

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelle Aspekte in Diagnose und
Therapie der primären
Nebenschilddrüsenüberfunktion**

Niederle B, Riss P

Knödlstorfer IM, Freudenthaler FO

Scheuba C, Asari R

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2008; 15 (1), 6-13

Homepage:

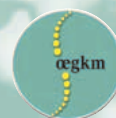
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Aktuelle Aspekte in Diagnose und Therapie der primären Nebenschilddrüsenüberfunktion

P. Riss, I. M. Knödlstorfer*, F. O. Freudenthaler*, C. Scheuba, R. Asari, B. Niederle

Kurzfassung: Der primäre Hyperparathyreoidismus (primäre Nebenschilddrüsenüberfunktion) ist eine sehr häufige endokrine Erkrankung und betrifft mehr Frauen als Männer. Der Häufigkeitsgipfel ist im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Die Diagnose erfolgt biochemisch (erhöhtes Kalzium und Parathormon). Neben der asymptomatischen Form (29,4 %) kann das klinische Bild von Osteopenie, Hypertonie oder Hyperkalzämie-syndrom (minimal symptomatisch, 35,3 %) bis zur Osteoporose oder renalen Manifestation reichen (symptomatische Form, 35,3 %). Eine hyperkalzämische Krise wird seltener beobachtet. Eine kurative Behandlung ist nur durch chirurgische Entfernung der vergrößerten Drüse(n) möglich. In einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr hatten 90 von 102 Patienten (88,2 %) eine Eindrüsenerkrankung, bei 11 Patienten (10,8 %) waren mehrere Drüsen betroffen. Neben der sporadischen Form hatten 3 Patienten die Erkrankung im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1. Präoperativ erfolgt eine Lokalisationsdiagnostik mittels Ultraschall und 99mTc-Sesta-MIBI-Scintigraphie zur Planung des operationstaktischen Vorgehens, nicht zur Diagnosesicherung. Bei lokalisierter Eindrüsenerkrankung wird eine minimal-invasive Operation durchgeführt (73 Patienten, 72,7 %).

Intraoperativ wird mittels Parathormon-Schnelltest eine Mehrdrüsenerkrankung ausgeschlossen, bei fehlendem Hormonabfall oder anderweitigem Verdacht auf Mehrdrüsenerkrankung wird der Eingriff erweitert (Konversion zur bilateralen Exploration, 6 von 73 Patienten, 8 %). Bei präoperativem Verdacht auf Mehrdrüsenerkrankung, ungenügender Lokalisation oder gleichzeitiger beidseitiger oder kontralateraler Schilddrüsenoperation wird primär eine bilaterale Halsexploration durchgeführt (26 Patienten, 26,3 %). Trotz biochemischer Heilung kann eine vollständige Beschwerdefreiheit nur in 80 % der Fälle erreicht werden. Die Prognose hängt jedoch wesentlich vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und frühzeitiger Operation ab. Eine operative Sanierung soll daher auch beim asymptomatischen Patienten angestrebt werden.

Abstract: Current Aspects in Diagnosis and Treatment of Primary Hyperparathyroidism. Primary hyperparathyroidism is a very common endocrine disorder. It affects more women than men in the fifth and sixth decade. Primary hyperparathyroidism is only diagnosed biochemically by elevated calcium and PTH. Patients are divided in asymptomatic (29.4 %), minimally symptomatic (osteopenia, hypertonia, hy-

percalcaemic syndrome, 35.3 %) and symptomatic (renal manifestation, osteoporosis, hypercalcaemic crisis; 35.3 %). Surgery with complete excision of hyperfunctioning tissue is the only curative treatment. In a one-year period single gland disease was observed in 90 of 102 patients (88.2 %), multiple gland disease in 11 patients (10.8 %). Multiple endocrine neoplasia type I was diagnosed in 3 patients. Preoperative localisation studies include ultrasound and 99mTc-Sesta-MIBI scintigraphy. In patients with localised single gland disease minimally invasive surgery is the treatment of choice. It was performed in 73 patients (72.7 %). PTH monitoring confirms complete excision of hyperfunctioning tissue intraoperatively. If PTH monitoring shows evidence for multiple gland disease a conversion to bilateral neck exploration is necessary (6 of 73 patients, 8 %). Bilateral exploration is also performed in patients with negative localisation, bi-/contralateral thyroid disease or preoperative evidence for multiple gland disease (26 patients, 26.3 %). Although 98 % of the patients are cured after surgery only 80 % of them loose their symptoms. Prognosis mainly depends on the time point of surgery, even in asymptomatic patients. **J Miner Stoffwechs 2008; 15 (1): 6–13.**

■ Einleitung

Der primäre Hyperparathyreoidismus (PHPT) ist eine Regulationsstörung der Nebenschilddrüsenzellen mit vermehrter Parathormonsekretion ohne erkennbaren physiologischen Stimulus.

■ Physiologie und Pathophysiologie des Kalzium- und Parathormonstoffwechsels

Das Parathormon (PTH) ist ein aus 84 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon. Die Hauptfunktion des PTH ist die Erhöhung der Kalzium-Konzentration im Blutplasma. Die PTH-Sekretion wird in Abhängigkeit von der Plasma-Kalzium-Konzentration (ionisierte Fraktion) reguliert. Ein Ansteigen über den Normalwert hemmt, ein Absinken stimuliert die Hormonsekretion.

Für diesen Regulationsmechanismus ist der von E. M. Brown 1993 beschriebene „kalziumsensitive Rezeptor“ („calcium-sensing receptor“) verantwortlich [1]. Das der Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren zugeordnete Oberflächen-

protein ist auf den Hauptzellen lokalisiert. Seine Stimulation hemmt die Sekretion des PTH.

Wirkungen des Parathormons

Induktion der Osteolyse

Die Osteoblasten und die Stromazellen des Knochens besitzen PTH-Rezeptoren. Bei Bindung von PTH an den Rezeptor wird u. a. der osteoklastendifferenzierende Faktor (ODF – „osteoclast differentiation factor“) in die Plasmamembran der Osteoblasten eingebaut. ODF interagiert mit RANK („receptor activator of nuclear factor kappa“), einem Membranrezeptor, der von Osteoklasten exponiert wird und bei Aktivierung die Osteoklastogenese fördert. Somit führt PTH indirekt zur Reifung und Aktivierung der Osteoklasten und damit zu einer Kalzium-Phosphat-Mobilisierung aus dem Knochengewebe. Im Rahmen der autonomen PTH-Sekretion kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten negativen Kalziumbilanz des Knochens bei allen Patienten [2].

Hemmung der Phosphatrückresorption und Induktion der Calcitriol-Biosynthese

PTH hemmt in der Niere die Phosphat-Rückresorption im proximalen Tubulus und erhöht die Kalziumresorption im distalen Tubulus. Dadurch sinkt der Phosphatspiegel im Blut, da mehr Phosphat im Urin ausgeschieden wird.

PTH stimuliert die 1 α -Hydroxylase, das Schlüsselenzym der Calcitriol- (Vitamin D-) Biosynthese, in der Niere. Vitamin D fördert die Kalziumresorption im Dünndarm.

Aus der Sektion Chirurgische Endokrinologie, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien und der * Osteoporoseambulanz, Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Bruno Niederle, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie – Extraordinariat für Chirurgische Endokrinologie, Universitätsklinik für Chirurgie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: bruno.niederle@meduniwien.ac.at

Tabelle 1a: Primärer Hyperparathyreoidismus (PHPT) in Österreich [5]: Angaben zu Häufigkeit und Geschlecht

Geschlecht	Untersucht (n)	PHPT gesichert (n)	PHPT n/100000
Männlich	19019	6	31,5
Weiblich	42363	29	124,2
Gesamt	42363	35	82,6

Tabelle 1b: Primärer Hyperparathyreoidismus (PHPT) in Österreich [5]: Angaben zu Häufigkeit und Alter

Geschlecht/Alter	Untersucht (n)	PHPT gesichert (n)	PHPT n/100000
Männlich bis 45	7085	0	0
46–65	4834	2	41,3
66–	7100	4	56,3
Weiblich bis 45	10829	1	9,2
46–65	4701	7	148,9
66–	7100	21	268,8
Gesamt	42363	35	82,6

■ Diagnose und Häufigkeit

Laborchemie

Eine Hyperkalzämie und ein erhöhter Parathormonspiegel sind die biochemischen und diagnostischen Kennzeichen der primären Nebenschilddrüsenüberfunktion.

Die Bestimmung der Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Harn – bei PHPT deutlich erhöht – erlaubt die wichtige Differenzialdiagnose der familiären hyperkalziurischen Hypokalzämie (FHH) [3]. Eine Hyperkalzämie und ein supprimierter PTH-Spiegel schließen den PHPT aus [4].

Häufigkeit

Stationäre Patienten

Die routinemäßige Serum-Kalzium-Untersuchung bei Patienten, die wegen unterschiedlicher Symptome und Erkrankungen an unterschiedlichen Stationen in einem österreichischen Regionalkrankenhaus zur Behandlung aufgenommen wurden, erbrachte bei rund 88/100000 (43 bis 166/100000) einen PHPT [5]. Frauen erkranken häufiger (124/100000) als Männer (32/100000). Besonders betroffen sind Frauen in der Menopause (269/100000 – Tab. 1) [5].

Spezialambulanz

Gemäß einer Inzidenzuntersuchung wurde der PHPT in einer endokrinen Ambulanz bei 232/100000 Patienten diagnostiziert. Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen (288/100000 Patienten) sind häufiger betroffen als Patienten ohne Schilddrüsenerkrankungen (91/100000) [6].

■ Klinik

Das klinische Bild des PHPT ist vielfältig (Tab. 2). Neben den klassischen Verläufen mit renalen, ossären oder gastrointestinalen Manifestationen (symptomatische Patienten) werden immer

Tabelle 2: Klinische Manifestationen und Symptome

Klinische Einteilung n (%)	Manifestation	Leitsymptome	Häufigkeit n (%)
Klassisch symptomatisch 36/102 (35,3)		Hyperkalzämische Krise	1/36 (2,8)
	Renal	Nephrolithiasis (einseitig/beidseitig) Nephrokalzinose Nierenfunktions-einschränkung	27/36 (75)
	Ossär	Subperiostale Resorption Akroosteolysen Knochenzysten/-frakturen	12/36 (33,3)
	Begleit-erkrankungen	Ulcus pepticum	4/36 (11,1)
		Pankreatitis (akut/chronisch)	2/36 (5,6)
Hypertonie		15/36 (41,7)	
	Hyperkalzämie-syndrom	3/36 (8,3) davon Depressionen: 3	
Minimal symptomatisch 36/102 (35,3)		Generalisierte Demineralisation (Osteopenie/ Osteoporose – Knochenschmerzen)	22/36 (61,1)
		Hypertonie	15/36 (41,7)
		Symptome der Hyperkalzämie („Hyperkalzämie-syndrom“)	3/36 (8,3) davon Depressionen: 3
Asymptomatisch 30/102 (29,4)			

häufiger Patienten mit weniger ausgeprägten Symptomen (Hypertonie, Osteopenie, Hyperkalzämiesyndrom = minimal symptomatische Patienten) beobachtet. Unter „Hyperkalzämiesyndrom“ werden uncharakteristische Symptome wie Depression, Ermüdung, Leistungsabfall, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Muskelschwäche, Gewichtsverlust, Polydipsie, Polyurie, Schwindel, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Verwirrtheit und Konzentrationschwäche zusammengefasst. Zunehmend fehlt abgesehen vom typischen laborchemischen Befund jegliche klinische Manifestation (asymptomatischer PHPT).

■ Lokalisationsdiagnostik

Gängige Methoden zur Lokalisation der vergrößerten, hyperaktiven Nebenschilddrüse(n), die nicht zur Diagnose des PHPT, sondern ausschließlich zur Operationsplanung dienen, sind Ultraschall und Nebenschilddrüsenzintigrafie.

Ultraschall

Die Sonographie ermöglicht die Lokalisation einer vergrößerten Nebenschilddrüse, beschreibt ihre Größe und erfasst gleichzeitig die Sonomorphologie der Schilddrüse.

Die Untersuchung umfasst den Bereich von submandibulär bis suprasternal und wird bei überstreckter Halswirbelsäule mit hochauflösenden Ultraschallköpfen (10 ± 13 MHz) durchgeführt. Eine vergrößerte Nebenschilddrüse weist ein echoarmes Schallmuster auf und zeigt bei der farbkodierten Doppleruntersuchung eine deutliche Hypervaskularisation. Im Regelfall liegen die vergrößerten Nebenschilddrüsen im oberen und unteren Polbereich der Schilddrüsenlappen und können solide bis zystisch bei ovaler bis annähernd rundlicher Form sein. Auch bei klinisch unauffälliger Schilddrüse können therapiebedürftige Schilddrüsenveränderungen mittels Ultraschall diagnostiziert werden. Eine eventuelle operative Entfernung einer pathologischen Schilddrüse kann so gemeinsam mit der vergrößerten Nebenschilddrüse geplant werden. Schilddrüsenknoten, welche ebenfalls echoarm sind, können vom erfahrenen Untersucher aufgrund der Lage und der fehlenden Hypervaskularisation von vergrößerten Nebenschilddrüsen unterschieden werden.

Nebenschilddrüsenzintigrafie

Die Nebenschilddrüsenzintigrafie ist eine funktionelle Untersuchung und ermöglicht die Lokalisation hyperaktiver Nebenschilddrüsen. Sie wird mit 99mTc-SestaMIBI-Szintigrafie (MIBI) durchgeführt und umfasst den Hals- und gesamten Thoraxbereich. Sie wird in Rückenlage mit überstrecktem Hals durchgeführt. Die Untersuchung erfolgt biphasisch – es werden planare Früh- (ca. 10 Minuten nach Injektion) und Spätaufnahmen (ca. 2 Stunden nach Injektion) durchgeführt sowie eine SPECT-Untersuchung („Single Photon Emission Computed Tomography“) nach der Spätaufnahme. Durch SPECT-Untersuchungen ist neben der Lokalisation der vergrößerten Nebenschilddrüse(n) auch eine anatomisch-räumliche Lagebeziehung möglich. SPECT- und Spätaufnahmen haben den Vorteil, dass sie keine Überlagerungen mit Kontrastmittel im Schilddrüsenengewebe aufweisen, da dieses dort früher als aus dem Nebenschilddrüsenengewebe ausgeschwemmt wird.

Andere Lokalisationstechniken

Computertomographie, Magnetresonanztomographie und selektives Halsvenensampling mit PTH-Bestimmung haben in der routinemäßigen Lokalisationsdiagnostik keine Bedeutung. Bei Patienten mit persistierendem (fortbestehendem) oder rezidivierendem (neuerlich entstandenem) PHPT können sie jedoch bei negativer MIBI- und Ultraschalldiagnostik eingesetzt werden. Speziell das Halsvenensampling ist eine aufwändige, teure und invasive Methode und erfordert einen auf diesem Gebiet erfahrenen Radiologen. Unter phlebographischer Kontrolle wird ein Katheter transfemoral eingebracht und Blut aus den entsprechenden, möglichst peripheren Halsvenen zur Parathormonbestimmung entnommen. Analog dazu wird mit den großen Halsvenen, der V. cava superior sowie der V. azygos verfahren. Ein zumindest zweifacher Gradient zwischen der peripheren PTH-Konzentration und einer selektiv sondierten Vene ist für das venöse Abflussgebiet des hyperaktiven Nebenschilddrüsenengewebes beweisend. Auf diese Weise gelingt eine Lateralisierung in rund 80 % der Fälle. Weiters ist meist eine Unterscheidung zwischen zervikaler und mediastinaler Lokalisation des hyperaktiven Nebenschilddrüsenengewebes möglich.

■ Therapie

Zurzeit gibt es keine suffiziente medikamentöse Behandlung des PHPT. Ausschließlich die chirurgische Entfernung des hyperaktiven Epithelkörperchengewebes führt zur bleibenden Normalisierung des gestörten Kalzium-/Phosphatstoffwechsels.

Minimal-invasive Operationstechniken (gezielte/unilaterale Exploration)

Minimal-invasive Operationstechniken (mit und ohne endoskopische Hilfsmittel; [7]) werden gewählt, wenn präoperativ mit zumindest einem (besser mit zwei) Lokalisationsverfahren eine Eindrüsenerkrankung vermutet wird. Liegt eine operationsbedürftige Schilddrüsenerkrankung vor, sollte diese, um eine minimal-invasive Operation zu ermöglichen, nur ipsilateral bestehen. Der operative Zugang erfolgt über einen queren, 2 cm, maximal 3 cm langen medianen oder seitlichen Hautschnitt. Es wird zunächst versucht, die präoperativ lokalisierte, vergrößerte Nebenschilddrüse freizulegen und zu entfernen („gezielte Exploration“). Sollte an der vermuteten Stelle keine vergrößerte Drüse lokalisiert werden können, wird die Exploration minimal-invasiv zur unilateralen Halsexploration (= Darstellung auch der ipsilateralen zweiten Drüse) erweitert [8, 9].

Sollte an der beschriebenen Lokalisation bzw. an der beschriebenen Seite keine (vergrößerte) Drüse gefunden werden oder sollte sich während der Operation der Verdacht auf eine Mehrdrüsenerkrankung ergeben, muss die Operation zu einer bilateralen Exploration erweitert werden.

Routinemäßig erfolgt die Operation in Allgemeinnarkose. Gezielte und unilaterale Halsexplorationen können auch in Regionalanästhesie (Zervikalblock) durchgeführt werden.

Da eine eventuell vorliegende Mehrdrüsenerkrankung trotz immer genauerer lokalisationsdiagnostischer Methoden in den seltensten Fällen präoperativ erkannt wird [10], ist intraoperativ eine Kontrolle des Operationserfolgs durch einen PTH-Schnellassay (= biochemischer Schnellschnitt) notwendig (siehe unten).

Beidseitige Halsexploration (Standardverfahren)

Bei inkonklusiver präoperativer Lokalisationsdiagnostik, Hinweisen auf eine Mehrdrüsenerkrankung oder beidseitiger/kontralateraler therapiebedürftiger Schilddrüsenpathologie ist eine klassische bilaterale zervikale Halsexploration mit Mobilisierung beider Schilddrüsenlappen und Darstellung aller vier Epithelkörperchen und ihre makroskopische Beurteilung erforderlich.

Der Zugang erfolgt, wie bei der Schilddrüsenoperation, über eine Kocher'sche Inzision (individuelle Länge der medianen Inzision je nach Größe der Schilddrüse; durchschnittlich 3–4 cm).

Intraoperativer PTH-Schnelltest

Trotz der Lokalisationsversuche mit Ultraschall und Nebenschilddrüsenszintigraphie wird eine Mehrdrüsenerkrankung präoperativ nur selten erkannt. Darum ist die Anwendung des

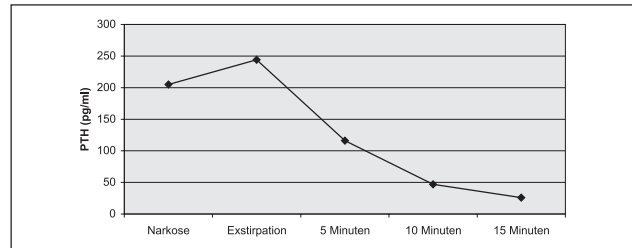


Abbildung 1a: Typischer intraoperativer PTH-Verlauf: Nach Entfernung einer vergrößerten Drüse kommt es innerhalb von 10 Minuten zu einem PTH-Abfall >50 % (bezogen auf den Basalwert = Beginn der Narkose).

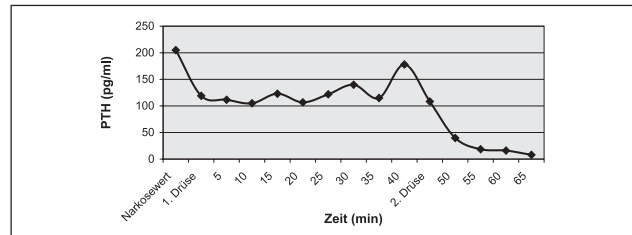


Abbildung 1b: Beispiel des intraoperativen PTH-Verlaufes bei einem Patienten mit Doppeladenom: Erst nach Entfernung der 2. Drüse kommt es zu einem suffizienten PTH-Abfall.

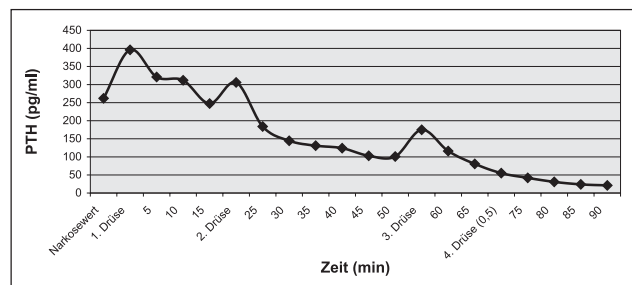


Abbildung 1c: Liegt eine Hyperplasie vor, sind alle Nebenschilddrüsen betroffen. Es wird eine subtotale Parathyreoidektomie durchgeführt (Belassung einer halben Drüse).

PTH-Monitorings eine wesentliche Voraussetzung für ein minimal-invasives Vorgehen. Die Bestätigung über die vollständige Entfernung des überfunktionierenden Nebenschilddrüsengewebes (Abb. 1a) oder der Hinweis auf das Vorhandensein einer weiteren vergrößerten, hyperfunktionellen Drüse (Abb. 1b–c) kann auf diese Weise intraoperativ erfolgen. Das PTH-Monitoring hilft somit bei der Unterscheidung zwischen Ein- und Mehrdrüsenerkrankung. Eine routinemäßige Biopsie und Exploration der verbliebenen Drüsen ist nicht notwendig. Es kann somit im Prinzip auf eine bilaterale Exploration mit damit verbundener höherer Morbidität (Parese des N. laryngeus recurrens, bleibende Hypokalzämie) verzichtet werden.

Technik

Grundlage für das intraoperative PTH-Monitoring ist die geringe Halbwertszeit des PTH von wenigen Minuten. Sowohl in den Epithelkörperchen als auch in der Leber und der Niere wird PTH proteolytisch abgebaut. Ein kleiner Anteil des PTH ist für die biologische Aktivität verantwortlich. Bei der Proteolyse entstehen teilweise Zwischenprodukte, die noch biologische Aktivität aufweisen und im Blut nachweisbar sind. Diese können bei eingeschränkter Nierenfunktion zur erschwerten Interpretation der PTH-Kurve bei Verwendung der zurzeit verfügbaren intakten PTH-Assays führen [11].

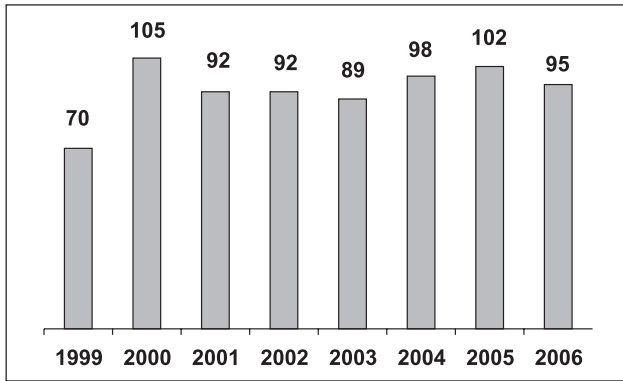


Abbildung 2: PHPT-Operationen 1999–2006 an der Medizinischen Universität Wien, Universitätsklinik für Chirurgie

Blutabnahmen erfolgen unmittelbar nach Narkosebeginn (= Basalwert, „Baseline“), vor der Entfernung der vergrößerten Drüse sowie 5, 10 und 15 Minuten nachher. Die gewonnenen Blutproben werden im Operationssaal durch Medizinisch-Technische Analytiker verarbeitet. Es geht somit keine Zeit auf Transportwegen verloren. Zur Analyse wird das Testsystem Elecsys 1010® (Roche, Deutschland) verwendet. Die Inkubationszeit beträgt 9 Minuten, das Ergebnis erhält man 15 Minuten nach Blutabnahme.

Eigene Erfahrungen

Untersuchungen zur Häufigkeit der Hyperkalzämie und des PHPT in einer Spezialambulanz für Knochenstoffwechselerkrankungen

In der Osteoporoseambulanz der Internen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder (vorläufig unpublizierte Ergebnisse [I. K.]) wurden in einem Zeitraum von 6 Monaten bei 1765 Patienten der Serumkalzium- und der PTH-Spiegel prospektiv erfasst, um Anhaltspunkte zur Häufigkeit des PHPT in einer Spezialambulanz für Knochenstoffwechselerkrankungen, die von Patienten mit Osteoporose und/oder Knochenschmerzen besucht wird, zu bekommen.

Chirurgische Therapie

Seit 1999 wurden 743 konsekutive Patienten an der Universitätsklinik für Chirurgie in Wien (Sektion Chirurgische Endokrinologie, Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie) chirurgisch behandelt (Abb. 2).

Anhand der Erfahrungen des Jahres 2005 sollen die Klinik des PHPT und neue therapeutische Operationskonzepte dargestellt werden.

Ergebnisse

Häufigkeit und Klinik in einer Spezialambulanz für Knochenstoffwechselerkrankungen

Bei 27 (1,5 %) der 1765 erfassten Patienten wurde laut Definition eine Hyperkalzämie, bei 17 Patienten (16 Frauen, 1 Mann)

Tabelle 3: Biochemische Parameter bei Diagnosestellung (Mittelwert; Normalwerte in Klammer)

Kalzium im Serum	2,91 (2,6–3,76) mmol/l	NW 2,1–2,6 mmol/l
Ionisiertes Ca	1,47 (1,3–1,8) mmol/l	NW 1,0–1,3 mmol/l
PTH	198 (55–1290) pg/ml	NW 10–65 pg/ml

NW: Normalwert

zusätzlich ein erhöhter PTH-Spiegel beobachtet und somit der Verdacht auf einen PHPT gestellt. Die Inzidenz des PHPT beträgt somit 509,5/100000. Bei neun Patienten wurde die Erkrankung bereits operativ bestätigt.

Drei der neun chirurgisch behandelten Patienten waren „klassisch symptomatisch“ und zeigten neben einer ossären Manifestation (postmenopausale Fraktur: n = 2) eine renale und gastrointestinale Beteiligung (Nephrolithiasis: n = 2; Osteoporose: n = 4; Ulcus pepticum: n = 1). Fünf Patienten waren minimal symptomatisch (arterielle Hypertonie: n = 5; Osteopenie: n = 3). Bei einem Patienten war die Diagnose ein Zufallsbefund („asymptomatisch“).

Klinik, Lokalisationsdiagnostik, chirurgisches Vorgehen, Ergebnisse

Klinik

Im Jahr 2005 wurden 102 Patienten mit PHPT operiert. Neben 99 sporadisch aufgetretenen PHPTs (97 %) hatten drei Patienten (3 %) eine multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (Wermer-Syndrom). Kein Patient litt an einer multiplen Neoplasie Typ 2 (Sipple-Syndrom). Die Geschlechtsverteilung ist mit 75 Frauen (73,1 %) und 27 Männern (26,9 %) mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren ($\pm 13,2$ SD) typisch. Tabelle 3 zeigt die wichtigsten biochemischen Parameter bei Diagnosestellung. Tabelle 2 fasst die Klinik der 102 analysierten symptomatischen, minimal symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit PHPT zusammen.

Lokalisationsdiagnostik und chirurgisches Vorgehen

Der MIBI-Scan zeigt einen „positive predictive value“ (PPV) von 96 %, der Ultraschall von 91 % (Tabelle 4a). Bei Unterscheidung jener Patienten mit und ohne knotige Schilddrüsenveränderung liegen die PPVs der MIBI-Szintigraphie und Sonographie bei Patienten mit Struma bei 89 % bzw. 83 %, bei Patienten ohne Struma bei 96 % bzw. 91 % (Tabelle 4b).

Von 99 Patienten mit nicht erblich bedingtem (sporadischem) PHPT wurde bei 73 (73,7 %) eine lokalisierte Eindrüsenkrankung vorausgesagt. Diese Patienten hatten keine Schilddrüsenknoten und waren daher aufgrund der Voruntersuchungen für eine minimal-invasive Operation geeignet.

Bei 67 von 73 Patienten (91,8 %) konnte die Operation minimal-invasiv beendet werden. Eine Konversion zu einer bilateralen Halsexploration war bei 6 von 73 Patienten (8 %) notwendig. Gründe dafür waren eine intraoperativ entdeckte Mehrdrüsenkrankung bei 3 Patienten, eine falsche Lokalisation bei 2 Patienten und ein nicht sofort erkanntes Adenom bei einem Patienten.

Tabelle 4a: Ergebnisse der präoperativen Lokalisationsdiagnostik

	MIBI n (%)	Sono n (%)
Richtig positiv	77 (75,5)	81 (79,4)
Falsch positiv	3 (2,9)	8 (7,8)
Falsch negativ	22 (21,6)	13 (12,7)
Sensitivität (%)	77,8	86,17
PPV (%)	96	91

PPV: „positive predictive value“

Tabelle 4b: Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik bei Patienten mit und ohne Knotenstruma (Eindrüsenerkrankung: n = 99)

Ergebnis	Mit Struma		Ohne Struma	
	MIBI n (%)	Sono n (%)	MIBI n (%)	Sono n (%)
Richtig positiv	17 (71)	19 (79)	54 (78)	60 (87)
Falsch positiv	2 (8)	4 (17)	2 (3)	6 (9)
Falsch negativ	5 (21)	1 (4)	12 (17)	3 (4)
Sensitivität (%)	77,7	95	81,8	95,2
PPV (%)	89	83	96	91

PPV: „positive predictive value“

Bei 26 Patienten (26,3 %) konnte entweder präoperativ keine vergrößerte Drüse lokalisiert werden oder es lag eine gleichzeitige kontra- bzw. bilaterale Schilddrüsenerkrankung mit Operationsindikation vor. Bei diesen 26 Patienten wurde primär eine bilaterale Halsexploration durchgeführt.

Eine MEN 1 konnte bei 3 von 102 Patienten beobachtet werden (2,9 %). Da bei dieser Erberkrankung immer mehrere Drüsen betroffen sind, wurde primär eine bilaterale Halsexploration durchgeführt.

Morphologisches Substrat

Morphologisches Substrat des PHPT war bei 90 der 102 Patienten (88,2 %) eine Eindrüsen-, bei 11 (10,8 %) eine Mehrdrüsenerkrankung (Doppeladenome: 4; Vierdrüsenerkrankung: 7 – davon MEN 1: 3). Bei einer Patientin konnte trotz erweiterter Exploration keine vergrößerte Drüse (erweiterte negative Exploration) lokalisiert werden.

Es wurden nur makroskopisch vergrößerte Drüsen entfernt. Auf eine Routinebiopsie normaler Drüsen wurde verzichtet [12]. Bei Vierdrüsenhyperplasie erfolgte eine subtotale (3 ½) Resektion.

Postoperative laborchemische Ergebnisse

Kein Patient hatte postoperativ einen erhöhten Kalziumspiegel – alle waren somit definitionsgemäß laborchemisch „geheilt“ (ausgenommen jene Patientin, bei der keine vergrößerte Drüse gefunden wurde: negative Exploration). Eine Patientin mit Mehrdrüsenerkrankung hatten ein erniedrigtes Kalzium (1,9 mmol/l). Eine laborchemische Kontrolle 6 Wochen später zeigte normale Werte. Tabelle 5 fasst die postoperativen biochemischen Ergebnisse zusammen.

Tabelle 5: Postoperative laborchemische Ergebnisse

Exploration	n	Morphologie	Kalzium		
			normal n	erhöht n	erniedrig n
negativ	1			1	
positiv	90	Eindrüsenerkrankung	90		
	11	Mehrdrüsenerkrankung	10		1
		– Doppeladenom	4		
		– Vierdrüsenhyperplasie (sporadisch)	3		1
		– Vierdrüsenhyperplasie (MEN 1)	3		

■ Diskussion

Hinter Diabetes mellitus und Schilddrüsenstoffwechselstörungen ist der PHPT die dritthäufigste endokrine Erkrankung. Die Diagnose erfolgt ausschließlich biochemisch (erhöhtes Kalzium und PTH).

Der PHPT ist eine Erkrankung vorwiegend des 5. und 6. Lebensjahrzehnts. Erkrankungsfälle vor dem 20. Lebensjahr sind selten. Somit ist nicht überraschend, dass besonders viele Patienten in einer Spezialambulanz für Stoffwechselerkrankungen, die überwiegend von Patientinnen in der Postmenopause besucht wird, wobei fast alle über Knochenschmerzen klagen, bei konsequenter Bestimmung des Kalziumspiegels mit sorgfältiger Differenzialdiagnose einer beobachteten Hyperkalzämie diagnostiziert werden.

Die präoperative Lokalisationsdiagnostik wird mit MIBI-Scan und Ultraschall durchgeführt. Sie dient nicht zur Diagnose-sicherung, sondern ausschließlich zur Planung des operativen Vorgehens. Letztlich sollte der behandelnde Chirurg entscheiden, welche weiterführenden Untersuchungen nach biochemischer Sicherung der Diagnose vor einer chirurgischen Exploration relevant sind.

Am genauesten sind die Ergebnisse der kombinierten Interpretation von MIBI und Ultraschall. Die MIBI-Szintigraphie erlaubt als Funktionsuntersuchung Hinweise auf die Lokalisation der hyperfunktionellen Drüse („hot spot“). Die Sonographie bestätigt den Lokalisationsverdacht, ermöglicht Angaben zur Lokalisation und zur Größe der hyperaktiven Nebenschilddrüse und erlaubt gleichzeitig die Beschreibung der Schilddrüse. Es ist wichtig, dass die Untersuchungen von Chirurgen und Nuklearmedizinern bzw. Radiologen gemeinsam ausgewertet werden. Bei gemeinsamer Auswertung sind Sensitivität und Spezifität am höchsten [13]. Bei Patienten mit gleichzeitiger Schilddrüsenkrankung liefert die Lokalisationsdiagnostik schlechtere Ergebnisse [7, 10]. Der MIBI-Scan zeigt sich mit einem PPV von 96 % dem Ultraschall (PPV 91 %) überlegen. Am genauesten sind die Ergebnisse bei standardisierter Interpretation von MIBI [14] und kombinierter Betrachtung des Ultraschalls. Die Lokalisation der vergrößerten Nebenschilddrüse ist bei Patienten mit zusätzlichen Schilddrüsenknoten deutlich schwieriger.

Eine positive Lokalisation und die Anwendung des PTH-Monitorings erlauben die Anwendung minimal-invasiver (gezielter oder unilateraler) Explorations mit und ohne endoskopische Hilfsmittel [13, 15]. Die sorgfältige intraoperative Interpre-

tation der PTH-Kurven nach Entfernung der hyperaktiven Nebenschilddrüse ermöglicht das Erkennen einer Mehrdrüsenerkrankung. Aufgrund der Erfahrung von mehr als 700 Patienten gelang die Erarbeitung eines einfach anwendbaren Analyse-schemas, welches im internationalen Vergleich hervorragende Ergebnisse liefert („Vienna Criterion“: Abfall von $\geq 50\%$ 10 Minuten nach Entfernung [bezogen auf den Basalwert]) [16].

Nur die kritische Interpretation des intraoperativen PTH-Abfalls gewährleistet einen permanenten Erfolg. Trotz großer Fortschritte und größerer Erfahrung gibt es Fehlerquellen und Interpretationsprobleme bei individuellen Patienten. So kann es neben technischen Schwierigkeiten bei Blutabnahme und Probenauswertung zu einer ungewollten intraoperativen Manipulation der vergrößerten Nebenschilddrüse kommen. Dies führt zu einem PTH-Anstieg vor Entfernung der vergrößerten Drüse und hat einen verzögerten PTH-Abfall zur Folge [17]. Bei Patienten mit sehr hohem oder sehr niedrigem Basalwert besteht eine veränderte PTH-Kinetik. Gründe und genaue Mechanismen hierfür sind noch nicht vollständig geklärt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kommt es aufgrund der schlechteren oder fehlenden renalen Elimination zu einer Kumulation von C-terminalen PTH-Fragmenten, welche mit den herkömmlichen Schnelltests kreuzreagieren und somit falsch hohe PTH-Werte (falscher verzögerter Abfall) vortäuschen [11]. In Ausnahmesituationen wird nach intraoperativ suffizientem PTH-Abfall und kurzfristiger Normalisierung des erhöhten Kalzium- und PTH-Spiegels später neuerlich ein PHPT beobachtet [18].

Bei 73 von 99 Patienten mit sporadischem PHPT bestand eine lokalisierte Eindrüsenerkrankung. Sie wurden somit für ein (offenes) minimal-invasives Operationsverfahren ausgewählt. Ausschlussgründe waren eine negative Lokalisation, Verdacht auf Mehrdrüsenerkrankung bzw. beidseitige, operationsbedürftige Schilddrüsenbegleiterkrankungen (26 Patienten, 17 %). Letztlich konnte bei 67 der 73 Patienten (92 %) die Operation erfolgreich minimal-invasiv beendet werden.

Eine genaue Kenntnis der Anatomie sowie ein streng systematisches Vorgehen ermöglichen die Korrektur der Nebenschilddrüsenüberfunktion im Ersteinriff bei zumindest 97–98 % der Patienten [7].

Die laborchemischen Ergebnisse nach minimal-invasiver Exploration entsprechen denen der beidseitigen Halsexploration (Standardexploration) [19]. Allerdings ist die Operationszeit signifikant kürzer und die kosmetischen Ergebnisse besser. Die minimal-invasive Operationstechnik ist in Lokalanäs-

thesie, auch bei Rezidiveingriffen, und kombiniert mit einseitigen Schilddrüsenoperationen möglich [6].

Die bilaterale Halsexploration hat verglichen mit der minimal-invasiven Nebenschilddrüsenfreilegung aufgrund der größeren Ausdehnung des Eingriffs eine höhere Morbidität (größere Gefahr einer Recurrens-Schädigung und einer bleibenden postoperativen Nebenschilddrüsenunterfunktion). In 1% bis 2% ist nach beidseitiger Halsexploration mit einer permanenten Nebenschilddrüsenunterfunktion zu rechnen.

Ein persistierender (selten ein rezidivierender) PHPT ist entweder auf eine unzureichende Halsexploration, auf ein Nichterkennen einer Mehrdrüsenkrankung mit unzureichender Resektion in dieser Situation bzw. auf eine anatomische Lagevariation der Nebenschilddrüse zurückzuführen. Kann (können) die pathologische(n) Drüse(n) nicht lokalisiert werden, muss eine erweiterte beidseitige Halsexploration mit Revision der Thymusspitzen, des paratrachealen, paraösophagealen und paralaryngealen Gewebes sowie der Karotisscheide durchgeführt werden. Selten ist eine Hemithyreoidektomie zum Ausschluss eines intrathyreoidalen Adenoms notwendig. Wird ein Adenom im mediastinalen Fettgewebe vermutet, wird im Rahmen der erweiterten zervikalen Exploration das Thymusfettgewebe transzervikal durch Thymektomie entfernt. Eine Sternotomie zur Exploration des Mediastinums wird erst im Zweiteingriff nach Lokalisationsversuchen durchgeführt. Finden sich vier vergrößerte Epithelkörperchen (Mehrdrüsenkrankung, primäre Hyperplasie, 11/102 Patienten, 10,8%), wird eine subtotale Parathyreoidektomie durchgeführt. Findet man intraoperativ einen mit der Umgebung verbackenen Tumor, besteht der Verdacht auf ein Nebenschilddrüsenkarzinom (selten, unter 1%). Der Tumor wird en bloc mit der adhärennten Schilddrüsenhälfte entfernt und entlang der Vena jugularis interna eine ausgedehnte Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Bei Befall wird eine funktionelle (oder modifiziert radikale) Halsdissektion angeschlossen. Im Beobachtungszeitraum wurde kein Patient mit Parathyreoidkarzinom beobachtet.

Die klinische Nachuntersuchung von symptomatischen Patienten erbringt völlige klinische Beschwerdefreiheit bei nur 80% [20]. Die restlichen Patienten klagen trotz saniertem PHPT über Beschwerden aufgrund bereits präoperativ vorhandener irreversibler Organschäden am Knochenskelett und den Nieren [20]. Aus diesen Gründen ist eine lebenslange laborchemische und klinische Überwachung der Patienten notwendig – einerseits um ein Persistieren bzw. ein Rezidivieren des PHPT frühzeitig zu erkennen, andererseits um eine metachron auftretende multiple endokrine Neoplasie (der PHPT wird im Rahmen der MEN 1 [Wermer-Syndrom] sowie im Rahmen

einer MEN 2A [Sipple-Syndrom] beobachtet) zu diagnostizieren.

Die Prognose des PHPT hängt somit vom Zeitpunkt der Reduktion des hyperaktiven Nebenschilddrüsenengewebes auf Normalfunktion ab. Eine frühe Diagnose und rechtzeitige adäquate Operation sind auch beim minimal symptomatischen und beim asymptomatischen Patienten anzustreben [2, 21].

Literatur:

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–80.
2. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, Oppo A, Miccoli P, Berti P, Bilezikian JP, Pinchera A, Marcocci C. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3114–21.
3. Fuleihan G-H. Familial benign hypocalcemic hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 2): N51–6.
4. Shepard MM, Smith JW 3rd. Hypercalcemia. *Am J Med Sci* 2007; 334: 381–5.
5. Niederle B, Stamm L, Laengle F, Schubert E, Woloszczuk W, Prager R. Primary hyperparathyroidism in Austria – results of an 8-year prospective study in a central European country. *World J Surg* 1992; 16: 777–83.
6. Wagner B, Begic-Karup S, Raber W, Schneider B, Waldhausl W, Vierhapper H. Prevalence of primary hyperparathyroidism in 13387 patients with thyroid diseases, newly diagnosed by screening of serum calcium. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 457–61.
7. Prager G, Czerny C, Kurtaran A, Passler C, Scheuba C, Bieglmayer C, Niederle B. Minimally invasive open parathyroidectomy in an endemic goiter area: a prospective study. *Arch Surg* 2001; 136: 810–6.
8. Prager G, Passler C, Scheuba C, Udelsmann R, Gasparri G, Niederle B. Minimally invasive open parathyroidectomy – a review. *Acta Chir Austriaca* 1999; 31: 221–6.
9. Niederle B, Prager G, Scheuba C, Passler C, Schindl M. Minimal invasive chirurgische Endokrinologie. *Acta Chir Austriaca* 2000; 32 (Suppl 165): 39–46.
10. Prager G, Czerny C, Oflooglu S, Kurtaran A, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Impact of localization studies on feasibility of minimally invasive parathyroidectomy in an endemic goiter region. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 541–8.
11. Bieglmayer C, Prager G, Niederle B. Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy. *Clin Chem* 2002; 48: 1731–8.
12. Niederle B, Roka R, Brennan MF. The transplantation of parathyroid tissue in man: development, indications, technique, and results. *Endocr Rev* 1982; 3: 245–79.
13. Prager G, Czerny C, Kurtaran A, Passler C, Scheuba C, Niederle B. [The value of preoperative localization studies in primary hyperparathyroidism]. *Chirurg* 1999; 70: 1082–8.
14. Zetting G, Prager G, Kurtaran A, Kaserer K, Czerny C, Dudczak R, Niederle B. [Value of a structured report for the interpretation of parathyroid scintigraphy in primary essential hyperthyroidism]. *Acta Med Austriaca* 2002; 29: 68–71.
15. Prager G, Riss P, Bieglmayer C, Niederle B. The role of intraoperative quick PTH measurements in primary hyperparathyroidism. *Ann Ital Chir* 2003; 74: 395–9.
16. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B. A "defined baseline" in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery* 2007; 142: 398–404.
17. Riss P, Kaczirek K, Bieglmayer C, Niederle B. PTH spikes during parathyroid exploration – a possible pitfall during PTH monitoring? *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 427–30.
18. Zetting G, Kurtaran A, Prager G, Kaserer K, Dudczak R, Niederle B. "Suppressed" double adenoma – a rare pitfall in minimally invasive parathyroidectomy. *Horm Res* 2002; 57: 57–60.
19. Westerdaal J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246: 976–81.
20. Niederle B, Roka R, Woloszczuk W, Klaushofer K, Kovarik J, Scherthaner G. Successful parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a clinical follow-up study of 212 consecutive patients. *Surgery* 1987; 102: 903–9.
21. Hagstrom E, Lundgren E, Mallmin H, Rastad J, Hellman P. Positive effect of parathyroidectomy on bone mineral density in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Intern Med* 2006; 259: 191–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)