- Kao, P. C., J. A. van Heerden, et al. (2002). "Intraoperative monitoring of parathyroid hormone with a rapid automated assay that is commercially available." Ann Clin Lab Sci **32(3)**: 244-51.

- Karakas, E., H. H. Muller, et al. (2012). "Reoperations for primary hyperparathyroidism-- improvement of outcome over two decades." Langenbecks Arch Surg **398**(1): 99-106.
- Khan, A. (1997). "Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management." Endocr Pract **3**(1): 22-6.
- Khan, A. A., J. P. Bilezikian, et al. (2009). "The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited." J Clin Endocrinol Metab **94**(2): 333-4.
- Khoo, T. K., S. S. Vege, et al. (2009). "Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study." J Clin Endocrinol Metab **94**(6): 2115-8.
- Kunstman, J. W. and R. Udelsman (2012). "Superiority of minimally invasive parathyroidectomy." Adv Surg **46**: 171-89.
- Lee, L. S., R. J. Canter, et al. (2006). "Intraoperative jugular venous sampling AIDS detection of an undescended parathyroid adenoma." World J Surg **30**(4): 620-3.
- Lew, J. I., M. Rivera, et al. (2010). "Operative failure in the era of focused parathyroidectomy: a contemporary series of 845 patients." Arch Surg **145**(7): 628-33.
- Livingston, C. D. (2014). "Radioguided Parathyroidectomy is Successful in 98.7% of Selected Patients." Endocr Pract **20**(4): 305-9.
- Lorenz, K. and H. Dralle (2010). "[Intraoperative parathyroid hormone determination for primary hyperparathyroidism]." Chirurg **81**(7): 636, 638-42.
- Mansberger, A. R., Jr. and J. P. Wei (1993). "Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands." Surg Clin North Am **73**(4): 727-46.
- Marcocci, C. and F. Cetani (2011). "Clinical practice. Primary hyperparathyroidism." N Engl J Med **365**(25): 2389-97.
- Mariani, G., S. A. Gulec, et al. (2003). "Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery." J Nucl Med **44**(9): 1443-58.
- Moosgaard, B., P. Vestergaard, et al. (2005). "Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism." Clin Endocrinol (Oxf) **63**(5): 506-13.
- Morris, L. F., K. Zanocco, et al. (2010). "The value of intraoperative parathyroid hormone monitoring in localized primary hyperparathyroidism: a cost analysis." Ann Surg Oncol **17**(3): 679-85.
- Munk, R. S., R. J. Payne, et al. (2008). "Preoperative localization in primary hyperparathyroidism." J Otolaryngol Head Neck Surg **37**(3): 347-54.
- Neumann, D. R., N. A. Obuchowski, et al. (2008). "Preoperative 123I/99mTc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism." J Nucl Med **49**(12): 2012-7.
- Pallan, S. and A. Khan (2011). "Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care." Can Fam Physician **57**(2): 184-9.
- Pallan, S., M. O. Rahman, et al. (2012). "Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism." BMJ **344**: e1013.
- Powell, A. C., H. R. Alexander, et al. (2009). "Reoperation for parathyroid adenoma: a contemporary experience." Surgery **146**(6): 1144-55.
- Richards, M. L., G. B. Thompson, et al. (2008). "Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring." Am J Surg **196**(6): 937-42; discussion 942-3.
- Shah, S., Z. Win, et al. (2008). "Multimodality imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism." Minerva Endocrinol **33**(3): 193-202.
- Silverberg, S. J. (2007). "Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism." J Bone Miner Res **22 Suppl 2**: V100-4.
- Silverberg, S. J., E. M. Lewiecki, et al. (2009). "Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop." J Clin Endocrinol Metab **94**(2): 351-65.

- Slepavicius, A., V. Beisa, et al. (2008). "Focused versus conventional parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized, blinded trial." Langenbecks Arch Surg **393**(5): 659-66.
- Suter-Widmer, I., M. E. Kraenzlin, et al. (2011). "[Primary hyperparathyroidism]." Ther Umsch **68**(6): 321-6.
- Szalat, A., H. Mazeh, et al. (2009). "Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature." Eur J Endocrinol **160**(2): 317-23.
- Tardin, L., E. Prats, et al. (2011). "[Ectopic parathyroid adenoma: Scintigraphic detection and radioguided surgery]." Rev Esp Med Nucl **30**(1): 19-23.
- Udelsman, R. and P. I. Donovan (2004). "Open minimally invasive parathyroid surgery." World J Surg **28**(12): 1224-6.
- Udelsman, R., Z. Lin, et al. (2010). "The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism." Ann Surg **253**(3): 585-91.
- Udelsman, R., Z. Lin, et al. (2011). "The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism." Ann Surg **253**(3): 585-91.
- Ventz, M. and M. Quinkler (2010). "[Primary hyperparathyroidism]." Dtsch Med Wochenschr **135**(41): 2024-30.
- Vignali, E., A. Picone, et al. (2002). "A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases." Eur J Endocrinol **146**(6): 783-8.
- von Breitenbuch, P., I. Ilesalnieks, et al. (2007). "[Primary hyperparathyroidism: clinical symptoms, diagnostic significance and localisation--a retrospective analysis]." Zentralbl Chir **132**(6): 497-503.
- Wachtel, H., I. Cerullo, et al. (2014). "What Can We Learn from Intraoperative Parathyroid Hormone Levels that Do Not Drop Appropriately?" Ann Surg Oncol.
- Walgenbach, S., G. Hommel, et al. (2000). "Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: ten-year prospective follow-up study." World J Surg **24**(5): 564-9; discussion 569-70.
- Wang, C. (1976). "The anatomic basis of parathyroid surgery." Ann Surg **183**(3): 271-5.
- Wells, S. A., Jr., M. K. DeBenedetti, et al. (2002). "Recurrent or persistent hyperparathyroidism." J Bone Miner Res **17 Suppl 2**: N158-62.
- Wermers, R. A., S. Khosla, et al. (2006). "Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease." J Bone Miner Res **21**(1): 171-7.
- Westerdahl, J. and A. Bergenfelz (2007). "Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial." Ann Surg **246**(6): 976-80; discussion 980-1.
- Wirowski, D., P. E. Goretzki, et al. (2013). "Failed surgery in primary hyperparathyroidism - what has changed with time." Exp Clin Endocrinol Diabetes **121**(6): 323-8.

## 6 Anhang

### Telefonischer Fragebogen

| NAME | VORNAME | GEBURTSDATUM | GESCHLECHT |
|------|---------|--------------|------------|
|      |         |              |            |

| DATUM OPERATION HHU | NOCHMALIGE OPERATION/ AUSWÄRTIG<br>POSTOPERATIVES ERGEBNIS |
|---------------------|--|
|                     |  |

| REZ. OP | DATUM | ORT | OPERATEUR |
|---------|-------|-----|-----------|
|         |       |     |           |

| NEPHOLOGIE<br>NIERENSTEINE | KNOCHENSCHMER<br>ZEN<br>FRAKTUREN | GASTROINTESTINAL<br>ULCUS/<br>PANKREATITIS | NEUROL./<br>DEPRESSIVE<br>SYMPTOMATIK |
|----------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------------------|
|                            |                                   |  |                                       |

| KONTROLLE LABOR | DATUM | ORT |         | LABOR   |     |
|-----------------|-------|-----|---------|---------|-----|
|                 |       | HA  | ENDOKR: | KALZIUM | PTH |
|                 |       |     |         |         |     |

| WEITERE<br>DIAGNOSTIK<br>DATUM | ART DER DIAGNOSTIK<br>MIBI-SPECT/ SONO/CT/MRT | ERGEBNIS |
|--------------------------------|---|----------|
|                                |   |          |

| BEHAND. ARZT | MEDIKATION | ZEITRAUM |
|--------------|------------|----------|
|              |            |          |

| FAM. DISPOSITION | SYMPTOMATIK |
|------------------|-------------|
|                  |             |

INTERESSE AN NACIUNTERSUCIUNG:

## **7 Danksagung**

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. W.T. Knoefel danke ich für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Tätigkeit in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. K. Cupisti für die Überlassung dieses relevanten Themas und die großartige Zusammenarbeit.

Bei meiner Familie möchte ich mich für die langjährige, motivierende Unterstützung bedanken.

## **8 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

21.11.2017, Christian Herdter

Unterschrift