
UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Allgemeinchirurgischen Abteilung
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktor Prof. Dr. J.R. Izbicki

Einfluss der operativen Intervention auf die Beschwerdesymptomatik beim sekundären Hyperparathyreoidismus

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nicole Lemke-Trautmann
aus Kiel

Bad Schwalbach 2010

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.10.2010**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Dr. C. Blöchle

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

Prof. Dr. C. Bamberger

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

Prof. Dr. E. Yekebas

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
1.1	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	6
1.2	Definition und Einteilung.....	6
1.2.1	Sekundärer Hyperparathyreoidismus (HPT).....	6
1.2.2	Einteilung des sekundären HPT.....	7
1.2.3	Persistierender HPT.....	8
1.2.4	Rezidivierender HPT.....	8
1.3	Klinisches Bild.....	8
1.3.1	Symptomatik und Patientengut beim sekundären HPT.....	8
1.4	Pathogenese und Pathophysiologie des HPT.....	9
1.4.1	Parathormon (PTH).....	9
1.4.2	Regulationsmechanismen der Hyperkalzämie.....	10
1.4.3	Ursachen der Hyperkalzämie.....	11
1.4.3.1	Parathormonbedingte Hyperkalzämie.....	11
1.4.3.2	Lithiumtherapie.....	11
1.4.3.3	Familiäre Hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH) oder Familiäre Benigne Hyperkalzämie.....	11
1.4.3.4	Jansens Erkrankung.....	11
1.4.3.5	Tumorbedingte Hyperkalzämie.....	12
1.4.3.6	Vitamin-D-bedingte Hyperkalzämie.....	12
1.4.3.7	Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen.....	12
1.4.3.8	Hyperkalzämie durch erhöhten Knochenumbau.....	12
1.4.3.9	Hyperkalzämie bei Niereninsuffizienz.....	13
1.5	Diagnostik des sekundären HPT.....	13
1.5.1	Endokrinologische Diagnostik des sekundären HPT.....	13
1.5.1.1	Labordiagnostik beim renalen HPT.....	13
1.5.1.2	Labordiagnostik des sekundären HPT bei normaler Nierenfunktion.....	15
1.5.2	Lokalisationsdiagnostik beim sekundären HPT.....	15
1.5.3	Differentialdiagnosen zum sekundären HPT.....	16
1.6	Operative Strategie (Methodik der konventionellen Chirurgie).....	17
1.6.1	Exstirpation-Indikation.....	17
1.6.2	Subtotale Nebenschilddrüsenexstirpation.....	17
1.6.3	Parathyreoidektomie mit und ohne Autotransplantation.....	18
1.6.4	Rezidiv beim sekundären HPT.....	18
1.6.5	Medikamentöse Therapie.....	18
1.7	Trends.....	19
2.	Methoden.....	20
2.1	Patientengut.....	20
2.2	Präoperative Datensammlung.....	20
2.3	Datenbank und Dokumentation.....	20
2.4	OP-Indikation.....	21
2.5	Lokalisationsdiagnostik.....	21
2.6	OP-Verfahren.....	21
2.6.1	Parathyreoidektomie.....	21
2.6.2	Autotransplantation von Nebenschilddrüsenengewebe.....	22
2.6.3	Kryokonservierung von EK-Gewebe.....	22
2.7	Follow-up.....	23
3.	Ergebnisse.....	24
3.1	OP-Indikation.....	24
3.1.1	Präoperative Laborkonstellation (biochemisches Screening).....	24
3.1.2	Präoperative Symptomatik.....	26

Inhaltsverzeichnis

3.1.3	Anzahl der präoperativen Symptome im Vergleich zu den Laborparametern Kalzium und PTH27	
3.1.4	Assoziierte Erkrankungen	28
3.1.5	Besonderheiten des sekundären HPT	29
3.1.5.1	Ursachen des sekundären HPT	29
3.2	Lokalisationsdiagnostik	32
3.2.1	Sonografie	32
3.2.2	Nebenschilddrüsenszintigrafie	33
3.2.3	Sonstiges	35
3.2.4	Intraoperative Relation der EK-Größe zur präoperativen Diagnostik	35
3.2.5	Lokalisationsverfahren bei rezidivierendem bzw. persistierendem sekundärem HPT	37
3.3	OP	37
3.3.1	Verfahren	37
3.3.2	Histologie	38
3.3.3	Komplikationen	38
3.3.4	Re-OP	39
3.3.5	Erfolgsquote	39
3.4	OP-Verfahren bei rezidivierendem oder persistierendem HPT	39
3.5	Autotransplantation und Kryokonservierung bei sekundärem HPT	40
3.6	Postoperativer Verlauf	40
3.7	Follow-up	40
3.7.1	Zeitraum	40
3.7.2	Laborwerte	41
3.7.3	Postoperative Veränderungen der Symptomatik	43
3.7.4	NTX	45
3.7.5	Medikamentöse Substitution	45
3.7.6	Lebensqualität	45
3.8	Trends	46
3.8.1	Konservative Therapie vs. Endoskopische Endokrine Chirurgie	46
4.	Diskussion	47
5.	Zusammenfassung	51
6.	Abkürzungsverzeichnis	52
7.	Literaturverzeichnis	54
8.	Danksagung	59
9.	Lebenslauf	60
10.	Eidesstattliche Erklärung	61

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Patientengut beim sekundären HPT.....	8
Tab. 2:	Präoperative Symptomatik beim sekundären HPT	9
Tab. 3:	Alters- und Geschlechtsverteilung beim sekundären HPT- Eigenes Patientengut.....	20
Tab. 4:	Präoperative Kalziumkonzentrationen i. S. beim sekundären HPT	24
Tab. 5:	Präoperative PTH intakt- Konzentrationen i.S. beim sekundären HPT.....	25
Tab. 6:	Präoperative Symptomatik beim sekundären HPT	26
Tab. 7:	Kalziumwerte in mmol/l im Vergleich zur Anzahl der Symptome präoperativ.....	27
Tab. 8:	PTH-Werte in ng/l im Vergleich zur Anzahl der Symptome präoperativ.....	28
Tab. 9:	Sekundärer HPT- Assoziierte Erkrankungen	28
Tab. 10:	Ursachen des sekundären HPT	29
Tab. 11:	Dialysemodalitäten bei 19 Pat. der DP Alter Teichweg und Schlankreye Hamburg.....	30
Tab. 12:	Präoperative Lokalisationsverfahren beim sekundären HPT (n = 30).....	34
Tab. 13:	Sensitivität und Spezifität von Sonografie und Sesta-MIBI zur EK-Darstellung präoperativ	35
Tab. 14:	Anzahl der intraoperativ dargestellten und entfernten EK durch subtotale versus totale Parathyreoidektomie.....	38
Tab. 15:	Calcium- und PTH-Werte i.S. sofort postoperativ (1. bis 3. Tag).....	40
Tab. 16:	Sekundärer HPT- verstorbene Patienten (n = 4).....	41
Tab. 17:	Calciumwerte in mmol/l.....	41
Tab. 18:	Parathormonwerte in ng/l.....	42
Tab. 19:	Calciumkonzentrationen i.S. in Relation zur postoperativen Veränderung der Symptomatik	43
Tab. 20:	PTH intakt-Konzentrationen i.S. in Relation zur postoperativen Veränderung der Symptomatik	44

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schema der Kalziumhomöostase mit der Steuerung und den Angriffspunkten der Hormone Parathormon (PTH), Vitamin-D-Hormon (= 1,25-Dihydroxycholecalciferol = Calcitriol) und Calcitonin, aus: Ziegler R: Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus, aus: Rothmund M: Hyperparathyreoidismus, S.11, Abb. 2.1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1991 (mit freundlicher Genehmigung) [11]	10
Abb. 2:	Darstellung der Anzahl der Symptome in Bezug auf die Kalziumkonzentrationen i.S. präoperativ	27
Abb. 3:	Darstellung der Anzahl der Symptome in Bezug auf die PTH-Konzentrationen i.S. präoperativ	28
Abb. 4:	Relation der Größe der EK links oben zur Anzahl der in der Sonografie richtig-positiv bzw. falsch-negativ dargestellten EK.....	35
Abb. 5:	Relation der Größe der EK rechts oben zur Anzahl der in der Sonografie richtig-positiv bzw. richtig-negativ dargestellten EK	36
Abb. 6:	Relation der Größe der links unteren EK zur Anzahl der in der Sonografie richtig-positiv bzw. falsch-negativ dargestellten EK.....	36
Abb. 7:	Relation der Größe der rechts unteren EK zur Anzahl der in der Sonografie richtig-positiv bzw. falsch-negativ dargestellten EK.....	36
Abb. 8:	Calcium i.S. (mmol/l) postoperativ über 27,5 Monate Nachbeobachtungszeit (Grenzwerte 2,13 und 2,63)	42
Abb. 9:	PTH intakt i.S. (ng/l) postoperativ über 27,5 Monate Nachbeobachtungszeit (Grenzwerte 20 und 65).....	43
Abb. 10:	Calciumkonzentrationen i.S. postoperativ in Relation zur Veränderung der Symptomatik	44
Abb. 11:	PTH intakt-Konzentrationen i.S. postoperativ in Relation zur Veränderung der Symptomatik	45

1. Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die chirurgische Strategie beim sekundären HPT gab in der Vergangenheit, aber auch heutzutage, Anlass zu kontroversen Diskussionen und Behandlungsansätzen. Im Rahmen meiner Dissertation habe ich mich mit folgenden Aspekten näher beschäftigt:

- a.) Wann sollte die Indikation zur chirurgischen Therapie des sekundären HPT gestellt werden?
- b.) Wie sieht die chirurgische Strategie in unserer Abteilung aus?
- c.) Ist der Erfolg der Therapie nur an den Laborparametern festzumachen, oder gibt es auch einen subjektiven Erfolg für die Patientin/ den Patienten durch die Verbesserung ihrer bzw. seiner Lebensqualität?
- d.) Verbessert sich die teilweise gravierende präoperative Beschwerdesymptomatik beim sekundären HPT nach chirurgischer Intervention postoperativ?
- e.) Wie lange ist ein postoperativer Follow-up durchzuführen?
- f.) Diskussion der Frage der konventionellen vs. endoskopischen OP-Methoden

1.2 Definition und Einteilung

1.2.1 Sekundärer Hyperparathyreoidismus (HPT)

Unter Hyperparathyreoidismus versteht man den Zustand einer chronischen Parathormon-(PTH) Übersekretion mit der Möglichkeit von Krankheitssymptomen durch eine gesteigerte wirksame, aber auch unwirksame Hormonaktivität. (Ziegler 1991) [1]

Der sekundäre HPT entsteht durch eine regulative Überfunktion der Nebenschilddrüsen, z.B. aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz. Meist geht die Überfunktion von allen vier Epithelkörperchen aus. (Dralle 1998) [2]

1.2.2 Einteilung des sekundären HPT

Eine Möglichkeit der Einteilung des sekundären HPT ist die Unterscheidung einer renalen von einer intestinalen Form. (Hierholzer/Schmidt 1991) [3]

a.) renale Form

Ursache der renalen Form des sekundären HPT ist eine Nierenfunktionsstörung. Aufgrund dieser wird Phosphat in der Niere zurückgehalten und es entsteht eine Hyperphosphatämie. Über das Kalzium-Phosphat-Produkt wird die Kalziumkonzentration im Plasma gesenkt.

In den Tubuluszellen ist die Kalzitriolbildung gestört, trotz erhöhter PTH-Plasmakonzentration kann nicht ausreichend Kalzium absorbiert werden. Die chronische Hypokalzämie führt zur Hyperplasie der Nebenschilddrüsen. Das PTH stimuliert die Osteolyse (Ziegler 1991) [1], sodass Kalzium und Phosphat aus den Knochen ins Blut gelangen. Bei chronischer Niereninsuffizienz verhindert eine weiter ansteigende Phosphatkonzentration den Kalziumanstieg. Folgen sind die sog. renale Osteopathie mit Osteoklastenvermehrung, Umbausteigerung und Osteofibrose. Es kommt zu paradoxen Verkalkungen in Blutgefäßen, in Gelenknähe, selten auch in der Haut. Die Untermineralisierung (Osteoidose, Osteomalazie) ist anhand von verdickten Osteoidsäumen in der Knochenhistologie nachweisbar. Dabei handelt es sich bei der Osteoidose um eine Vermehrung des Osteoids, die Osteomalazie bezeichnet eine morphologisch ungenügende oder fehlende Mineralisation der neugebildeten Knochenmatrix. (Riede 1993) [4]

In manchen Fällen kommt es zur autonomen Nebenschilddrüsenüberfunktion bei sekundärer Hyperplasie, bei der keine hemmende Rückkopplung mehr bei ansteigenden Kalziumkonzentrationen besteht: man spricht dann vom tertiären HPT mit Hyperkalzämie.

b.) intestinale Form

Bei der intestinalen Form des sekundären HPT besteht eine chronische Hypokalzämie aufgrund einer mangelnden Kalziumaufnahme durch den Darm. Ursachen sind eine ernährungsbedingte Unterversorgung mit Kalzium, Malabsorption und Maldigestion. Dabei handelt es sich bei der Malabsorption um eine Transportstörung normal verdauter Nahrungsstoffe vom Darmlumen durch die Enterozyten ins intestinale Lymph- oder Blutgefäßsystem (eigentlich ‚Malresorption‘). Unter Maldigestion versteht man die Störung der hydrolytischen Aufspaltung von Nahrungsfetten, -kohlenhydraten oder -proteinen infolge (angeboren oder erworben) unzureichender Sekretion von Magen-, Pankreas-Saft oder Galle. (Riede/Schäfer 1993) [4] Die chronische Hypokalzämie stimuliert die PTH-Ausschüttung und es kommt zur Osteolyse (Auflösung von Knochengewebe). Ist genug Vitamin D vorhanden, führt die Osteolyse zur Fibroosteoklasie (sog. Ostitis fibrosa: regelloser Knochenabbau bei gleichzeitiger Knochenneubildung), bei gestörter Vitamin-D-

Kapitel 1 – Einleitung

Resorption kommt es neben der Fibroosteoklasie auch zur Osteoidose bzw. Osteomalazie. Unter Osteomalazie versteht man den mangelhaften Einbau von Mineralstoffen in das normal oder überschießend gebildete Eiweißknochengerüst (Osteoid). Dadurch kommt es zu breiten unverkalkten Osteoidsäumen und unter allgemeiner Zunahme der elastischen Osteoidsubstanz zu erhöhter Weichheit und Verbiegungstendenz der Knochen. Bei der intestinalen Form des sekundären HPT beobachtet man keine Verkalkungen, da die Phosphatkonzentration durch die Phosphaturie, d.h. Ausscheidung des überschüssigen Phosphats durch die gesunde Niere, eher erniedrigt ist. Es treten osteopathische Beschwerden in Form von Knochenschmerzen und Frakturneigung auf. Tetanische Beschwerden im Sinne von Muskelkrämpfen erklären sich durch den Kalziummangel, Muskelschwäche durch den Phosphatmangel.

1.2.3 Persistierender HPT

Beim persistierenden HPT tritt eine Hyperkalzämie innerhalb von 6 Monaten nach dem operativen Eingriff auf. (Clark 1976) [5]

1.2.4 Rezidivierender HPT

Der rezidivierende HPT ist definiert als ein Wiederauftreten der laborchemischen Hyperkalzämie nach 6 Monaten postoperativer Normokalzämie. (Clark 1976) [5]

1.3 Klinisches Bild

1.3.1 Symptomatik und Patientengut beim sekundären HPT

Der sekundäre HPT ist häufig und dann mit einer ausgeprägten Symptomatik verbunden. Dabei handelt es sich in der Reihenfolge der Häufigkeit um Knochenschmerzen, Juckreiz, psychische und gastrointestinale Störungen. Eine Übersicht der Symptomatik und des Patientengutes beim sekundären HPT aus der Literatur zeigen die Tabellen 1 und 2.

Tab. 1: Patientengut beim sekundären HPT

Autor	Anzahl Patienten	davon männlich	davon weiblich
Rothmund et al (1983) [6]	62	31 (50%)	31 (50%)
Niederle et al (1989) [7]	35	13 (37%)	22 (63%)
Leapman et al (1989) [8]	68	42 (62%)	26 (38%)
Demeure et al (1990) [9]	53	33 (62%)	20 (38%)
Myrick et al (1994) [10]	16	5 (31%)	11 (69%)

Tab. 2: Präoperative Symptomatik beim sekundären HPT

Autor	Knochen- schmerzen [%]	Pruritus [%]	Müdigkeit [%]	GI- Störungen [%]	Symptome insgesamt [%]
Rothmund et al (1983) [6]	85	57	k.A.	k.A.	74
Niederle et al (1989) [7]	86	26	17	17	k.A.
Leapman et al (1989) [8]	74	65	14	0	100
Demeure et al (1990) [9]	62	51	k.A.	13	k.A.
Myrick et al (1994) [10]	62	19	6	k.A.	k.A.

1.4 Pathogenese und Pathophysiologie des HPT

1.4.1 Parathormon (PTH)

Das Parathormon wird von den Nebenschilddrüsen ausgeschüttet und soll eine Normokalzämie gewährleisten. Eine Hypokalzämie wiederum stimuliert direkt die PTH-Sekretion. PTH steht im Synergismus mit dem Vitamin-D-Hormon 1,25-Dihydroxycalciferol (Kalzitriol) und dem Hormon Kalzitinin; es konserviert Kalzium an den wesentlichen Endorganen Darm, Niere und Knochen zur Aufrechterhaltung der Normokalzämie. Sekundär hyperplastische Nebenschilddrüsen können funktionell autonom werden. Eine hemmende Rückkopplung durch ansteigende Kalziumkonzentrationen liegt dann nicht mehr vor und man spricht von einem tertiären HPT. (Dralle 1998) [2]

Die Abbildung 1 soll die Wirkungsweise des Parathormons auf den Kalziumstoffwechsel verdeutlichen. (Ziegler 1991) [11]

Kapitel 1 – Einleitung

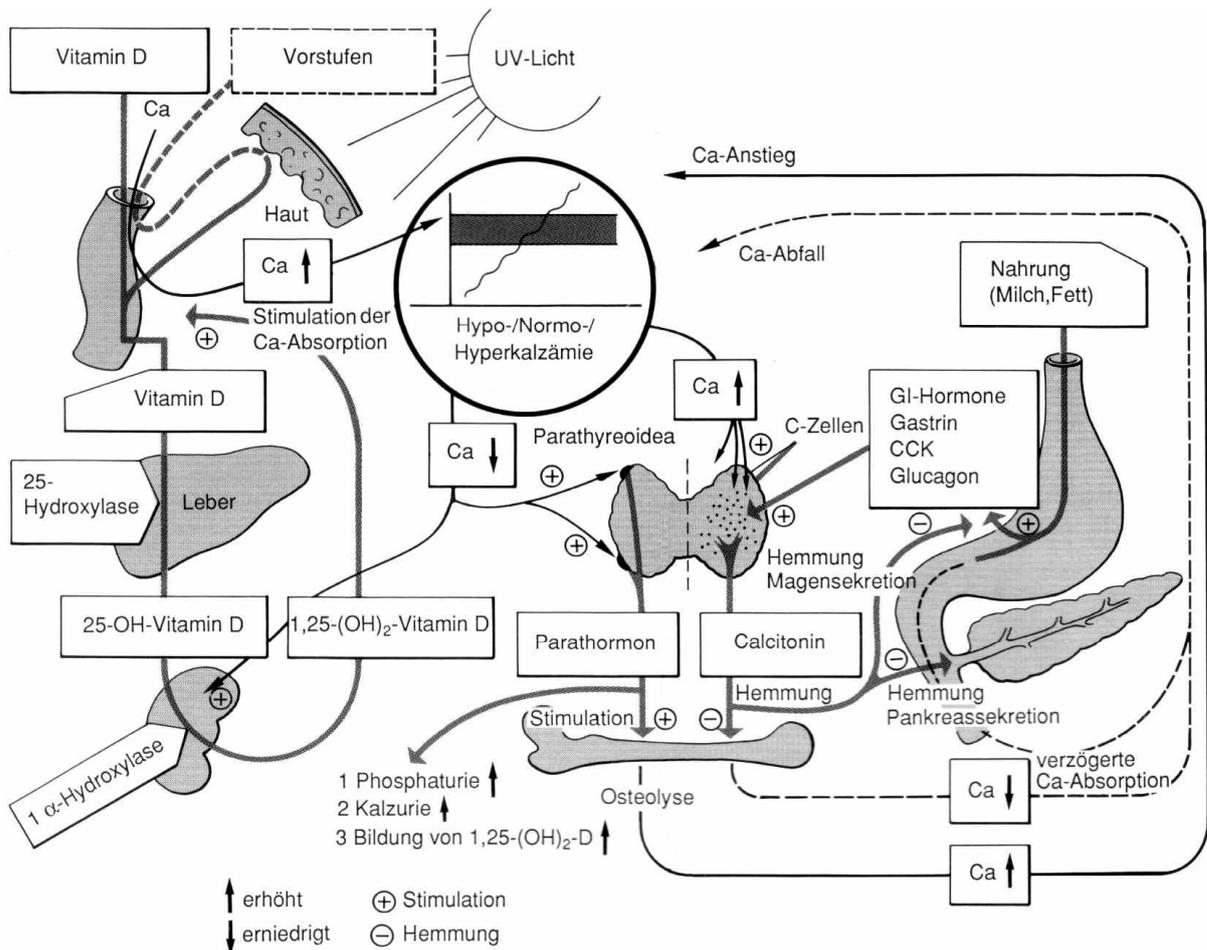


Abb. 1: Schema der Kalziumhomöostase mit der Steuerung und den Angriffspunkten der Hormone Parathormon (PTH), Vitamin-D-Hormon (= 1,25-Dihydroxycholecalciferol = Calcitriol) und Calcitonin, aus: Ziegler R: Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus, aus: Rothmund M: Hyperparathyreoidismus, S.11, Abb. 2.1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1991 (mit freundlicher Genehmigung) [11]

1.4.2 Regulationsmechanismen der Hyperkalzämie

Es gibt drei wichtige Mechanismen, die zu einer Erhöhung des Kalziums im Blut im Sinne einer Hyperkalzämie führen:

1. erhöhte Resorption durch den Knochen (erhöhter Knochenumbau)
2. erhöhte gastrointestinale Absorption (Aufnahme) von Kalzium
3. erniedrigte Ausscheidung von Kalzium durch die Niere

Bei allen hyperkalzämischen Erkrankungen liegt eine gesteigerte Knochenresorption vor, außer beim Milch-Alkali-Syndrom.

Bei vorliegender Hyperkalzämie wird die PTH-Sekretion gedrosselt, dadurch die Resorption des Kalziums durch den Knochen reduziert, die Produktion von 1,25(OH)₂D (1,25-Dihydroxycholecalciferol) in der Niere vermindert. Dadurch wiederum wird die Kalziumabsorption gehemmt, es kommt zum erhöhten Kalziumverlust über die Niere.

Die Niere ist dabei das wichtigste Organ zur Kalziumeliminierung: hohes Kalzium und supprimiertes PTH führen zu einer erhöhten renalen Kalziumausscheidung. Jedoch wird die glomeruläre Filtrationsrate durch eine Hyperkalzämie gestört: die Urinkonzentrationsfähigkeit nimmt dadurch ab, es kommt zur Dehydratation (Wasserverlust des Körpers).

Alternativ kann Kalzium in Form von Kalziumphosphat und anderen Salzen in Knochen und Weichteilen gespeichert werden, was zur Weichteilverkalkung führt. (Strewler 1997) [12]

1.4.3 Ursachen der Hyperkalzämie

Meist ist für die Hyperkalzämie ein HPT verantwortlich, die zweithäufigste Ursache ist eine maligne Erkrankung. Insgesamt machen diese beiden Ursachen 90% der Hyperkalzämien aus.

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ursachen der Hyperkalzämie gegeben, bei der man neben einem HPT differentialdiagnostisch an andere Erkrankungen denken sollte:

1.4.3.1 *Parathormonbedingte Hyperkalzämie*

Sie wird meist hervorgerufen durch einen primären HPT: es kommt zur erhöhten Sekretion von PTH durch solitäre Adenome oder eine Multiple Endokrine Neoplasie (MEN). Ursächlich dafür sind molekulare Defekte.

1.4.3.2 *Lithiumtherapie*

Eine Hyperkalzämie tritt bei ca. 10% der Pat. auf, die sich einer Lithiumtherapie unterziehen, sie ist nach Absetzen des Lithiums reversibel.

1.4.3.3 *Familiäre Hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH) oder Familiäre Benigne Hyperkalzämie*

Die FHH wird autosomal-dominant vererbt. Auf die übermäßige Sekretion von PTH kann durch die Reaktion der Kalziumkonzentration im Blut auf Nebenschilddrüsen und renale Tubuli nicht adäquat reagiert werden, denn diese Funktion ist gestört. Folglich wird zu viel PTH ausgeschüttet, es kommt zu einer übermäßigen renalen Reabsorption von Kalzium. Verantwortlich für diese Erkrankung sind Mutationen der Kalziumrezeptoren an Membranen.

1.4.3.4 *Jansens Erkrankung*

Diese ist sehr selten. Es handelt sich dabei um Entwicklungsdefekte des Skelettes, z.B. in Form von Minderwuchs. Die Knochen weisen multiple zystische Areale auf. Ursächlich ist sowohl eine Hyperkalzämie als auch eine Hypophosphatämie, das PTH ist nicht messbar. Mutationen sind verantwortlich für die ständige Stimulation des PTH-Rezeptors.

1.4.3.5 Tumorbedingte Hyperkalzämie

Diese Form ist für 10-15% aller Hyperkalzämien verantwortlich, sie tritt z.B. bei Tumorpatienten mit einem Lungenkarzinom auf. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung zum primären HPT ist oft schwierig. Auch bei okkulten Tumoren kann sich als erstes eine Hyperkalzämie zeigen. Dabei kommt es zur Sekretion von PTH-ähnlichen Faktoren durch den Tumor. Des Weiteren fallen eine erhöhte Exkretion von zyklischem AMP durch die Niere und eine erhöhte Phosphat-Clearance über den Urin auf. Entscheidend für die Diagnose aber sind nicht messbare oder erniedrigte immunoreaktive PTH-Konzentrationen. Bei tumorbedingter Hyperkalzämie ist ein PTH-ähnliches Protein nachweisbar. Die Diagnose ist eindeutig bei sehr niedrigem oder nicht nachweisbarem intakten PTH und dem Nachweis von erhöhtem PTH-ähnlichem Protein im Blut.

1.4.3.6 Vitamin-D-bedingte Hyperkalzämie

Sie tritt auf bei exzessiver Aufnahme von Vitamin D oder gestörtem Vitamin-D-Metabolismus, wie z.B. beim Williams-Syndrom bei Kindern oder bei einer Sarkoidose oder bei Lymphomen im Erwachsenenalter.

Bei einer Vitamin-D-Intoxikation entsteht eine erhöhte Kalziumabsorption sowie eine stark erhöhte Produktion von 1,25(OH)₂D durch die Erhöhung des Substrates für die renale Hydrolyse (25(OH)D). Diagnostisch wegweisend ist dabei die Erhöhung des 25(OH)D.

1.4.3.7 Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen

Bei der Sarkoidose wandeln die Makrophagen dieses Gewebes vermehrt 25(OH)D in 1,25(OH)₂D um. Da bei dieser Umwandlung keine Rückkopplung zu Kalzium oder PTH besteht, führt die Hyperkalzämie nicht zur Reduktion der 1,25(OH)₂D-Produktion.

Außerdem gibt es eine idiopathische Hyperkalzämie bei Kindern, das sogenannte Williams-Syndrom, das unter anderem durch eine anormale Vitamin-D-Sensitivität bei erhöhter intestinaler Kalziumabsorption auffällt, diese besteht jedoch nur im ersten Lebensjahr.

1.4.3.8 Hyperkalzämie durch erhöhten Knochenumbau

Bei vorliegender Schilddrüsenüberfunktion beobachtet man einen erhöhten Knochenumbau und eine erhöhte Knochenresorption.

Eine seltene Ursache der Hyperkalzämie ist die Immobilisierung, besonders nach Rückenmarkverletzungen, bei einer Para- oder Tetraplegie.

Es besteht dabei ein Ungleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenresorption, besonders bei Immobilisation des Erwachsenen wie z.B. beim Morbus Paget.

Auch Thiazide und eine Vitamin-A-Intoxikation können zur Hyperkalzämie führen.

1.4.3.9 Hyperkalzämie bei Niereninsuffizienz

Beim schweren sekundären HPT liegt teilweise eine sog. PTH-Resistenz vor. Um den Hormonspiegel zu erhöhen, wird deshalb exzessiv PTH produziert. Dadurch kommt es zur Hyperplasie der Epithelkörperchen. Aufgrund der PTH-Resistenz kann aber der normale Hormonspiegel nicht erreicht werden, es resultiert eine Hypokalzämie, die EK vergrößern sich weiter, es wird noch mehr PTH produziert.

Dieser Mechanismus liegt vor bei Niereninsuffizienz, Osteomalazie (Vitamin-D-Mangel) und beim Pseudohypoparathyreoidismus (PTH-Rezeptor-Defekt).

Bei der progressiven Niereninsuffizienz wird Phosphat in der Niere zurückgehalten durch eine erniedrigte Ausscheidung von Phosphat. Auch die Produktion von 1,25(OH)₂D ist erniedrigt durch die versagende Niere. Dadurch werden auch die Knochenumbauvorgänge durch PTH reduziert.

Die 1,25(OH)₂D-Defizienz bedingt eine gestörte Kalziumabsorption im Darm.

Beim schweren sekundären HPT kommt es zur Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie durch erhöhte Knochenresorption, die PTH-Überproduktion ‚überschießt‘ die Resistenz der Hormonaktion, daraus resultiert die Hyperkalzämie.

Auch eine Aluminiumintoxikation (Hyperkalzämie in Verbindung mit Vitamin-D-, Kalzitriolgabe bei Patienten mit chronischer Dialyse) und das sog. Milch-Alkali-Syndrom können ursächlich für einen sekundären HPT sein. (Potts 1998) [13]

1.5 Diagnostik des sekundären HPT

1.5.1 Endokrinologische Diagnostik des sekundären HPT

In den Leitlinien zur Therapie des sekundären HPT von der CAEK-Tagung im Oktober 1998 wurde die Bestimmung folgender Laborparameter zur präoperativen Sicherung der Diagnose des sekundären HPT empfohlen (Dralle 1998, Reichel et al 1991) [1,14]:

1.5.1.1 Labordiagnostik beim renalen HPT

Serumkalzium

Zunächst besteht bei Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz eine Tendenz zur Hypokalzämie. Mit zunehmender Urämie wird meist eine Verstärkung der Kalziumerniedrigung im Blut beobachtet. Besonders ist das bei Patienten mit vorherrschender Vitamin-D-Mangel-Osteomalazie der Fall: durch eine verminderte intestinale Kalziumabsorption (1,25(OH)₂D₃-Mangel) kommt es zur verminderten Kalziumfreisetzung aus dem Knochen (PTH-Resistenz). Mit dem Beginn der Dialysebehandlung geht oftmals ein Anstieg der Kalziumwerte einher.

Kapitel 1 – Einleitung

Bei einer Aluminiumintoxikation (Antacidagabe) ist das Serumkalzium aufgrund des Mineralisationsblockes im Knochen eher hoch.

Eine Tendenz zur Hyperkalzämie besteht unter der Therapie mit Vitamin-D-Metaboliten, kann aber auch spontan auftreten.

Zur Interpretation von Kalziumwerten ist die Bestimmung der Albuminkonzentration im Blut und des Blut-pH-Wertes hilfreich (der Anteil des ionisierten Kalziums ist erhöht bei Proteinmangel und Azidose).

Ossäres Isoenzym der alkalischen Phosphatase (AP)

Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Dialysepatienten können normale, leicht erhöhte oder stark erhöhte AP-Serumkonzentrationen aufweisen. Ein starker Anstieg der AP liegt bei Ostitis fibrosa vor.

Phosphat

Bei mäßiger Niereninsuffizienz ist das Serumphosphat eher niedrig. Sinkt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 20-30 ml/min (Normalwert: nach Vervoort et al 2002) [15]: 107 +/- 11 ml/min), ist der Serumphosphatspiegel im Fastenzustand in der Regel erhöht.

Bei Dialysepatienten ist die Hyperphosphatämie nahezu obligatorisch.

Außerdem ist der Phosphatspiegel abhängig von der diätetischen Phosphatzufuhr, der Einnahme von oralen Phosphatbindern und Vitamin-D-Metaboliten (Steigerung der intestinalen Phosphatabsorption). Auch die Stoffwechsellage (Phosphatanstieg bei kataboler Stoffwechsellage) und das Ausmaß des sekundären HPT (Freisetzung von Phosphat aus dem Skelett) spielen eine Rolle.

Intaktes Parathormon

Zirkulierendes PTH ist bei unbehandelten urämischen Patienten in der Regel erhöht. Die Bestimmung des intakten PTH im Plasma sollte durch sequentielle Antikörper gegen aminoternale und karboxyterminale Fragmente des PTH erfolgen. (Blind und Mitarbeiter 1987) [16]

Zusammenfassend seien nochmals die Laborparameter aufgelistet, die beim renalen HPT wegweisend für die Diagnose sind.

Orientierend werden Kalzium, Phosphat, AP (ossäres Isoenzym), Albumin im Blut und die Blutgase bestimmt.

Gezielt werden dann PTH intakt, 25-HydroxyvitaminD3, 1,25-DihydroxyvitaminD3 und Aluminium im Blut bestimmt. (Reichel et al 1991) [14]

1.5.1.2 Labordiagnostik des sekundären HPT bei normaler Nierenfunktion

Beim sekundären HPT mit normaler Nierenfunktion sind Phosphat und Kalzium i.S. eher niedrig, es liegt eine Erniedrigung beider Vitamin-D-Metaboliten i.S. vor.

Ausnahmen sind die sehr seltene sog. Pseudomangelrachitis (Endorganresistenz gegenüber 1,25(OH)₂D₃; Rezeptordefekt) mit hohen 1,25(OH)₂D₃-Spiegeln und der extrem seltene Defekt der renalen 1-Alpha-Hydroxylase mit normalen 25(OH)D₃-Spiegeln.

1.5.2 Lokalisationsdiagnostik beim sekundären HPT

Routinemäßig wird zur Lokalisation vergrößerter Epithelkörperchen beim sekundären HPT eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Die Sensitivität (definiert als Verhältnis der Personen mit positivem Testergebnis zu den tatsächlich Kranken) und Spezifität (Verhältnis der Personen mit negativem Testergebnis zu den Nichtkranken) dieses Untersuchungsverfahrens ist jedoch vor Erstexploration des HPT gering. Delorme et al (2003) [17] konnte durch die Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit HPT nur 10% der veränderten Epithelkörperchen präoperativ darstellen. Trotzdem postuliert er zur orientierenden Darstellung der Epithelkörperchen vor dem Ersteingriff dieses nicht invasive Untersuchungsverfahren. Sind keine veränderten Epithelkörperchen durch Ultraschall (US) darstellbar, ist die nächste lokalisationsdiagnostische Methode der Wahl die Tc99m-Sestamibi-Szintigrafie. Bei Kombination von US und diesem bildgebenden Verfahren konnte Delorme 90% vergrößerte Epithelkörperchen darstellen.

Auch Thompson et al (1994) [18] untersuchten die Sensitivität der Tc99m-Sestamibi-Szintigrafie bei der Darstellung veränderter Epithelkörperchen aufgrund eines primären oder sekundären HPT und kamen zu folgenden Ergebnissen: alle Epithelkörperchen sind mit einer Sensitivität von 62%, ein EK in 79% durch Tc99m-Sestamibi darstellbar. Zervikale Epithelkörperchen konnten mit einer Sensitivität von 58%, mediastinale in 75% ausgemacht werden.

Ishibashi et al (1997) [19] stellten die Sensitivität und Spezifität von Tc99m-Sestamibi-Szintigrafie im Vergleich zu Computertomografie (CT) und Magnetresonanz(MR)untersuchungen dar und stellten fest, dass sich die drei Untersuchungsverfahren zwar nicht in ihrer Spezifität (88%) unterscheiden, jedoch die Sensitivität bei der Tc99m-Sestamibi-Szintigrafie respektive MR respektive CT 70% versus 60% versus 40% beträgt.

Besonders bei ektoper Lage der Epithelkörperchen und Reexplorationen sei das Sestamibi-Verfahren zu bevorzugen.

Walgenbach et al (1999) [20] beschrieben eine Sensitivität von nur 10% bei der Sestamibi-Untersuchung vor Ersteingriff aufgrund eines renalen HPT, jedoch bei Reexploration eine Sensitivität von 71%.

In seltenen Fällen wird vor Reeingriffen aufgrund eines rezidivierenden oder persistierenden HPT eine PTH-Stufenkatheteruntersuchung durchgeführt. (Jones et al 2002) [21]

Beim Ersteingriff aufgrund eines sekundären HPT ist die beste Lokalisationsdiagnostik aber immer noch die sorgfältige Exploration mit Darstellung aller Epithelkörperchen intraoperativ durch den erfahrenen/die erfahrene Chirurg / Chirurgin.

1.5.3 Differentialdiagnosen zum sekundären HPT

Die wichtigsten Differentialdiagnosen des renalen HPT sind die Ostitis fibrosa, die Aluminiumosteopathie bzw. -intoxikation und die β_2 -m-bedingte Amyloidose. (Reichel, Ritz 1991) [14] Zur Unterscheidung werden im Folgenden laborchemische Veränderungen und die Klinik dieser Erkrankungen dargestellt.

Bei der Ostitis fibrosa ist die AP i.S. eher hoch, das Kalzium i.S. ist meist im oberen Normbereich zu finden. Deutlich erhöht ist das intakte PTH, das Plasmaalbumin beträgt weniger als 100 $\mu\text{g/l}$, der Aluminiumanstieg nach Deferoxamin(DFO)-Gabe (Aluminiumbelastungstest nach Milliner und Mitarbeiter 1984) [22] ist kleiner als 200 $\mu\text{g/l}$.

Die Klinik ist bei der Ostitis fibrosa eher unspezifisch. Risikofaktoren stellen neben einem Vitamin-D-Mangel und einer negativen Kalziumbilanz auch das weibliche Geschlecht dar.

Bei der Aluminiumosteopathie, -intoxikation ist die AP i.S. eher niedrig, es besteht eine Hyperkalzämietendenz, das intakte PTH i.S. ist meist nur wenig erhöht. Das Plasmaalbumin liegt bei Werten größer als 100 $\mu\text{g/l}$, der Aluminiumanstieg nach DFO-Gabe ist größer als 200 $\mu\text{g/l}$.

Die betroffenen Patienten klagen häufig über Knochenschmerzen; es treten gehäuft Frakturen auf. Myopathien und Weichteilverkalkungen sind in der Regel auch vorhanden. Risikofaktoren sind Zustände mit niedrigem Knochenumsatz (z.B. bei Z.n. Steroidtherapie nach Transplantation, Z.n. Parathyreoidektomie, Diabetes mellitus).

Die β_2 -m-bedingte Amyloidose zeigt unspezifische Laborwerte, die Patienten klagen oftmals über Arthralgien und radikuläre Schmerzen, besonders bei zunehmender Dauer der Dialysebehandlung.

Knochen- und Gelenkschmerzen bei Dialysepatienten können aber auch durch Infekte (z.B. durch Staphylokokken) verursacht werden. Eintrittspforte ist dabei der Gefäßshunt. (Chatenoud und Mitarbeiter 1989) [23]

Hyperkalzämie bei Niereninsuffizienz tritt nicht nur aufgrund eines sekundären HPT auf, ursächlich kommen auch eine Therapie mit Vitamin-D-Metaboliten, kalziumhaltigen Phosphatbindern, inadäquat hohe Kalziumkonzentrationen im Dialysat, Immobilisation, Granulombildung aufgrund von Silikonabrieb aus Dialyseschläuchen und andere Grunderkrankungen (z.B. das Plasmozytom) in Betracht.

1.6 Operative Strategie (Methodik der konventionellen Chirurgie)

1.6.1 Exstirpation-Indikation

Die Entfernung von vergrößerten Nebenschilddrüsen wird seit über siebenzig Jahren durchgeführt. (Mandl 1925) [24]

Seit dieser Zeit hat sich aufgrund von erheblichen Fortschritten im Bereich der Anatomie und Physiologie sowie der Endokrinologie auch die chirurgische Therapie weiterentwickelt.

Beim sekundären HPT gilt die Hyperkalzämie als absolute Operationsindikation.

Nach Nierentransplantation hat die Überfunktion der Nebenschilddrüsen eine gute Aussicht auf spontane Rückbildung. Eine länger als ein Jahr nach Nierentransplantation bestehende Hyperkalzämie gilt als Operationsindikation, da sie u.a. die Transplantatniere gefährdet (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose).

Bei Normokalzämie kann die Operationsindikation gegeben sein bei Vorliegen folgender Symptome und Befunde:

- extraossäre Verkalkungen
- therapieresistente Hyperphosphatämie
- hohe alkalische Phosphatase, starke Erhöhung des intakten Parathormones (über das 10fache der Norm)
- radiologischer und/oder histologischer Nachweis einer fortgeschrittenen renalen Osteopathie (Fibroosteoklasie mit erhöhtem Spongiosaumbau, Typ III b oder III c nach Delling) und/oder Spontanfrakturen
- starke Knochenschmerzen, therapieresistenter Juckreiz
- deutlich vergrößerte Nebenschilddrüsen (Sonografie)
- Kalziphylaxie (ischämische Ulzera und Nekrosen) (Dralle, Leitlinien zur Therapie des Hyperparathyreoidismus, 1998) [1]

1.6.2 Subtotale Nebenschilddrüsenexstirpation

Die chirurgische Therapie des sekundären HPT richtet sich nach der Anzahl der veränderten Epithelkörperchen sowie ihrer Histologie. In der Mehrzahl der Fälle liegen hyperplastisch veränderte Epithelkörperchen vor. Es werden zwei verschiedene Verfahren zur chirurgischen Therapie des sekundären HPT angewandt. Das eine ist die subtotale Nebenschilddrüsenexstirpation, bei der dreieinhalb Epithelkörperchen entfernt werden und ca. 30-50 mg eines Epithelkörperchen belassen werden, dieser Epithelkörperchenrest wird

mit einem Metallklip markiert. (Demeure et al 1990) [9] Auch andere Autoren favorisieren die subtotale Parathyreoidektomie. (Gasparri et al 2001) [25]

1.6.3 Parathyreoidektomie mit und ohne Autotransplantation

Die meisten Autoren jedoch empfehlen die totale Parathyreoidektomie, d.h. das Entfernen aller Epithelkörperchen, mit konsekutiver Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe. (Zimmermann et al 1992) [26] Es gibt Operateure, die auf die Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe bei Langzeitdialysepatienten ganz verzichten. (Kaye et al 1989) [27]

1.6.4 Rezidiv beim sekundären HPT

Die Rezidivrate des sekundären HPT liegt bei etwa 2,5% bis 10,5% (Henry et al 1990) [28] Meist handelt es sich um eine Überfunktion des autologen Epithelkörperchen-Transplantats bei Z.n. totaler Parathyreoidektomie. (Chou et al 2002) [29] Die chirurgische Therapie besteht in diesem Falle in der Reduktion des hyperplastisch veränderten autolog transplantierten EK am Unterarm in Lokalanästhesie. (Spelsberg 1989) [10]

1.6.5 Medikamentöse Therapie

Beim renalen HPT proliferieren die Nebenschilddrüsen zunächst diffus und polyklonal, danach transformieren sie zur monoklonalen nodulären Hyperplasie mit einem aggressiven Wachstumspotential und einer verminderten Expression sowohl der Vitamin-D- als auch der Kalzium-sensitiven Rezeptoren. Wenn sich mehr als ein Epithelkörperchen nodulär hyperplastisch verändert, ist der HPT medikamentös nicht mehr steuerbar.

Um einen fortgeschrittenen renalen HPT zu vermeiden, sollte somit die Progression zur nodulären Hyperplasie verhindert werden.

Dabei spielt die Kontrolle der Hyperphosphatämie eine entscheidende Rolle.

Die Gabe von Vitamin-D-Metaboliten ist eine gute Form der Prophylaxe und sollte unter regelmäßiger Kontrolle des PTH intakt i.S. erfolgen.

Beim fortgeschrittenen renalen HPT kommt die Kalzitriol-Puls-Therapie zum Einsatz.

Aktuelle medikamentöse Therapieoptionen sind die neuen Vitamin-D-Analoga, Phosphatbinder ohne Kalzium und kalzिमimetische Substanzen. (Tominaga 2000) [30]

Zu den kalzिमimetischen Substanzen zählt das AMG 073, welches die PTH-Sekretion direkt hemmt, indem es die Kalzium-sensitiven Rezeptoren in den Epithelkörperchen aktiviert.

Auch der Serumphosphorspiegel und das Kalzium-Phosphor-Ionen-Produkt konnten durch AMG 073 gesenkt werden. (Goodman et al 2002) [31]

Ein neues Vitamin-D-Analogon ist das Parikalzitil, das sowohl den Kalzium- als auch den Phosphatspiegel im Blut senken kann. (Teng et al 2002, Rodriguez et al 2002) [32, 33]

Bei Kindern mit sekundärem HPT werden ähnliche medikamentöse Therapieoptionen gefordert. (Sanchez 2003) [34]

Beim Phosphatdiabetes besteht die medikamentöse Therapie in einer Vitamin-D- oder Kalzitriol-Therapie und oraler Gabe von Phosphat. (Voss et al 1995) [35]

1.7 Trends

Im Zeitalter der minimal invasiven Chirurgie wird in einigen Zentren die endoskopische Parathyreoidektomie bei Vorliegen eines primären HPT durchgeführt. (Heemken et al 1998) [36]

Eine weitere Methode ist die minimal invasive röntgenkontrollierte Parathyreoidektomie (MIRP), bei der nur eine hyperfunktionierende Nebenschilddrüse entfernt wird. Man versucht, die verbleibenden Epithelkörperchen durch eine medikamentöse Therapie zu kontrollieren. Eine weitere Therapieoption ist die perkutane Ethanolinjektionstherapie (PEIT). (Kakuta 2003) [37]

2. Methoden

2.1 Patientengut

In den Jahren 1992 bis 1997 wurden in unserer Klinik insgesamt 44 Patientinnen und Patienten aufgrund eines sekundären Hyperparathyreoidismus durch eine Chirurgin (A.F.) operiert. Über die Alters- und Geschlechtsverteilung informiert die Tabelle 3.

Tab. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung beim sekundären HPT- Eigenes Patientengut

sekundärer HPT (n = 44)			
	Patientenzahl	Alter [Jahre]	Median [Jahre]
Weiblich	25 (57%)	21 - 79	54
Männlich	19 (43%)	11 - 68	45

2.2 Präoperative Datensammlung

Retrospektiv wurden aus Krankenhausakten und durch telefonische Befragung der mitbehandelnden Kolleginnen und Kollegen u.a. Parameter zur Erfassung der präoperativen Klinik des sekundären HPT erhoben. Von Interesse war die Durchsicht der Anamnesebögen in Bezug auf die von den Patientinnen und Patienten beklagte Symptomatik im Sinne von renalen, ossären und psychischen Veränderungen.

Des Weiteren wurden insbesondere die Calciumkonzentrationen i. S. sowie die Werte des intakten Parathormon i. S. dokumentiert.

2.3 Datenbank und Dokumentation

Retrospektiv wurden die Akten der Patientinnen und Patienten eingesehen und Daten betreffend der Anamnese, der OP-Technik inklusive histologischer Befunde sowie der kurz postoperative Verlauf in einer Microsoft® Access Datenbank dokumentiert. Die Erfassung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Radiologischen und Nuklearmedizinischen Abteilung unseres Hauses. Ein Follow-up-Fragebogen wurde den behandelnden Ärzten zugesandt und entsprechend dokumentiert. Die postoperative Befragung von dialysepflichtigen HPT-Patientinnen und -Patienten wurde in den jeweiligen Dialysezentren vorgenommen.

2.4 OP-Indikation

Die Indikation zur operativen Therapie des sekundären HPT besteht bei eindeutiger Laborconstellation, d.h. einer laborchemisch nachgewiesenen Hyperkalzämie respektive einer Erhöhung des intakten Parathormons i.S., unabhängig von der Symptomatik.

2.5 Lokalisationsdiagnostik

Vergrößerte Nebenschilddrüsen wurden routinemäßig, entweder im Rahmen der präoperativen Vorbereitung durch die behandelnde Kollegin/den behandelnden Kollegen bzw. in unserer Nuklearmedizinischen Abteilung, durch eine sonografische Untersuchung dargestellt. Bei nicht eindeutiger Feststellung der veränderten Epithelkörperchen wurde darüber hinaus eine Lokalisationsdiagnostik durch CT, Szintigraphie (SESTA-MIBI) und selten auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt.

2.6 OP-Verfahren

Ziel der operativen Therapie des HPT ist die Darstellung von mindestens vier Epithelkörperchen inklusive ektooper Nebenschilddrüsen. Des Wegen wird in unserer Klinik die transzervikale, bilaterale Exploration favorisiert. Die OP-Strategie richtet sich nach der Anzahl und Art der veränderten Epithelkörperchen. Dabei unterscheidet sich das Vorgehen bei adenomatös und hyperplastisch veränderten Nebenschilddrüsen. Die transzervikale Exploration ist ein standardisierter Eingriff nach einem festgelegten Schema:

2.6.1 Parathyreoidektomie

- Kocherscher Kragenschnitt zwei Querfinger oberhalb des Jugulums
- Durchtrennen von subkutanem Gewebe, Platysma
- Darstellen der geraden Halsmuskulatur
- Eingehen auf die Schilddrüse (SD), Beurteilung der SD und ihres Gewebes
- Mobilisierung des rechten SD-Lappens von lateral nach medial
- Darstellung der Kreuzungsstelle der A. thyroidea inferior und des N. recurrens
- Mobilisation des oberen SD-Pols
- Ligatur, Durchtrennung der oberen Polgefäße
- adenomatös oder hyperplastisch verändertes EK-Gewebe wird mobilisiert, nach Ligatur, Durchtrennung des versorgenden Gefäßstils exstirpiert
- Gewebe wird zur Schnellschnittuntersuchung geschickt
- weitere Exploration des loco typico rechts unten
- Mobilisation des linken SD-Lappens, analoges Vorgehen

- Legen einer Redondrainage, transkutanes Herausleiten
- schichtweiser Wundverschluß
- steriler Verband

Beim sekundären HPT wird in Abhängigkeit vom intraoperativen Befund entweder die subtotale Parathyreoidektomie oder die totale Parathyreoidektomie mit autologer Transplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den M. sternocleidomastoideus bzw. die Unterarmmuskulatur durchgeführt. Die Technik der autologen Transplantation wird im nächsten Kapitel beschrieben. Da bei der subtotalen und totalen Parathyreoidektomie evtl. ein postoperativer Hypoparathyroidismus, zwar selten, auftreten kann, wird prophylaktisch autologes Nebenschilddrüsengewebe kryokonserviert (s. 2.6.3)

2.6.2 Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe

- 60 mg des entnommenen Nebenschilddrüsengewebes werden in kleine Fragmente zerschnitten
- Dabei wird Gewebe von der Drüse genommen, die am wenigsten hyperplastisch verändert ist, d.h. von der ‚kleinsten‘ Drüse
- Das Gewebe wird in eine Muskeltasche an der dorsalen Seite des mittleren Drittels des Unterarmes implantiert, die Implantationsstelle mit Clips markiert
- Cave: bei dialysepflichtigen Pat. NIE die Shuntseite als Implantationsort wählen!
- Implantation in den M. sternocleidomastoideus nur in seltenen Fällen

2.6.3 Kryokonservierung von EK-Gewebe

- 1-5 ml Vollblut (mit 5 ml-Spritze ohne Zusatz abnehmen) werden zentrifugiert
- Gerät: eppendorf centrifuge 5417 c; ca. 3000 rpm für 3-5 Minuten
- Blutröhrchen mit Serum wird auf Eis gelegt
- Ansatz von
 - 1 ml Serum
 - 1 ml Medium RPMI 1640 ohne L-Glutamin (Gibco BR)
 - 8 ml Dimethylsulfoxide (Sigma)
- insgesamt 10 ml
- in Kryoröhrchen überführt
- als Trägersubstanz für operativ entnommenes Nebenschilddrüsengewebe benutzbar
- in 90 Minuten mit Cryoson (PC-gesteuert) bei -70° Celsius eingefroren

2.7 Follow-up

Das postoperative Outcome wurde durch einen selbst entworfenen Fragebogen erstellt. Dabei war für uns nicht nur der Verlauf der klinischen Labormeter (Kalzium- und PTH intakt-Konzentrationen i. S.) von Bedeutung, sondern auch der subjektive Erfolg für die Patientin/den Patienten wurde durch die Frage nach dem Ausbleiben bzw. der Verbesserung der Symptomatik beurteilt.

Der postoperative Follow-up der Dialysepatientinnen und -patienten erfolgte im persönlichen Gespräch in den Dialysepraxen. Die postoperativen Laborparameter wurden aus den Patientenakten der Dialysepraxen bzw. auf Anfrage bei den weiterbehandelnden Ärzten im Fragebogen dokumentiert.

3. Ergebnisse

3.1 OP-Indikation

3.1.1 Präoperative Laborkonstellation (biochemisches Screening)

a.) Kalzium i.S.

Die OP-Indikation beim sekundären HPT ergibt sich bei gleichzeitiger Hyperkalzämie und einer Erhöhung des intakten Parathormons. Eine Hyperkalzämie liegt bei einem Kalziumwert von mehr als 2,63 mmol/l vor. Beim sekundären HPT bei terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepflicht gehört die Bestimmung des Kalziums im Blut zum normalen Screening. In der Abteilung für Klinische Chemie des Universitätskrankenhauses Eppendorf wird die Kalziumkonzentration i. S. mittels o-Kresolphthalein-Komplexbildung der Ca-2+-Ionen in alkalischer Lösung unter Violettfärbung quantitativ photometrisch bei 550 nm gemessen. Der Referenzbereich des Erwachsenen liegt im Bereich 2,13-2,63 mmol/l. Die präoperativen Calciumwerte i.S. beim sekundären HPT sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 4: Präoperative Kalziumkonzentrationen i. S. beim sekundären HPT

	sekundärer HPT (n = 40)
Grenzwerte [mmol/l]	2,35 - 3,81
Median	2,83

b.) PTH intakt

Zur Bestimmung des Parathormones können verschiedene Untersuchungsmethoden herangezogen werden. Wir bevorzugen die Bestimmung des sogenannten intakten PTH-Moleküls, bestehend aus 84 Aminosäuren. Der Vorteil liegt in der genauen Erfassung der wirksamen PTH-Bildung zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne die Einflussgröße der renalen Ausscheidung. Das ist besonders beim sekundären HPT aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz von Bedeutung. Der Patientin/dem Patienten wird Blut in einem EDTA-Röhrchen abgenommen. Sofort nach der Entnahme sollte das Serumröhrchen auf Eis ins Labor geschickt werden. Die Bestimmung der PTH-Konzentration erfolgt durch einen Radioimmunoassay. Der Referenzwert für intaktes PTH i.S. liegt in unserem Labor zwischen 20 und 65 ng/l. Die präoperativen PTH-Konzentrationen sind in der nächsten Tabelle dargestellt.

PTH intakt i.S. präoperativ

Tab. 5: Präoperative PTH intakt- Konzentrationen i.S. beim sekundären HPT

	Grenzwerte [ng/l]	Median [ng/l]
sekundärer HPT (n = 25)	27 - 2436	698

c.) Sonstiges

Die Diagnose sekundärer HPT wird gestellt bei vorliegender Hyperkalzämie und erhöhter PTH- Konzentration i.S. Weitere biochemische Screening-Untersuchungen zur weiteren Charakterisierung des sekundären HPT sind die Bestimmung von anorganischem Phosphor i.S. Im 24-h-Urin können die Kalzium- und Phosphatausscheidung gemessen werden.

Auch die Bestimmung von Vitamin D und Kalzitinin, besonders zur weiteren Differenzierung eines nicht-renalen sekundären HPT, ist sinnvoll.

Relevant für die Vitamin-D-Bestimmung sind das 1,25-Dihydroxycholecalciferol (oder - Vitamin D) bzw. 25-Hydroxycholecalciferol i.S. Das 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25(OH)₂D) wird nach 12-h-Nahrungskarenz venös entnommen. Bestimmungsmethode nach O`Riordan et al. (1982) [38] ist die kompetitive Proteinbindungsanalyse nach vorheriger Extraktion und HPLC-Trennung der Vitamin-D-Metaboliten. Diese Methode beruht auf der kompetitiven Bindung von 1,25(OH)₂D aus der Testprobe und radioaktiv markiertem 3H-1,25(OH)₂D an ein immobilisiertes Bindungsprotein (Rezeptor aus der Mukosa von Hühnern). Auch kann ein Radioimmunoassay mit 3H-1,25(OH)₂D als Tracer nach Extraktion und Trennung der Vitamin D-Metaboliten mit HPLC erfolgen.

Referenzbereich (O`Riordan et al 1982): 75-175 pmol/l (30-70 pg/ml)

Zur Bestimmung des 25-Hydroxy-Vitamin D ist vor der Blutentnahme auch eine 12-h-Nahrungskarenz einzuhalten. Die Bestimmung kann aus heparinisiertem Plasma oder Serum erfolgen. Bestimmungsmethode ist die kompetitive Proteinbindungsanalyse nach Morris und Peacock (1976) [39]. Sie beruht auf der kompetitiven Bindung von endogenem, radioaktiv markiertem 3H-25(OH)D und 25(OH)D aus der Testprobe an dem immobilisierten Bindungsprotein Transkalziferin. Auch die HPLC-Methode nach Jones (1978) kann angewandt werden [40]: mit Hilfe der reversed-phase HPLC-Methode werden die einzelnen Vitamin-D-Metabolite D₂, D₃ 25(OH)₂ und 25(OH)D₃ getrennt und nebeneinander quantifiziert.

Kapitel 3 – Ergebnisse

Referenzbereich (Nordin et al 1976) [41]:

Sommer: 50-300 nmol/l (20-120 ng/ml)

Winter: 25-150 nmol/l (10-60 ng/ml)

Das Kalzitonin i.S. wird auch durch RIA (Radioimmunoassay) bestimmt. (Talmage 1982 [42], Tobler 1983 [43])

Referenzwert: < 100 ng/l.

Vitamin D- und Kalzitoninbestimmungsmethoden orientieren sich an den o.g. Literaturzitate aus dem Lehrbuch von Greiling und Gressner 1989 [44].

Der Nachweis ossärer Veränderungen gelingt mittels Osteodensitometrie. Dazu wird mit einem CT-Bone-Scanner die Knochendichte des Radius bestimmt. Es wird der Mineralgehalt des Knochens in mg/cm³ berechnet. Von Osteoporose spricht man, wenn der ermittelte Wert weniger als 80 mg/cm³ bei Frauen respektive weniger als 120 mg/cm³ bei Männern beträgt. Allgemein handelt es sich um mehr als zwei Standardabweichungen von der mittleren Altersnorm. (Methode im UKE)

3.1.2 Präoperative Symptomatik

Insgesamt symptomatisch waren 55% der Patienten mit einem sekundären HPT.

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die präoperative Symptomatik in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit (n = 24):

Tab. 6: Präoperative Symptomatik beim sekundären HPT

Symptom	Anzahl Patienten	Anteil [%]	Besonderheit
Ossäre Symptomatik	20	83	
Pruritus	6	25	1 Patient mit Kalziphylaxie
Psychische Störungen	4	17	
Polyneuropathie	4	17	
Gastrointestinale Störungen	3	12,5	
Tachykardie	3	12,5	

Beim Vorliegen eines sekundären HPT ist es jedoch schwierig zu beurteilen, ob die Symptomatik der HPT-Erkrankung oder der renalen Grunderkrankung des Patienten zuzuordnen ist.

Hierbei ist die Indikation zur OP auch unabhängig von der Symptomatik. Beim Vorliegen eines sekundären HPT ist die Laborkonstellation Ausschlag gebend.

3.1.3 Anzahl der präoperativen Symptome im Vergleich zu den Laborparametern Kalzium und PTH

Die Tabellen 7 und 8 und die Abbildungen 2 und 3 stellen die Anzahl der Symptome in Bezug auf die Laborparameter Kalzium und PTH vor der chirurgischen Intervention dar.

Auffallend ist, dass kein Zusammenhang zwischen der Symptomanzahl und der Höhe der Konzentrationen von Kalzium und PTH i. S. festzustellen ist.

Tab. 7: Kalziumwerte in mmol/l im Vergleich zur Anzahl der Symptome präoperativ

Anzahl der Symptome	0	1	2	3	4
Maximum	3,25	3,18	3,02	3,07	3,81
Minimum	2,38	2,54	2,35	2,67	2,39
Median	2,80	2,83	2,79	2,88	2,92

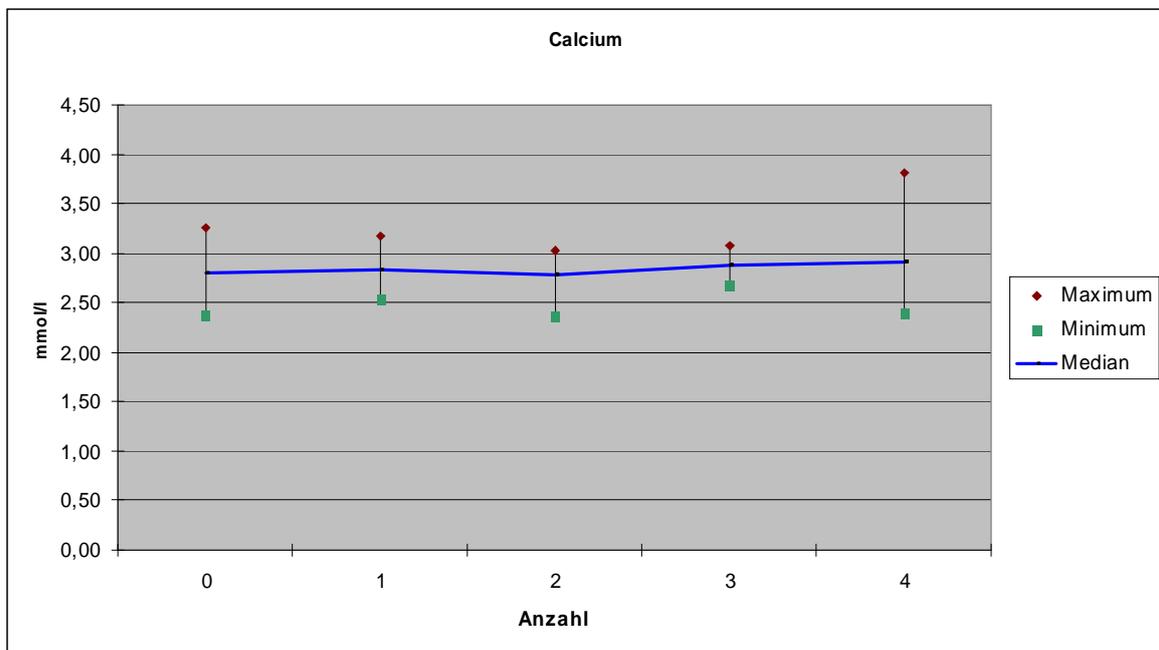


Abb. 2: Darstellung der Anzahl der Symptome in Bezug auf die Kalziumkonzentrationen i.S. präoperativ

Kapitel 3 – Ergebnisse

Tab. 8: PTH-Werte in ng/l im Vergleich zur Anzahl der Symptome präoperativ

Anzahl der Symptome	0	1	2	3	4
Maximum	798	2436	1458	1280	1450
Minimum	27	924	77	107	87
Median	117	1000	922	698	619,5

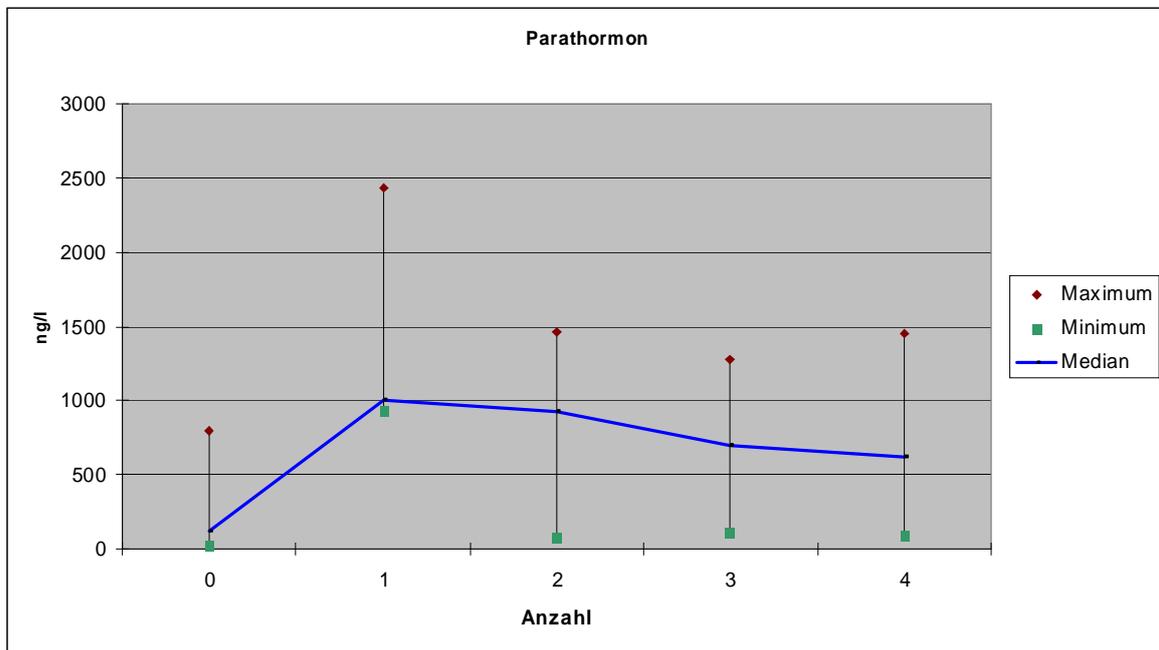


Abb. 3: Darstellung der Anzahl der Symptome in Bezug auf die PTH-Konzentrationen i.S. präoperativ

3.1.4 Assoziierte Erkrankungen

Die Häufigkeit assoziierter Erkrankungen beim sekundären HPT liegt bei 80%. In der Reihenfolge ihrer Häufigkeit stellen wir bei unseren Patienten fest:

Tab. 9: Sekundärer HPT- Assoziierte Erkrankungen

Assoziierte Erkrankung	Anzahl Patienten
Hypertonus	28
Cholezystolithiasis	8
KHK, Herzinfarkt	6
Mitral-, Klappeninsuffizienz	6
Struma	5
Pankreatitis	4
Diabetes mellitus	4

Kapitel 3 – Ergebnisse

Auffallend häufig zeigte sich bei diesen Patienten eine laborchemische Hyperlipoproteinämie (19 Patienten).

3.1.5 Besonderheiten des sekundären HPT

3.1.5.1 Ursachen des sekundären HPT

Die Ursachen des sekundären HPT in unserem Patientengut sind in Tabelle 10 zusammengefasst:

Tab. 10: Ursachen des sekundären HPT

Ursache des sekundären HPT	Anzahl Patienten
Niereninsuffizienz	40
Vitamin-D-Mangel	2
Phosphatdiabetes	2

Niereninsuffizienz

Unter einer dekompensierten, d.h. dialysepflichtigen Niereninsuffizienz litten 36 Patienten mit sekundärem HPT, 2 Patienten hatten eine kompensierte Niereninsuffizienz. Vor dem Eingriff in unserer Abteilung waren 2 von 12 Patienten (16,7%) erfolgreich nierentransplantiert.

Ursachen der Niereninsuffizienz waren in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit bei 12 Patienten eine chronische Glomerulonephritis, 7 Patienten hatten Zystennieren, eine unklare Genese lag bei 4 Patienten vor. Jeweils 3 Patienten hatten in der Anamnese eine chronische Pyelonephritis bzw. einen Diabetes. Weitere Ursachen der Niereninsuffizienz (bei jeweils 1 Patienten): Hypernephrom, Alport-Syndrom, Prune-belly-Syndrom, Refluxuropathie und Immunkomplexnephritis.

Dialysemodalitäten

Beispielhaft dokumentiert sind im Folgenden die Dialysemodalitäten der Dialysepraxen (DP) Alter Teichweg und Schlankreye in Hamburg.

Das verwendete Dialysat besteht aus Bicarbonat, Natrium, Kalium, Kalzium und Glucose, dabei werden die Konzentrationen in mmol/l den Patienten individuell je nach Bedarf angepasst. Die initiale und kontinuierliche Heparinabgabe erfolgt auch in Anlehnung an die Gerinnungsverhältnisse des Patienten. Die Dialysefrequenz und Dialysedauer der ausgewählten 20 Patienten der beiden DP sind in der folgenden Tabelle aufgeführt

Kapitel 3 – Ergebnisse

Tab. 11: Dialysemodalitäten bei 19 Pat. der DP Alter Teichweg und Schlankreye Hamburg

	Alter Teichweg (10 Patienten)	Schlankreye (9 Patienten)
Dialysefrequenz / Woche		
3 x 4 h	8	6
3 x 4 h und 1 x 3 h	2	
4 x 3 h		1
3 x 3,5 h		1
2 x 2 h		1
Dialysedauer präoperativ		
	65-244 Monate (n = 9) Median: 93 Monate	15-43 Monate (n = 7) Median: 24 Monate
NTX präoperativ		
NTX: Nierentransplantation	28-78 Monate (n = 3) Median: 76 Monate	
Abstoßung		
	1-15 Monate nach NTX (n = 1)	

Vitamin-D-Mangel

Ein Vitamin-D-Mangel als Ursache eines sekundären HPT lag bei 2 Patienten vor.

Fallbeispiel: Die 30-jährige Patientin, die aus Afghanistan stammt, hatte sich wegen diffuser Knochenschmerzen, die seit mehreren Wochen vor der stationären Aufnahme bestanden, in ärztliche Behandlung begeben.

In unserer Medizinischen Abteilung wurde eine Vitamin-D-Mangel-Rachitis mit Osteomalazie und eine Spontanfraktur der 7. Rippe rechts sowie eine inkomplette Spontanfraktur des medialen Schenkelhalses rechts diagnostiziert.

Anhand der typischen Laborkonstellation wurde ein sekundärer HPT diagnostiziert.

Bei der körperlichen Untersuchung zeigten sich eine Bewegungseinschränkung und ein Druckschmerz im Bereich der rechten Schulter und des rechten Schulterblattes, im Bereich des unteren rechtsseitigen Hemithorax, der LWS und des rechten Hüftgelenkes.

Labor präoperativ: Kalzium 2,39 mmol/l (Normalwert:2,13-2,63 mmol/l), PTH intakt mit 412ng/l (Normalwert:20-65 ng/l) deutlich erhöht, 25-OH-Cholekalziferol i.S. 2,3 ng/ml (Normalwert:16-70 ng/ml) und das 25-OH-Vitamin-D 12 nmol/l (Normalwert:50-300 nmol/l).

Am 19.11.1992 wurde eine subtotale Parathyreoidektomie mit Belassen der Hälfte des rechts kaudal gelegenen Epithelkörperchen durchgeführt. Dieses Epithelkörperchen wurde mit einem Metallclip markiert. Es wurde Epithelkörperchen-Gewebe kryokonserviert.

Kapitel 3 – Ergebnisse

Postoperative Laborwerte: Kalzium i.S. 1,84 mmol/l (Normalwert:2,13-2,62 mmol/l), PTH intakt mit 30 ng/l im Normbereich. Zum Zeitpunkt der Entlassung Calcium- und Vitamin-D-Substitution. 2 Monate postoperativ betrug der Calciumwert 1,8 mmol/l, das PTH intakt 61 ng/l. Danach wurde die Patientin nicht mehr bei ihrem behandelnden Arzt vorstellig. Eine weitere Nachuntersuchung der Patientin war nicht mehr möglich, trotz Telefonat und Anschreiben an die Patientin.

Phosphatdiabetes

Eine eher seltene Ursache des sekundären HPT ist der Phosphatdiabetes. In unserem Patientengut trat er bei 2 Patienten auf. Beispiel: bei der 21-jährigen Patientin bestand seit dem ersten Lebensjahr ein bekannter familiärer Phosphatdiabetes im Sinne einer hypophosphatämischen, Vitamin-D-resistenten Rachitis. Dieser wurde bis 1985 in typischer Weise oral mit Phosphatgabe und vor Diagnosestellung der Vitamin-D-Resistenz mit einer begleitenden substitutiven Vitamin-D3-Behandlung bis zu 30.000 IE ausgeglichen.

Im Rahmen einer Nachuntersuchung, zunächst in der Kinderklinik des UKE und später in der nuklearmedizinischen Abteilung, wurde der V.a. einen begleitenden sekundären HPT geäußert. In der Nebenschilddrüsen-subtraktionsszintigraphie mit Thallium-201 und Tc-99m gelang eine Darstellung einer ebenfalls sonographisch nachweisbaren Nebenschilddrüsenvergrößerung rechts, Größe 1,4 cm x 1,1 cm x 1,0 cm. Auch wurden linksseitig in der Sonographie vergrößerte EK dargestellt. Die vom Endokrinologen erhobenen Stoffwechselfparameter ergaben im Januar 1993 folgende Werte: Calcium mit 3,16 mmol/l erhöht, anorganisches Phosphor mit 0,33 mmol/l erniedrigt. Alkalische Phosphatase auf 190 U/l pathologisch erhöht. Das PTH intakt mit 264 ng/l hochgradig erhöht. Außerdem hatte die Patientin seit einem halben Jahr Hüftschmerzen. Es wurde die Indikation zur operativen Therapie gestellt. Präoperativ lag das Calcium i.S. bei 2,94 mmol/l (Normalwert: 2,13-2,63), das anorganische Phosphor lag bei 0,2 mmol/l (Normalwert: 0,77-1,50). Die Patientin wurde am 03.02.1993 nach entsprechender Vorbereitung operiert. Es erfolgte die Darstellung aller vier Epithelkörperchen und eine totale Parathyreoidektomie mit konsekutiver Autotransplantation von Epithelkörperchen-Gewebe im Bereich des linken Unterarmes. Epithelkörperchen-Gewebe wurde kryokonserviert. Das Operationspräparat wurde histologisch untersucht. Der histologische Befund lautete ‚Nebenschilddrüsenhyperplasie aller vier Drüsen‘. Der Calciumwert ging am OP-Tag auf 2,52 mmol/l zurück. Am 6. postoperativen Tag betrug er 2 mmol/l, das PTH intakt lag mit 22 ng/l im Normbereich.

3.2 Lokalisationsdiagnostik

Zur präoperativen Lokalisation der vergrößerten Epithelkörperchen beim Ersteingriff wurden Sonografie und Sesta-MIBI-Szintigrafie durchgeführt. Zur Beurteilung der beiden Untersuchungsverfahren wurden ihre Sensitivität und Spezifität berechnet.

Die Sensitivität und Spezifität wurden folgendermaßen definiert: die Sensitivität oder richtig-positive Rate misst die Fähigkeit eines Untersuchungsverfahrens, den Tumor korrekt zu erfassen.

$$\text{Sensitivität} = \frac{rp}{rp + fn}$$

Zeichenerklärung:
rp richtig – positiv
fn falsch – negativ

Die Spezifität oder richtig-negative Rate misst die Fähigkeit, einen nicht vorhandenen Tumor als nicht vorhanden zu erkennen.

$$\text{Spezifität} = \frac{rn}{rn + fp}$$

Zeichenerklärung:
rn richtig – negativ
fp falsch – positiv

3.2.1 Sonografie

(Standardarbeitsanweisungen nach Professor Dr. Karl H. Bohuslavizki und Dr. Christian Bleckmann, Spitalerstrasse 8, 20095 Hamburg, 4. September 2003)

Die Sonografie ist das erste bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Schilddrüsenparenchyms und des Lymphknotenstatus des Halses. Daneben ist auch eine orientierende Beurteilung der Nebenschilddrüsen durch den erfahrenen Sonografen möglich. Es handelt sich meist um echoarmes Gewebe innerhalb des Schilddrüsenorgans. (Cave: es gibt auch echoarme Schilddrüsenknoten!). Benutzt wird ein B-Mode-Ultraschallgerät mit Linear- oder Sektorschallkopf mit 7,5 MHz. Es werden dabei beide Schilddrüsenlappen in ihren maximalen transversalen und sagittalen Durchmessern dargestellt und ausgemessen. Die Dokumentation geschieht wie folgt:

- transversal rechts: oben links
- sagittal rechts: oben rechts
- transversal links: unten links
- sagittal links: unten rechts

Kapitel 3 – Ergebnisse

Die Berechnung des Schilddrüsenvolumens (Normwerte: Frauen: >18 ml, Männer: >25 ml) erfolgt gemäß folgender Formel:

$$\text{Volumen eines SD – Lappens [ml]} = \frac{\text{Länge [cm]} \times \text{Breite [cm]} \times \text{Tiefe [cm]}}{2}$$

$$\text{Gesamtvolumen [ml]} = \text{Volumen rechter Lappen [ml]} + \text{Volumen linker Lappen [ml]}$$

3.2.2 Nebenschilddrüsenszintigrafie

(Dr. C. Liehr, Dr. C. Bleckmann, Professor Dr. K. H. Bohuslavizki, 4. September 2003)

Die Lokalisation primär laborchemisch gesicherter (PTH, Calcium 2+, Phosphat) Nebenschilddrüsenadenome ist durch konventionelle bildgebende Verfahren nicht immer möglich und sonografisch beim echoarmen Schilddrüsenknoten zusätzlich erschwert.

Aufgrund ihres Mitochondrienreichtums sind Nebenschilddrüsenadenome jedoch szintigrafisch darstellbar. Indikationen zur Nebenschilddrüsenszintigraphie nach §85 der Strahlenschutzverordnung sind

- HPT bei V.a. Nebenschilddrüsenadenom mit Hyperkalzämie (anorganisches Phosphat erniedrigt) mit erhöhtem PTH-Spiegel
- Ausschluss ektooper Nebenschilddrüsenadenome

Zunächst erfolgt die Sonografie von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen.

Dann wird eine Schilddrüsenszintigrafie mit maximal 40 MBq 99m-Tc-Per technetat durchgeführt. Darauf wird die Nebenschilddrüsenszintigrafie durchgeführt: Erwachsene erhalten eine intravenöse Injektion von 500-700 MBq 99m-Tc-MIBI.

Die effektive Äquivalentdosis ist: 0,0013 mSv/MBq entsprechend 0,3-0,5 mSv (99m-Per technetat) und 0,009 mSv/MBq entsprechend 4,5-5,4 mSv, insgesamt somit eine Strahlendosis von 4,8-5,9 mSv. Die Äquivalentdosis entspricht einer Abschätzung der Strahlenmenge unter Berücksichtigung ihrer biologischen Wirkung. Die Anzahl der Sievert entspricht der Energiemenge in Joule (J), die von 1 kg Materie aus der Strahlung absorbiert wird (also der Energiedosis) multipliziert mit dem Wirkungsfaktor der vorliegenden Strahlenart: 1 Sv = 1 J/kg).

Es werden eine SPECT-fähige (SPECT = Sestamibi/Iodine Substraction Single Photon Emission Computed Tomography) Doppelkopfkamera und ein LEHR-Kollimator sowie eine Dokumentationseinheit benötigt.

Kapitel 3 – Ergebnisse

Es erfolgen planare Aufnahmen (10 Minuten/Aufnahme) von ventral: 10 Minuten p.i. und 120 Minuten p.i.

Dann SPECT ca. 120 Minuten post injectionem, anschließend evtl. eine Ganzkörperaufnahme.

Die Rekonstruktion erfolgt schrittweise durch transversale und coronare Schnitte.

In den Spätaufnahmen und im SPECT kommt es zur Klärung des Schilddrüsengewebes und zum positiven Kontrast von Nebenschilddrüsenadenomen.

Cave: Es kann zu falsch positiven Befunden durch fokale Schilddrüsenautonomien kommen. Dann sollte gegebenenfalls eine erneute Schilddrüsensonografie durchgeführt werden.

Zu unserer Lokalisationsdiagnostik:

Insgesamt wurden 30 Patienten präoperativ untersucht. Dabei wurden Sonografien bei 27 Patienten, Sesta-MIBI-Untersuchungen bei 7 Pat. und Tc-Szintigrafien bei 2 Pat. durchgeführt.

Ein Zufallsbefund ergab sich intraoperativ während einer Schilddrüsenoperation.

Eine Zusammenfassung der präoperativen Lokalisationsverfahren bietet die Tabelle 12.

Tab. 12: Präoperative Lokalisationsverfahren beim sekundären HPT (n = 30)

Lokalisationsdiagnostik	Sonografie (n = 27)	Sesta-MIBI (n = 7)	Tc-Szintigrafie (n = 2)
UKE	8	7	2
DP Alter Teichweg	11		
DP Schlankreye	6		
KH Flensburg	1		
HA-Praxis	1		

In Tabelle 13 wurden die sonografischen und Sesta-MIBI-Untersuchungen nach der Lokalisation der Epithelkörperchen intraoperativ auf ihre Treffsicherheit überprüft. Aus den richtig-positiven (rp) und falsch-negativen (fn) Ergebnissen lässt sich die Sensitivität, aus den richtig-negativen (rn) und falsch-positiven (fp) Ergebnissen die Spezifität der beiden Untersuchungsverfahren berechnen.

Dabei ist festzustellen, dass die unteren Epithelkörperchen präoperativ genauer und häufiger durch Sonografie und Sesta-MIBI darstellbar sind als die oberen Epithelkörperchen. Darin eingeschlossen sind auch die Patienten, die postoperativ ein Rezidiv oder eine Persistenz entwickelten, eine Patientin wurde vor der chirurgischen Intervention in unserer Klinik bereits auswärts einmalig aufgrund eines sekundären HPT chirurgisch durch eine subtotale Parathyreoidektomie behandelt.

Kapitel 3 – Ergebnisse

Tab. 13: Sensitivität und Spezifität von Sonografie und Sesta-MIBI zur EK-Darstellung präoperativ

	richtig-positiv	richtig-negativ	falsch-positiv	falsch-negativ	Sensitivität $rp / (rp + fn)$	Spezifität $rn / (rn + fp)$
Sono						
EK rechts oben	12	3	0	15	44,44%	100,00%
EK rechts unten	22	1	1	6	78,57%	50,00%
EK links oben	9	3	0	18	33,33%	100,00%
EK links unten	21	2	0	7	75,00%	100,00%
MIBI						
EK rechts oben	0	1	0	5	0,00%	100,00%
EK rechts unten	4	0	0	2	66,67%	0 %
EK links oben	0	1	0	5	0,00%	100,00%
EK links unten	2	0	0	4	33,33%	0 %

3.2.3 Sonstiges

Auf eine Darstellung der Epithelkörperchen mittels Computertomographie (CT) bzw. Nuklearmagnetresonanztomographie (NMR) wurde vor einem Ersteingriff verzichtet.

3.2.4 Intraoperative Relation der EK-Größe zur präoperativen Diagnostik

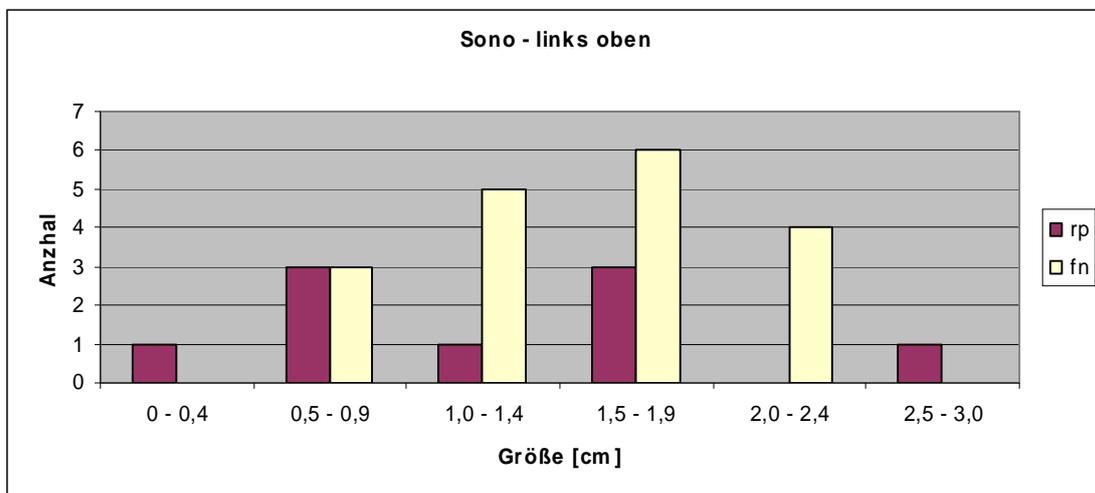


Abb. 4: Relation der Größe der EK links oben zur Anzahl der in der Sonografie richtig-positiv bzw. falsch-negativ dargestellten EK

Kapitel 3 – Ergebnisse

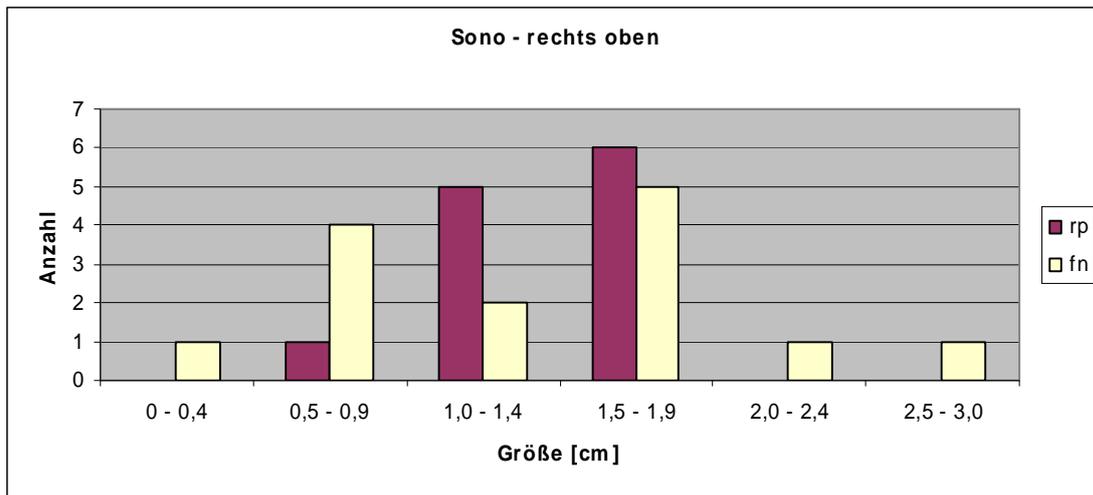


Abb. 5: Relation der Größe der EK rechts oben zur Anzahl der in der Sonografie richtig-positiv bzw. richtig-negativ dargestellten EK

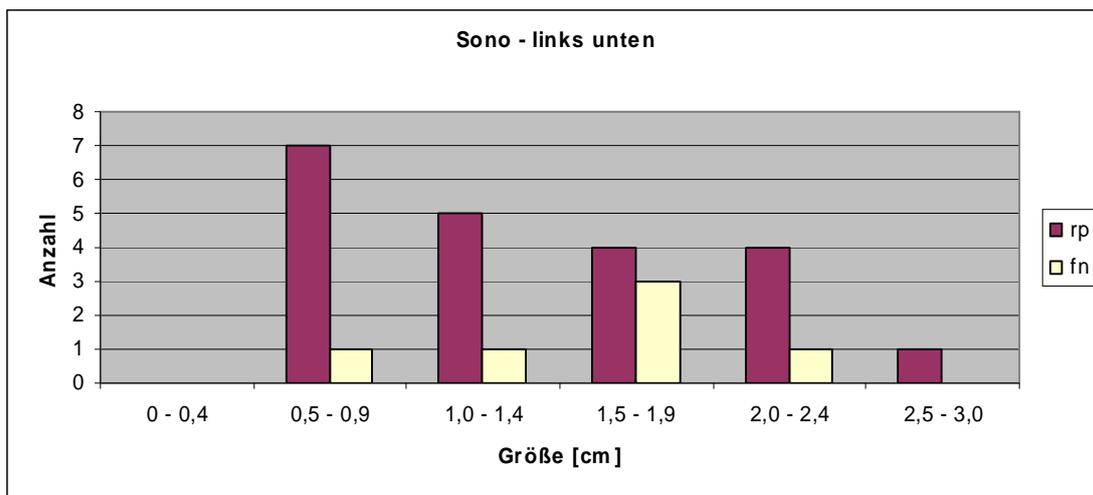


Abb. 6: Relation der Größe der links unteren EK zur Anzahl der in der Sonografie richtig-positiv bzw. falsch-negativ dargestellten EK

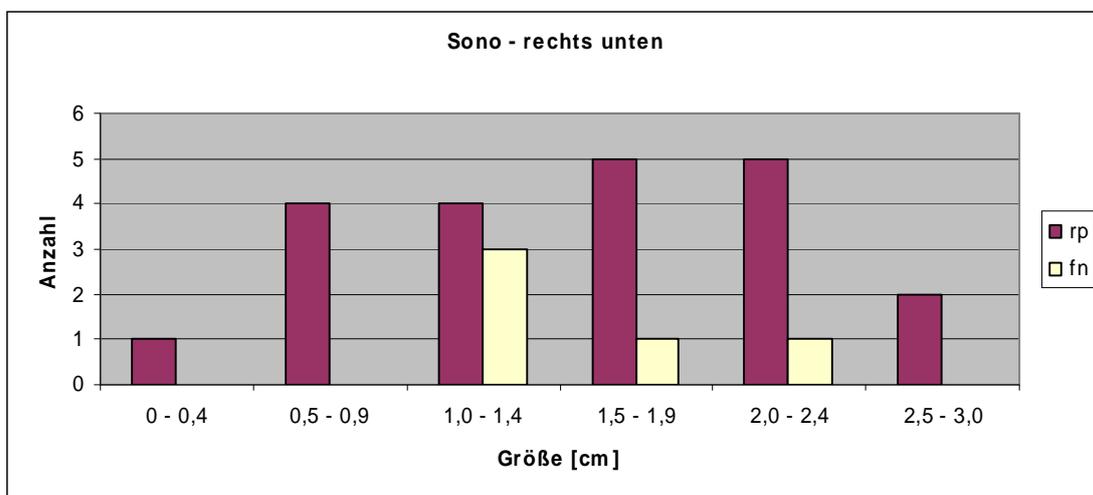


Abb. 7: Relation der Größe der rechts unteren EK zur Anzahl der in der Sonografie richtig-positiv bzw. falsch-negativ dargestellten EK

3.2.5 Lokalisationsverfahren bei rezidivierendem bzw. persistierendem sekundärem HPT

Bei rezidivierendem bzw. persistierendem sekundären HPT wird zunächst eine Sonographie durchgeführt. Bei V.a. mediastinalem Sitz des veränderten Epithelkörperchens wird eine CT gemacht.

Wenn durch diese Lokalisationsverfahren ein vergrößertes Epithelkörperchen nicht dargestellt werden kann, besteht die Möglichkeit, durch die PTH-Stufenkatheteruntersuchung den Sitz des Epithelkörperchens zu bestimmen. Dabei sollten jedoch Risiko und Nutzen dieser invasiven Methode sorgfältig überprüft werden, besonders bei älteren multimorbiden Patienten.

In unserem Patientengut wurden aufgrund eines rezidivierenden HPT 4 Patienten, wegen eines persistierenden HPT 2 Patienten wie folgt präoperativ untersucht:

Bei allen Patienten wurde eine Sonografie durchgeführt, eine Sesta-MIBI nur in einem Fall.

Bei allen Patienten wurden auch ein CT und ein NMR durchgeführt. Eine PTH-Stufenkatheteruntersuchung wurde in keinem Fall durchgeführt.

Die Sensitivität und Spezifität von Sonografie und Sesta-MIBI vor dem Ersteingriff beim Rezidiv respektive bei der Persistenz des sekundären HPT sind in der Tabelle 13 mitberücksichtigt worden.

3.3 OP

3.3.1 Verfahren

Ziel einer jeden OP aufgrund eines sekundären HPT ist es, alle Epithelkörperchen in situ darzustellen. Dies wurde auch in unserer Klinik von unserer Operateurin angestrebt. Von 44 Patienten wurden aufgrund eines sekundären HPT von 1992-1997 43 Patienten operiert. In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen Operationsverfahren und die Anzahl der dargestellten und entfernten EK aufgeführt.

Kapitel 3 – Ergebnisse

Tab. 14: Anzahl der intraoperativ dargestellten und entfernten EK durch subtotale versus totale Parathyreoidektomie

Anzahl der dargestellten EK	Anzahl der entfernten EK				
	Subtotale Parathyreoidektomie			Totale Parathyreoidektomie 1 – ≥4	Alle Fälle
	2 – 2,5	3 – 3,5	4 – 4,5		
1				3	3
2				4	4
3	2			4	6
4		6		23	29
≥ 5			1		1
Insgesamt	2	6	1	34	43

Bei 34 Patienten (79%) wurden alle EK dargestellt.

3.3.2 Histologie

Die histologische Schnellschnittuntersuchung des entnommenen veränderten Nebenschilddrüsengewebes während der Operation ist sozusagen ‚Goldstandard‘ und wird in jedem Fall vorgenommen. Wichtig ist die histologische Beurteilung zur Abgrenzung hyperplastischen Epithelkörperchen-Gewebes von einem Karzinom der Nebenschilddrüse. In unserem gesamten Patientengut (44 Patienten mit sekundärem HPT und 126 mit primärem HPT) wurde kein Karzinom diagnostiziert.

Des Weiteren bestätigt die histologische Beurteilung der Operateurin, dass Epithelkörperchen-Gewebe und nicht z.B. Fettgewebe während des Eingriffes entnommen wurde.

Eine histologische Untersuchung der während der OP entfernten Epithelkörperchen in unserem Patientengut erfolgte ausnahmslos in jedem Fall.

Zur Beurteilung durch den Pathologen am UKE: bei den entnommenen Geweben konnten die sog. Hauptzellen, die u.a. an ihrer schwach eosinophilen Granulation erkennbar sind, ausgemacht werden. Die Gesamtbeurteilung lautete in jedem Fall ‚aktiviertes Nebenschilddrüsengewebe‘, bei Kenntnis der Diagnose sekundärer HPT auch als Hyperplasie beurteilt.

Alle Schnellschnitte und darüber hinaus entnommene Gewebe wurden im Kerninstitut für Pathologie im UKE (Direktor: Professor Dr. med. Udo Helmchen) untersucht und beurteilt.

3.3.3 Komplikationen

Eine Komplikation (2,3%) nach chirurgischer Intervention aufgrund eines sekundären HPT trat in Form einer Nachblutung am 2. postoperativen Tag bei einer 53-jährigen Patientin auf. Diese zeigte eine eingeschränkte Synthese von Gerinnungsfaktoren bei posthepatischer Leberzirrhose. Sie starb letztendlich im Coma hepaticum. Diese Erkrankung stand in keinem Zusammenhang mit dem sekundären HPT und dem erfolgten Eingriff.

3.3.4 Re-OP

Eine Re-OP wurde bei oben genannter Patientin aufgrund einer postoperativen Nachblutung 24 h postoperativ vorgenommen. Es wurde eine kleine punktförmige Blutung im Bereich des Schilddrüsenisthmus umstochen.

3.3.5 Erfolgsquote

Postoperativ traten bei 4 Patienten HPT- Rezidive auf, zwei davon im Sinne eines Transplantatrezidivs 22 und 27 respektive 23 Monate postoperativ. Des Weiteren persistierte der sekundäre HPT bei 2 Patienten. Die Erfolgsquote liegt dementsprechend bei 86%.

3.4 OP-Verfahren bei rezidivierendem oder persistierendem HPT

Wir definieren den rezidivierenden sekundären HPT als Wiederauftreten einer Hyperkalzämie plus PTH-Erhöhung, die Persistenz als trotz OP anhaltende Calcium- und PTH-Erhöhungen im Blut.

Dazu ein Patientenbeispiel: berichtet wird von einem 45-jährigen Patienten mit einem persistierenden sekundären HPT. In der Erstoperation wurden drei EK entfernt, das vierte links untere ließ sich zervikal nicht identifizieren. Postoperativ fiel die anhaltende Calcium- und PTH-Erhöhung im Blut auf. Im Sesta-MIBI konnte ein vergrößertes EK im linken oberen Mediastinum, welches wahrscheinlich dem linken unteren EK entsprach, lokalisiert werden. Zwei Monate nach der Erstoperation wurde erneut operiert.

Intraoperatives Vorgehen:

Exzision der Narbe nach vorausgegangenem Kocherschen Kragenschnitt, Verlängerung des Schnittes nach kaudal in den Bereich des oberen Sternumdrittels.

Durchtrennen des subkutanen Gewebes und des Platysma.

Darstellen der geraden Halsmuskulatur, Freilegen des Manubrium sterni und des linken Sternoklavikulargelenkes.

Freilegen der Schilddrüse, Eingang ins linke obere Mediastinum.

Nach längerer Exploration stellt sich kaudal der Vena subclavia, auf Höhe des ersten costosternalen Gelenkes, ein auf 2 cm vergrößertes, im Fettgewebe eingebettetes Epithelkörperchen dar.

Sukzessive Präparation des Epithelkörperchens aus der Umgebung nach Ligatur und Durchtrennung der versorgenden Gefäße.

Es gelingt, das Epithelkörperchen in toto von cervical aus zu exstirpieren. Blutstillung im gesamten OP-Gebiet.

Etwa 60 mg des EK-Gewebes werden in kleine Fragmente zerschnitten und in eine Tasche der Beugemuskulatur des proximalen rechten Unterarmes implantiert. Markierung

Kapitel 3 – Ergebnisse

der Implantationsstelle mit mehreren Clips, eine Redondrainage wird in den zervikalen Bereich eingelegt, transkutanes Herausleiten. Schichtweiser Wundverschluss. Steriler Verband.

Am 1. postoperativen Tag lag der Calciumwert mit 2,45 mmol/l im Normbereich. (Normalwert: 2,13 - 2,63 mmol/l)

Insgesamt traten 4 Rezidive, davon zwei im Sinne eines Transplantatrezidives, auf. Eine Patientin hatte ihren Ersteingriff in einer anderen Klinik. Bei ihr wurde in der Erstoperation eine subtotale Parathyreoidektomie durchgeführt.

Zwei Patienten hatten einen persistierenden sekundären HPT. Am Ende des Follow-ups lag kein Hinweis für ein weiteres Rezidiv respektive eine Persistenz bei unseren Patienten vor.

3.5 Autotransplantation und Kryokonservierung bei sekundärem HPT

Es wurden bei 34 Operationen 23 Autotransplantationen (53%) durchgeführt.

Von 34 Patienten (79%) wurde autologes Epithelkörperchen-Gewebe für den Fall eines postoperativen Hypoparathyreoidismus eingefroren. Dieser Fall trat nicht ein.

Bei 2 Patienten erfolgte postoperativ eine Transplantatreduktion bei rezidivierender Erkrankung.

3.6 Postoperativer Verlauf

Tab. 15: Calcium- und PTH-Werte i.S. sofort postoperativ (1. bis 3. Tag)

	Calcium i.S. (Normalwert: 2,13 - 2,63 mmol/l)	PTH intakt i.S. (Normalwert: 20 - 65 ng/l)
Maximum	2,89	1596
Minimum	1,36	5
Median	2,03	78

3.7 Follow-up

3.7.1 Zeitraum

Die Nachbeobachtungszeit unserer Patienten betrug bis zu 30 Monate postoperativ.

Kapitel 3 – Ergebnisse

Von unseren 44 Patienten mit sekundärem HPT verstarben 4 Patienten (9,1%). Ursächlich war dabei nicht die chirurgische Intervention, sondern die Multimorbidität der doch teilweise schwerstkranken Patienten mit Niereninsuffizienz. Im Folgenden gibt eine Tabelle Auskunft über das Alter, Geschlecht und die Todesursache dieser 4 Patienten.

Tab. 16: Sekundärer HPT- verstorbene Patienten (n = 4)

Geschlecht	Patientenalter [Jahre]	Todesursache	Monate postoperativ
Weiblich	53	Sepsis	1,5
Männlich	47	dialysebedingte Enzephalopathie	2
Männlich	41	Leberversagen	3
Männlich	38	Hirnblutung	8

3.7.2 Laborwerte

Die Calcium- und Parathormonwerte der Patienten nach erfolgtem Eingriff werden in den folgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt. Auffallend dabei sind die hoch normalen PTH-Werte im Median bei meist im Normbereich liegenden Calciumkonzentrationen.

Tab. 17: Calciumwerte in mmol/l

Monat	1	3	5	8	11	15	21	27,5
--------------	----------	----------	----------	----------	-----------	-----------	-----------	-------------

Kapitel 3 – Ergebnisse

Maximum	2,52	2,76	2,72	2,47	2,47	2,65	3	3,78
Minimum	1,15	1,29	1,45	2,02	1,82	2,1	1,9	2,25
Median	2,19	2,29	2,28	2,32	2,195	2,32	2,34	2,395

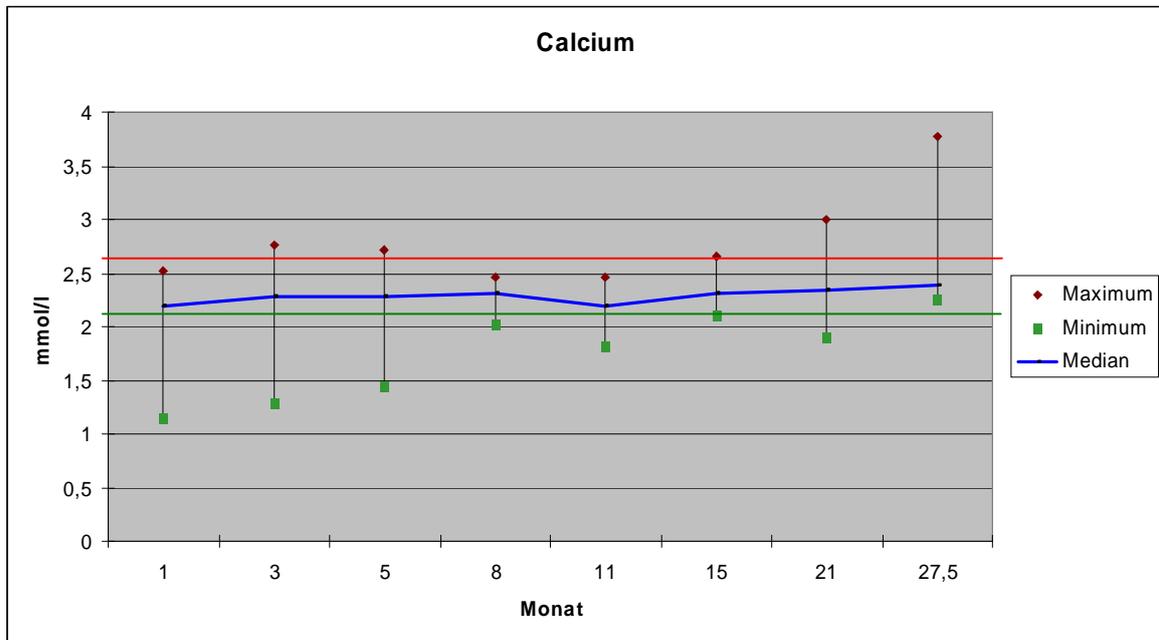


Abb. 8: Calcium i.S. (mmol/l) postoperativ über 27,5 Monate Nachbeobachtungszeit (Grenzwerte 2,13 und 2,63)

Tab. 18: Parathormonwerte in ng/l

Monat	1	3	5	8	11	15	21	27,5
Maximum	419	361	150	103,8	146	475	416	298
Minimum	9	6,1	22	19,4	17	2	23	25
Median	70,5	77	74	68,75	49	71,5	70	161,5

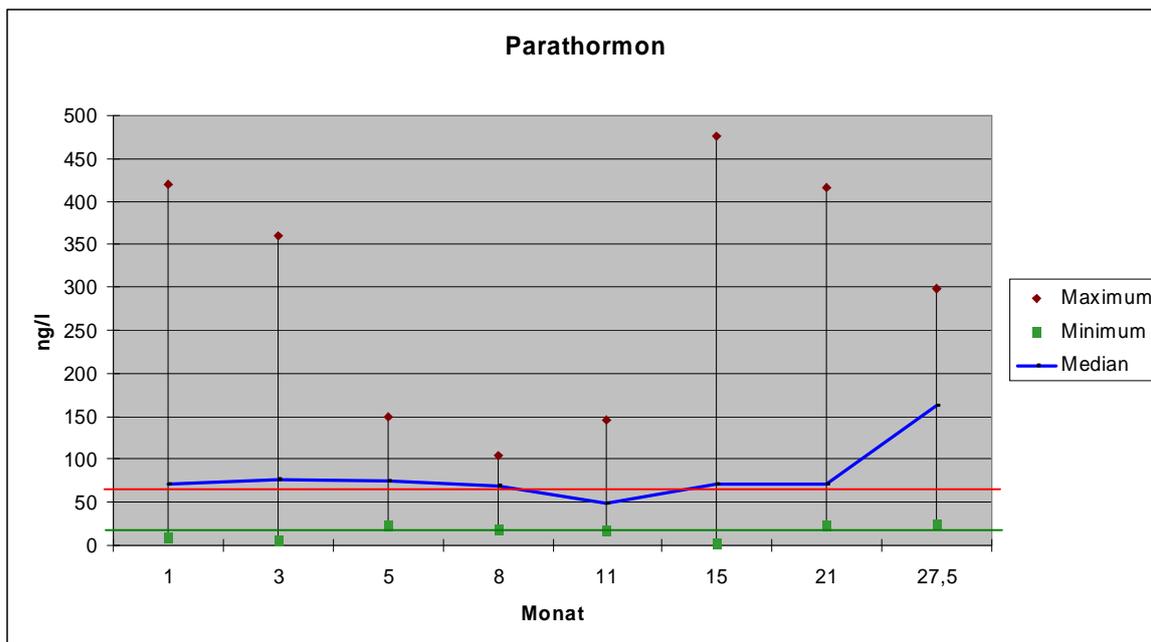


Abb. 9: PTH intakt i.S. (ng/l) postoperativ über 27,5 Monate Nachbeobachtungszeit (Grenzwerte 20 und 65)

3.7.3 Postoperative Veränderungen der Symptomatik

Von insgesamt 29 präoperativ symptomatischen Patienten konnten 26 Patienten (90%) postoperativ evaluiert werden.

Bei 9 Patienten (35%) lag eine unveränderte Symptomatik vor.

4 Patienten (15%) gaben eine Besserung der Symptome kurz nach der OP (weniger als einen Monat) an.

13 Patienten (50%) waren unmittelbar postoperativ beschwerdefrei.

Die folgenden Abbildungen geben die postoperative Symptomatik im Zusammenhang mit den postoperativen Calcium- respektive PTH-Werten wieder. Auffallend dabei ist, dass keine Korrelation zwischen den Laborparametern und der Veränderung bzw. Nicht-Veränderung der Symptomatik auszumachen ist.

Tab. 19: Calciumkonzentrationen i.S. in Relation zur postoperativen Veränderung der Symptomatik

Monat	Symptome	Besserung	beschwerdefrei
Maximum	2,43	2,36	2,52
Minimum	1,15	1,56	2,09
Median	2,275	2,215	2,2

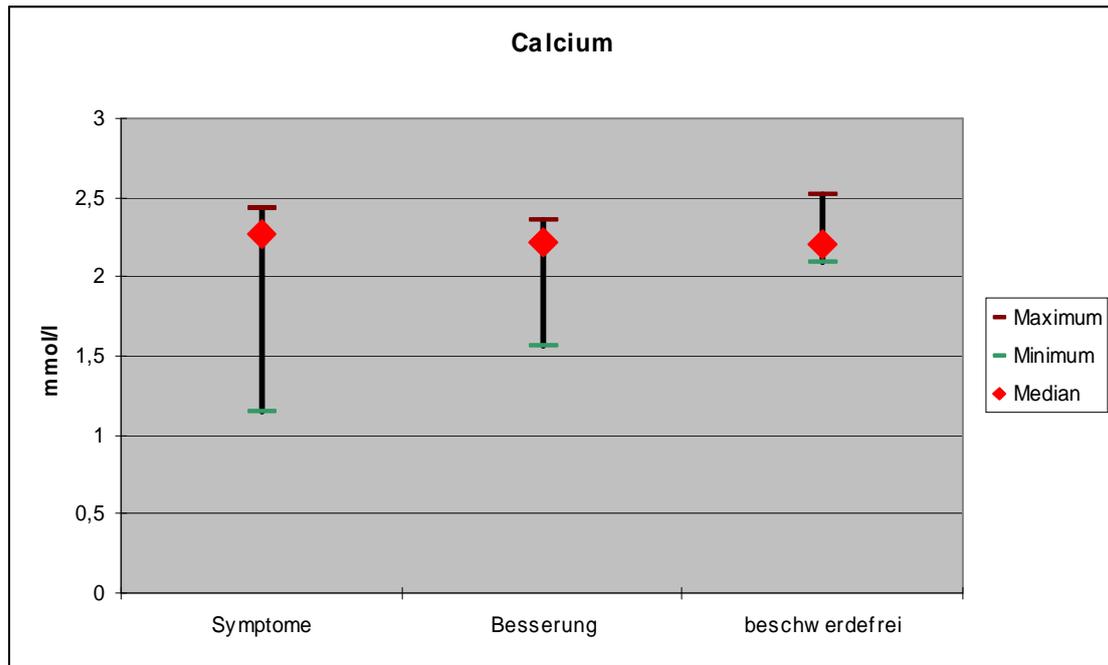


Abb. 10: Calciumkonzentrationen i.S. postoperativ in Relation zur Veränderung der Symptomatik

Tab. 20: PTH intakt-Konzentrationen i.S. in Relation zur postoperativen Veränderung der Symptomatik

Monat	Symptome	Besserung	beschwerdefrei
Maximum	419	9	104
Minimum	114	5	10
Median	266,5	7	77

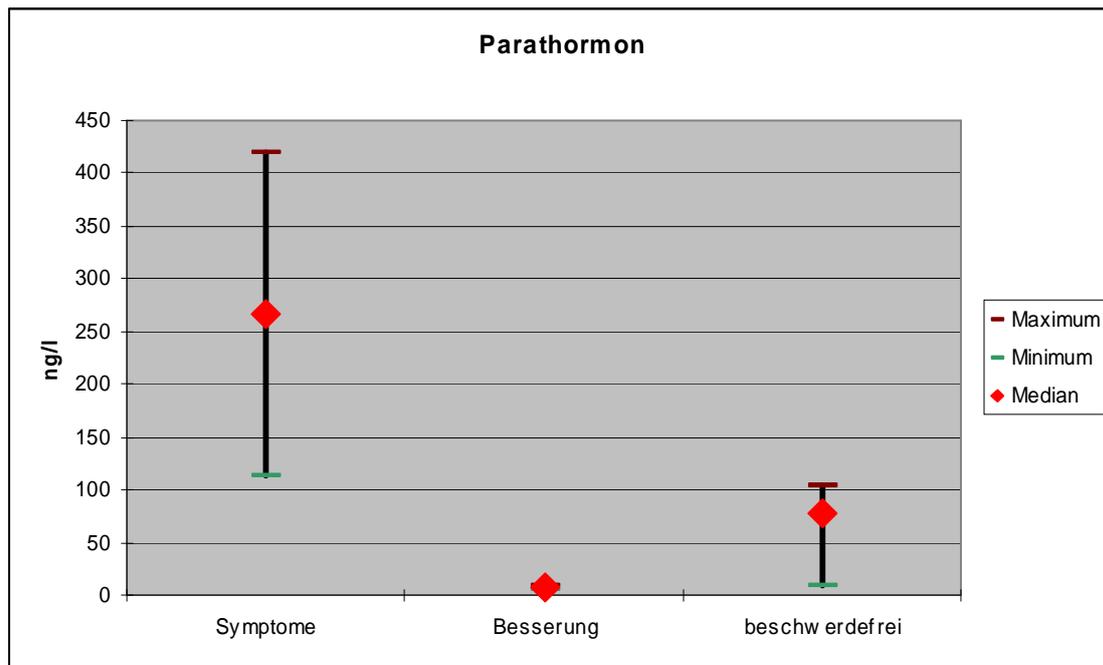


Abb. 11: PTH intakt-Konzentrationen i.S. postoperativ in Relation zur Veränderung der Symptomatik

3.7.4 NTX

Postoperativ erhielten 5 Dialysepatienten im Zeitraum von 6-24 Monaten nach dem chirurgischen Eingriff aufgrund des sekundären HPT eine neue Niere, vier Transplantationen verliefen erfolgreich ohne Abstoßung. Bei weiteren 8 Dialysepatienten ist eine Nierentransplantation geplant und angemeldet.

3.7.5 Medikamentöse Substitution

18 Patienten benötigten postoperativ eine orale Calciumsubstitution zwischen 1-28 Monaten (Median:14 Monate).

Eine Vitamin-D-Substitution erhielten 14 Patienten für 1-19 Monate (Median:12 Monate).

3.7.6 Lebensqualität

Zur weiteren Beurteilung der Lebensqualität der Patienten mit Z.n. sekundärem HPT könnte der SF-36-Test, entwickelt vom Medical Outcome Trust in Boston, verwendet werden, der die Änderung der subjektiven Beschwerdesymptomatik der Patienten nach dem operativen Eingriff evaluieren soll. Dabei werden folgende Unterpunkte berücksichtigt:

- Körperliche Funktionsfähigkeit

- Körperliche Rollenfunktion
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheit
- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden. (IQOLA SF-36 German, Version 1.3, Tab.2.11, S.27)

Frau Professor Bullinger aus Lokstedt etablierte dieses Untersuchungsverfahren in Hamburg.

Wir begannen 1999, Patienten mit einem HPT nach erfolgtem operativem Eingriff diesen Fragebogen auszuhändigen bzw. zuzuschicken.

Eine Auswertung der Daten könnte in einer weiteren Studie erfolgen.

3.8 Trends

3.8.1 Konservative Therapie vs. Endoskopische Endokrine Chirurgie

Bis 1997 wurden unsere Patienten auf herkömmliche Weise im Sinne einer subtotalen bzw. totalen Parathyreoidektomie mit konsekutiver Autotransplantation chirurgisch aufgrund eines sekundären HPT behandelt.

Endoskopisch werden laut Literatur von A.F. bislang nur Patienten mit einem primären HPT operiert. (Frilling 2000)

4. Diskussion

Wie schon zuvor dargestellt, handelt es sich beim sekundären HPT um ein Krankheitsbild, das bei fortschreitender Erkrankung den Patienten / die Patientin durch die vielfältige und teilweise auch bedrohliche Symptomatik (Hyperkalzämie-Syndrom) sichtlich beeinträchtigt, ja sogar gefährdet. (Tisell et al 1991) [45] Die operative Behandlung stellt eine effektive und mit einer hohen Erfolgsquote einhergehende Therapie dar.

Bei unseren Patienten, die aufgrund eines sekundären HPT operiert wurden, lag die Erfolgsrate bei 86% (mit Transplantatreduktionen), ohne Transplantatreduktionen bei 90,3%. Andere Autoren berichten von Erfolgsraten zwischen 83,3% (Haller 2000) bis 95,5% (Dotzenrath 1996, Walgenbach 1997). Weitere Erfolgsraten: Berczi 2001: 85,4%, Marabayashi 1992: 91,3%, Bessell 1993: 91,5%.

Indiziert ist die chirurgische Intervention beim sekundären HPT, wenn eine PTH-Erhöhung i. S. vorliegt, unabhängig von der Calciumkonzentration im Blut, da diese besonders bei Dialysepatienten Schwankungen aufgrund der Hämodialyse unterliegt.

Die Indikation zur Parathyreoidektomie stellt in den meisten Fällen der / die behandelnde Arzt / Ärztin in der Dialysepraxis. Auch die präoperative Lokalisationsdiagnostik wird meist von den behandelnden Ärzten vorgenommen. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit von einweisenden Ärzten und dem chirurgischen Team unserer Klinik führt zu sehr kurzen und somit kostengünstigen Krankenhausaufenthalten mit effektiven Ergebnissen. Somit konnten im Zeitraum September 1992 bis zum Dezember 1994 18 von 21 Pat. am 2. bzw. 3. postoperativen Tag entlassen werden. (Frilling et al 1995) [46]

Die chirurgische Strategie unserer Klinik ist die Darstellung aller Epithelkörperchen von zervikal. Mit dieser Strategie lag unsere Erfolgsrate der chirurgischen Intervention beim sekundären HPT bei 86%, Pat. mit Reeingriffen und Voroperationen aus anderen Kliniken eingeschlossen. Bei anderen Autoren lagen die Erfolgsquoten zwischen 83,3% und 95,5%.

(Wagner 1987, Wagner 1991, Marubayashi 1992, Bessell 1993, Dotzenrath 1996, Walgenbach 1997, Haller 2000, Berczi 2001)

[47-54]

Wir definieren den Erfolg als Eingriff, der weder eine Persistenz noch ein Rezidiv des HPT nach sich zieht. Um dieses postoperativ beurteilen zu können, sollten in regelmäßigen Abständen Calcium- und PTH-Bestimmungen im Blut erfolgen. Die erste PTH-Bestimmung zur Verlaufskontrolle wird in unserer Klinik am 1.-3. postoperativen Tag vorgenommen. Kinnaert et al (1998) [55] postulieren eine Bestimmung des intakten PTH im Blut am 1. postoperativen Tag, um eine Persistenz des HPT auszuschließen. Des Weiter-

ren favorisieren auch Walgenbach et al (2002) [56] die PTH-Bestimmung am 1. postoperativen Tag nach Parathyreoidektomie.

Andere Autoren führen intraoperative PTH-Bestimmungen durch. (Seehofer 2001) [57] Der Nachweis des intraoperativen Abfalls der PTH-Konzentration soll dem Chirurgen als Marker dienen und sicherstellen, dass das hyperplastisch veränderte EK-Gewebe vollständig entfernt wurde. Einen Aufschluss über das postoperative Auftreten einer Persistenz bzw. eines Rezidivs des sekundären HPT mittels intraoperativer PTH-Bestimmung zweifeln Starr et al (2000) [58] an.

Aus der Sicht des Patienten ist jedoch die Verbesserung der präoperativen Symptomatik nach erfolgreicher EK-Entfernung von größerer Bedeutung.

Eine Besserung der Symptomatik von 26 postoperativ evaluierbaren Patienten trat nach chirurgischer Intervention bei 15%, die Beschwerdefreiheit bei 50% der Patienten auf.

Rothmund et al (1983) [5] erreichten nach totaler PTX (Parathyreoidektomie) und konsekutiver Autotransplantation von EK-Gewebe eine postoperative Symptombesserung bei 80% der Patienten, dabei verbesserten sich präoperativ angegebene Knochenschmerzen bei 85%, der Pruritus bei 81%.

Niederle et al (1989) [59] verzeichneten nach PTX und Autotransplantation eine 97%ige Verbesserung von Knochenschmerzen.

Neonakis et al (1995) [60] konnten nach Anwendung beider gängiger Verfahren bei Hämodialysepatienten eine Symptombesserung von 81%, bei nierentransplantierten Patienten von 72% erreichen.

Bei Walgenbach et al (1997) [61] waren der präoperative Pruritus nach totaler PTX und Autotransplantation bei 75% der Pat. nicht mehr vorhanden, die ossäre Symptomatik bei 79%.

Zaraca et al (1999) [62] berichten von einer Symptomverbesserung bei 72% ihrem Patientengutes.

Im Jahre 1999 begannen wir, unseren Pat. mit sekundärem HPT einen Fragebogen zur Erhebung ihrer prä- und postoperativen Lebensqualität (SF-36) auszuhändigen.

Eine weitere Studie ist nötig, um diese Evaluation fortzuführen.

Burney et al (1996) [63] verwendeten den SF-36 bereits bei Patienten mit einem primären HPT.

Eine weitere Möglichkeit, die Veränderung von Symptomen bei Pat. mit sekundärem HPT postoperativ zu charakterisieren, ist die Bestimmung des medianen Symptom-Index-Scores (Pasiaka 2000) [64].

Quiros et al (2003) [65] händigten ihren Patienten einen Fragebogen aus, der sich an dem Health Outcomes Institute Health Status Questionnaire 2.0 orientierte. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Patienten nach PTX ihren allgemeinen Gesundheitszustand, ihre Muskelkraft, ihr Energielevel und ihre Stimmung als verbessert wahrnehmen.

Unser Follow-up betrug bis zu 30 Monate.

Andere Autoren beobachteten ihre Patienten nach chirurgischer Intervention 5-144 Monate nach. (Hellman et al 1989, Yu et al 1998, Garcia-Pallares et al 2000, Kinnaert et al 2000, Santini et al 2000, de Francisco et al 2002, Milas et al 2004, Rashed et al 2004) [66-73]

Eine Weiterführung von Calcium- und besonders PTH-Bestimmungen im Blut in regelmäßigen Abständen ist sinnvoll und wird durch die weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte durchgeführt. So kann ein Rezidiv des HPT erkannt und durch einen kleinen Eingriff im Sinne einer Transplantatreduktion behandelt werden.

Die Kosten-Nutzen-Erwägung ist eindeutig.

Die durchschnittliche Liegedauer unserer Patienten von 1992-1994 lag bei 2-3 Tagen. (Frilling 1995) [46]

Markey et al (2000) [74] kamen zu dem Ergebnis, dass die Kosten für eine PTX im Erhebungszeitraum Juli 1998-99 in den USA (Charlottesville) 4291,- US-Dollar betragen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer waren dabei eineinhalb Tage. Beachtet werden muss, dass in dieser Studie auch Patienten mit einem primärem HPT untersucht wurden, die aufgrund ihrer geringeren Multimorbidität sicherlich kürzere Liegedauern hatten.

Beurteilt man die Literatur der letzten Jahre auf die Fragestellung, ob die minimal invasive Chirurgie (z.B. PEIT oder endoskopische Verfahren zur PTX) beim sekundären HPT der konventionellen Nebenschilddrüsenchirurgie in Form von subtotaler PTX bzw. totaler PTX mit oder ohne Autotransplantation zu bevorzugen ist, so gibt es genügend Fürsprecher für beide Behandlungsansätze.

Bis 1997 wurde in unserer Klinik bei sekundärem HPT von unserer Operateurin im konventionellen Sinne operiert. Dabei wurden 9 subtotale und 34 totale Parathyreoidektomien mit konsekutiver Autotransplantation durchgeführt.

Diesen therapeutischen Ansatz vertreten auch Kostakis et al (1997) [75]. Klempa (1999) [76] favorisiert die totale PTX.

Stracke et al (1999), Hampf et al (1999) und Ockert et al (2002) bevorzugen die totale PTX ohne Autotransplantation. [77-79]

Bei Patienten nach einer Nierentransplantation und mit einem sekundären HPT führen Dotzenrath et al (1993) [80] die subtotale PTX durch.

Konventionelle Parathyreoidektomien bieten sich an bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und nach Nierentransplantationen.

Die Liegezeiten der Patienten nach diesen Eingriffen sind gering.

Über erste minimal invasive Verfahren in der Nebenschilddrüsenchirurgie berichteten Miccoli et al. (1997) [81] Sie führten als erste die videoassistierte PTX mit intraoperativer PTH-Bestimmung beim primären HPT mit einzelnen veränderten EK durch.

Dralle et al (1998) [82] übernahmen dieses Verfahren zur Entfernung einzelner Adenome beim primären HPT. Auch unsere Operateurin führt dieses Verfahren inzwischen beim primären HPT durch. (Frilling et al 2000). [83]

Bei Vorliegen eines sekundären HPT gibt es dabei die Möglichkeit der totalen PTX via Endoskop (Ikeda et al 2002). [84] Ikeda et al untersuchten jedoch nur 5 Patienten nach.

Eine weitere Methode ist die minimal invasive PTX, die unter Röntgenkontrolle mit Technetium 99m-Sestamibi erfolgt (Kakuta et al 2003) [37].

Uemera et al (2004) [85] führen zunächst eine perkutane Ethanolinjektionstherapie in die hyperplastisch veränderten EK durch, bevor sie sich zur PTX bei konservativ nicht beherrschbarem sekundären HPT bei Dialysepatienten entscheiden.

Die Gefahr eines persistierenden bzw. rezidivierenden HPT ist geringer, wenn intraoperativ alle veränderten EK darzustellen und gegebenenfalls zu entfernen sind.

Entscheidend ist, dass die Nebenschilddrüsenchirurgie besonders beim Vorliegen eines sekundären HPT aufgrund von Niereninsuffizienz in die Hände eines erfahrenen Nebenschilddrüsenchirurgen bzw. einer -chirurgin an einer spezialisierten Klinik gehört, um dem Patienten den größtmöglichen Vorteil zu verschaffen, sprich ein postoperatives Leben ohne Symptome.

Für unser Team galt und gilt es, dieses Ziel zu verfolgen.

5. Zusammenfassung

Zwischen 1992 und 1997 wurden in der chirurgischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Eppendorf insgesamt 44 Patienten aufgrund eines sekundären HPT behandelt. Bei 43 Patienten erfolgte eine chirurgische Behandlung in Form einer subtotalen (bei 19% der Patienten) respektive totalen Parathyreoidektomie mit konsekutiver Autotransplantation (81% der Patienten).

Bei 55% der Patienten lag präoperativ eine teilweise gravierende Symptomatik aufgrund ihrer Erkrankung an einem sekundären HPT vor.

Durch die operative Therapie gelang es, bei 50% der Patienten eine postoperative Beschwerdefreiheit zu erreichen, 15% der Patienten profitierten von der chirurgischen Intervention durch eine deutliche Besserung der Symptomatik.

Eine Korrelation zwischen den postoperativ bestimmten Calcium- und PTH-Werten im Blut und der postoperativen Veränderung der Symptomatik war nicht erkennbar.

Regelmäßige postoperative Calcium- und PTH-Kontrollen im Blut sind jedoch für den Follow-up von Wichtigkeit, um ein eventuelles Rezidiv bzw. eine Persistenz der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.

In unserem Patientengut zeigten 14% der Patienten im Follow-up einen rezidivierenden bzw. persistierenden sekundären HPT.

Nach Zweit- bzw. einem Dritteingriff (bei 1 Patientin) zeigte kein Patient Anzeichen eines Rezidivs respektive einer Persistenz.

Somit ist die chirurgische Intervention beim sekundären HPT in jedem Fall durchzuführen: zum einen, um die Beschwerden der teilweise doch multimorbiden Patienten, besonders bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, zu lindern, zum anderen, um Patienten vor bzw. nach Nierentransplantation vor den Veränderungen des Transplantats durch einen sekundären HPT zu schützen. In jedem Fall macht der Eingriff bei einem sekundären HPT aufgrund von einem Vitamin-D-Mangel bzw. Phosphatdiabetes Sinn.

Zur Beurteilung minimal invasiver Verfahren bei einem sekundären HPT liegen noch nicht genügend Patientenzahlen und ausreichend lange Beobachtungszeiträume nach diesen Eingriffen vor.

6. Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
A. thyreoidea inferior	Arteria thyreoidea inferior
A.F.	Andreja Frilling
Abb.	Abbildung
AMG 073	Calcimimeticum: aktiviert Calcium-sensitive Rezeptoren in den Epithelkörperchen
AMP	Adenosinmonophosphat
AP	Alkalische Phosphatase
Ca	Calcium
CAEK-Tagung	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CT	Computertomografie
DP	Dialysepraxis
EDTA	Ethylen-Diamin-Tetra-Acetat
EK	Epithelkörperchen
fn	falsch-negativ
fp	falsch-positiv
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde(n)
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HPT	Hyperparathyreoidismus
i. S.	im Serum
IE	Internationale Einheiten
J	Joule
k. A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
l	Liter
M. sternocleidomas toideus	Musculus sternocleidomastoideus
MBq	MegaBequerel
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute

Kapitel 6 – Abkürzungsverzeichnis

MIRP	minimal-invasive Röntgenkontrollierte Parathyreoidektomie
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomografie
mSv	milliSievert
n	Anzahl der Patienten
N. recurrens	Nervus recurrens
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
NMR	Nuklearmagnetresonanztomografie
NTX	Nierentransplantation
o.g.	oben genannt
OP	Operation
p.i.	post injectionem
PEIT	perkutane Ethanolinjektionstherapie
pg	Pikogramm
pmol	Pikomol
PTH	Parathormon
PTX	Parathyreoidektomie
RIA	Radioimmunoassay
rn	richtig-negativ
rp	richtig-positiv
rpm	Umdrehungen pro Minute (rounds per minute)
SD	Schilddrüse
SPECT	Sestamibi/Iodine Substraction Single Photon Emission Computed Tomography
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
Sv	Sievert
Tab.	Tabelle
U	Units
UKE	Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
US	Ultraschall
V. a.	Verdacht auf
vs.	versus
Z. n.	Zustand nach

7. Literaturverzeichnis

1. Dralle H et al: Leitlinien zur Therapie des Hyperparathyreoidismus (Entwurf zur CAEK-Tagung in Hamburg, 15. - 17. Oktober 1998), Workshop CAEK = Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie
2. Oelkers W (1991) Endokrines System, in: Pathophysiologie des Menschen (Herausgeber: Hierholzer K., Schmidt R.F., VCH, 1991, 19.35 - 19.36)
3. Riede UN, Glah AJ, Adler CP(1993) Knochengewebe, in: Allgemeine und Spezielle Pathologie (Herausgeber: Riede UN/ Schaefer HE, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, S. 1122)
4. Riede UN, Schaefer HE (1993) Dünndarm. In: Riede/Schaefer (Hrsg) Allgemeine und Spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, S.716
5. Clark OH, Way LW, Hunt TK (1976) Recurrent hyperparathyroidism, *Annals of Surg* 184:391
6. Rothmund M, Wagner PK (1983) Total Parathyroidectomy and Autotransplantation of Parathyroid Tissue for Renal Hyperparathyroidism. *Ann Surg* 197: 7-16
7. Niederle B, Hörandner H, Roka R, Woloszczuk W (1989) Parathyreidektomie und Autotransplantation beim renalen Hyperparathyreoidismus. I. Klinische und laborche-mische Untersuchungen nach Gewebeauswahl. *Chirurg* 60: 665-670 (666)
8. Leapman SB, Filo RS, Thomalla JV, King D (1989) Secondary Hyperparathyroidism, The Role of Surgery. *The American Surgeon* 55: 359-365 (361)
9. Demeure MJ, McGee DC, Wilkes W, Duh Q-Y, Clark OH (1990) Results of Surgical Treatment for Hyperparathyroidism Associated with Renal Disease. *Am J Surg* 160: 337-340 (338)
10. Spelsberg F, Mühlig HP, Weber B, Meyer K (1989) Die Epithelkörperchentransplantation beim Hyperparathyreoidismus. *Langenbecks Archiv für Chirurgie, Supplement II*: 1064
11. Ziegler R (1991) Pathophysiologie des Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M (Hrsg) *Hyperparathyreoidismus*, Georg Thieme Verlag Stuttgart:11
12. Strewler GJ (1997) *Metabolism & Metabolic Bone Disease*. In: Greenspan FS and Strewler GJ (Hrsg) *Basic & Clinical Endocrinology*, fifth edition, Appleton & Lange, Stanford CT, p. 276-277
13. Potts, JT (1997) *Diseases Of The Parathyroid Gland And Other Hyper-And Hypocal-cemic Disorders*. In: *Harrison`s Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, Companies, Inc. 14.Edition, p.2227-2237
14. Reichel H, Ritz E (1991) Klinik und Diagnostik des sekundären Hyperparathyreoidismus. In: Rothmund M (Hrsg) *Hyperparathyreoidismus*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2.Auflage 1991, S.170-179
15. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF (2002) Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 17 (11) : 1909-1913
16. Blind E, Schmidt-Gayk H, Armbruster FP, Stadler A (1987) Measurement of intact human parathyrin by an extracting Two-Site immunoradiometric assay. *Clin Chem* 33: 1376-1381
17. Delorme S, Hoffner S (2003) Diagnostik des Hyperparathyreoidismus. *Radiologe* 43(4): 275-283
18. Thompson GB, Mullan BP, Grant CS, Gorman CA, van Heerden JA, O`Connor MK, Goellner JR, Ilstrup DM (1994) Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: an initial institutional experience. *Surgery* 116(6): 966-972

19. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Uchida M, Hayabuchi N (1997) Localization of ectopic parathyroid glands using technetium-99m-sestamibi imaging: comparison with magnetic resonance and computed tomographic imaging. *Eur J Nucl Med* 24(2): 197-201
20. Walgenbach S, Dutkowski P, Andreas J, Gorges R, Bockisch A, Junginger T (1999) 99m-Tc-MIBI-Szintigraphie vor Eingriffen wegen Hyperparathyreoidismus? *Zentralbl Chir* 124(3): 214-219
21. Jones JJ, Brunaud L, Dowd CF, Duh QY, Morita E, Clark OH (1992) Accuracy of selective venous sampling for intact parathyroid hormone in difficult patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 132(6): 944-950
22. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM (1984) Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminium-related osteodystrophy. *Ann intern med* 101: 775-780
23. Chatenoud L, Herbelin A, Beaurain G, Descamps-Latscha B (1989) Déficit immunitaire de l'insuffisant renal. *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker. Flammarion Médecine-Sciences, Paris* : 273-288
24. Mandl F (1925) Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. *Wiener Klinische Wochenschrift* 50: 1343
25. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E, Mulliner B, Dei Poli M (2001) Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg* 233 (1): 65-69
26. Zimmermann G, Neyer U, Haid A, Woss E, Horandner H, Breiffellner G (1992) Erfahrungen mit der totalen Parathyreoidektomie und Autotransplantation intraoperativ ausgewählten Parathyreoidea-Gewebes beim reaktiven renalen Hyperparathyreoidismus. *Wien Klin Wochenschr* 104(15): 434-438
27. Kaye M, D'Amour P, Henderson J (1989) Elective total parathyroidectomy without autotransplant in end-stage renal disease. *Kidney Int* 35 (6): 1390-1399
28. Henry JFR, Denizot A, Audiffret J, France G (1990) Results of Reoperations for Persistent or Recurrent Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. *World J Surg* 14: 303-307
29. Chou FF, Lee CH, Chen HY, Chen JB, Hsu KT, Sheen-Chen SM (2002) Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Ann Surg* 235(1): 99-104
30. Tominaga Y (2000) Management of renal hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother* 54 Suppl 1: 25s-31s
31. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, Barri YM, Cohen RM, Coburn JW (2002) The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 13(4): 1017-1024
32. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R (2003) Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349(5): 446-456
33. Rodriguez Garcia M, Fernandez Martin JL, Ruiz de Castaneda J, Hervas Sanchez J, Canata Andia JB (2002) Calcitriol dose optimization in the treatment of secondary hyperparathyroidism during dialysis. Results of 6 months. *Nefrologia* 22(4): 370-376
34. Sanchez CP (2003) Secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure: pathogenesis and treatment. *Paediatr Drugs* 5 (11): 763-767
35. Voss A, Kruse HP, Frilling A (1995) Phosphatdiabetes und autonomer Hyperparathyreoidismus. In: *Osteologie Band 4, Supplement 1*: 68-69
36. Heemken R, Lorenz K, Nguyen-Thanh P, Holzheimer RG, Dralle H (1998): Minimal invasive videoassistierte Parathyreoidektomie bei lokalisierter Eindrüsenerkrankung des primären Hyperparathyreoidismus; *Acta Chirurgica Austriaca, Supplement Nr. 144*: 2-3

Kapitel 7 – Literaturverzeichnis

37. Kakuta T, Suzuki Y, Tadaki F, Tanaka R, Tanaka S, Sakai H, Kurokawa K, Saito A (2003) Long-term prognosis of parathyroid function for chronic dialysis patients after minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP). *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 3: 71-75
38. O`Riordan JLH, Adami S, Sandler LM, Clemens TL, Fraher LJ (1982) Clinical application of radioimmunoassays for vitamin D metabolites. In: Proc. of the Fifth Workshop on Vit D2 , Berlin
39. Morris JF, Peacock M (1976) Assay of plasma 25-Hydroxy-Vitamin D. *Clin Chem Acta* 72: 383-391
40. Jones G (1978) Assays of Vitamins D2 and D3 in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Clin Chem* 24: 287-298
41. Nordin et al (1976) Calcium absorption in the elderly. *Calcif Tissue Res* 21: 442-451
42. Talmage RV, Cooper CW, Toverdu SU (1982) The physiological significance of calci-tonin. *Bone Min Res* 1: 74-143
43. Tobler PH, Tschopp FA, Dambacher MA, Born W, Fischer JA (1983) Identification and characterization of calcitonin forms in plasma and urine of normal subjects and medullary carcinoma patients. *J clin Endocr Metab* 57: 749-754
44. Greiling H, Gressner AM (1989) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, Schattauer Verlag Stuttgart: 843-845
45. Tisell LE, Hedbäck G, Jansson S, Lindstedt G, Zachrisson BF (1991) Management of Hyperparathyroid Patients with Grave Hypercalcemia. *World J Surg* 15: 730-737
46. Frilling A, Stenger A, Stahl RAK, Broelsch CE, Dialysepraxen (DP Schlangkreye, DP Alter Teichweg, Hamburg) (1995) Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism on short-stay basis. 3. World Conference – SEE (Surgical Efficiency and Economy), Sept.13th-Sept. 15th 1995, Kiel, Germany
47. Wagner PK, Rothmund M (1987) Reoperationen bei persistierendem und rezidivierendem sekundärem Hyperparathyroidismus. *Chirurg* 58: 543-548
48. Wagner PK, Eckhardt J, Rothmund M (1991) Subtotale Parathyreidektomie versus totale Parathyreidektomie mit Autotransplantation beim sekundären Hyperparathyroidismus. Eine randomisierte Studie. *Chirurg* 62: 189-194
49. Marubayashi S, Fukuda Y, Watanabe H, Matsusaka C, Ohshiro Y, Nitta K, Yahata H, Asahara T, Dohi K, Harada S et al (1992) Surgical treatment for renal hyperparathyroidism-report of 23 cases. *Hiroshima J Med Sci* 41(1):7-11
50. Bessell JR, Proudman WD, Parkyn RF, Disney APS (1993) Parathyroidectomy in the treatment of patients with chronic renal failure: a 10-year review. *Br J Surg* 80: 40-42
51. Dotzenrath C, Goretzki PE, Roher HD (1996) Ergebnisse der operativen Therapie beim renalen Hyperparathyroidismus. Verlaufsbeobachtungen bei 143 Patienten. *Langenbecks Arch Chir* 381(1): 46-50
52. Walgenbach S, Hommel G, Bernhard G, Kohler H, Wandel E, Gohlke F, Junginger T (1997) Prospektive Beobachtungsstudie zur operativen Therapie des renalen Hyperparathyroidismus. *Chirurg* 68(2): 147-53
53. Haller Espinoza E, Brunner W, Leutenegger A (2000) Sekundärer Hyperparathyroidismus: Pathophysiologie und Therapie- Verlaufsanalyse bei den Patienten der Churer Dialyseabteilung. *Swiss Surg* 6: 173-178
54. Berczi C, Nagy A, Matyus J, Balazs G, Kakuk G, Lukacs G (2001) Results and complications of parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism. *Magy Seb* 54: 356-60
55. Kinnaert P, Tielemans C, Dhaene M, Decoster-Gervy C (1998) Evaluation of Surgical Treatment of Renal Hyperparathyroidism by Measuring Intact Parathormone Blood Levels on First Postoperative Day. *World J Surg* 22: 695-99

56. Walgenbach S, Junginger T (2002) Intraoperatives Parathormonmonitoring bei der Halsexploration wegen renalem Hyperparathyreoidismus? *Chirurg* 73: 211-6
57. Seehofer D, Rayes N, Ulrich F, Muller C, Lang M, Neuhaus P, Steinmuller T (2001) Intraoperative measurement of intact parathyroid hormone in renal hyperparathyroidism by an inexpensive routine assay. *Langenbecks Arch Surg* 386:440-3
58. Starr FL, De Cresce R, Prinz RA (2000) Normalization of intraoperative parathyroid hormone does not predict normal postoperative parathyroid hormone levels. *Surgery* 128: 930-5
59. Niederle B, Hörandner H, Roka R, Woloszczuk (1989) Parathyreoidektomie und Autotransplantation beim renalen Hyperparathyreoidismus. *Chirurg* 60: 665-670
60. Neonakis E, Wheeler MH, Krishnan H, Coles GA, Davies F, Woodhead JS (1995) Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 130: 643-8
61. Walgenbach S, Hommel G, Bernhard G, Kohler H, Wandel E, Gohlke F, Junginger T (1997) Prospektive Beobachtungsstudie zur operativen Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus. *Chirurg* 68:147-53
62. Zaraca F, Mazzaferro S, Catarci M, Saputelli A, Alo P, Carboni M (1999) Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 134: 68-72
63. Burney RE, Jones KR, Coon JW, Blewitt DK, Herm AM (1996) Assessment of patient outcomes after operation for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 120:1013-8
64. Pasiaka JL, Parsons LL (2000) A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery* 128:531-9
65. Quiros RM, Alef MJ, Wilhelm SM, Djuricin G, Loviscek K, Prinz RA (2003) Health-related quality of Life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy. *Surgery* 134:675-81
66. Hellman P, Åkerström G, Ljunghall S, Rastad J (1989) Surgical Findings And Results Of Subtotal And Total Parathyroidectomy In Hypercalcemic Patients With Uremic Hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand* 155: 573-582
67. Yu I, De Vita MV, Komisar A (1998) Long-term follow-up after subtotal parathyroidectomy in patients with renal failure. *Laryngoscope* 108:1824-8
68. Garcia-Pallares M, Bernaldez R, Sanchez MC, Gavilan J (2000) Surgery for secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122:908-10
69. Kinnaert P, Salmon I, Decoster-Gervy C, Vienne A, De Pauw L, Hooghe L, Tielemans C (2000) Long-term results of subcutaneous parathyroid grafts in uremic patients. *Arch Surg* 135:186-90
70. Santini L, Conzo G, Giordano A, Caraco C, Candela G, Vacca R (2000) Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism- Il trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo secondario. *Minerva Chir* 55:25-9
71. de Francisco AL, Fresnedo GF, Rodrigo E, Pinera C, Amado JA, Arias M (2002) Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney Int Suppl May* (80): 161-6
72. Milas M, Weber CJ (2004) Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism [In Process Citation] *Surgery* 136:1252-60
73. Rashed A, Fahmi M, El Sayed M, Aboud O, Asim M (2004) Effectiveness of surgical parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in renal dialysis patients in Qatar [In Process Citation] *Transplant Proc* 36: 1815-7
74. Markey DW, McGowan J, Hanks JB (2000) The effect of clinical pathway implementation on total hospital costs for thyroidectomy and parathyroidectomy patients. *Am Surg* 66: 533-8

Kapitel 7 – Literaturverzeichnis

75. Kostakis A, Vaiopoulos G, Konstantopoulos K, Zavos G, Bocos I, Sgouromalis S (1997) Parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Int Surg* 82:85-6
76. Klempa I (1999) Therapie des sekundären und tertiären Hyperparathyreoidismus- chirurgische Standpunkte. *Chirurg* 70: 1089-101
77. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, Schoenberg MH, Widmaier U, Beger HG, Keller F (1999) Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 33: 304-11
78. Hampl H, Steinmuller T, Frohling P, Naoum C, Leder K, Stabell U, Schnoy N, Jehle PM (1999) Long-term results of total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with and without renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 25: 161-70
79. Ockert S, Willeke F, Richter A, Jonescheit J, Schnuelle P, Van der Woude F, Post S (2002) Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism [In Process Citation] *Langenbecks Arch Surg* 387: 204-9
80. Dotzenrath C, Goretzki PE, Röher HD (1993) Operative Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation. *Langenbecks Arch Chir* 378: 121-124
81. Miccoli P, Pinchera A, Cecchini G, Conte M, Bendinelli C, Vignali E, Picone A, Marcocci C (1997) Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 20: 429-30
82. Dralle H, Lorenz K, Nguyen-Thanh P (1999) Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy- selective approach to localized single gland adenoma. *Langenbecks Arch Surg* 384: 556-62
83. Frilling A, Gorges R, Clauer U, Tecklenborg K, Broelsch CE (2000) Minimal-invasive Parathyreoidektomie in Lokalanästhesie in Verbindung mit Ultrasonographie, Sestamibi-Szintigraphie und intraoperativer Parathormonmessung. *Chirurg* 71:1474-9
84. Ikeda Y, Takami H, Niimi M, Kann S, Sasaki Y, Takayama J (2002) Endoscopic total parathyroidectomy by the anterior chest approach for renal hyperparathyroidism. *Surg Endosc* 16: 320-2
85. Uemera K, Kakuta T (2004) PEIT ist he Part of strategy for severe hyperparathyroidism in patients requiring Hemodialysis. *Clin Calcium* 14: 88-92

8. Danksagung

Ich möchte mich bei Frau Prof. Dr. A. Frilling und Prof. Dr. J.-R. Izbicki für die interessante Aufgabenstellung und die Überlassung des wissenschaftlichen Themas ganz herzlich bedanken. Frau Dr. A.-M. Stenger und Prof. Dr. C. Blöchle danke ich, dass sie mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Ganz herzlich bedanke ich mich bei den Abteilungen des UKE, die mir mit Daten ebenfalls bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben. Auch den mitbehandelnden Ärzten und den Hamburger Dialysepraxen danke ich für ihre Unterstützung. Zuletzt gilt mein Dank Eric, Marie und Romy sowie Sieglinde und Volker für ihre unermüdliche Hilfe. Ganz besonders möchte ich aber meinem Vater Hans Lemke danken, der mir zu Lebzeiten mit seiner ganzen Unterstützung zur Seite stand und immer an mich geglaubt hat.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:	
	Nicole Lemke-Trautmann geb. Lemke geb. am 04.11.1968 in Kiel verheiratet, 2 Kinder - Marie Sophie (geb. am 03.08.2002) - Romy Julie (geb. am 28.10.2003)
Schulbildung:	
1975 – 1979	Grund- und Hauptschule Laboe
1979 – 1988	Heinrich-Heine-Schule, Gymnasium in Heikendorf
Berufsausbildung:	
10/1988 – 9/1991	Ausbildung zur Krankenschwester im Kreiskrankenhaus Eutin
Berufsausübung:	
01.10.1991 – 30.04.1992	Tätigkeit als Krankenschwester in der chirurgischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE)
Studium:	
4/1992 – 12/1999	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
16.12.1999	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/1998 – 12/1999	Praktisches Jahr: <ol style="list-style-type: none">Innere Medizin Prof. Dr. med. Meinertz, PD Dr. med. von Schrenck, UKEChirurgie Prof. Dr. med. J. R. IzbickiPsychosomatik Prof. Dr. med. Deneke
Promotion:	
ab 1/1995	Promotionsthema: Einfluss der operativen Intervention auf die Beschwerdesymptomatik beim sekundären Hyperparathyreoidismus
ÄiP	
1/2000 – 12/2000	Lubinus-Klinik, Kiel (Orthopädie)
01.01.2001 – 30.06.2001	Park-Klinik, Kiel(Gynäkologie)
Assistenzärztin	
15.01.2002 – 14.06.2002	Tannenwaldklinik, Bad Schwalbach (Psychosomatik)
15.08.07 bis heute	Assistenzärztin Lindenallee Klinik GmbH, Bad Schwalbach WB zur FÄ der Psychosomatik und Psychotherapie

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt und mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Nicole Lemke-Trautmann

Nicole Lemke-Trautmann