

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	- 3 -
1.1	Embryologie und Anatomie der Nebenschilddrüsen.....	- 3 -
1.2	Der sekundäre Hyperparathyreoidismus	- 4 -
1.2.1	Definition	- 4 -
1.2.2	Epidemiologie.....	- 4 -
1.2.3	Pathogenese	- 5 -
1.2.4	Klinik	- 6 -
1.2.5	Diagnostik	- 7 -
1.2.6	Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus.....	- 8 -
1.2.6.1	Konservative Therapie	- 8 -
1.2.6.2	Chirurgische Therapie.....	- 8 -
1.2.6.2.1	Operationsindikationen	- 8 -
1.2.6.2.2	Operationsmethoden	- 9 -
1.2.6.2.3	Cervikale Thymektomie	- 13 -
1.2.6.2.4	Kryokonservierung	- 14 -
1.2.7	Rezidive	- 15 -
2	Fragestellung.....	- 17 -
3	Patienten und Methodik.....	- 18 -
3.1.1	Untersuchungsdesign	- 18 -
3.1.2	Patientenkollektiv	- 18 -
4	Ergebnisse	- 20 -
4.1	Patientencharakteristika	- 20 -
4.1.1	Klinische Symptome bei Aufnahme.....	- 21 -
4.1.2	Medikation bei Aufnahme.....	- 21 -
4.1.3	Labor bei Aufnahme.....	- 22 -
4.1.4	Präoperative Stimmbandfunktion	- 23 -
4.2	Intraoperative Daten.....	- 24 -
4.2.1	Durchgeführte Eingriffe	- 24 -
4.2.2	Weitere intraoperative Daten.....	- 25 -
4.3	Postoperative Daten.....	- 26 -
4.3.1	Klinische Symptome bei Entlassung	- 26 -

4.3.2	Medikation bei Entlassung	- 26 -
4.3.3	Labor bei Entlassung	- 27 -
4.3.4	Postoperative Stimmlippenfunktion	- 28 -
4.3.5	Postoperative Komplikationen	- 28 -
4.4	Follow up	- 29 -
4.4.1	Klinische Symptome im Follow up	- 29 -
4.4.2	Medikation im Follow up	- 30 -
4.4.3	Labor im Follow up 1 und 2	- 31 -
4.4.4	Persistenz und Rezidiv	- 34 -
4.4.5	Nierentransplantation	- 36 -
4.4.6	Replantation	- 36 -
4.4.7	Weitere Komplikationen	- 36 -
4.4.8	Klinische Symptome im Verlauf	- 37 -
4.4.9	Medikation im Verlauf	- 37 -
4.4.10	Laborwerte im Verlauf	- 39 -
5	Diskussion	- 43 -
5.1	Subtotale versus totale Parathyreidektomie mit oder ohne Autotransplantation	- 43 -
5.1.1	Subtotale Parathyreidektomie	- 45 -
5.1.2	Totale Parathyreidektomie	- 46 -
5.1.2.1	Totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation	- 46 -
5.1.2.2	Totale Parathyreidektomie mit Autotransplantation	- 48 -
5.1.3	Vergleichsstudien	- 49 -
5.2	Kryokonservierung	- 51 -
5.3	Postoperative Komplikationen	- 53 -
5.4	Rezidive	- 54 -
6	Zusammenfassung	- 56 -
7	Abbildungsverzeichnis	- 57 -
8	Tabellenverzeichnis	- 59 -
9	Literaturverzeichnis	- 60 -
10	Lebenslauf	- 70 -
11	Danksagung	- 71 -

1 Einleitung

1.1 Embryologie und Anatomie der Nebenschilddrüsen

Die Glandulae parathyroideae (Nebenschilddrüsen, Epithelkörperchen) sind endokrine Drüsen an der Rückseite der Schilddrüse. Sie bilden das Hormon Parathyrin (Parathormon), welches den Calcium- und Phosphathaushalt des menschlichen Organismus reguliert.

Das Parathormon (Parathyrin) wird von den Nebenschilddrüsen gebildet und mobilisiert über eine Aktivierung der Osteoklasten Calcium und Phosphat aus dem Knochen, es steigert in Gegenwart von Vitamin D die Calciumresorption im Dünndarm und die Calciumreabsorption in der Niere. Auf diese Weise erhöht Parathyrin den Calciumspiegel im Blutplasma und verringert die Phosphat-Ionenkonzentration durch Stimulierung der Phosphatausscheidung in der Niere.

Den Gegenspieler des Parathormons in Bezug auf den Calciumhaushalt stellt das Calcitonin der Schilddrüse dar [1].

Meist bestehen die Nebenschilddrüsen aus vier etwa linsengroßen Organen zwischen den Bindegewebeskapseln auf der dorsalen Seite der Schilddrüse. Bei 13-20% der Personen kommen jedoch zusätzliche Epithelkörperchen oder embryologisch versprengte Zellnester vor. Weniger als vier Epithelkörperchen kommen in ca. 3% der Fälle vor. Die Lage der Nebenschilddrüsen variiert. Häufig liegen die oberen Nebenschilddrüsen (Gll. parathyroideae superiores) aber in Höhe des Unterrandes des Cartilago cricoidea, die unteren Nebenschilddrüsen (Gll. parathyroideae inferiores) in Höhe des 3.-4. Trachealknorpels.

Das Epithel der oberen Nebenschilddrüsen hat sich aus der dorsalen 4. Schlundtaschenwand entwickelt, das der unteren aus der Wand der 3. Schlundtasche. Auch der Thymus entsteht aus dem Epithel dieser Schlundtasche. Deshalb sind nicht selten versprengte Nebenschilddrüsen im Thymus zu finden [1] [2].

Die Gefäßversorgung der Epithelkörperchen erfolgt in der Regel über eine Endarterie, die meist aus der A. thyreoidea inferior abzweigt [1, 2].

1.2 Der sekundäre Hyperparathyreoidismus

1.2.1 Definition

Unter Hyperparathyreoidismus (HPT), der Überfunktion der Nebenschilddrüsen oder Epithelkörperchen, versteht man einen Parathormonexzess, der durch überaktive Nebenschilddrüsen verursacht wird. Dabei sind drei Formen zu unterscheiden:

Beim primären HPT (pHPT) findet sich die Ursache für den Hormonexzess innerhalb der Nebenschilddrüsen. Durch eine klonale Neoplasie entsteht ein Nebenschilddrüsenadenom, durch welches vermehrt Parathormon ausgeschüttet wird. Diese Form des HPT ist unabhängig vom Calciumregelkreis.

Die Ursache eines sekundären HPT (sHPT) liegt hingegen außerhalb der Nebenschilddrüsen. Durch eine chronische Hypocalcämie werden diese zur Überaktivität stimuliert. Die chronische Hypocalcämie entsteht dabei eher selten durch intestinale Ursachen, wie Malabsorptions- und Maldigestionssyndrome oder eine chronische Diarröh. Viel häufiger kommt es im Rahmen einer terminalen Niereninsuffizienz zu einer chronischen Hypocalcämie und somit zu einem sekundären HPT.

Die funktionelle Autonomie eines initial regulativen sHPT wird als tertärer HPT bezeichnet. Dieser tritt bei 1-3% der Dialysepatienten auf und kann neben erhöhten PTH-Werten auch klinisch mit Knochenschmerzen, Frakturen, Urolithiasis, Muskelschwäche und neuropsychiatrischen Veränderungen einhergehen.

Außerdem ist die Organresistenz gegenüber einem endogenen (und exogenen) PTH zu erwähnen, welche zum sog. Pseudohypoparathyreoidismus führt. Hierbei wird biologisch aktives PTH sezerniert, kann aber infolge von Defekten der Endorganzellen seine Wirkung nicht entfalten [2, 3].

1.2.2 Epidemiologie

Der sekundäre HPT ist eine der häufigsten und wichtigsten Folgen des Knochenstoffwechsels bei Dialysepatienten [4]. Ein chronisch bestehender sekundärer HPT führt häufig zur Entwicklung einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen bei Dialysepatienten, vor allem nach langjähriger Therapie. Insgesamt werden 2,5-8% der Dialysepatienten wegen eines sekundären HPT

operiert. Die Wahrscheinlichkeit, einen sekundären HPT zu entwickeln, steigt mit der Dauer der Dialyse [2].

1.2.3 Pathogenese

Die Pathogenese des sekundären HPT ist noch nicht gänzlich erforscht [5]. Bereits im frühen Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer polyklonalen Hyperplasie der Nebenschilddrüsenzellen. Im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung ist eine neoplastische Transformation der polyklonalen Hyperplasien in monoklonale Areale häufig und spielt wahrscheinlich eine Rolle in der Entwicklung der Erkrankung [6].

Der sekundäre HPT ist häufig Folge einer langjährigen, aufgrund von Niereninsuffizienz indizierten Dialysebehandlung. Bei den betroffenen Patienten ist das Parathormon in Folge eines verringerten Calciumspiegels, eines Mangels an 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol, der biologisch aktiven Form des Vitamin D), einer Phosphatretention sowie einer verminderten Expression des Vitamin-D-Rezeptors und des Calciumrezeptors in den Nebenschilddrüsenzellen oft erhöht [4, 7].

Man nimmt an, der initiale Stimulus für die Hypersekretion des Parathormons sei vorwiegend die chronische Reduktion des ionisierten Calciums im Extrazellularraum. Der bei der frühen Niereninsuffizienz abgesenkte Calcium- und Calcitriolspiegel, sowie die Phosphatretention infolge der sinkenden glomerulären Filtrationsleistung und die durch Nephronuntergang und Tubulusdysfunktion verminderte Calcitriolproduktion bei der schon fortgeschrittenen Niereninsuffizienz führen zu einer konstanten Stimulation der Parathormonsynthese und -sekretion. Die durch Phosphatretention verursachte Hyperphosphatämie fördert außerdem durch eine erhöhte Kalziumphosphatproduktion die Entstehung einer Hypocalcämie [2, 8].

Auch bei den nicht renal verorteten sHPT-Ursachen, der intestinalen Malabsorption und den Vitamin-D-Stoffwechselstörungen, ist die anhaltende Hypocalcämie die Ursache der regulativen NSD-Hyperplasie. Diese sHPT-Erkrankungsformen stellen per se keine Operationsindikation dar, da sie durch Substitution von ionisiertem Calcium reversibel sind [2].

1.2.4 Klinik

Die wichtigste klinische Folgeerkrankung des sekundären HPT ist die renale Osteopathie, welche eine Mischform aus der Ostitis fibrosa generalisata und der Osteomalazie darstellt.

Die Ostitis fibrosa generalisata geht mit einem gesteigerten Knochenumsatz einher, was eine Folge der gesteigerten Parathormonsekretion ist. Es besteht eine Beziehung zwischen der Parathormonkonzentration und dem Grad der Knochenveränderung. Die Wahrscheinlichkeit des Knochenumbaus steigt mit ansteigenden Parathormonkonzentrationen [9]. PTH-Konzentrationen von mehr als 450 pg/ml (44 pmol/l) führen zu einer sog. High-Turnover-Knochenerkrankung bei Dialysepatienten [10].

Osteomalazie bedeutet eine Knochenerweichung im Sinne einer generalisierten Skelettveränderung mit unzureichender Mineralisation der Grundsubstanz infolge eines Calcium- und Phosphatminderangebotes oder -entzugs bei Vitamin-D-Mangel oder Malabsorption [11].

Die renale Osteopathie bedingt eine erhöhte Morbidität und Mortalität. So soll beispielsweise die Inzidenz von Hüftfrakturen bei Dialysepatienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung bis zu 17mal höher sein. Die 1-Jahres-Mortalität in Bezug auf Hüftfrakturen liegt bei 64%, was im Vergleich zur Gesamtbevölkerung dem 2,4fachen entspricht [12].

Klinisch äußert sich die renale Osteopathie durch Knochenschmerzen, die vor allem im Bereich der Fersen, der Brustwirbelsäule und der Schultergelenke auftreten.

Außerdem kommt es durch Ablagerung von Calciumphosphat in den Weichteilen zu vorzeitigen Gefäßverkalkungen, periartikulären Verkalkungen und in extremen Fällen zu Myokard-, Lungen- und Nierenparenchymverkalkungen [13]. Die kardiovaskulären Verkalkungen tragen sicherlich zur erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bei [14-16].

Durch den erhöhten Gehalt an Calciumphosphat in der Haut entsteht zudem oft ein sehr lästiger Juckreiz. Bei fortgeschrittener Erkrankung ist ein weiteres klinisches Zeichen eine Myopathie, die sich vor allem in der Oberschenkelmuskulatur bemerkbar macht [17].

<u>Folgen:</u>	<u>Referenzen:</u>
Pruritus	[18]
Verminderte T-Zellproliferation	[19]
Verminderter humorale Immunologe	[20]
Hypertonie	[16]
Anämie	[21]
Kardiopathie	[16]
Renale Osteopathie	[9, 10, 22]
Gesteigerte Mortalität	[23-25]

Tabelle 1: Folgen des renalen Hyperparathyreoidismus [5]

1.2.5 Diagnostik

In der Diagnostik des sekundären HPT stützt man sich zunächst auf die Bestimmung der Werte von Calcium, Phosphat und Parathormon. Meist sind eine Normocalcämie sowie eine Hyperphosphatämie zu erkennen. Die Aussagefähigkeit von PTH ist insofern problematisch, da alle niereninsuffizienten Patienten aufgrund der verlängerten Halbwertszeit des Moleküls einen erhöhten Parathormonwert aufweisen. Eine Erhöhung des Parathormonspiegels auf mehr als das 10fache der Norm spricht allerdings für einen schweren sekundären HPT.

Auch die alkalische Phosphatase kann pathologische Werte aufweisen. Sie ist meist erhöht, bei fortgeschrittener Erkrankung um mehr als das Doppelte der Norm.

Radiologisch sind, wenn die osteoklastische Komponente überwiegt, typische Veränderungen zu erkennen, nämlich subperiostale Resorptionszonen und Akroosteolysen an Fingern und Clavicula. Überwiegt die Osteomalazie lässt sich lediglich eine Demineralisation feststellen [17]

1.2.6 Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus

1.2.6.1 Konservative Therapie

Ein elementarer Bestandteil der konservativen Behandlung besteht in der Kontrolle des Phosphatspiegels. Die Phosphatretention bei Niereninsuffizienz stellt einen der Hauptfaktoren für die Entwicklung eines sekundären HPT dar. Deshalb ist es wichtig, den Phosphatspiegel zu kontrollieren. Ein erster Ansatz, den Phosphatspiegel niedrig zu halten, ist eine verringerte Phosphatzufuhr, wodurch einem sekundärem HPT sowohl vorgebeugt als auch einem bereits vorliegenden Besserung verschafft werden kann [26-28].

Die Phosphatrestriktion wird jedoch limitiert durch Malnutrition und schlechter Patientencompliance, weshalb therapeutisch Phosphatbinder angewandt werden, die z. B. auf Calcium und Aluminium basieren. In den letzten Jahrzehnten wurden vor allem Calciumcarbonat und –acetat erfolgreich angewandt [29, 30].

Auch wenn der erwünschte Phosphatlevel durch die oben genannten Maßnahmen gegebenenfalls erreicht werden kann, bleibt der sekundäre HPT aufgrund eines Mangels an Vitamin D dennoch oft weiterhin bestehen. Deshalb sollte Vitamin D substituiert werden. Um nicht unerwünschte Nebenwirkungen wie vermehrte intestinale Calcium- und Phosphatretention zu erzielen, wurden Vitamin D-Analoga entwickelt, die vor allem eine suppressive Wirkung auf die PTH-Sekretion und das Nebenschilddrüsenwachstum und eine vermindernde Wirkung in Bezug auf die Calcium- und Phosphatresorption haben[31].

1.2.6.2 Chirurgische Therapie

1.2.6.2.1 Operationsindikationen

Ziel der operativen Therapie des sekundären HPT ist es, die Symptome der vermehrten Produktion an Parathormon zu beseitigen und eine aufgrund eines totalen Mangels an Parathormon auftretende postoperative Hypocalcämie zu verhindern [5]. Um letzteres zu erreichen, ist es wichtig, einen Teil des vitalen Nebenschilddrüsengewebes im Patienten zu belassen [32]. Von einigen Autoren wird jedoch befürwortet, das vorhandene Nebenschilddrüsengewebe gänzlich zu entfernen, wobei dies vor allem bei Patienten ohne Aussicht auf eine baldige Nierentransplantation indiziert sei [33-38].

Die Indikation zur operativen Therapie bei sekundärem HPT wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zusammenfassend können folgende Indikationen festgehalten werden:

1. eine spontane oder medikamenteninduzierte Hypercalcämie bzw. eine Hypercalcämie, die ein Jahr nach einer Nierentransplantation persistiert,
2. bei normocalcämischen Patienten eine schwere renale Osteopathie, die konservativ nicht mehr zu beeinflussen ist,
3. Bindegewebsverkalkungen oder Weichteilverkalkungen, Calciphylaxis, Gefäßverkalkungen sowie Spontanfrakturen bei Fibroosteoklasie,
4. medikamentös nicht zu beeinflussende schwere Hyperphosphatämie und
5. therapieresistenter Pruritus [32, 39-41].

Die Analyse des United States Renal Data Systems zeigte für den Zeitraum von 1994 (0,8%) bis 1998 (0,5%) einen eindeutigen Abfall der Parathyreidektomie [42], was wohl mit einer verbesserten konservativen Therapie in Bezug auf die Regulierung des Phosphathaushalts während der Dialysetherapie sowie der Entwicklung von Phosphatbindern mit besserer und weniger toxischer Wirkung zusammenhängt.

Der durch Niereninsuffizienz induzierte sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) stellt bei etwa 2,5 bis 8 % aller Dialysepatienten eine Operationsindikation dar [43]. So entwickeln etwa 20 % der Patienten mit sekundärem HPT nach 3 - 10 Jahren nach dessen Diagnose einen operationsbedürftigen sekundären HPT [44].

Die einzige Kausaltherapie besteht jedoch in einer Nierentransplantation, wenngleich ein renaler HPT auch nach der Durchführung einer solchen in 30% der Fälle fortbesteht [32, 45].

1.2.6.2.2 Operationsmethoden

Es gibt zwei bzw. drei bei der Behandlung des sekundären HPT übliche Operationsmethoden: Die subtotale Parathyreidektomie (SPTX) und die totale Parathyreidektomie (TPTX) mit zervikaler Thymektomie. Die letztere Methode kann noch einmal danach unterteilt werden, ob sie mit oder ohne synchrone Autotransplantation von Nebenschilddrüsenpartikeln am Unterarm erfolgt. Eine totale Parathyreidektomie ohne nachfolgende Autotransplantation führt zu einem totalen Mangel an Parathormon, erfordert eine lebenslange Substitution von Calcium und

Vitamin D und hat möglicherweise schwere Auswirkungen auf die Knochenmineralisation [5].

Zur Auswahl stehen also mehrere Therapieverfahren mit den bekannten Vor- und Nachteilen. Dabei hat einerseits die subtotale Parathyreoidektomie (SPTX), bei der eine etwa halbe, makroskopisch unauffällige Nebenschilddrüse *in situ* belassen wird, den wesentlichen Vorteil der sofortigen und lückenlosen Funktion, andererseits bedingt eine Reoperation im Falle eines Rezidivs eine höhere Morbidität hinsichtlich einer möglichen Recurrensparese. Das von den meisten endokrinen Chirurgen bevorzugte Verfahren ist deshalb die totale Parathyreoidektomie (TPTX) mit zervikaler Thymektomie mit oder ohne synchrone Autotransplantation von Nebenschilddrüsenpartikeln am Unterarm [46].

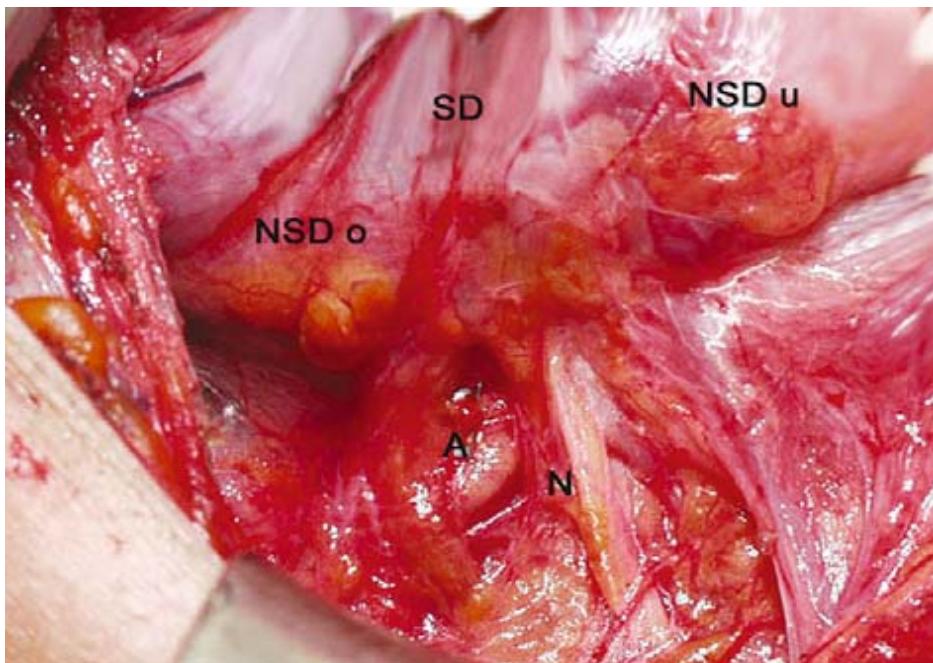


Abbildung 1: Intraoperative Darstellung der rechtsseitigen Nebenschilddrüsen. SD Schilddrüse, NSDo Nebenschilddrüse rechts oben, NSDu Nebenschilddrüse rechts unten, A A.thyreoidea inferior, N N.laryngeus recurrens [17]

1.2.6.2.2.1 Subtotale Parathyreoidektomie

Bei der subtotalen Parathyreoidektomie handelt es sich um ein konventionell-offenes Verfahren, der Zugang erfolgt über einen queren Kocher-Kragenschnitt. Der vordere Anteil der Schilddrüse wird hauptsächlich durch stumpfe Präparation freigelegt. Um zum hinteren Anteil der Schilddrüse zu gelangen, in welchem die Nebenschilddrüsen

lokalisiert sind, ist eine absolut subtile Vorgehensweise erforderlich. Nachdem man vorsichtig die Nn. recurrentes und die Aa. thyroideae inferiores identifiziert hat, ist es wichtig, nun alle vorhandenen Nebenschilddrüsen darzustellen. Die oberen Nebenschilddrüsen werden üblicherweise gefunden, nachdem man den oberen Pol der Schilddrüse mobilisiert hat, während die unteren Nebenschilddrüsen gewöhnlich in unmittelbarer Nachbarschaft des unteren Schilddrüsenpols liegen. Dabei wird im Falle der oberen Nebenschilddrüsen para- und retroösophageal gesucht, im Falle der unteren sollte eine Thymektomie durchgeführt werden. Eine Sternotomie, um eventuell vorhandene ektop liegende Nebenschilddrüsen im Mediastinum zu finden, ist bei Erstoperation nicht indiziert.

1.2.6.2.2.2 Totale Parathyreidektomie mit oder ohne Autotransplantation

Bei der totalen Parathyreidektomie wird anfangs genauso vorgegangen wie oben bereits beschrieben. Hier wird allerdings das komplette Nebenschilddrüsengewebe entfernt.

Die für die Autotransplantation üblichste Stelle ist die Unterarmmuskulatur, jedoch werden auch andere beschrieben, wie der M. sternocleidomastoideus [47], das abdominale subkutane Fettgewebe [48], prästernales Subkutangewebe [49] oder das Subkutangewebe am Unterarm [50]. Ca. 50 mg Nebenschilddrüsengewebe werden reimplantiert. Nach einer longitudinalen Inzision an der volaren Seite des nicht-dominanten Unterarms werden 20-25 Stücke des Nebenschilddrüsengewebes in verschiedene Taschen des M. brachioradialis bzw. der Flexorengruppe eingebbracht. Es werden einige Muskeltaschen geschaffen und diese anschließend mit einem nicht resorbierbarem Faden oder Titan-Clips verschlossen bzw. markiert, um die NSD-Partikel im Falle eines Rezidivs ohne hohe Morbidität zu finden [5]

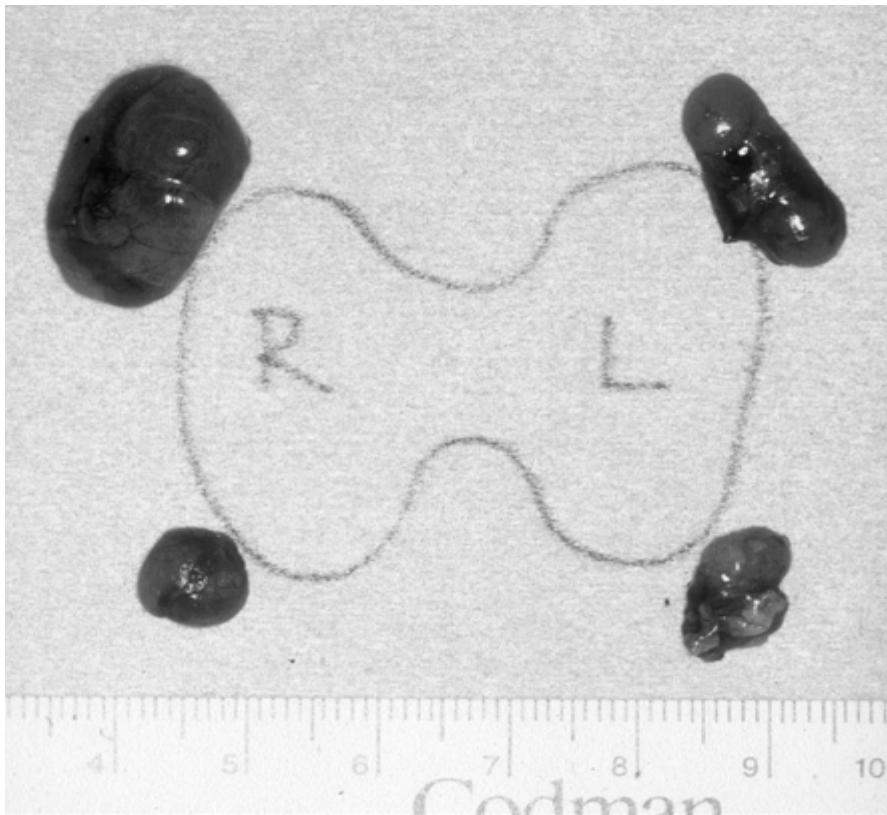


Abbildung 2: Totale parathyreidektomie ex situ [5]



Abbildung 3: Kocher` scher Kragenschnitt, ca. 4 cm lange Inzision 1 cm oberhalb des Jugulums

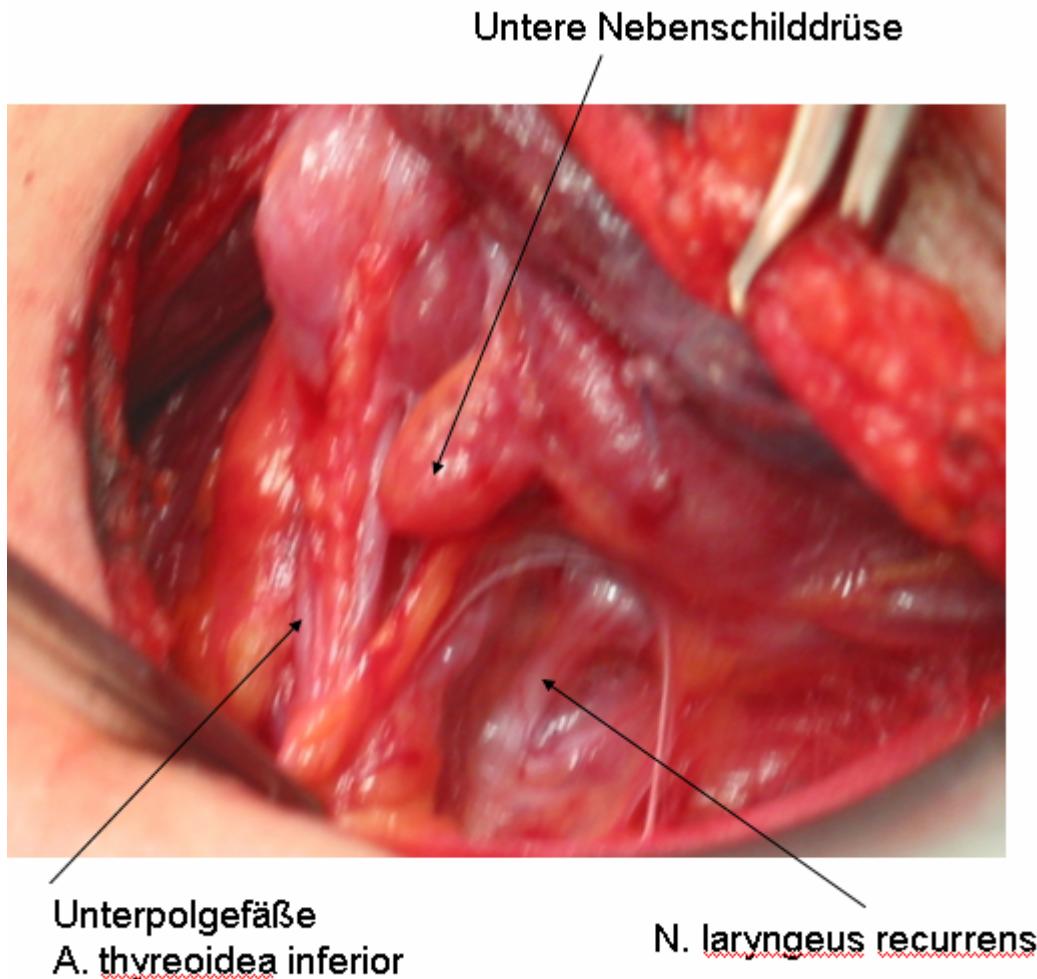


Abbildung 4: Untere Nebenschilddrüse, N. laryngeus recurrens, Unterpolgefäß (A. thyreoidea inferior)

1.2.6.2.3 Cervikale Thymektomie

Häufig finden sich im Thymus überzählige Nebenschilddrüsen [51-58]. In einer Autopsiestudie von Akerström et al. [59] wurden die Nebenschilddrüsen von 503 Leichen freigelegt. In 64 Fällen (13%) wurden überzählige Nebenschilddrüsen gefunden, welche wiederum am häufigsten (40%) im Thymus lagen. Der Thymus ist mithin das Organ, in welchem sich am häufigsten überzählige Nebenschilddrüsen befinden [60]. Bei ca. 50% der Patienten sind die Nebenschilddrüsen innerhalb des Thymus lokalisiert [61]. Werden die unteren Nebenschilddrüsen nicht in der Umgebung des unteren Schilddrüsenpols gefunden, ist es sehr wichtig, im Thymus nach diesen zu suchen. Die Thymektomie ist bei der chirurgischen Therapie des renalen HPT essentiell, um eine eventuell vorhandene überzählige Nebenschilddrüse

nicht zu übersehen und sicherzustellen, dass diese entfernt wird. Dies verringert die Rate an Rezidiven und an Reoperationen [5].

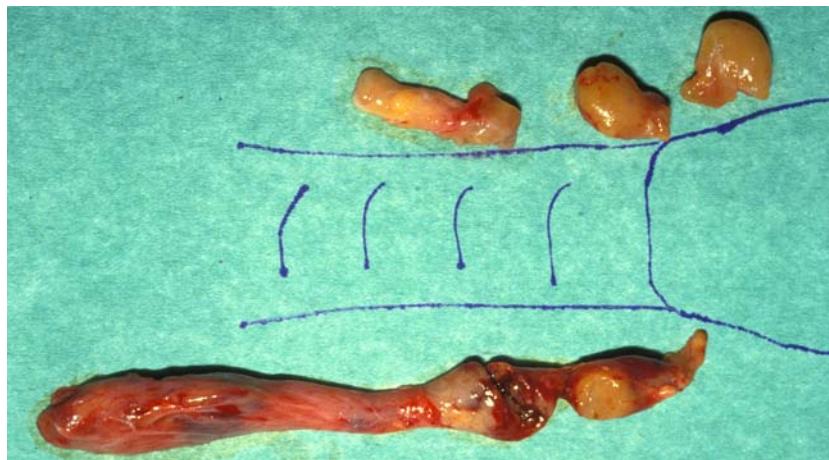


Abbildung 5: Die untere Nebenschilddrüse liegt im Thymus

1.2.6.2.4 Kryokonservierung

Die Kryokonservierung der Nebenschilddrüsen nach totaler Parathyroidektomie und Autotransplantation wurde von Wells et al vor mehr als 30 Jahren eingeführt [62].

Die Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe sollte routinemäßig durchgeführt werden, um Nebenschilddrüsengewebe reimplantieren zu können, falls es nach einer Parathyreidektomie zu einem persistierendem Hypoparathyreoidismus mit konsekutiver Hypocalcämie kommen sollte [48, 50, 63-66]. So erleichtert die Reimplantation von kryokonserviertem Nebenschilddrüsengewebe die Behandlung permanenter Hypocalcämie und verhindert eventuell die Notwendigkeit einer lebenslangen Calcium- und Vitamin D-Substitution [67].

Dieses Vorgehen setzt allerdings die Kryokonservierung von Epithelkörperchengewebe mit all den technischen Details und Tricks voraus, um im Falle eines persistierenden Hyperparathyreoidismus eine metachrone Reimplantation vornehmen zu können. Dieses erfordert wieder große Erfahrung in der Reimplantation, da die Nekroserate durch die Einfrier- oder Auftauvorgänge bis zu 30 % angegeben wird [68].



Abbildung 6: Zerkleinerung des NSD-Gewebes nach Entfernung in etwa zwölf Würfel vor der Reimplantation, ein Teil wird kryokonserviert



Abbildung 7: Kryokonservierung von NSD-Partikeln

1.2.7 Rezidive

In der Literatur wird die Rezidivrate nach subtotaler und totaler Parathyreidektomie mit vergleichbaren Werten angegeben (3-9%) [54, 69, 70]. Die Morbidität nach beiden chirurgischen Verfahren ist vergleichbar gering [71, 72]. Etwa 20-30% der Patienten werden wegen eines Rezidivs eines sHPT (rsHPT) einer zweiten Operation unterzogen [73].

Die Inzidenz des Autotransplantathyperparathyreoidismus (AT-HPT) wird mit 7,8% angegeben, wobei das Risiko der Rezidiventwicklung von der Auswahl des reimplantierten Gewebes abhängt [74, 75].

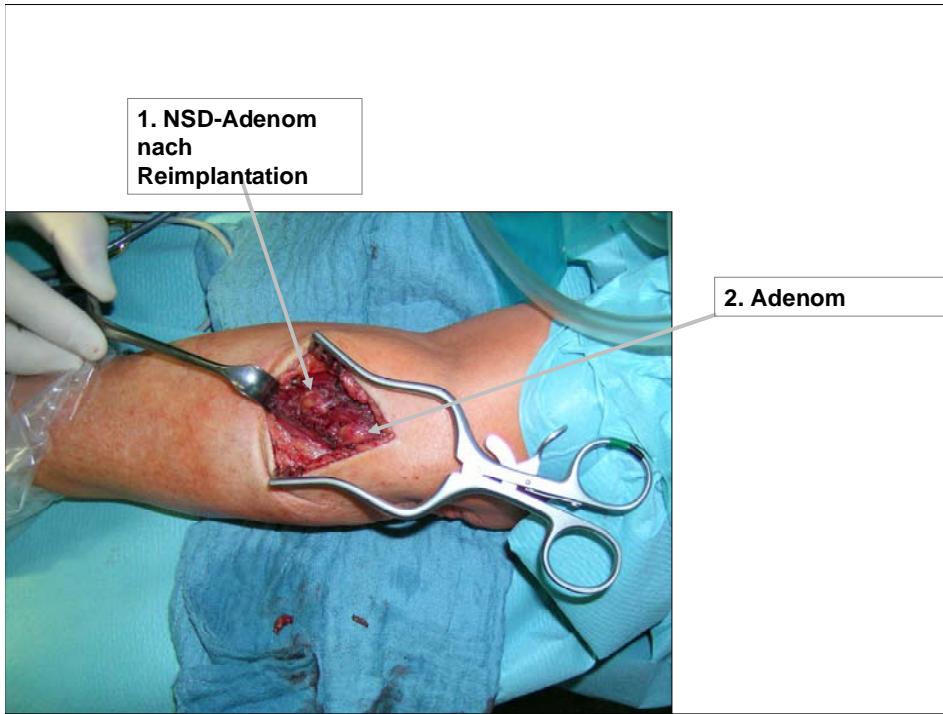


Abbildung 8: Agha, intraoperatives Bild, Autotransplantat-HPT mit Hypertrophie des reimplantierten NSD (zwei Adenome)

2 Fragestellung

In dieser Arbeit sollen folgende Punkte anhand des Patientengutes erörtert werden:

- Postoperative Ergebnisse nach totaler Parathyreoidektomie mit und ohne Autotransplantation bzw. nach subtotaler Parathyreoidektomie anhand der eigenen Ergebnisse und der Literatur
- Bedeutung und Möglichkeiten der Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe
- Postoperative Komplikationen
- Rezidivrate nach Parathyreoidektomie

Insbesondere richtet sich das Augenmerk auf das Langzeit-Follow-up hinsichtlich verfahrensbezogener medikamentöser Behandlung der Hypocalcämie unter Berücksichtigung der Patientenzufriedenheit und der Schwere und Dauer der Therapie.

3 Patienten und Methodik

3.1.1 Untersuchungsdesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie am Klinikum der Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, bei der die Krankenunterlagen von Patienten mit sekundärem HPT ausgewertet wurden. Die Daten wurden anhand der Patientenakten, Entlassungsbriebe und Operationsberichte erfasst. Das Follow-up wurde durch Versenden von Fragebögen zu klinischen Symptomen, zur Medikation, zu Laborbefunden, zu einer möglichen Nachoperation, zur Stimmlippenfunktion, zur zwischenzeitlich eventuell durchgeführten Nierentransplantation sowie etwaiger Komplikationen jeglicher Art für einen Zeitraum von sechs bzw. zwölf Monaten postoperativ an die weiterbehandelnden Haus- und Fachärzte erstellt.

3.1.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 07.03.1996 bis zum 18.10.2006 wurden in der chirurgischen Abteilung des Klinikums der Universität Regensburg 65 Patienten aufgrund eines sekundären HPT operiert. Bei den 65 Patienten handelte es sich um 34 Männer (52,3%) und 31 Frauen (47,7%).

Der Fragebogen, anhand welcher die Daten erfasst wurden, sind in folgende Abschnitte gegliedert.

Patientencharakteristik

- Geburtsdatum , Geschlecht, BMI
- Warteliste für Nierentransplantation, Zustand nach Nierentransplantation
- Dauer der Dialysetherapie
- Klinische Symptome
- Medikation bei Aufnahme
- Labor bei Aufnahme
- Stimmlippenfunktion

Intraoperative Daten

- Datum
- Operationsdauer
- Durchgeführte Operation
- Zahl der gefundenen Nebenschilddrüsen
- Durchgeführte Kryokonservierung
- Intraoperative Komplikationen
- Darstellung der Nn. Recurrentes

Postoperative Daten

- Klinische Symptome
- Medikation bei Entlassung
- Labor bei Entlassung
- Notwendigkeit einer Nachoperation
- Stimmlippenfunktion
- Komplikationen

Follow up

- Klinische Symptome
- Medikation 6 bzw. 12 Monate nach Op
- Labor 6 bzw. 12 Monate nach Op
- Rezidiv
- Stimmlippenfunktion
- Dialysepflichtigkeit
- Nierentransplantation
- Komplikationen

Tabelle 2: Erfassungsbogen

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Es wurden 65 Patienten aufgrund eines sekundären HPT operiert. Davon waren 34 Patienten männlich (52,3%), 31 weiblich (47,7%) (Abbildung 9). Das Durchschnittsalter der Patienten mit sekundärem HPT zum Zeitpunkt der Operation lag bei insgesamt 47,9 Jahren.

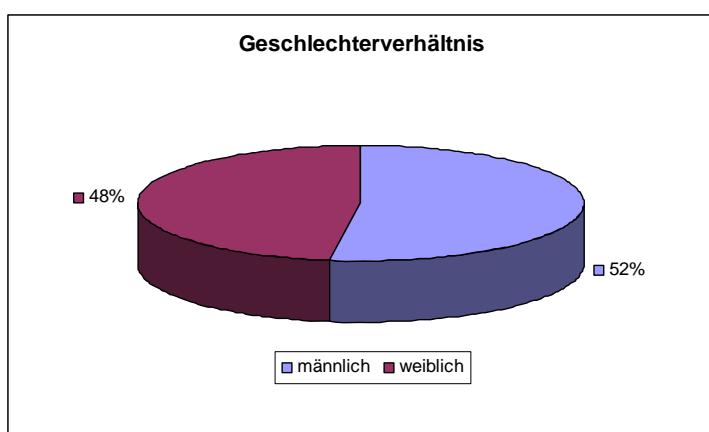


Abbildung 9:Geschlechterverhältnis

15 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Operation auf der Warteliste für eine Nierentransplantation (23,1%), bei 29 Patienten war dies nicht der Fall (44,6%), bei den restlichen 21 Patienten (32,3%) konnten keine näheren Angaben hierzu gefunden werden.

59 Patienten befanden sich, als der sekundäre HPT bei ihnen diagnostiziert wurde, im dialysepflichtigem Terminalstadium der Niereninsuffizienz, 6 der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht von der Nierenersatztherapie abhängig. 22 Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation bereits nierentransplantiert (33,8%), 43 Patienten (66,2%) hatten noch keine Nierentransplantation hinter sich.

Die durchschnittliche Dauer der Dialysetherapie zum Zeitpunkt der Operation betrug 55,2 Monate (0-275 Monate), was einem Zeitraum von 4,6 Jahren entspricht.

4.1.1 Klinische Symptome bei Aufnahme

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme gaben 21 Patienten (32,3%) klinische Symptome wie Pruritus, Parästhesien, Muskelschmerzen, Knochen- und Gelenkschmerzen an, 32 Patienten (49,2%) gaben keine derartigen Symptome an, bei 12 Patienten (18,5%) konnten hierzu keine näheren Angaben gefunden werden. Welche Symptome dies im Einzelnen waren, lässt sich der folgenden Abbildung entnehmen (Abbildung 10).

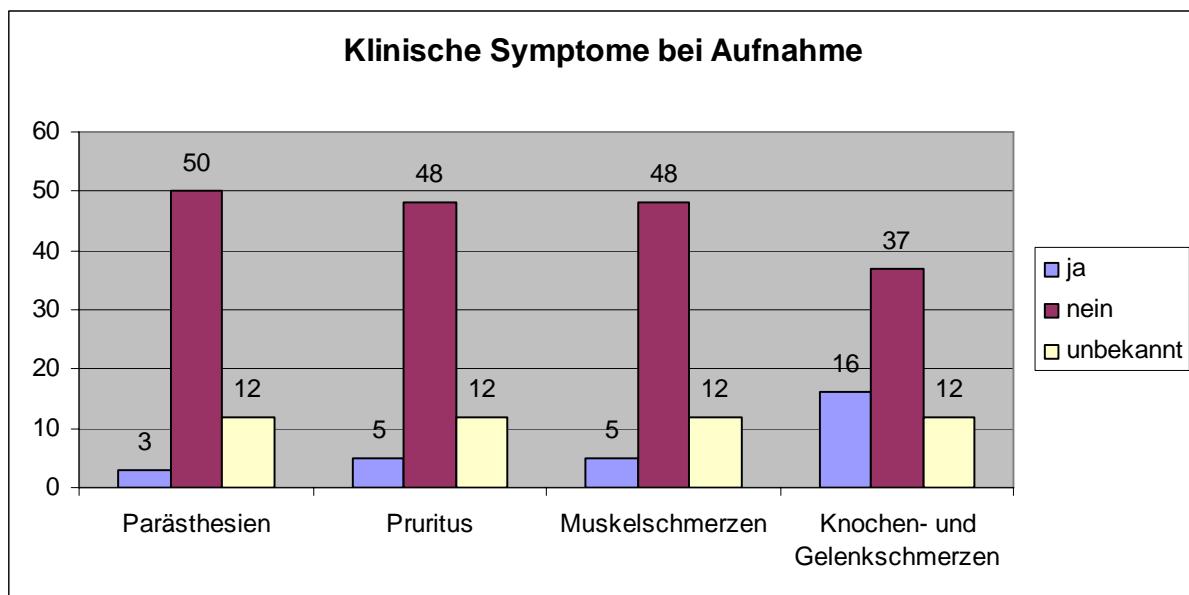


Abbildung 10: Klinische Symptome bei Aufnahme

4.1.2 Medikation bei Aufnahme

Die Medikation bei Aufnahme bestand unter anderem aus Bisphosphonaten, Calcium und Vitamin D. Auf diese drei Medikamente wird im Folgenden näher eingegangen. Bisphosphonate erhielten bei Aufnahme zwei Patienten (3,1%), 54 Patienten erhielten keine (83,1%), bei 9 Patienten (13,8%) konnten keine näheren Angaben hierzu gefunden werden.

Calcium erhielten zwei Patienten (3,1%), 54 Patienten erhielten kein Calcium (83,1%), bei den restlichen 9 Patienten (13,8%) liegen keine Angaben hierzu vor.

Vitamin D bekamen bei Aufnahme 29 Patienten (44,6%) substituiert, 25 Patienten nicht (38,5%), bei den restlichen 11 Patienten (16,9%) konnten hierzu keine näheren Angaben gefunden werden.

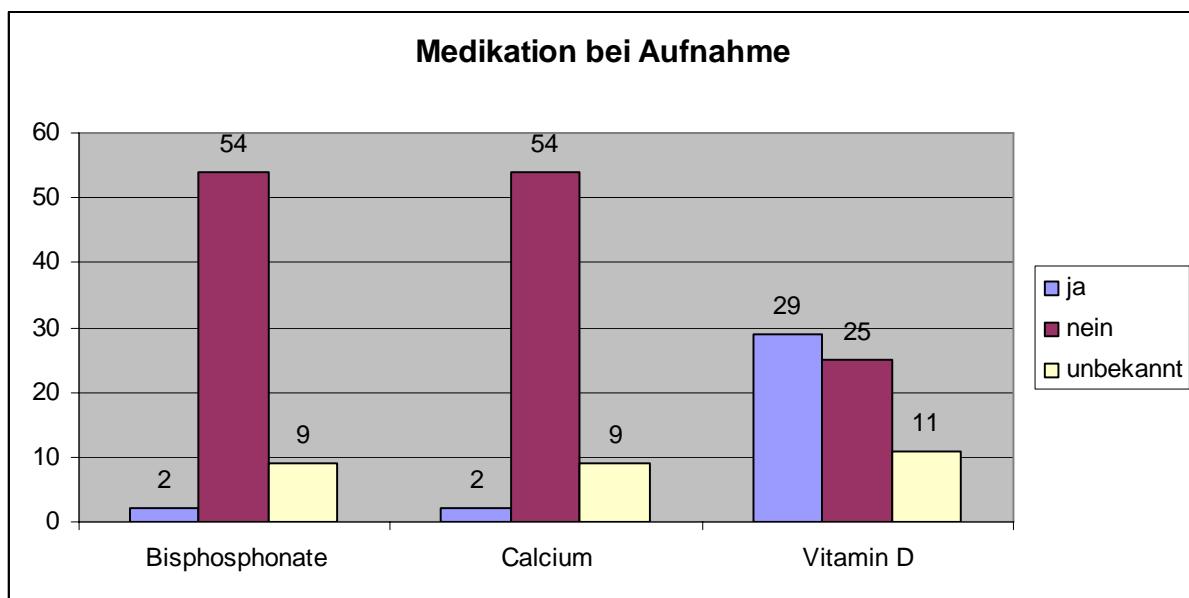


Abbildung 11: Medikation bei Aufnahme

4.1.3 Labor bei Aufnahme

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurde im Labor unter anderem auf folgende Werte geachtet: Auf den Calcium- und Phosphatspiegel, auf die alkalische Phosphatase und auf den Parathormonspiegel.

Der Calciumspiegel lag bei 38 Patienten (58,5%) im Normbereich (2,03-2,60 mmol/l), 27 Patienten (41,5%) zeigten eine Hypercalcämie (Calcium > 2,60 mmol/l). Bei keinem der Patienten war der Calciumwert vermindert (Calcium < 2,03 mmol/l).

37 Patienten (56,9%) wiesen einen erhöhten Phosphatwert (Phosphat > 1,45 mmol/l) auf, bei 9 Patienten (13,8%) wurden normale Werte (0,87-1,45 mmol/l) gemessen und 8 Patienten (12,3%) zeigten verminderte Phosphatwerte (Phosphat < 0,87 mmol/l). Bei den restlichen 11 Patienten (16,9%) konnten in den Akten keine Angaben zum Phosphatwert gefunden werden.

Zur alkalischen Phosphatase konnten folgende Ergebnisse gefunden werden. Bei 17 Patienten (26,1%) lag sie im Normbereich (60-170 U/l), 26 Patienten (38,5%) wiesen einen erhöhten Wert (> 170 U/l) auf, ein Patient (1,5%) einen verminderten Wert (< 60 U/l). Bei 22 Patienten (33,8%) waren die Werte in den Akten nicht vermerkt.

Der Parathormonspiegel war bei 53 Patienten (81,5%) erhöht (Parathormon > 65 ng/l), im Normbereich (15-65 ng/l) lag er bei keinem der Patienten, bei einem Patienten (1,5%) war er vermindert (Parathormon < 15 ng/l). Bei 11 Patienten

(16,9%) war der Wert des Parathormons in den Akten nicht vermerkt. Diese Ergebnisse sind noch einmal in der folgenden Abbildung (Abbildung 12) aufgeführt.

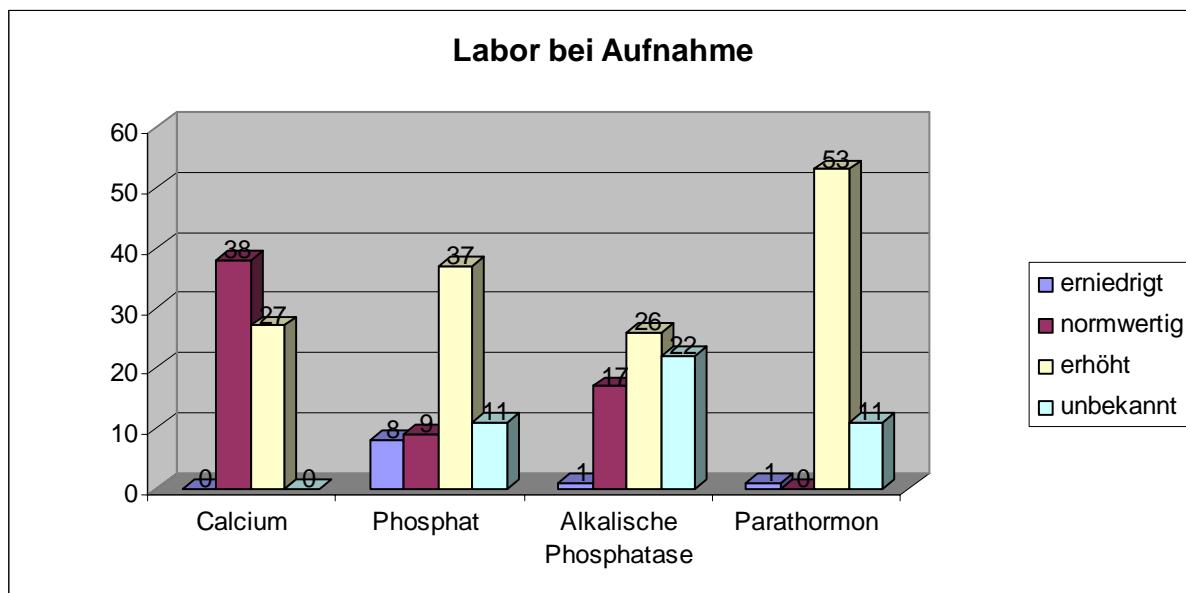


Abbildung 12: Labor bei Aufnahme

4.1.4 Präoperative Stimmbandfunktion

Präoperativ war die Stimmbandfunktion bei 62 Patienten (95,4%) normal, bei zwei Patienten konnten hierzu keine näheren Angaben gefunden werden. Lediglich bei einem Patienten war die Stimmbandfunktion präoperativ pathologisch. In diesem Fall waren die Stimmlippen präoperativ nicht vollständig schließbar (Tabelle 3).

Präoperative Stimmbandfunktion

Normal	62 (95,4)
Pathologisch	1 (1,5)
Ohne nähere Angaben	2 (3,1)

Tabelle 3: Präoperative Stimmbandfunktion

4.2 Intraoperative Daten

4.2.1 Durchgeführte Eingriffe

54 der 65 Patienten wurden einer totalen Parathyreoidektomie mit zervikaler Thymektomie und Autotransplantation von Nebenschilddrüsenpartikeln am Unterarm unterzogen. Bei vier Patienten wurde eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation, jedoch ohne Thymektomie durchgeführt. Zwei Patienten, die total parathyreoidektomiert und autotransplantiert worden waren, wurden nur einer linksseitigen bzw. einer partiellen Thymektomie unterzogen. Bei zwei Patienten wurden eine totale Parathyreoidektomie und eine Thymektomie, jedoch keine Autotransplantation durchgeführt. Eine Patientin wurde einer totalen Parathyreoidektomie ohne Thymektomie und ohne Autotransplantation unterzogen. Bei einem Patienten wurde lediglich ein großes Epithelkörperchen entfernt, die restlichen wurden belassen. Schließlich wurden bei einer weiteren Patientin drei Epithelkörperchen entfernt, das vierte wurde belassen, da es makroskopisch völlig unauffällig war (Tabelle 4).

<u>Durchgeführte Operation:</u>	Anzahl	Patienten
Totaler Parathyreoidektomie mit Thymektomie, mit Autotransplantation	54	
Totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation, ohne Thymektomie	4	
Totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation und partieller Thymektomie	2	
Totaler Parathyreoidektomie mit Thymektomie, ohne Autotransplantation	2	
Totaler Parathyreoidektomie ohne Thymektomie, ohne Autotransplantation	1	
Entfernung eines großen Epithelkörperchens	1	
Entfernung von drei Epithelkörperchen	1	

Tabelle 4: Durchgeführte Operation

4.2.2 Weitere intraoperative Daten

Eine Kryokonservierung der entfernten Epithelkörperchen wurde bei 25 Patienten durchgeführt (38,5%), bei 40 Patienten unterblieb sie (61,5%).

Die Anzahl der intraoperativ darstellbaren und somit auch entfernten Epithelkörperchen variierte. In den meisten Fällen (46 Fälle, 70,8%) wurden vier Epithelkörperchen gefunden (Abbildung 13).

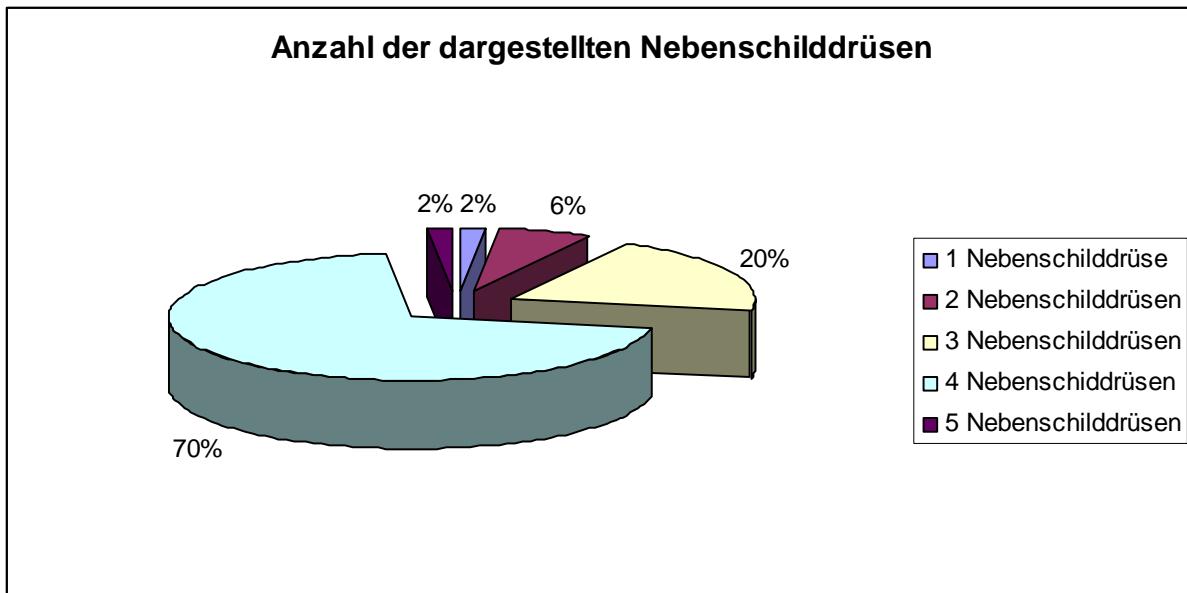


Abbildung 13: Anzahl der intraoperativ dargestellten Nebenschilddrüsen

Die Nn. recurrentes wurden bei 46 Patienten (70,8%) dargestellt, bei 19 Patienten (29,2%) konnten sie nicht dargestellt werden.

Die Operationsdauer betrug im Mittel 147,8 Minuten, wobei zu bedenken ist, dass in einigen Fällen im selben Eingriff auch ein Eingriff an der Schilddrüse durchgeführt wurde, wodurch sich die Operationsdauer verlängert.

Zu intraoperativen Komplikationen kam es bei keinem der Patienten.

4.3 Postoperative Daten

4.3.1 Klinische Symptome bei Entlassung

Zum Zeitpunkt der Entlassung gaben vier Patienten klinische Symptome an. Zwei Patienten klagten über Pruritus, ein Patient gab Muskelschmerzen an, ein weiterer Knochen- und Gelenkschmerzen (Abbildung 14).

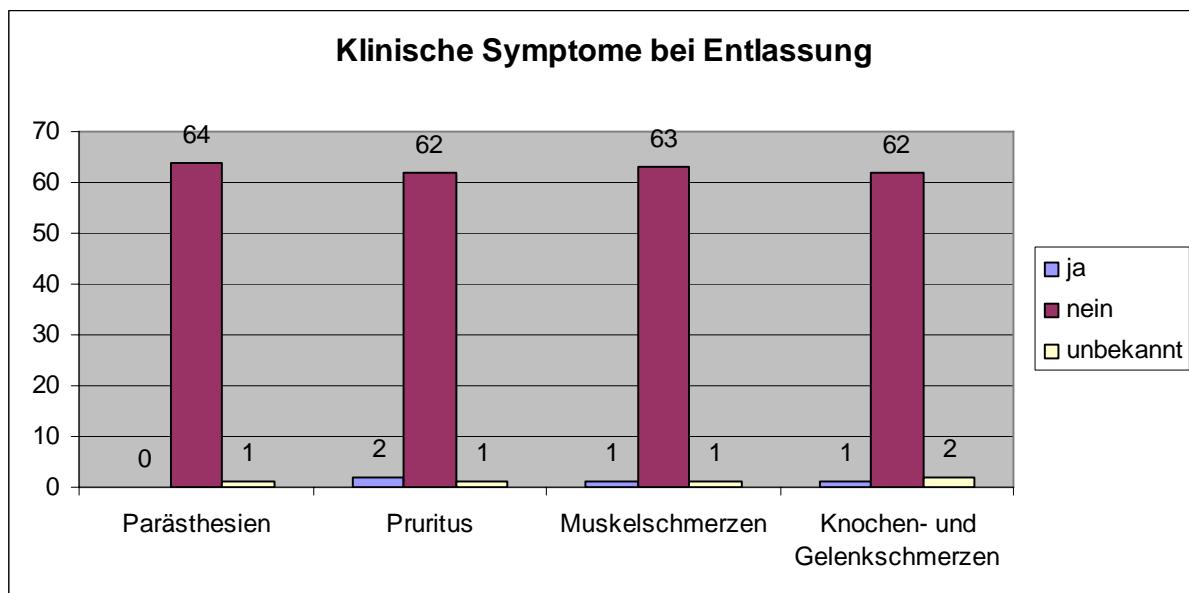


Abbildung 14: Klinische Symptome bei Entlassung

4.3.2 Medikation bei Entlassung

Die Ergebnisse zur Medikation, welche die Patienten bei der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt erhalten haben, sind in Abbildung 15 aufgezeigt.

Keiner der Patienten erhielt bei Entlassung Bisphosphonate.

Calcium wurde zum Zeitpunkt der Entlassung bei 31 Patienten (47,7%) substituiert. 30 Patienten (46,2%) nahmen kein Calcium ein. Bei vier Patienten (6,2%) konnten keine Angaben hierzu gefunden werden.

Vitamin D-Präparate erhielten 39 Patienten (60%), 21 Patienten (32,2%) erhielten keine. Bei fünf Patienten (7,7%) war insofern nichts in den Akten vermerkt.

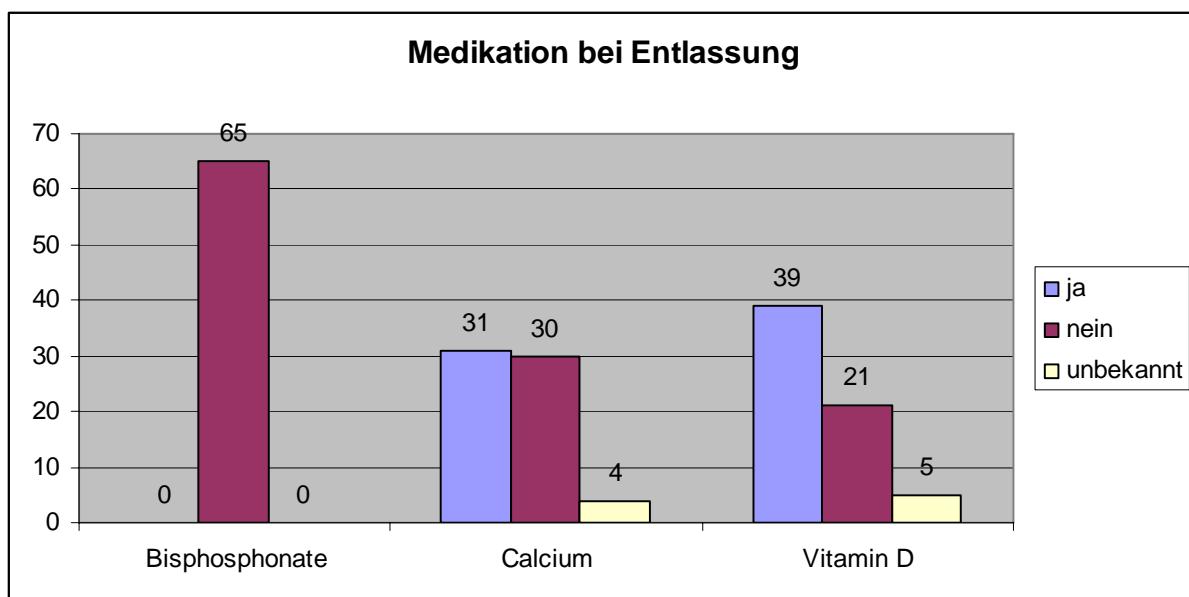


Abbildung 15: Medikation bei Entlassung

4.3.3 Labor bei Entlassung

Die Laborwerte zum Zeitpunkt der Entlassung werden in Abbildung 16 gezeigt.

Bei 27 Patienten (41,5%) lag der Calciumwert zum Zeitpunkt der Entlassung im Normbereich, bei 33 Patienten (50,8%) lag eine Hypocalcämie, bei vier Patienten (6,2%) eine Hypercalcämie vor. Bei einem Patienten konnten keine entsprechenden Angaben in dessen Akte gefunden werden.

Der Phosphatwert lag bei 15 Patienten im Normbereich. Bei sechs Patienten zeigte sich dieser verringert, bei elf Patienten erhöht. Bei 33 Patienten konnten keine Angaben zum Phosphatwert gefunden werden.

Bezüglich des Werts der alkalischen Phosphatase waren bei 58 Patienten keine Angaben zu finden. Bei den übrigen sieben Patienten zeigte sich die alkalische Phosphatase erhöht. Bei keinem Patienten wurde ein verringelter Wert oder ein Wert im Normbereich gefunden.

Der Parathormonspiegel lag zum Zeitpunkt der Entlassung bei acht Patienten im Normbereich. Bei elf Patienten zeigte sich dieser verringert, bei achtzehn erhöht. Bei 28 Patienten lagen keine Angaben in deren Patientenakten vor.

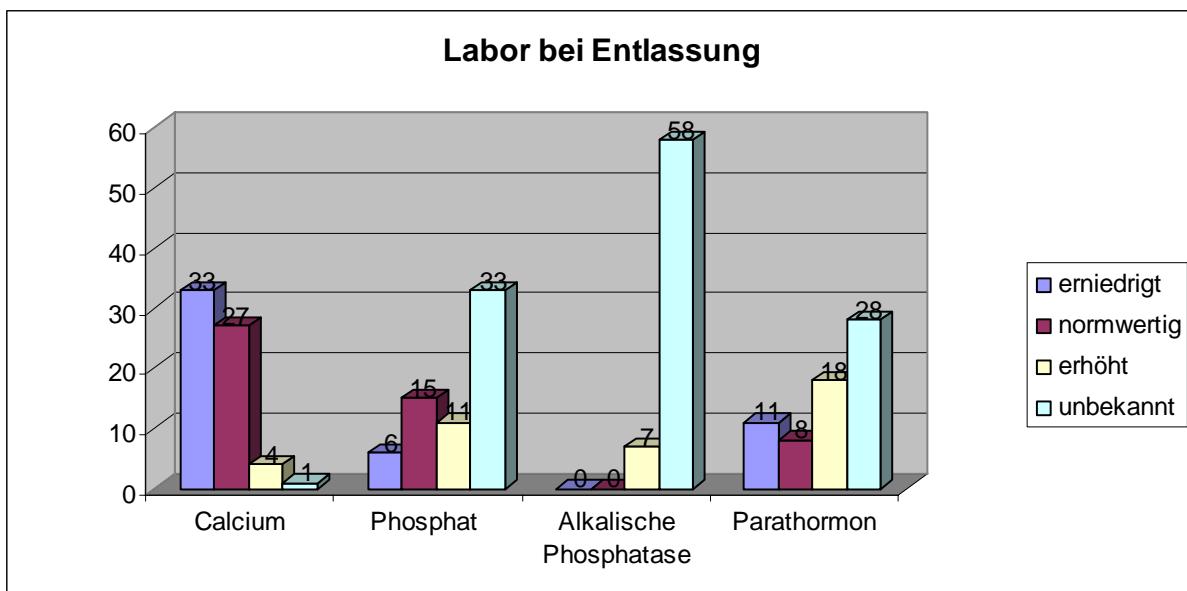


Abbildung 16: Labor bei Entlassung

4.3.4 Postoperative Stimmlippenfunktion

Die Stimmlippenfunktion wurde bei 45 Patienten (69,2%) postoperativ durch einen HNO- Spezialisten untersucht und als nicht pathologisch bewertet. Weitere 17 Patienten (26,2%) hatten postoperativ keine Beschwerden wie Heiserkeit oder Luftnot und wurden deshalb auch nicht speziell daraufhin untersucht.

Bei drei Patienten (4,6%) zeigte sich eine passagere Minderbeweglichkeit der Stimmlippen postoperativ. Bei einem dieser Patienten bestand postoperativ eine permanente Parese der rechten Stimmlippe.

4.3.5 Postoperative Komplikationen

Bei fünf Patienten (7,7%) traten weitere postoperative Komplikationen auf (Tabelle 5).

Postoperative Komplikationen	
Symptomatische therapiebedürftige Hypocalämie	3 (4,6)
Infiziertes Hämatom	1 (1,5)
Psychose	1 (1,5)

Tabelle 5: Postoperative Komplikationen

Ein Patient wurde am fünften postoperativen Tag mit Kribbelparästhesien im perioralen Bereich sowie in beiden Händen vorstellig, wobei letztere von einer Pfötchenstellung der Hände begleitet wurden. Das Calcium zu diesem Zeitpunkt lag bei 2,08 mmol/l, am Entlassungstag lag es bei 1,95 mmol/l. Nach Gabe von 1,5 Ampullen 10% Calcium i.v. war der Patient beschwerdefrei.

Ein weiterer Patient wurde am zehnten postoperativem Tag wegen ambulant nicht beherrschbarer beschwerdefreier Hypocalcämie vorstellig. Bei erneuter stationärer Aufnahme lag das Calcium bei 1,35 mmol/l. Bei Entlassung zehn Tage später war es auf 2,02 mmol/l gestiegen.

Eine weitere Patientin klagte postoperativ über perorales Kribbeln, bei Entlassung war die Patientin beschwerdefrei.

Zu einem infizierten Hämatom im Wundbereich kam es bei einem Patienten. Dieser stellte sich am elften postoperativen Tag mit zunehmender Schwellung und Schmerzen im Wundbereich vor. Die Wunde wurde beidseits lateral eröffnet, es entleerte sich 3ml infiziertes Hämatom. Im Verlauf blieb der Patient beschwerdefrei. Außerdem zeigte sich bei einer Patientin eine postoperative Psychose aufgrund intermittierend auftretender Hypocalcämie.

Bei den übrigen Patienten kam es zu keinerlei Komplikationen im postoperativen Verlauf.

4.4 Follow up

Das Follow up bezieht sich auf einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten nach der Operation. In diesem Zeitraum sind 19 der Patienten verstorben. Die Todesursache wurde anhand der den weiterbehandelnden Kollegen zugesandten Fragebögen nicht aufgedeckt. 41 Patienten haben nach 12 Monaten noch gelebt, bei 5 Patienten konnten keine näheren Angaben hierzu gefunden werden. Kein Patient ist infolge des durchgeföhrten Eingriffs verstorben.

4.4.1 Klinische Symptome im Follow up

Klinische Symptome im Follow up zeigten sich bei 16 Patienten. Um welche es sich dabei im Einzelnen handelte, ist in Abbildung 17 dargestellt.

Von diesen 16 Patienten klagten acht über Pruritus, bei 42 Patienten war dies nicht der Fall. Bei 15 Patienten finden sich keine Angaben hierzu im Entlassungsbefund.

Fünf der 16 Patienten gaben bei Entlassung Parästhesien an, 45 Patienten nicht, bei 15 Patienten wurde dies nicht dokumentiert.

Sechs der 16 Patienten klagten über Muskelschmerzen, 44 Patienten geben an, keine Muskelschmerzen zu haben, bei 15 Patienten liegt kein entsprechender Nachweis vor.

Außerdem äußerten elf der 16 Patienten Knochen- und Gelenkschmerzen. 38 Patienten taten dies nicht, bei den übrigen 16 Patienten wurde dies nicht dokumentiert.

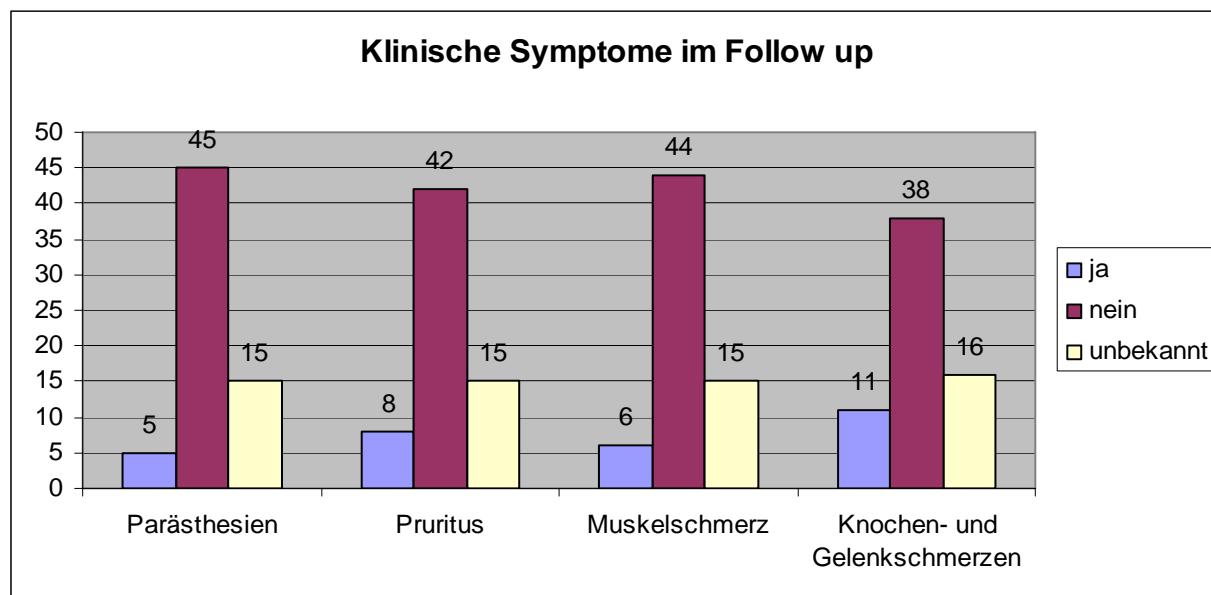


Abbildung 17: Klinische Symptome im Follow up

4.4.2 Medikation im Follow up

Die Ergebnisse im Follow up in Bezug auf die Medikation der Patienten für den postoperativen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten sind in Abbildung 18 dargestellt.

Das Datum der Befunderhebung variiert. Es bezieht sich auf einen Zeitraum zwischen 6 bis 12 Monaten nach der Nebenschilddrüsenoperation. Genauer konnte es anhand der Berichte der weiterbehandelnden Kollegen nicht bestimmt werden.

Bei 19 Patienten konnten keine Angaben bezüglich der Medikation gefunden werden.

Hinsichtlich der restlichen 46 Patienten konnten folgende Ergebnisse gesammelt werden:

Ein Patient erhielt Bisphosphonate, 14 Patienten Calcium und 33 Patienten Vitamin-D-Präparate.

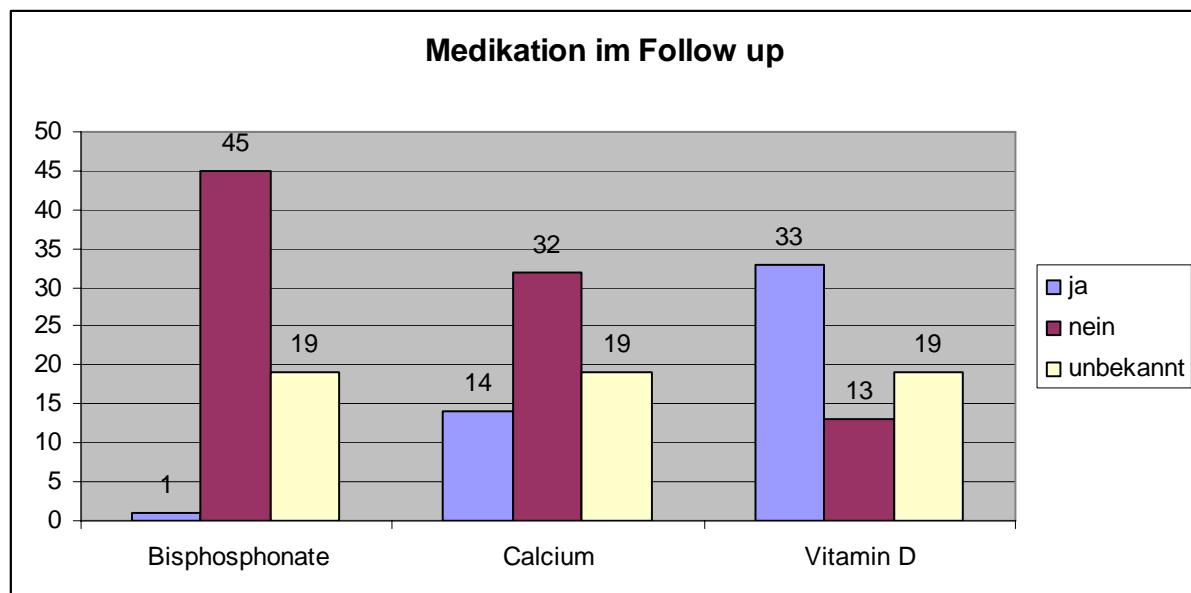


Abbildung 18: Medikation im Follow up

4.4.3 Labor im Follow up 1 und 2

Im Follow up wurden zu zwei Zeitpunkten die Laborwerte festgehalten. Das Follow up 1 bezieht sich auf die Laborwerte sechs Monate nach der Operation, das Follow up 2 auf die Laborwerte zwölf Monate nach der Operation.

Die Ergebnisse hierzu sind in Abbildung 19, Abbildung 20, Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

<u>Labor im Follow up 1:</u>	<i>verringert</i>	<i>normwertig</i>	<i>erhöht</i>	<i>ohne nähere Angaben</i>
Calcium	18	30	2	15
Phosphat	1	20	24	20
Alkalische Phosphatase	1	30	6	28
Parathormon	7	15	14	29

Tabelle 6: Labor im Follow up 1 (nach 6 Monaten)

Im Follow up 1 lag der Calciumwert bei 30 Patienten im Normbereich, bei 18 Patienten war er verringert, bei zwei Patienten erhöht. Bei 15 Patienten konnten anhand der Laborbefunde der weiterbehandelnden Kollegen keine Angaben hierzu gefunden werden.

Der Wert des anorganischen Phosphates lag bei 20 Patienten im Normbereich. Bei einem Patienten lag das Phosphat unterhalb des Normbereichs, bei 24 Patienten darüber. Bei 20 Patienten wurde der Phosphatwert zum Zeitpunkt des Follow up nicht dokumentiert bzw. nicht bestimmt.

Die alkalische Phosphatase war bei 30 Patienten normwertig, bei einem Patienten lag sie unterhalb des Normbereichs, bei sechs Patienten darüber. Bei 28 Patienten war dazu nichts dokumentiert.

Der Parathormonspiegel wurde bei 15 Patienten im Normbereich liegend gemessen, bei sieben Patienten lag es darunter, bei 14 Patienten darüber. Bei 29 Patienten konnten diesbezüglich keine näheren Angaben gefunden werden.

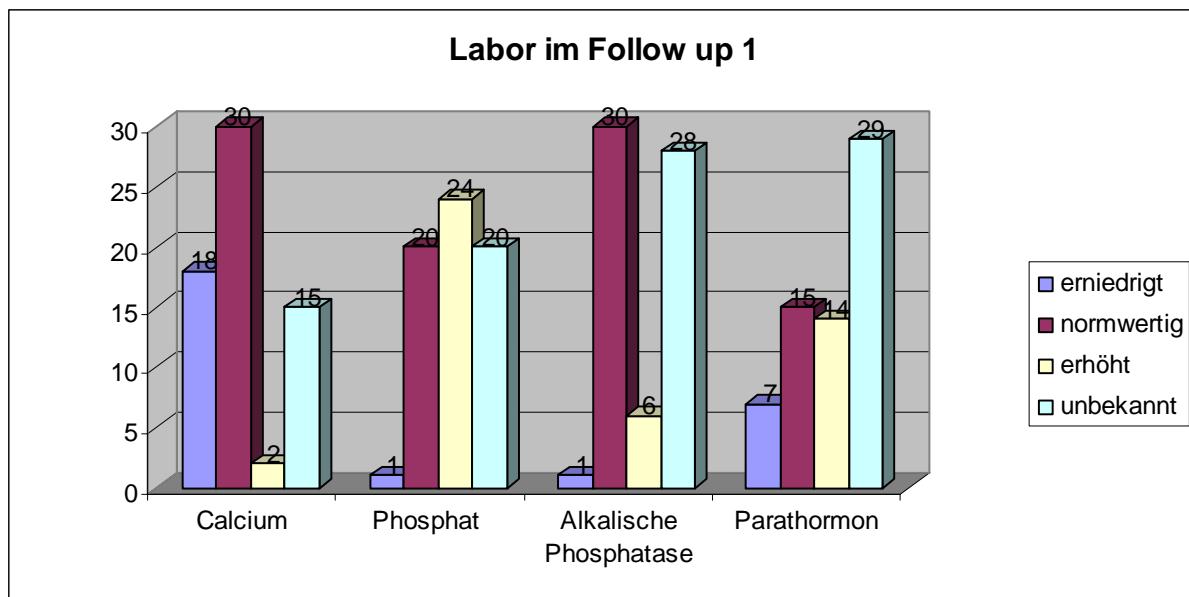


Abbildung 19: Labor im Follow up 1 (nach 6 Monaten)

<u>Labor im Follow up 2:</u>	<i>verringert</i>	<i>normwertig</i>	<i>erhöht</i>	<i>ohne nähere Angaben</i>
Calcium	17	18	3	27
Phosphat	1	14	22	28
Alkalische Phosphatase	2	26	2	35
Parathormon	6	14	13	32

Tabelle 7: Labor im Follow up 2 (nach 12 Monaten)

Im Follow up 2 lag das Calcium bei 18 Patienten im Normbereich, bei 18 Patienten lag eine Hypocalcämie vor, bei drei Patienten eine Hypercalcämie. Bei 27 Patienten lässt sich mangels Angaben keine Aussage darüber treffen.

Der Wert des anorganischen Phosphats lag 12 Monate postoperativ bei 14 Patienten im Normbereich, bei einem Patienten war er verringert, bei 22 Patienten erhöht. Zu den restlichen 28 Patienten lieferten die Follow up-Fragebögen keine näheren Angaben.

Die alkalische Phosphatase war bei 26 Patienten normwertig, bei zwei Patienten erniedrigt, bei weiteren zwei Patienten erhöht. Bei den restlichen 35 Patienten fehlen entsprechende Angaben.

Der Parathormonspiegel lag nach zwölf Monaten bei 14 Patienten im Normalbereich, bei sechs Patienten lag er darunter, bei 13 Patienten darüber. Bei 32 Patienten wurde das Parathormon zwölf Monate postoperativ nicht bestimmt bzw. war nicht mehr dokumentiert.

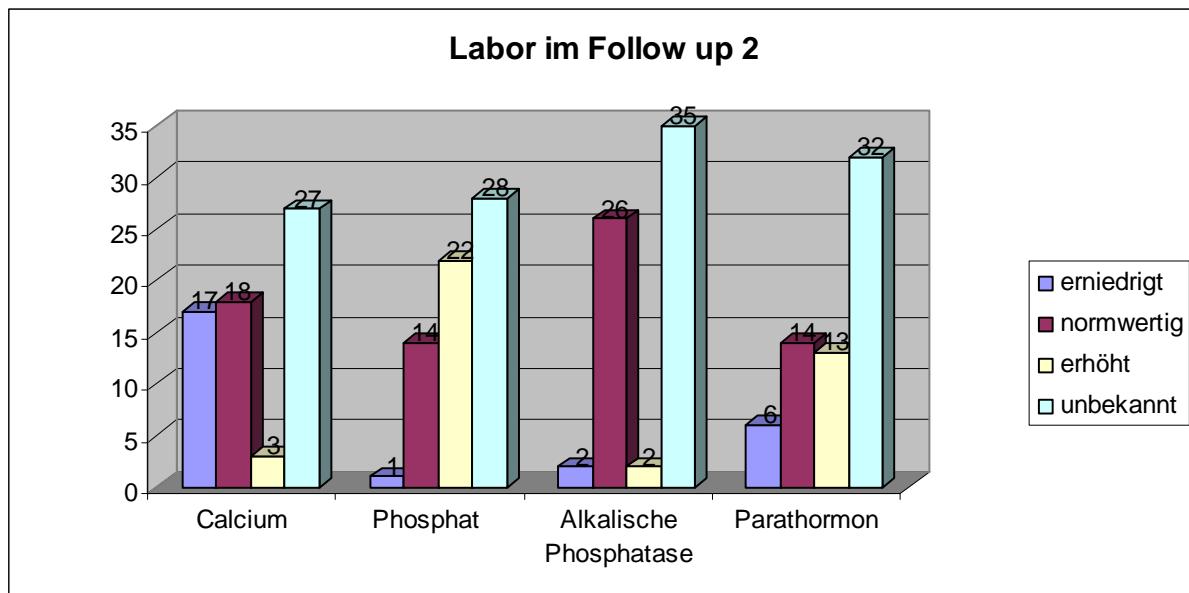


Abbildung 20: Labor im Follow up 2 (nach zwölf Monaten)

4.4.4 Persistenz und Rezidiv

Die Persistenz eines sekundären HPT bezeichnet das Wiederauftreten eines solchen innerhalb von sechs Monaten nach operativer Therapie. Von einem Rezidiv spricht man bei Wiederauftreten eines sekundären HPT nach mehr als sechs Monaten nach Op.

Bezogen auf die bei uns operierten Patienten betrug die Rezidivrate 6,2 % (4/65). Bei den vier betroffenen Patienten handelte es sich um drei Männer und eine Frau. Das Alter dieser Patienten betrug zum Zeitpunkt der ersten Operation im Mittel 51 Jahre (40-58 Jahre). Die Persistenzrate betrug 4,6 % (3/65). Dabei handelte es sich um eine Frau und zwei Männer. Das Alter dieser Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation lag im Mittel bei 64 Jahren (62-65 Jahre).

Das Rezidiv trat durchschnittlich nach 26 Monaten auf (13-45 Monate), zur Klinik eines persistierenden sekundären HPTs kam es im Mittel nach vier Monaten (2-5 Monate).

Klinische und biochemische Daten zu den Patienten, welche ein Rezidiv entwickelten bzw. unter einem persistierendem sHPT litten, sind in Tabelle 8 enthalten. Dabei beziehen sich Patient 1,2 und 3 auf einen persistierenden sHPT, Patient 4,5,6 und 7 auf einen rezidivierenden sHPT.

Von diesen wurden im Rahmen der Erstoperation in zwei Fällen (2/7) je vier Nebenschilddrüsen entfernt. Lediglich drei Nebenschilddrüsen fanden sich bei vier Patienten (4/7), bei einem Patienten (1/7) schließlich nur zwei.

Auch wenn im Rahmen der Erstoperation nicht in allen Fällen vier Nebenschilddrüsen entfernt wurden, ging das Rezidiv in zwei Fällen (2/4) von einem hyperplastischen Autotransplantat am Unterarm aus. Es kam also in zwei Fällen zu einem Rezidiv des Autotransplantats.

Bei einer weiteren Patientin, bei welcher im Rahmen der Erstoperation lediglich drei Nebenschilddrüsen entfernt wurden, kam es nach 22 Monaten zu einem Rezidiv. Die Patientin wurde jedoch entgegen dem ärztlichen Rat entlassen. Der Entstehungsort des Rezidivs ist unbekannt (Patient 7).

In einem Fall kam es zu einem Lokalrezidiv. Dort wurden im Rahmen der Erstoperation lediglich drei Nebenschilddrüsen entfernt, 13 Monate später musste eine vierte hyperplastische Nebenschilddrüse entfernt und ein Teil davon in den Unterarm reimplantiert werden.

Bei den Patienten, welche unter einem persistierendem sekundärem HPT litten, wurde in einem Fall, in welchem im Rahmen der Erstoperation lediglich drei Nebenschilddrüsen entfernt wurden, zwei Monate später aufgrund von einem Wiederauftreten der klinischen Symptomatik sowie erhöhten Calciumwerten eine Sternotomie und eine Ausräumung des vorderen Mediastinums durchgeführt, wobei kein Nebenschilddüsengewebe gefunden werden konnte. Daraufhin wurde im Rahmen einer Etagenblutentnahme die höchste Parathormonkonzentration in Höhe der V. brachiocephalica und der V. cava superior gemessen. Weitere fünf Monate später wurde die Exstirpation von hyperplastischen Nebenschilddüsengewebe aus dem Unterarm durchgeführt. Wiederum drei Monate später wurde eine zervikale Exploration aufgrund eines erneuten Rezidivs durchgeführt, wobei links kranial ein Adenom gefunden wurde, welches extirpiert wurde und anschließend Nebenschilddrüsenpartikel in den M. sternocleidomastoideus links reimplantiert wurden (Patient 2).

In einem weiteren Fall mussten fünf Monate nach Erstoperation hyperplastisches Nebenschilddüsengewebe aus dem rechten Unterarm entfernt werden (Patient 1).

Bei einem weiteren Patienten ist die Ursache des Auftretens eines persistierenden sekundären HPTs unbekannt (Patient 3).

Patient	Alter bei Erstop.	Anzahl der NSD bei Erstop.	Zeit nach PTX in Monaten bis Persistenz/Rezidiv	Calcium in mmol/l präop.	PTH in ng/l präop.	Calcium in mmol/l postop.	PTH in ng/l postop.
1	65	2	5	2,79	2902	2,20	770
2	65	3	2	2,95	133	2,79	85,6
3	62	4	5	2,44	438	1,59	785
4	40	3	13	2,34	19000	1,72	1485
5	58	4	24	2,51	1254	2,08	--
6	48	3	45	2,66	641	2,40	420
7	58	3	22	2,95	1100	1,79	2,28

Tabelle 8: Klinische und biochemische Daten der Patienten mit Rezidiv bzw. Persistenz

4.4.5 Nierentransplantation

Bei 23 Patienten wurde nach der Erstoperation aufgrund des sekundären HPT eine Nierentransplantation durchgeführt. Dies geschah im Mittel nach 20 Monaten (1-63 Monate). 31 Patienten waren zum Zeitpunkt des Follow up noch von einer Nierenersatztherapie abhängig. Bei den restlichen 13 Patienten konnten keine näheren Angaben zu einer möglichen Nierentransplantation bzw. Dialysetherapie gefunden werden.

4.4.6 Replantation

Bei keinem der Patienten war im Rahmen des Follow up eine Replantation von kryokonserviertem Nebenschilddrüsengewebe notwendig.

4.4.7 Weitere Komplikationen

Im Follow up-Fragebogen eines Patienten gab der weiterbehandelnde Kollege an, dass bei dem Patienten nach wie vor erhebliche Verkalkungen bestehen und er deshalb unter massiven Muskel- und Gelenkschmerzen leide.

Weitere Komplikationen bezüglich des sekundären Hyperparathyreoidismus bzw. der infolgedessen durchgeführten Operation wurden in den Follow up-Fragebögen nicht erwähnt.

4.4.8 Klinische Symptome im Verlauf

Wie sich die klinische Symptomatik entwickelte, lässt sich anhand von Abbildung 21 erkennen. Bei Aufnahme gaben 21 Patienten Beschwerden an, bei Entlassung waren es nur mehr vier Patienten, im Follow up nach sechs bis zwölf Monaten wiesen wiederum 16 Patienten eine klinische Symptomatik auf.

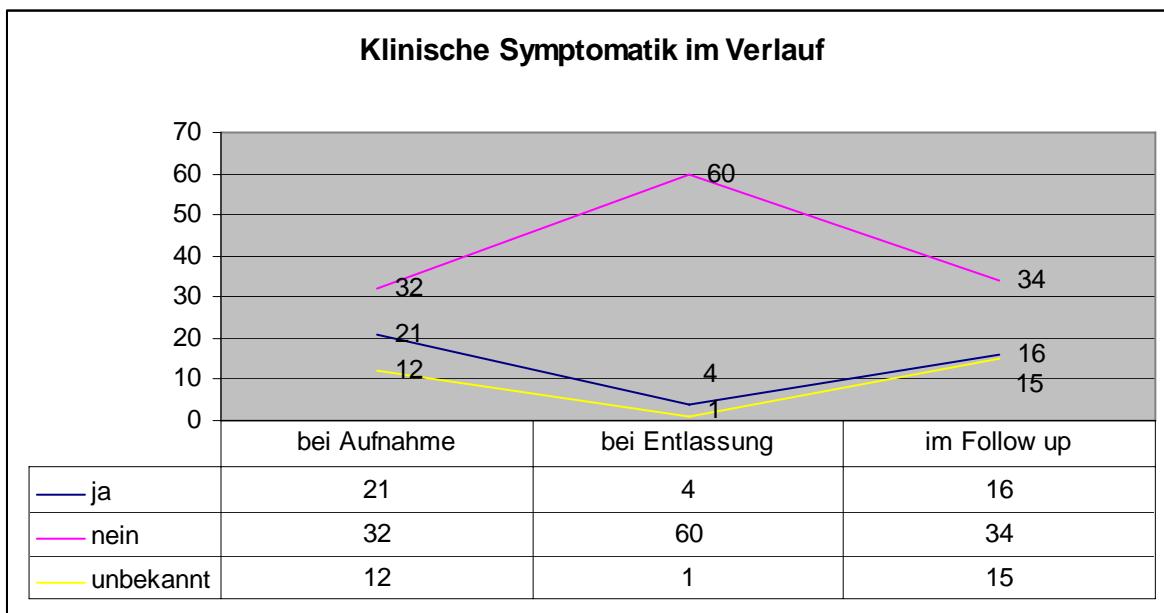


Abbildung 21: Klinische Symptome im Verlauf

4.4.9 Medikation im Verlauf

Der Bedarf der Patienten an den oben bereits erwähnten Medikamenten variierte im Verlauf erheblich.

Auf die Einnahme von Calcium waren bei Aufnahme lediglich zwei Patienten angewiesen, bei Entlassung waren es 31 Patienten. Zum Zeitpunkt des Follow up nahmen 14 Patienten Calcium ein, womit die Calciumsubstitution postoperativ gestiegen ist, im Follow up jedoch wieder gefallen ist (Abbildung 22)

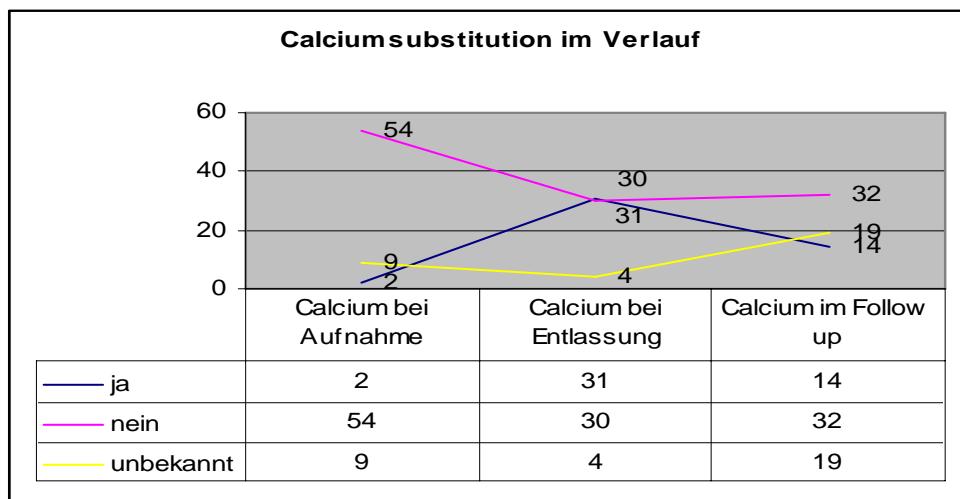


Abbildung 22: Calciumsubstitution im Verlauf

Die Einnahme von Bisphosphonaten war zu jeder Zeit sehr gering. Bei Aufnahme nahmen es zwei Patienten ein, postoperativ keiner und im Follow up wiederum ein Patient (Abbildung 23).

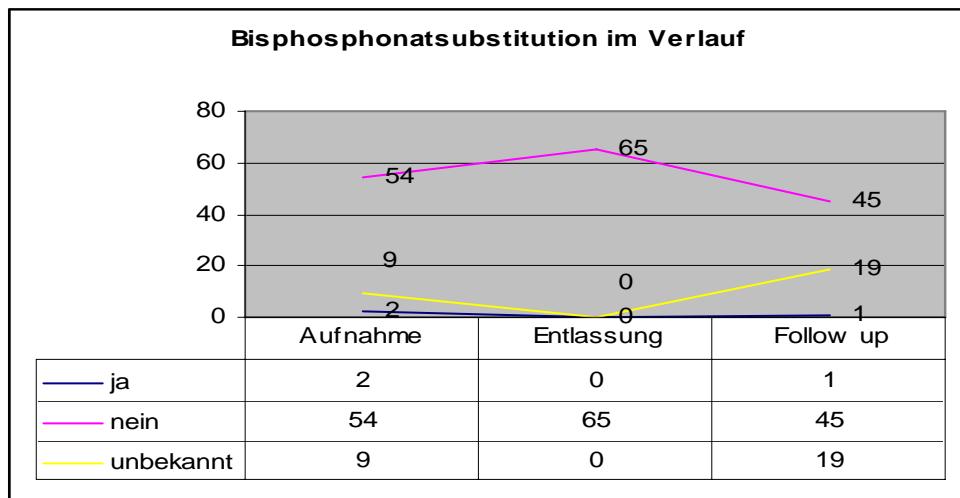


Abbildung 23: Bisphosphonatsubstitution im Verlauf

Der Bedarf an Vitamin D blieb im Verlauf relativ konstant. Bei Aufnahme nahmen es 29 Patienten ein, postoperativ stieg die Zahl auf 39 Patienten. Im Follow up fiel die Anzahl sodann wieder auf 33 Patienten (Abbildung 24).

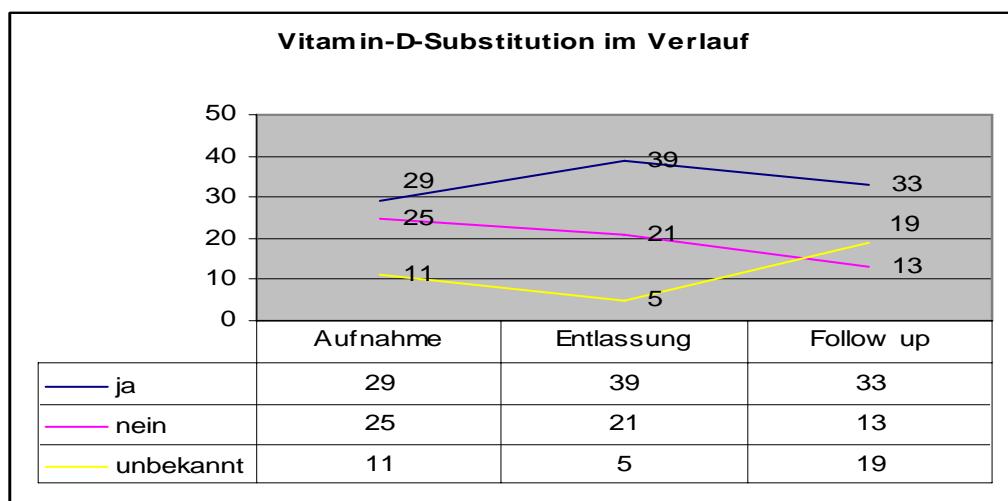


Abbildung 24: Vitamin-D-Substitution im Verlauf

4.4.10 Laborwerte im Verlauf

Das Calcium im Serum war zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei keinem der Patienten erniedrigt. Bei Entlassung bestand bei 33 Patienten eine Hypocalcämie, zum Zeitpunkt des Follow up 1 (nach sechs Monaten) waren noch 18 Patienten davon betroffen, beim Follow up 2 (nach zwölf Monaten) 17 Patienten. Somit hat sich bei ca. der Hälfte der Patienten postoperativ eine Hypocalcämie entwickelt, die sich jedoch bei wiederum der Hälfte dieser Patienten im Verlauf des Follow up normalisierte.

Eine Hypercalcämie zeigte sich bei Aufnahme bei 27 Patienten. Postoperativ wiesen nur mehr vier Patienten eine solche auf. Im Follow up nach sechs bzw. zwölf Monaten betrug die Anzahl der Patienten mit Hypercalcämie zwei bzw drei.

Bei der Auswertung der Calciumwerte ist zu beachten, dass die Anzahl der Patienten ohne Angaben zum Calciumwert im Verlauf von 0 Patienten auf 27 Patienten anstieg.

Die Calciumwerte im Verlauf sind in Abbildung 25 ersichtlich.

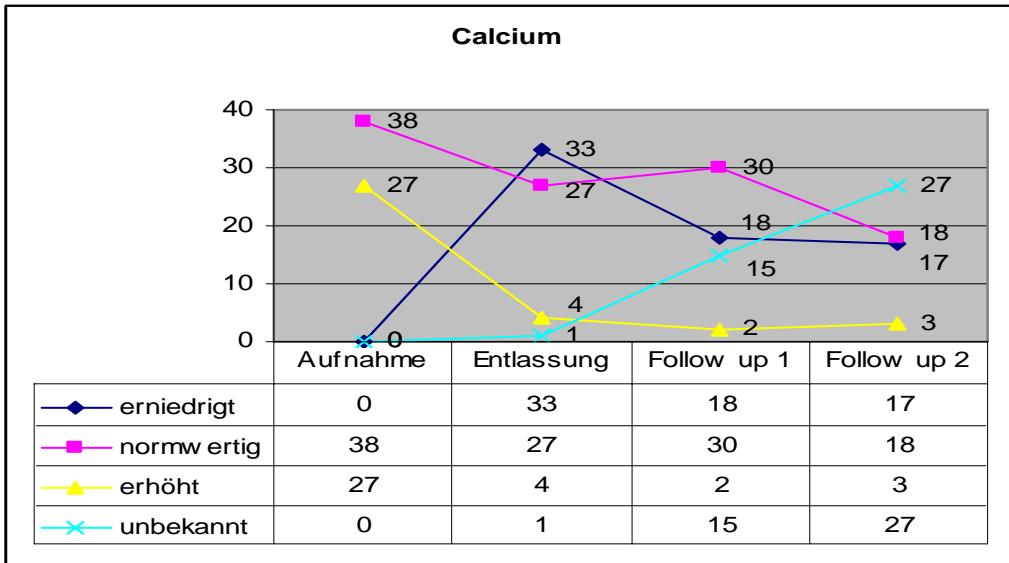


Abbildung 25: Calcium im Verlauf

Eine Hyperphosphatämie bestand zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei 37 Patienten. Postoperativ fiel diese Zahl auf 11 Patienten. Im Follow up nach sechs Monaten stieg sie wieder auf 24 Patienten, und lag nach zwölf Monaten schließlich bei 22 Patienten.

Ein normwertigen Phosphat wiesen bei Aufnahme neun Patienten auf, bei Entlassung war diese Zahl auf 15 gestiegen, im Follow up nach sechs Monaten auf 20. Zum Zeitpunkt des Follow up 2 nach zwölf Monaten ist die Anzahl der Patienten mit Normophosphatämie jedoch wieder auf 14 gefallen, was sich wohl auf die relativ hohe Anzahl der Patienten mit unbekannten Laborwerten (28 Patienten) zurückführen lässt (siehe auch Abbildung 26).

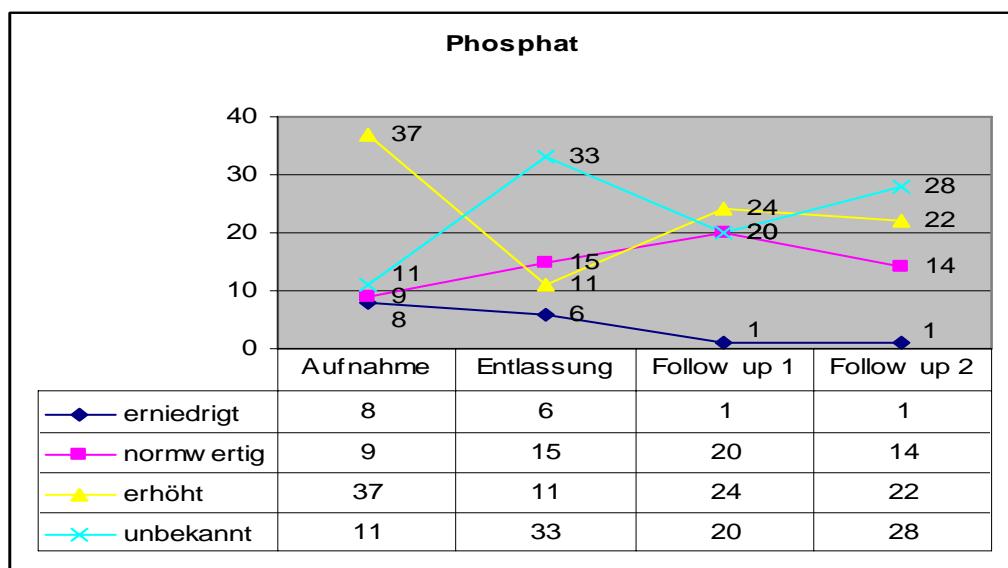


Abbildung 26: Phosphat im Verlauf

Die Anzahl der Patienten mit erhöhtem Wert an alkalischer Phosphatase ist vom Zeitpunkt der Aufnahme (53 Patienten) bis zum Follow up nach 12 Monate rapide auf zwei Patienten gefallen. Auch hier muss beachtet werden, dass die Anzahl der unbekannten Laborwerte vorbehaltlich der Aufnahme zu allen Zeitpunkten sehr hoch ist. Eine normwertige alkalische Phosphatase zeigte sich bei Aufnahme und postoperativ bei keinem Patienten, im Follow up waren dies bei 28 bzw. 35 Patienten der Fall (siehe Abbildung 27).

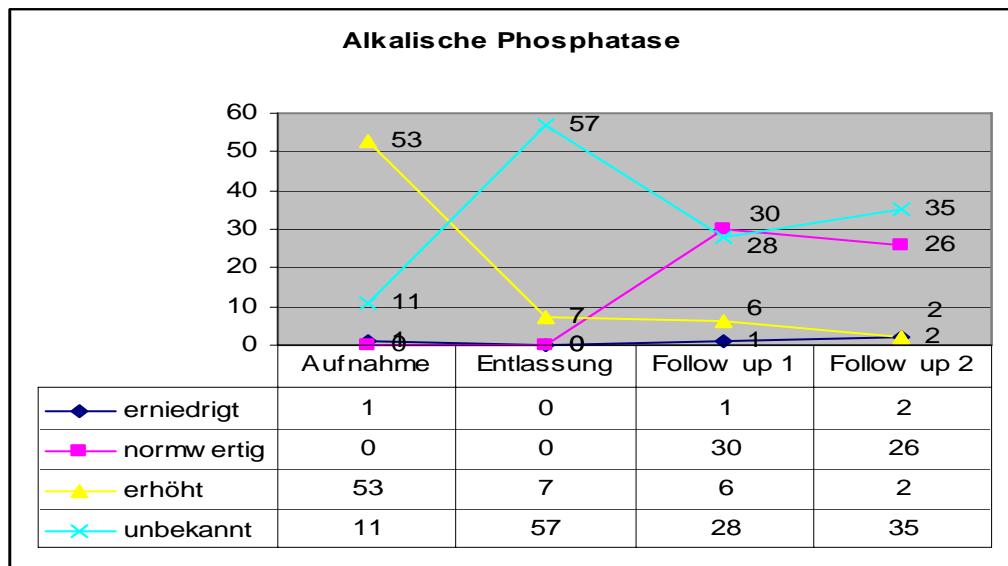


Abbildung 27: Alkalische Phosphatase im Verlauf

Der Parathormonspiegel war präoperativ bei 53 Patienten erhöht. Postoperativ traf dies noch auf 18 Patienten zu, wobei der Wert jedoch bei allen gefallen ist. Im Follow up betrug die Anzahl der Patienten mit erhöhtem Parathormonwert 14 bzw. 13.

Ein Parathormonspiegel im Bereich der Norm fand sich präoperativ bei keinem Patienten. Im Follow up 2 nach zwölf Monaten war die Anzahl der Patienten mit einem normwertigem Parathormonspiegel auf 14 gestiegen. Diese Ergebnisse sind auch in Abbildung 28 aufgeführt.

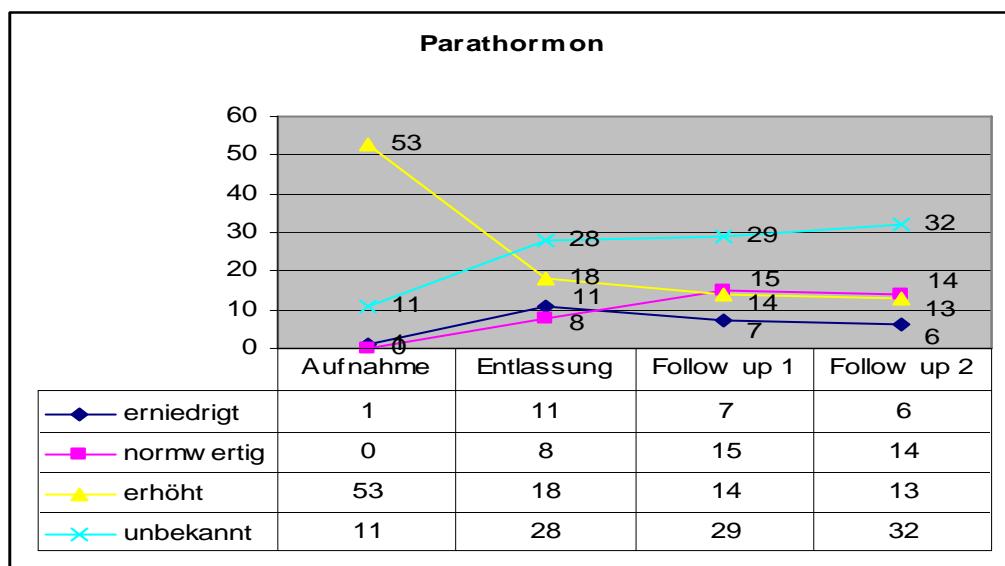


Abbildung 28: Parathormon im Verlauf

5 Diskussion

Einleitung

Die Prävalenz eines sekundären HPT infolge eines chronischen Nierenversagens liegt bei ca. 67 % [69]. Die Inzidenz von Patienten, bei denen der sekundäre HPT erst nach einer Nierentransplantation auftritt oder nach einer solchen weiter fortschreitet liegt bei ca. 6-7% [76]. Ca. 0,6-8% aller Patienten, die an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, werden letztendlich wegen eines sekundären HPT operiert. Der pathophysiologische Stimulus, der den sekundären HPT hervorruft, bleibt lebenslang bestehen, kann jedoch vorübergehend durch ein gut funktionierendes Nierentransplantat abgeschwächt werden [37, 77].

In unserem Patientengut lag in allen Fällen ein renaler sekundärer HPT vor. Nur dann stellt sich die Indikation zur operativen Versorgung. Ein intestinal verursachter sekundärer HPT kann hingegen durch eine adäquate Therapie mit Calcium und Vitamin D behoben werden und bedarf keiner operativen Therapie [3].

Die Indikation zur Nebenschilddrüsenrevision wird zunehmend durch den behandelnden Nephrologen gestellt. Dieser ist mit dem Risiko der Entwicklung einer renalen Osteopathie ab der Diagnosestellung einer terminalen Niereninsuffizienz vertraut [3, 78].

5.1 Subtotale versus totale Parathyreoidektomie mit oder ohne Autotransplantation

Bei der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus konkurrieren immer noch drei operative Verfahren. Zum einen die subtotale Parathyreoidektomie, die insbesondere bei jungen Patienten, bei denen eine Nierentransplantation bevorsteht, zur Anwendung gelangt, zum anderen die totale Parathyreoidektomie, die wiederum mit oder ohne Autotransplantation erfolgen kann.

Der Hauptvorteil der subtotalen Parathyreoidektomie mit Belassen einer halben Nebenschilddrüse besteht in der sofortigen Funktion des belassenen Gewebes, hat

aber den Nachteil, dass im Falle eines Rezidivs ein erneuter Eingriff mit einer entsprechend erhöhten Morbidität verbunden ist.

Seit ihrer Erstbeschreibung 1968 gewann die Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe nach Parathyreoidektomie immer mehr an Bedeutung [79]. Bereits 1975 [62] wurden die Vorteile der simultanen Autotransplantation beschrieben. So ist einerseits die Parathormonproduktion durch die Transplantate im Verlauf so ausreichend, dass auf die Substitution von Calcium und Vitamin D bis 6 Monate postoperativ verzichtet werden kann. Des Weiteren lassen sich die Rezidive nach einer Parathyreoidektomie besser und mit geringerer Komplikationsrate beherrschen als nach einer subtotalen Parathyreoidektomie mit einer erneuten zervikalen Exploration.

Trotz dieser Vorteile stellt sich aufgrund der unvermeidlichen Rezidivrate des autotransplantierten Nebenschilddrüsengewebes am Unterarm die Frage, ob möglicherweise eine Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation künftig das adäquate Verfahren sein sollte. Hampel et al [35] empfehlen bei Dialysepatienten, bei denen keine Nierentransplantation bevorsteht, die Parathyreoidektomie ohne Reimplantation. In deren Kollektiv wurde postuliert, dass die Substitution von Vit D-Metaboliten und Calcium der Prävention der Knochensymptome des Hypoparathyreoidismus diene [35, 47].

Dieses Vorgehen setzt allerdings die Kryokonservierung von Epithelkörperchengebwebe mit all ihren technischen Details voraus, um im Falle eines persistierenden Hypoparathyreoidismus eine metachrone Reimplantation vornehmen zu können. Dieses erfordert wiederum große Erfahrung in der Reimplantation, da die Nekroserate durch die Einfrier- oder Auftauvorgänge mit bis zu 30 % angegeben wird. Außerdem kann man nicht in jedem Fall davon ausgehen, dass das kryokonservierte Gewebe nach der Reimplantation dieselbe Funktion auszuüben in der Lage ist, die es vor der Kryokonservierung hatte, zumal seitdem oft Monate vergangen sind [77].

Wie von den meisten endokrin tätigen Chirurgen bevorzugt, ist unser Standardverfahren in der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus die totale Parathyreoidektomie mit zervikaler Thymektomie und Reimplantation am Unterarm bei gleichzeitiger Kryokonservierung von Nebenschilddrüsenpartikeln [80]. Das reimplantierte Nebenschilddrüsengewebe wird mit einem nicht resorbierbaren Faden oder einem Titan-Clip markiert, um im Falle einer Autotransplantathyperplasie

oder einer adenomatösen Veränderung das Widerauffinden zu erleichtern [47, 81]. In dieses Behandlungskonzept werden die einweisenden Dialysezentren einbezogen, da von diesen die Nachsorge und Kontrolle des Calciumhaushaltes übernommen wird.

In der Literatur herrscht weitgehend Uneinigkeit darüber, welches Verfahren bei der Behandlung des sekundären HPT vorzugswürdig erscheint. Im Folgenden soll anhand von Studien erörtert werden, inwieweit sich die oben genannten drei verschiedenen Operationsverfahren in ihren Ergebnissen unterscheiden und ob es vielleicht doch nur eine optimale Therapie des sekundären HPT gibt.

5.1.1 Subtotale Parathyreidektomie

Das erste operative Verfahren, welches in der Therapie des sekundären HPT angewandt wurde, war die subtotale Parathyreidektomie.

Die erste wegen eines renalen HPT durchgeführte subtotale Parathyreidektomie wurde 1960 von Stanbury et al beschrieben [82]. In der Folge wandten immer mehr Chirurgen dieses Operationsverfahren an.

So befürworteten auch O`Leary et al in ihrer Studie die subtotale Parathyreidektomie. Der Hauptvorteil liegt ihrer Meinung nach darin, dass im Falle des Auftretens eines Rezidivs dessen Ursprung eindeutig sei und sich die Patienten lediglich einer erneuten zervikalen Exploration unterziehen müssten. Eindeutig festlegen konnten sie sich jedoch letztendlich auf kein Verfahren. Wesentlich für eine erfolgreiche Operation sei vor allem, während der Erstoperation das gesamte Nebenschilddrüsengewebe darzustellen, unabhängig davon, ob reimplantiert werde oder nicht [83].

Yu et al. halten in ihrer retrospektiven Studie ebenfalls die subtotale Parathyreidektomie für die Methode der Wahl. Sie untersuchten die Daten von 14 Patienten, die sich alle einer subtotalen Parathyreidektomie unterzogen. Bei allen Patienten wurden intraoperativ vier Nebenschilddrüsen dargestellt und davon 3,5 entfernt. Postoperativ kam es bei allen Patienten zu einem deutlichen Rückgang bzw. einem völligen Verschwinden der subjektiven Symptomatik. Bei zwei Patienten entwickelte sich ein Rezidiv, wovon eines durch eine überzählige substernale Nebenschilddrüse bedingt war [84].

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls nur die subtotale Parathyreidektomie durchgeführt, da diese Methode auch hier als die erfolgreichste angesehen wurde, da sich sowohl die klinischen Symptome als auch die Stoffwechselstörungen der Patienten postoperativ schnell besserten [85]). Dieser Meinung schlossen sich eine Reihe von Autoren an [86, 87].

5.1.2 Totale Parathyreidektomie

Im Gegensatz dazu befürworten mehrere Autoren die totale Parathyreidektomie. Die totale Parathyreidektomie birgt das Risiko des lebenslangen Hypoparathyreoidismus, welcher schwer zu behandeln ist [88], weswegen, wie auch in der vorliegenden Studie, teilweise Nebenschilddrüsengewebe wieder reimplantiert wird.

5.1.2.1 Totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation

Eine Reihe von Autoren bevorzugen die totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation.

Stracke et al. erzielten in ihrer Studie mit der totalen Parathyreidektomie ohne Autotransplantation gute Ergebnisse, wenn auch nicht außer Acht gelassen werden darf, dass das Kollektiv von 20 Patienten recht klein war. Bei keinem der Patienten zeigten sich postoperativ noch Anzeichen für eine renale Osteodystrophie. Die Autoren kamen deshalb zu dem Schluss, dass wohl ektopisch liegendes Nebenschilddrüsengewebe postoperativ die Funktion der Epithelkörperchen übernehme und somit noch ausreichend Parathormon gebildet werde, um das Gleichgewicht des Knochenstoffwechsels aufrecht zu erhalten [33].

Ein ähnlicher Ansatz liegt der Arbeit von de Francisco et al. zugrunde. Auch sie führten die totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation durch, jedoch nur bei Patienten, die für eine Nierentransplantation nicht in Frage kommen. Hier wurde postuliert, dass die totale Parathyreidektomie auf der Möglichkeit basiert, dass nach der totalen Parathyreidektomie ein kleiner Rest an Nebenschilddrüsengewebe im Körper zurückbleibt und dieser durch die urämischen Bedingungen zur Hyperplasie stimuliert wird, folglich aber auch ein hohes Rezidivrisiko besteht. In der Studie wurden 15 Patienten, die sich nicht auf der Warteliste für eine Nierentransplantation befanden, einer totalen Parathyreidektomie unterzogen. Im Verlauf kam es lediglich

bei einem Patienten zur Progression. Somit schien die totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation bei dieser Patientengruppe ein geeignetes Verfahren zu sein, was auch schon in einer Studie von Hampel et al 1999 angedeutet worden war [34, 35].

Saunders et al. wandten in ihrer Studie die totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation mit der Begründung an, diese sei das einzige Verfahren, bei dem kein Nebenschilddrüsengewebe im Körper zurückbleibe, weshalb es auch zu keinem von diesem Rest ausgehenden Rezidiv kommen könne, welches in einer erneuten komplizierten Operation entfernt werden müsste. Dies widerspricht dem Ansatz von de Francisco et al [34], welche davon ausgehen, dass auch bei der totalen Parathyreidektomie ein kleiner Rest an Nebenschilddrüsengewebe im Körper zurückbleibe, welcher dann die Funktion der Drüsen übernehme. Bei Saunders et al. wird aber auch darauf hingewiesen, dass es vom jeweiligen Patienten abhänge, welches die optimale Therapie sei. So eigne sich die totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation eher für einen Patienten, der noch für unbestimmte Zeit von der Nierenersatztherapie abhängig und auch noch nicht nierentransplantiert worden sei, da das Parathormon bei nierentransplantierten Patienten oft sehr niedrig sei oder gar unter der Nachweisgrenze liege. Saunders et al. erzielten diesbezüglich in ihrer Studie gute biochemische und klinische Ergebnisse. Bei insgesamt 54 Patienten wurde eine totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation durchgeführt. Wenn nicht alle vier Nebenschilddrüsen auf Anhieb gefunden werden konnten, wurde auch eine Thymektomie durchgeführt. Die meisten Patienten hatten postoperativ eine geringe Restsekretion an PTH. Bei einigen Patienten blieb die PTH-Sekretion postoperativ komplett aus, wobei dies jedoch, wie zuvor bereits vermutet, bei Patienten geschah, welche eine gut funktionierende Transplantatniere besaßen. Somit kam die Arbeitsgruppe von Saunders zu einem ähnlichen Schluss wie auch schon de Francisco et al in ihrer Studie von 2002, nämlich dass es keine optimale Therapie für alle Patienten mit sekundärem HPT gibt, sondern danach unterschieden werden muss, ob der Patient noch für längere Zeit von einer Dialysetherapie abhängig sein wird oder nicht [34, 37].

Die Situation nach Nierentransplantation nimmt sicherlich eine Sonderstellung hinsichtlich der Operationsindikation ein. Bei ca. zwei Dritteln der Patienten kann nach erfolgreicher Nierentransplantation auch ohne eine Operation der Nebenschilddrüsen mit einer Normalisierung der Calciumwerte gerechnet werden [39, 76].

5.1.2.2 Totale Parathyreidektomie mit Autotransplantation

Unser Standardverfahren in der Behandlung des sekundären HPT ist die totale Parathyreidektomie mit zervikaler Thymektomie und Reimplantation am Unterarm bei gleichzeitiger Kryokonservierung von Nebenschilddrüsenpartikeln.

Die Arbeitsgruppe von Tominaga bezeichnen die totale Parathyreidektomie mit Autotransplantation als Therapie der Wahl, da im Falle eines Rezidives hierbei hyperplastisches Autotransplantat leicht und unter Lokalanästhesie wieder entfernt werden [47, 72, 81, 89]. Dazu sei angemerkt, dass sich ein Rezidiv nicht unbedingt am Ort des Autotransplantats entwickelt. Ursache für die Rezidivbildung kann auch eine bei Erstoperation nicht gefundene überzählige Nebenschilddrüse sein oder eine ektopisch liegende Nebenschilddrüse, was dann wiederum eine zervikale Exploration erfordern würde. In unserem Patientengut entwickelte sich jedoch in den meisten Fällen (5/7) das Rezidiv bzw. kam es zu einem persistierendem sekundären Hyperparathyreoidismus am Ort des Autotransplantats.

In einer weiteren Studie wurde die totale Parathyreidektomie mit Autotransplantation auch als Methode der Wahl bezeichnet, ebenfalls mit der Begründung, dass sich die Reoperation im Falle eines Rezidivs am Unterarm leichter gestalte als eine erneute zervikale Exploration [89].

Auch Gourgiotis et al. empfehlen die totale Parathyreidektomie mit Autotransplantation als operative Therapie des sekundären HPT. Dabei müsse aber darauf geachtet werden, das gesamte Nebenschilddrüsengewebe zu entfernen und geeignetes Gewebe als Transplantat zu verwenden. Insoweit schließen sie sich mehreren Autoren an [80, 88, 90].

Yoon et al. sind im Grunde auch Verfechter der totalen Parathyreidektomie mit synchroner Autotransplantation, beschreiben jedoch in ihrer Studie anfangs mehrere Nachteile dieses Verfahrens. Dabei führen sie eine lange Op-Zeit, eine mögliche Narbenbildung am Unterarm, das hohe Risiko einer lokalen Wundkomplikation, infiltratives Wachstum von autotransplantiertem Nebenschilddrüsengewebe am Unterarm, die Schwierigkeit, das Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm einzubringen, sowie die nur unpräzise mögliche Exzision im Falle eines Transplantatrezidivs auf. Dennoch befürworten auch sie die Autotransplantation am Unterarm, wegen der bereits von anderen Autoren genannten Vorteile, wie der

vereinfachten Reoperation am Unterarm im Falle eines Rezidivs, die in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann und bei der außerdem mögliche Risiken einer erneuten zervikalen Exploration, wie eine mögliche Recurrensparese, wegfallen [72, 91]. Um die genannten Nachteile möglichst zu umgehen, haben Yoon et al. eine neue Methode entwickelt, Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm einzubringen, bei der sie das Gewebe subkutan injizieren. Auch wenn diese Methode der herkömmlichen Methode in einigen Punkten überlegen ist, so z. B. in Bezug auf die Dauer der Operation oder die Narbenbildung am Unterarm, bleiben eine Reihe der Nachteile der von Wells im Jahr 1975 eingeführten Methode [62, 92].

5.1.3 Vergleichsstudien

Eine Reihe von Autoren legten sich auf keines der Verfahren fest, bzw. verglichen die verschiedenen Methoden miteinander.

So wurden in einer retrospektiven Studie von Sianesi et al. 171 Patienten einer subtotalen Parathyreidektomie unterzogen, 45 Patienten einer totalen Parathyreidektomie mit Autotransplantation. Bezüglich der Rezidivrate unterschieden sich die beiden Gruppen voneinander. Es kam in der Gruppe mit subtotaler Parathyreidektomie in 14 Fällen zu einem Rezidiv (8,1%), in der Vergleichsgruppe mit Autotransplantation entwickelte sich in 5 Fällen ein Rezidiv (11,1%). Außerdem entwickelten in der Gruppe mit totaler Parathyreidektomie und Autotransplantation 33% der Patienten einen Hypoparathyreoidismus postoperativ. So kamen Sianesi et al. zu dem Schluss, dass die Methode der Wahl die subtotale Parathyreidektomie sei und die Indikation für eine totale Parathyreidektomie mit Autotransplantation nur sehr selten zu stellen sei [93].

Auch die Arbeitsgruppe von Dotzenrath empfiehlt weder das eine noch das andere Verfahren. Vielmehr führen sie eine dem niereninsuffizienten Patienten individuell angepasste Therapie durch. Bei nierentransplantierten Patienten oder Patienten mit aussichtsreicher Transplantatanwartschaft wählen sie eine subtotale Parathyreidektomie mit transzervikaler Thymektomie, bei niereninsuffizienten Patienten, die aus Gründen anderer Begleiterkrankungen nicht in ein Nierentransplantationsprogramm aufgenommen werden, wird die totale Parathyreidektomie mit Autotransplantation durchgeführt.[32].

Eine weitere Arbeitsgruppe verglich die totale Parathyreidektomie mit Autotransplantation mit der subtotalen Parathyreidektomie. Auch wenn die Rezidivrate in beiden Gruppen hoch war, halten die Autoren die totale PTX mit Autotransplantation für das bessere Verfahren, da sie in Bezug auf den mittleren postoperativen PTH-Wert und die mittlere Dauer bis zur Entwicklung eines Rezidivs bessere Ergebnisse zeigte [91].

Diese Auswahl an Studien über die Behandlung des sekundären HPT zeigt, dass nach wie vor große Uneinigkeit in der operativen Therapie des sekundären HPT herrscht. Bei den Vertretern der einzelnen Verfahren lässt sich jeweils eine gewisse Grundtendenz erkennen.

So befürworten die Vertreter der subtotalen Parathyreidektomie ihre Methode zum einen aufgrund besserer postoperativer Ergebnisse, zum anderen aber vor allem deshalb, da sie die subtotale Parathyreidektomie für das am einfachsten durchzuführende Operationsverfahren halten.

Wird die totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation als die optimale Therapie deklariert, dann meist unter der Vorstellung, dass bei diesem Verfahren ein kleiner Rest an eventuell auch ektopisch liegendem Nebenschilddrüsengewebe im Körper zurückbleibt und somit die Parathormonsekretion Aufrecht erhalten wird.

Eine Reihe von Autoren legt sich nicht auf ein bestimmtes Verfahren fest. Diese führen meist sowohl die subtotale PTX als auch die totale PTX mit Autotransplantation aus und erzielen mit beiden Verfahren vergleichbare Ergebnisse. Auch unserer Meinung über die optimale Therapie schließen sich mehrere Autoren an. Diese Methode wird vor allem deshalb befürwortet, da im Falle eines Rezidives die erforderliche Reoperation leichter und für den Patienten vor allem weniger belastend am Unterarm durchzuführen ist. Sicherlich muss das Rezidiv nicht unbedingt vom Autotransplantat am Unterarm ausgehen. Also kann trotzdem eine erneute zervikale Exploration erforderlich werden. Auch wird mehrmals darauf hingewiesen, dass entscheidend für einen anhaltenden Erfolg der Operation die richtige Wahl bei dem zu transplantierenden Gewebe ist. Dieses sollte wenn möglich makroskopisch unauffällig sein.

Die Entscheidung zur jeweiligen Verfahrenswahl hängt vom Erkrankungsverlauf ab, wobei die ansteigende Rezidivrate autotransplantierten NSD-Gewebes für eine metachrone Transplantation kryoasservierten Gewebes spricht. Aufgabe künftiger

multizentrischer Studien bleibt es, den Stellenwert syn- oder metachroner Autotransplantation im Rahmen von prospektiv randomisierten Studien unter Kooperation mit den behandelnden Nephrologen zu prüfen.

5.2 Kryokonservierung

In unserem Patientengut wurde ab März 2002 ein Teil des entfernten Nebenschilddrüsengewebes kryokonserviert, somit bei 25 von 65 Patienten. Bei keinem der Patienten wurde jedoch von dem kryokonservierten Gewebe aufgrund anhaltender postoperativer Hypocalcämie bzw. anhaltendem postoperativem Hypoparathyreoidismus Gebrauch gemacht.

1977 wurde kryokonserviertes Nebenschilddrüsengewebe zum ersten Mal bei einem urämischen Patienten mit renaler Osteodystrophie sechs Wochen nach Parathyroidektomie von Wells et al. erfolgreich reimplantiert.

Brennan et al. berichten in einer Studie über ihre Erfahrung mit der Autotransplantation von kryokonserviertem Gewebe. Sie führten die Autotransplantation von kryokonservierten Gewebe bei sechs Patienten durch, die an einem Hypoparathyreoidismus in Folge einer Parathyreidektomie aufgrund eines primären HPT litten. Das kryokonservierte Gewebe war zum Zeitpunkt der Reimplantation für einen Zeitraum von 45 Tagen bis zu 18 Monaten eingefroren gewesen. Die Autoren bezeichneten die Autotransplantationen als erfolgreich, da Parathormon, wenn auch in sehr geringem Umfang, in dem Arm des Patienten nachgewiesen werden konnte, in den das Nebenschilddrüsengewebe reimplantiert worden war. Anhand von Tierversuchen ging man zunächst davon aus, Nebenschilddrüsengewebe könne nicht länger als zwölf Monate eingefroren werden, andernfalls würde es im Falle einer Reimplantation seine frühere Funktion nicht wieder aufnehmen. Brennan et al. waren die ersten, welche mit ihrer Studie das Gegenteil bewiesen haben.

Eine weitere Arbeitsgruppe untersuchte eine Gruppe von 12 Patienten, die infolge der Behandlung eines primären HPT auch ein metachrones Autotransplantat erhielten. Sie berichten, dass das Zeitintervall, in welchem das Nebenschilddrüsengewebe eingefroren worden war, und dessen Funktion nach Reimplantation nicht miteinander korrelierten. Jedoch berichten Cohen et al. 2005

von keinem funktionierendem Autotransplantat, welches zuvor mehr als 22 Monate eingefroren worden war [94-98].

1980 transplantierte die Arbeitsgruppe von Wells kryokonserviertes Nebenschilddrüsengewebe bei sechs Patienten, welches zwischen zwei und sechs Monaten eingefroren worden war. Bei fünf der sechs Patienten zeigte sich ein guter klinischer Erfolg [99].

Eine weitere Arbeitsgruppe berichtet über die Reimplantation von kryokonserviertem Gewebe bei 25 Patienten. In dieser Studie variierte die Zeit der Konservierung von sechs bis zu 52 Monaten. Die Hauptkriterien für die Einstufung als Erfolg bzw. Misserfolg waren hierbei jedoch der postoperative Calcium- bzw. Vitamin-D-Bedarf, die Calciumwerte der Patienten sowie die klinischen Zeichen der Hypocalcämie und nicht der jeweilige Parathormonwert, weshalb sich die Ergebnisse nicht mit denen anderer Studien vergleichen lassen [100].

Eine weitere Studie befasste sich mit der Funktion von reimplantiertem kryokonserviertem Nebenschilddrüsengewebe anhand zweier Fallstudien. Das Gewebe der Autotransplantate war vor der Reimplantation 21 bzw. 30 Monate kryokonserviert gewesen. In beiden Fällen funktionierten die Autotransplantate nach der Reimplantation gut und die Parathormonspiegel beider Patienten stiegen stufenweise an. Diese Studie zeigt, dass selbst nach einer Langzeitkryokonservierung das konservierte Nebenschilddrüsengewebe noch brauchbar sein kann und sich steigende Parathormonspiegel nachweisen lassen [99-101].

Aufgabe zukünftiger Studien wird es sein, die Erfolgsrate sowohl von frischem als auch von kryokonserviertem Gewebe zu bestimmen und Faktoren ausfindig zu machen, welche den Erfolg, dass das kryokonservierte Gewebe nach dem Auftauen ausreichend Parathormon sezerniert, beeinflusst. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die Technik der Kryokonservierung, und zwar sowohl hinsichtlich des Einfrier- wie auch des Auftauprozesses, wahrscheinlich den Hauptfaktor ausmacht, das Überleben und die Sekretion von kryokonservierten Transplantaten zu optimieren, wohingegen Hypercalcämie und Vitamin D die Transplantatfunktion hindern [98, 101].

5.3 Postoperative Komplikationen

Die Hospitalletalität nach Parathyreidektomie sowohl aufgrund eines primären HPT als auch aufgrund eines sekundären HPT wird mit ca. 1% angegeben [102, 103]. Dabei ist die häufigste Todesursache eine hypercalcämieassoziierte Kardiovaskulopathie oder Pankreatitis [104]. In der vorliegenden Arbeit betrug die Hospitalletalität 0%. In einer multizentrischen Studie aus Maryland verstarben 5 von 901 (0,6%) parathyreidektomierten Patienten. Akute postoperative Zwischenfälle sind insgesamt sehr selten [104]. Die einzige relevante, potentiell lebensbedrohliche, chirurgiebezogene Komplikation ist die postoperative Nachblutung. Zu einer solchen kam es in unserem Patientengut nicht. In einer umfangreichen Studie der Mayo-Klinik wird die Häufigkeit der postoperativen Nachblutung nach Parathyreidektomie mit 0,36% angegeben. Nach einer Studie von Abbas et al musste in 1,1% der Fälle aufgrund einer postoperativen Blutung nachoperiert werden [105, 106].

Hauptgrund für einen protrahierten Krankenhausaufenthalt nach Parathyreidektomie ist eine substitutionspflichtige postoperative Hypocalcämie [104]. In der Literatur wird sie mit einer Häufigkeit von 10-20% angegeben [102], wohingegen es in der vorliegenden Studie nur in 6,2% der Fälle zu einer postoperativen Hypocalcämie kam.

Eine weitere postoperative Komplikation stellt die Recurrensparese dar. In verschiedenen Studien wird die Häufigkeit einer Recurrensparese nach Parathyreidektomie mit Werten zwischen 0% und 9,1% angegeben [107-112]. Die Gefahr, die Nn. recurrentes intraoperativ zu verletzen, ist vor allem im Falle einer zervikalen Reexploration aufgrund eines Rezidivs erhöht, da hier in einem fibrotischen und anatomisch veränderten Operationsfeld gearbeitet wird, es unter diesen Umständen schwierig ist, das Nebenschilddrüsengewebe zu identifizieren und somit das Risiko, den N. laryngeus recurrens intraoperativ zu verletzen steigt [112]. So gaben Patow et al in einer prospektiven Studie bezüglich der Recurrensparese nach Parathyreidektomien an, dass das Risiko einer Recurrensparese nach zervikaler Reexploration im Vergleich zur Erstoperation um das Fünffache steigt [112].

In der vorliegenden Studie kam es in 3 von 65 Fällen (4,6%) postoperativ zu Heiserkeit, welche eine Folge der einseitigen passageren Minderbeweglichkeit eines N. laryngeus recurrens sein kann. Nur bei einem der betroffenen Patienten blieb eine

dauerhafte Stimmlippenparese rechts auch über den Rahmen des Follow up hinaus bestehen.

5.4 Rezidive

Im Falle des Auftretens eines Rezidivs eines sekundären HPT ist eine umgehende präoperative Lokalisationsdiagnostik unabdingbar. Hierbei sollte eine überzählige Nebenschilddrüse zervikal oder mediastinal, ein Rezidiv im Autotransplantat am Unterarm und ein Rezidiv im belassenen zervikalen Nebenschilddrüsenrest nach einer subtotalen Parathyreidektomie berücksichtigt werden. Bei einem HPT-Rezidiv nach einer Parathyreidektomie mit Reimplantation am Unterarm dient der Casanova-Test mit Nachweis eines Gradienten zwischen der das Autotransplantat tragenden Seite und der kontralateralen Seite der genauen Lokalisation [113, 114]. Mit Hilfe des Casanova-Tests (durch eine komplette ischämische Blockade des transplantattragenden Armes in Plexusanästhesie kann verhindert werden, daß PTH aus dem Transplantat in den Kreislauf gelangt. Ein unverändert hoher iPTH während der ischämischen Blockade ist ein sicherer Hinweis für das Vorliegen eines cervicalen Rezidivs) ist die Unterscheidung zwischen einem zervikalen Rezidiv bei einer ektop gelegenen Nebenschilddrüse und einem Transplantathyperparathyreoidismus möglich. In einer Arbeit von Schlosser et al wurde die Effektivität eines modifizierten Casanova-Tests an 30 Patienten mit einem Rezidiv eines Hyperparathyreoidismus geprüft. Durch mehrmalige PTH-Bestimmungen ließ sich eine Lokalisation des Rezidivs durchführen [115].

In unserer Studie kam es in 6,2 % (4/65) zu einem Rezidiv, in drei von 65 Fällen (4,6%) handelte es sich um einen persistierenden sekundären Hyperparathyreoidismus. In der Literatur wird die Rezidivrate nach subtotaler und totaler Parathyreidektomie mit vergleichbarer Frequenz angegeben (3-9%) [54, 69, 70]. Die Inzidenz des Autotransplantathyperparathyreoidismus wird mit 7,8% angegeben, wobei das Risiko der Rezidiventwicklung von der Selektionierung des reimplantierten Gewebes abhängt [74, 75]. In unserem Patientengut kam es in zwei Fällen (3,1%) zu einem Autotransplantatrezidiv. Die ansteigende Rezidivrate der

Autotransplantate wirft die wiederum Frage einer metachronen Autotransplantation kryokonserviertes Gewebe im Falle einer therapierefraktären Hypocalcämie auf.

6 Zusammenfassung

In der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus haben sowohl die subtotale Parathyreoidektomie, als auch die totale Parathyreoidektomie unter Berücksichtigung der Dialyzedauer und ggf. der bevorstehenden Nierentransplantation sowie unter Kooperation mit den betreuenden Dialysezentren ihren Stellenwert. In der Literatur herrscht Uneinigkeit darüber, welches Verfahren die idealste Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus sei.

Am Klinikum der Universität Regensburg wurden im Zeitraum von 1996 bis 2006 insgesamt 65 Patienten aufgrund eines sekundären Hyperparathyreoidismus operiert. Dabei wurde in den meisten Fällen (54/65) eine totale Parathyreoidektomie mit Thymektomie und simultaner Autotransplantation von Nebenschilddrüsenpartikeln in den Unterarm durchgeführt. Zu einem persistierenden sekundären Hyperparathyreoidismus innerhalb von sechs Monaten nach Erstoperation kam es in 4,6% der Fälle (3/65). Zu einem Rezidiv des sekundären Hyperparathyreoidismus mehr als sechs Monate nach Erstoperation kam es 6,2% (4/65). Davon lag in 50% der Fälle (2/4) der Ursprung des Rezidivs bei hyperplastischem Nebenschilddrüsengewebe am Unterarm.

Aufgrund der relativen Zunahme der Transplantatrezidive bei synchroner Autotransplantation bietet die metachrone Autotransplantation bei persistierendem therapierefraktärem Hypoparathyreoidismus eine weitere therapeutische Option, welche allerdings eine große Erfahrung in der Reimplantation kryokonservierten Gewebes voraussetzt. Die Aufgabe zukünftiger Studien bleibt es anhand von großen Patientenkollektiven den Stellenwert der metachronen Autotransplantation zu belegen.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intraoperative Darstellung der rechtsseitigen Nebenschilddrüsen. SD Schilddrüse, NSDo Nebenschilddrüse rechts oben, NSDu Nebenschilddrüse rechts unten, A A.thyreoidea inferior, N N.laryngeus recurrens [17].....	- 10 -
Abbildung 2: Totale parathyreidektomie ex situ [5]	- 12 -
Abbildung 3: Kocher`scher Kragenschnitt, ca. 4 cm lange Inzision 1 cm oberhalb des Jugulums	- 12 -
Abbildung 4: Untere Nebenschilddrüse, N. laryngeus recurrens, Unterpolgefässe (A. thyreoidea inferior).....	- 13 -
Abbildung 5: Die untere Nebenschilddrüse liegt im Thymus.....	- 14 -
Abbildung 6: Zerkleinerung des NSD-Gewebes nach Entfernung in etwa zwölf Würfel vor der Reimplantation, ein Teil wird kryokonserviert	- 15 -
Abbildung 7: Kryokonservierung von NSD-Partikeln	- 15 -
Abbildung 8: Agha, intraoperatives Bild, Autotransplantat-HPT mit Hypertrophie des reimplantierten NSD (zwei Adenome)	- 16 -
Abbildung 9:Geschlechterverhältnis	- 20 -
Abbildung 10: Klinische Symptome bei Aufnahme	- 21 -
Abbildung 11: Medikation bei Aufnahme	- 22 -
Abbildung 12: Labor bei Aufnahme	- 23 -
Abbildung 13: Anzahl der intraoperativ dargestellten Nebenschilddrüsen.....	- 25 -
Abbildung 14: Klinische Symptome bei Entlassung.....	- 26 -
Abbildung 15: Medikation bei Entlassung.....	- 27 -
Abbildung 16: Labor bei Entlassung	- 28 -
Abbildung 17: Klinische Symptome im Follow up	- 30 -
Abbildung 18: Medikation im Follow up	- 31 -
Abbildung 19: Labor im Follow up 1 (nach 6 Monaten)	- 32 -
Abbildung 20: Labor im Follow up 2 (nach zwölf Monaten)	- 33 -
Abbildung 21: Klinische Symptome im Verlauf	- 37 -
Abbildung 22: Calciumsubstitution im Verlauf.....	- 38 -
Abbildung 23: Bisphosphonatsubstitution im Verlauf.....	- 38 -
Abbildung 24: Vitamin-D-Substitution im Verlauf	- 39 -
Abbildung 25: Calcium im Verlauf.....	- 40 -

Abbildung 26: Phosphat im Verlauf	- 41 -
Abbildung 27: Alkalische Phosphatase im Verlauf.....	- 41 -
Abbildung 28: Parathormon im Verlauf.....	- 42 -

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Folgen des renalen Hyperparathyreoidismus [5]	- 7 -
Tabelle 2: Erfassungsbogen	- 19 -
Tabelle 3: Präoperative Stimmbandfunktion	- 23 -
Tabelle 4: Durchgeführte Operation	- 24 -
Tabelle 5: Postoperative Komplikationen	- 28 -
Tabelle 6: Labor im Follow up 1 (nach 6 Monaten).....	- 31 -
Tabelle 7: Labor im Follow up 2 (nach 12 Monaten).....	- 32 -
Tabelle 8: Klinische und biochemische Daten der Patienten mit Rezidiv bzw. Persistenz.....	- 35 -

9 Literaturverzeichnis

1. Schiebler, T., W. Schmidt, and K. Zilles, *Anatomie*. 8. ed. 1999 Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
2. Lorenz, K. and H. Dralle, [Surgical treatment of hyperparathyroidism]. Chirurg, 2003. **74**(6): p. 593-615; quiz 615-6.
3. Ziegler, R., [Definition of hyperparathyroidism and indication for surgical therapy]. Chirurg, 1999. **70**(10): p. 1077-81.
4. Kakuta, T., et al., Relationship between the weight of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Ther Apher Dial, 2008. **12**(5): p. 385-90.
5. GÜller, U. and M. Mayr, *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2007, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
6. Arnold, A., et al., Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. J Clin Invest, 1995. **95**(5): p. 2047-53.
7. Moe, S.M. and T.B. Drueke, Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. Am J Nephrol, 2003. **23**(6): p. 369-79.
8. Drueke, T.B., Primary and secondary uraemic hyperparathyroidism: from initial clinical observations to recent findings. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(6): p. 1384-7.
9. Wang, M., et al., Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. Am J Kidney Dis, 1995. **26**(5): p. 836-44.
10. Qi, Q., et al., Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. Am J Kidney Dis, 1995. **26**(4): p. 622-31.
11. Pschyrembel, W., *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Vol. 261. 2007, Berlin: De Gruyter.
12. Coco, M. and H. Rush, Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(6): p. 1115-21.

13. Malluche, H.H., H. Mawad, and M.C. Monier-Faugere, *The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire?* Nephrol Dial Transplant, 2004. **19 Suppl 1**: p. i9-13.
14. Guerin, A.P., et al., *Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease.* Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(7): p. 1014-21.
15. Raggi, P., et al., *Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(4): p. 695-701.
16. Rostand, S.G. and T.B. Drueke, *Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure.* Kidney Int, 1999. **56**(2): p. 383-92.
17. Rothmund, M. and E. Karakas, *Nebenschilddrüsen.* 8. ed. 2006, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
18. Chou, F.F., et al., *A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism.* J Am Coll Surg, 2000. **190**(1): p. 65-70.
19. Yasunaga, C., et al., *Effects of a parathyroidectomy on the immune system and nutritional condition in chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism.* Am J Surg, 1999. **178**(4): p. 332-6.
20. Tzanno-Martins, C., et al., *Restoration of impaired T-cell proliferation after parathyroidectomy in hemodialysis patients.* Nephron, 2000. **84**(3): p. 224-7.
21. Brancaccio, D., M. Cozzolino, and M. Gallieni, *Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach.* J Am Soc Nephrol, 2004. **15 Suppl 1**: p. S21-4.
22. Hruska, K., *Pathophysiology of renal osteodystrophy.* Pediatr Nephrol, 2000. **14**(7): p. 636-40.
23. Ganesh, S.K., et al., *Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients.* J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(10): p. 2131-8.
24. Marco, M.P., et al., *Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population.* Kidney Int Suppl, 2003(85): p. S111-4.
25. Block, G.A., et al., *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis.* J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(8): p. 2208-18.

26. Aparicio, M., et al., *In advanced renal failure, dietary phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol*. Nephron, 1993. **63**(1): p. 122-3.
27. Martinez, I., et al., *The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure*. Am J Kidney Dis, 1997. **29**(4): p. 496-502.
28. Slatopolsky, E., et al., *On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog*. J Clin Invest, 1971. **50**(3): p. 492-9.
29. Emmett, M., et al., *Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 1991. **17**(5): p. 544-50.
30. Slatopolsky, E., et al., *Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis*. N Engl J Med, 1986. **315**(3): p. 157-61.
31. Slatopolsky, E., J. Finch, and A. Brown, *New vitamin D analogs*. Kidney Int Suppl, 2003(85): p. S83-7.
32. Dotzenrath, C., P.E. Goretzki, and H.D. Roher, *[Results of surgical therapy in renal hyperparathyroidism. Follow-up of 143 patients]*. Langenbecks Arch Chir, 1996. **381**(1): p. 46-50.
33. Stracke, S., et al., *Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(2): p. 304-11.
34. de Francisco, A.L., et al., *Parathyroidectomy in dialysis patients*. Kidney Int Suppl, 2002(80): p. 161-6.
35. Hampl, H., et al., *Long-term results of total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with and without renal failure*. Miner Electrolyte Metab, 1999. **25**(3): p. 161-70.
36. Rayes, N., et al., *Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients*. Arch Surg, 2008. **143**(8): p. 756-61; discussion 761.
37. Saunders, R.N., et al., *Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure*. Postgrad Med J, 2005. **81**(954): p. 255-8.
38. Lorenz, K., et al., *Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol*. World J Surg, 2006. **30**(5): p. 743-51.

39. Diethelm, A.G., R.P. Edwards, and J.D. Whelchel, *The natural history and surgical treatment of hypercalcemia before and after renal transplantation*. Surg Gynecol Obstet, 1982. **154**(4): p. 481-90.
40. Dubost, C., et al., *Reoperation for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients*. World J Surg, 1986. **10**(4): p. 654-60.
41. Duh, Q.Y., R.C. Lim, and O.H. Clark, *Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism. Diagnosis and parathyroidectomy*. Arch Surg, 1991. **126**(10): p. 1213-8; discussion 1218-9.
42. Cohen, E.P. and J.E. Moulder, *Parathyroidectomy in chronic renal failure: has medical care reduced the need for surgery?* Nephron, 2001. **89**(3): p. 271-3.
43. Marx, S., et al., *Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics*. Ann Intern Med, 1998. **129**(6): p. 484-94.
44. Valderrabano, F., et al., *Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and dialysis report. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. Nephrol Dial Transplant, 1996. **11 Suppl 1**: p. 2-21.
45. Delling, G., [Endocrine bone diseases morphology, histomorphometry and differential diagnosis (author's transl)]. Veroff Pathol, 1975(98): p. 1-111.
46. Agha, A., et al., *Effectiveness of parathyroid-hormone measurement in detecting patients with multiple gland disease causing primary hyperparathyroidism*. Langenbecks Arch Surg, 2007. **392**(6): p. 703-8.
47. Skinner, K.A. and L. Zuckerbraun, *Recurrent secondary hyperparathyroidism. An argument for total parathyroidectomy*. Arch Surg, 1996. **131**(7): p. 724-7.
48. Jansson, S. and L.E. Tisell, *Autotransplantation of diseased parathyroid glands into subcutaneous abdominal adipose tissue*. Surgery, 1987. **101**(5): p. 549-56.
49. Kinnaert, P., et al., *Total parathyroidectomy and presternal subcutaneous implantation of parathyroid tissue for renal hyperparathyroidism*. Surg Gynecol Obstet, 1993. **176**(2): p. 135-8.
50. Chou, F.F., et al., *Autotransplantation of parathyroid glands into subcutaneous forearm tissue for renal hyperparathyroidism*. Surgery, 1998. **124**(1): p. 1-5.
51. Tominaga, Y., et al., *Surgical treatment of renal hyperparathyroidism*. Semin Surg Oncol, 1997. **13**(2): p. 87-96.

52. Numano, M., et al., *Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism*. World J Surg, 1998. **22**(10): p. 1098-102; discussion 1103.
53. Freeman, J.B., B.M. Sherman, and E.E. Mason, *Transcervical thymectomy: an integral part of neck exploration for hyperparathyroidism*. Arch Surg, 1976. **111**(4): p. 359-64.
54. Dotzenrath, C., et al., *Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients*. Langenbecks Arch Surg, 2003. **387**(9-10): p. 348-54.
55. Proye, C., B. Carnaille, and M. Sautier, [Hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure: subtotal parathyroidectomy or total parathyroidectomy with autotransplantation? Experience with 121 cases]. J Chir (Paris), 1990. **127**(3): p. 136-40.
56. Malmaeus, J., et al., *Parathyroid surgery in chronic renal insufficiency. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation to the forearm*. Acta Chir Scand, 1982. **148**(3): p. 229-38.
57. Ahlers, J. and M. Rothmund, [Cervical thymectomy as an expanded surgical method in primary and secondary hyperparathyroidism]. Chirurg, 1980. **51**(10): p. 629-33.
58. Hibi, Y., et al., *Reoperation for renal hyperparathyroidism*. World J Surg, 2002. **26**(10): p. 1301-7.
59. Akerstrom, G., J. Malmaeus, and R. Bergstrom, *Surgical anatomy of human parathyroid glands*. Surgery, 1984. **95**(1): p. 14-21.
60. Edis, A.J. and M.D. Levitt, *Supernumerary parathyroid glands: implications for the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism*. World J Surg, 1987. **11**(3): p. 398-401.
61. Uno, N., et al., *Incidence of parathyroid glands located in thymus in patients with renal hyperparathyroidism*. World J Surg, 2008. **32**(11): p. 2516-9.
62. Wells, S.A., Jr., et al., *Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results*. Surgery, 1975. **78**(1): p. 34-44.
63. Wagner, P.K., J. Eckhardt, and M. Rothmund, [Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation in secondary hyperparathyroidism. A randomized study]. Chirurg, 1991. **62**(3): p. 189-94.

64. Wells, S.A., Jr., et al., *Transplantation of the parathyroid glands: current status*. Surg Clin North Am, 1979. **59**(1): p. 167-77.
65. D'Avanzo, A., et al., *Hyperparathyroidism after thyroid surgery and autotransplantation of histologically normal parathyroid glands*. J Am Coll Surg, 2000. **190**(5): p. 546-52.
66. Niederle, B., R. Roka, and M.F. Brennan, *The transplantation of parathyroid tissue in man: development, indications, technique, and results*. Endocr Rev, 1982. **3**(3): p. 245-79.
67. Donckier, V., C. Decoster-Gervy, and P. Kinnaert, *Long-term results after surgical treatment of renal hyperparathyroidism when fewer than four glands are identified at operation*. J Am Coll Surg, 1997. **184**(1): p. 70-4.
68. Wagner, P.K., *Einfluss der Kältekonservierung auf In-vitro-Sekretionsverhalten und Morphologie von menschlichem Nebenschilddrüsengewebe*. 1983, Universität Mainz.
69. Gasparri, G., et al., *Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies*. Ann Surg, 2001. **233**(1): p. 65-9.
70. Henry, J.F., et al., *Results of reoperations for persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients*. World J Surg, 1990. **14**(3): p. 303-6; discussion 307.
71. Cattan, P., et al., *Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism: are technical difficulties influenced by initial surgical procedure?* Surgery, 2000. **127**(5): p. 562-5.
72. Rothmund, M., P.K. Wagner, and C. Schark, *Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial*. World J Surg, 1991. **15**(6): p. 745-50.
73. Tominaga, Y., et al., *Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism*. Semin Surg Oncol, 1997. **13**(2): p. 78-86.
74. Niederle, B., et al., *[Parathyroidectomy and autotransplantation in renal hyperparathyroidism. I. Clinical and chemical laboratory studies following tissue selection]*. Chirurg, 1989. **60**(10): p. 665-70.

75. Niederle, B., et al., [Parathyroidectomy and autotransplantation in renal hyperparathyroidism. II. Morphologic and functional studies in transplant-dependent recurrence]. Chirurg, 1989. **60**(10): p. 671-7.
76. D'Alessandro, A.M., et al., Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. Surgery, 1989. **106**(6): p. 1049-55; discussion 1055-6.
77. Barbaros, U., et al., Minimally invasive video-assisted subtotal parathyroidectomy with thymectomy for secondary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg, 2008.
78. Hruska, K.A., Renal osteodystrophy. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1997. **11**(1): p. 165-94.
79. Alveryd, A., Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism--identification and autotransplantation of parathyroid glands. Acta Chir Scand, 1968. **389**: p. 1-120.
80. Tominaga, Y., et al., More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(4 Suppl 1): p. S168-71.
81. Peeler, B.B., et al., Sestamibi parathyroid scanning and preoperative localization studies for patients with recurrent/persistent hyperparathyroidism or significant comorbid conditions: development of an optimal localization strategy. Am Surg, 1997. **63**(1): p. 37-46.
82. Stanbury, S.W., G.A. Lumb, and W.F. Nicholson, Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. Lancet, 1960. **1**(7128): p. 793-9.
83. O'Leary, D.P. and H.J. White, Parathyroidectomy for hyperparathyroidism associated with renal disease. Ann R Coll Surg Engl, 1995. **77**(2): p. 97-101.
84. Yu, I., M.V. DeVita, and A. Komisar, Long-term follow-up after subtotal parathyroidectomy in patients with renal failure. Laryngoscope, 1998. **108**(12): p. 1824-8.
85. Jovanovic, D.B., et al., Ten years' experience in subtotal parathyroidectomy of hemodialysis patients. Ren Fail, 2005. **27**(1): p. 19-24.

86. Noda, Y., et al., [Successful subtotal parathyroidectomy for giant tumor calcinosis with secondary hyperparathyroidism]. Hinyokika Kiyo, 2005. **51**(10): p. 659-61.
87. Jimenez Vibora, E., et al., [Renal hyperparathyroidism's control after subtotal parathyroidectomy]. Nefrologia, 2005. **25**(4): p. 416-21.
88. Zou, Q., et al., Total parathyroidectomy combined with partial autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Chin Med J (Engl), 2007. **120**(20): p. 1777-82.
89. Chou, F.F., et al., Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. Ann Surg, 2002. **235**(1): p. 99-104.
90. Gourgiotis, S., et al., Total parathyroidectomy with autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism: indications and surgical approach. Hormones (Athens), 2006. **5**(4): p. 270-5.
91. Hargrove, G.M., et al., Short- and long-term outcome of total parathyroidectomy with immediate autografting versus subtotal parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. Am J Nephrol, 1999. **19**(5): p. 559-64.
92. Yoon, J.H., et al., Total parathyroidectomy and autotransplantation by the subcutaneous injection technique in secondary hyperparathyroidism. Surg Today, 2006. **36**(4): p. 304-7.
93. Sianesi, M., et al., [Secondary hyperparathyroidism]. Chir Ital, 2001. **53**(1): p. 15-8.
94. Wells, S.A., Jr., et al., The successful transplantation of frozen parathyroid tissue in man. Surgery, 1977. **81**(1): p. 86-90.
95. Brennan, M.F., et al., Autotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue in man. Ann Surg, 1979. **189**(2): p. 139-42.
96. Wells, S.A., Jr. and C. Christiansen, The transplanted parathyroid gland: evaluation of cryopreservation and other environmental factors which affect its function. Surgery, 1974. **75**(1): p. 49-55.
97. Saxe, A.W., et al., Deferred parathyroid autografts with cryopreserved tissue after reoperative parathyroid surgery. Arch Surg, 1982. **117**(5): p. 538-43.

98. Cohen, M.S., et al., *Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis*. *Surgery*, 2005. **138**(6): p. 1033-40; discussion 1040-1.
99. Wells, S.A., Jr., et al., *Long-term evaluation of patients with primary parathyroid hyperplasia managed by total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation*. *Ann Surg*, 1980. **192**(4): p. 451-8.
100. Wagner, P.K., et al., *The effect of cryopreservation on hormone secretion in vitro and morphology of human parathyroid tissue*. *Surgery*, 1986. **99**(3): p. 257-64.
101. de Menezes Montenegro, F.L., et al., *Successful implant of long-term cryopreserved parathyroid glands after total parathyroidectomy*. *Head Neck*, 2007. **29**(3): p. 296-300.
102. Funke, M., et al., [Results of a standardized treatment concept in primary hyperparathyroidism]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1997. **122**(48): p. 1475-81.
103. Chen, H., et al., Parathyroidectomy in Maryland: effects of an endocrine center. *Surgery*, 1996. **120**(6): p. 948-52; discussion 952-3.
104. Dralle, H., et al., [Ambulatory and brief inpatient thyroid gland and parathyroid gland surgery]. *Chirurg*, 2004. **75**(2): p. 131-43.
105. Abbas, G., S. Dubner, and K.S. Heller, Re-operation for bleeding after thyroidectomy and parathyroidectomy. *Head Neck*, 2001. **23**(7): p. 544-6.
106. Burkey, S.H., et al., Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery*, 2001. **130**(6): p. 914-20.
107. Steurer, M., et al., Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope*, 2002. **112**(1): p. 124-33.
108. Brennan, J., E.J. Moore, and K.J. Shuler, Prospective analysis of the efficacy of continuous intraoperative nerve monitoring during thyroidectomy, parathyroidectomy, and parotidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001. **124**(5): p. 537-43.
109. van Heerden, J.A., O.H. Beahrs, and L.B. Woolner, The pathology and surgical management of primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*, 1977. **57**(3): p. 557-63.

110. Billings, P.J. and E.J. Milroy, Reoperative parathyroid surgery. *Br J Surg*, 1983. 70(9): p. 542-6.
111. Wang, C.A., Parathyroid re-exploration. A clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg*, 1977. 186(2): p. 140-5.
112. Patow, C.A., J.A. Norton, and M.F. Brennan, Vocal cord paralysis and reoperative parathyroidectomy. A prospective study. *Ann Surg*, 1986. 203(3): p. 282-5.
113. Casanova, D., et al., Secondary hyperparathyroidism: diagnosis of site of recurrence. *World J Surg*, 1991. 15(4): p. 546-9; discussion 549-50.
114. Rothmund, M., [Surgical therapy of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney failure]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1980. 105(23): p. 832-7.
115. Schlosser, K., et al., Assessing the site of recurrence in patients with secondary hyperparathyroidism by a simplified Casanova autograftectomy test. *World J Surg*, 2004. 28(6): p. 583-8.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Sara Isabel Büchele
Geburtsdatum	11.10.1981
Geburtsort	Rosenheim
Familienstand	ledig
Vater	Dr. med. Rüdiger Büchele
Mutter	Eva Büchele, geb. Kukula

Schulausbildung

1988 – 1992	Volksschule Rosenheim/Aising
1992 -- 2001	Ignaz-Günther-Gymnasium Rosenheim

Studium

2001 – 2004	Vorklinischer Studienabschnitt an der Naturwissenschaftlichen Fakultät für Biologie und Vorklinische Medizin der Universität Regensburg
2004 -- 2008	Klinischer Studienabschnitt am Klinikum der Universität Regensburg

Berufserfahrung

2009 -- 2010	Assistenzärztin Chirurgie, Regionalspital Emmental AG in Langnau
ab 2010	Assistenzärztin Orthopädie, Regionalspital Emmental AG, Burgdorf

11 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Agha Ayman für die freundliche Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite und verständnisvolle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Katrin Thelen, sowie Frau Michaela Lang für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung.

Den Verwaltern des Archivs möchte ich Dank aussprechen für die Unterstützung bei der Aktenrecherche.