

ÄRZTEBLATT

5/2021

MECKLENBURG-VORPOMMERN



Rügenbrücke, Stralsund

Foto: Dr. Wilfried Schimanke



Es hätte so schön sein können ...

Weitreichende Beschlüsse auf der Frühjahrs-Kammerversammlung
Deutschland und seine (chronisch) kranken Kinder

Inhalt

Editorial

Es hätte so schön sein können ... **164**

Wissenschaft und Forschung

Diagnostik & Therapie von Erkrankungen
der Nebenschilddrüse – der primäre
Hyperparathyreoidismus **165**

Aktuelles

Stiftung Anerkennung und Hilfe verlängert
Anmeldefrist **171**

Absage des Studienjahrestreffen
„60 Jahre Physikum“ **171**

Kompetenzzentrum Allgemeinmedizin – für eine
bessere Qualifizierung in der Weiterbildung **172**

Bioresorbierbarer, intrakranieller Stent zur
endovaskulären Therapie **184**

Deutschland und seine (chronisch)kranken
Kinder – wie sieht es in M-V aus? **187**

Aus der Kammer

Weitreichende Beschlüsse auf der Frühjahrs-
Kammerversammlung in der Stadthalle **174**

Apell an Chefärzte **182**

Veranstaltungen und Kongresse

Impfkurse in Mecklenburg-Vorpommern **179**

Veranstaltungen der Ärztekammer M-V **179**

Veranstaltungen in unserem Kammerbereich **179**

Service

FAQ zum eHBA – Teil 2 **183**

Glosse

„Der Doktor, die Dokterschen und die
kalte Barbara“ **193**

Rezensionen

Für Sie gelesen **194**

Geburtstage

Wir beglückwünschen **197**

Impressum **197**

Genderneutrale Sprache

In der deutschen Sprache sind personenbezogene Pluralformen grundsätzlich geschlechtsneutral. Soweit singuläre Formen wie Arzt, Patient, Gast o.ä. aus Gründen der Flüssigkeit und besseren Lesbarkeit in den Texten des Ärzteblattes Mecklenburg Vorpommern verwendet werden, bezeichnen sie wie auch die Pluralformen in jedem Fall sowohl Personen des weiblichen wie des männlichen als auch eines möglichen dritten Geschlechts.

Die Redaktion

Diagnostik & Therapie von Erkrankungen der Nebenschilddrüse – der primäre Hyperparathyreoidismus

M. Philipp¹, K. Reichenbach¹, B. Klar², M. Heuschkel³, B. J. Krause³, C. Schafmayer¹, H. S. Willenberg²

Prolog

In einer historisch gesicherten Episode gelangte Mitte der 1940er-Jahre eine Frau in suizidaler Absicht unter eine Straßenbahn. Bevor man sie in die Psychiatrie bringen konnte, legte Ferdinand Sauerbuch, einer der bedeutendsten Chirurgen des 20. Jahrhunderts, Einspruch ein, nahm die Patientin zum Erstaunen aller in die Chirurgie und entfernte operativ ein Nebenschilddrüsenadenom. Die Patientin war psychisch geheilt. [1]

Die Bedeutung der Nebenschilddrüse (NSD) und ihrer Funktionsstörungen für unseren Stoffwechsel illustriert eindrucksvoll die Wirkung vermeintlich kleiner Organe auf den Erhalt des Gleichgewichtes unseres Organismus bzw. die Auswirkungen von pathologischen Veränderungen in eben diesen endokrinen Schlüsselorganen.

Anatomie & Physiologie

1877 wurde bei der Sektion eines Nashorns (*Rhinoceros unicornis*) erstmals ein der Schilddrüse angegliedertes Organ beschrieben und fand damit bis heute unverändert als Nebenschilddrüse Einzug in das Schrifttum. [2] Der Begriff Epithelkörperchen wird synonym verwendet.

Die doppelseitige paarige Anlage und die anatomischen Varianten, die durch die embryologische Entwicklung mit einem Überholmanöver der unteren NSD erklärt werden, ist für die endokrine Chirurgie von immenser Bedeutung. Die Durchblutung, die im Wesentlichen über die *A. thyroidea inferior* erfolgt, hat aber auch besonders in der Schilddrüsen-Chirurgie eine Bedeutung, da der postoperative Hypoparathyreoidismus eine erhebliche und gelegentlich unterschätzte Komplikation ist.

Die NSD haben einen besonders inniglichen Lagebezug zur Schilddrüse. Sie können auch innerhalb der Kapsel liegen, in manchen Fällen sogar intrathyreoidal. Die unteren NSD

sind durch ihren embryologischen Weg nicht selten in die involutionierten Thymushörner oder in das Mediastinum „versprengt“. Hinzu kommt, dass numerische Aberrationen häufig sind.

NSD sezernieren Parathormon (PTH), die Extraktion und Zuordnung zu dem Organ gelang das erste Mal 1924, ursprünglich war der Name Parathyrin vorgesehen. [3] 1971 konnte die vollständige Sequenz aus 84 Aminosäuren bestimmt werden. [4] Seit 2006 ist das vollständig synthetisch hergestellte Parathormon auch als Medikament verfügbar – zunächst für die Therapie der Osteoporose (Preotact®, Fa. Nycomed) und ab 2017 als *orphan drug* für die Therapie des Hypoparathyreoidismus (Natpar®, Fa. Shire/Takeda).

Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Das Dogma des pHPT „Stein – Bein – Magenpein“ wird im Anglosächsischen um ein wesentliches Merkmal ergänzt: „bones - stones - abdominal groans – psychic moans“. Damit wird das bunte Spektrum der Folgen eines pHPT um das Auftreten von Dysthymien, Depressionen und weitergehenden psychischen Alterationen ergänzt.

Ursache sind solitäre NSD-Adenome (85 %), Doppeladenome und Mehrdrüsen-Hyperplasien, gelegentlich im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN), eines Hyperparathyreoidismus-Kiefer-Tumor-Syndroms bzw. einer Lithium-Therapie. Eine Rarität stellt das NSD-Karzinom dar.

Epidemiologie des pHPT

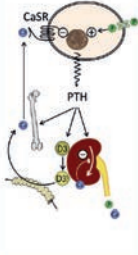
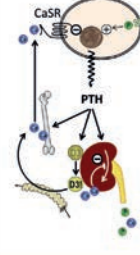
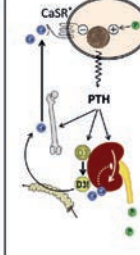
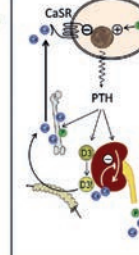
Die Inzidenz der Erkrankung beträgt ungefähr 1-3/100.000 Einwohner. Bemerkenswert sind historische Schwankungen, insbesondere eine Abnahme der Inzidenz in den 90er-Jahren, die nicht vollständig erklärt werden können. Aktuell sehen wir deutlich mehr asymptomatische Patienten mit einer geringen Erhöhung des PTH bei gleichzeitiger Hyperkalzämie infolge eines Nebenschilddrüsenadenoms. Sicher werden heute durch Laboruntersuchungen und Screeningmaßnahmen Hyperkalzämien deutlich häufiger und früher entdeckt. Das Albumin-korrigierte Kalzium ist dementsprechend ein

¹ Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

² Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Medizinische Klinik II des Zentrums für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock

³ Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock

Tab. 1: Laborkonstellation in der Differentialdiagnostik der Hyperkalziämie

	physiologisch	pHPT	FHH	Tumorhyperkalziämie
				
korr. Kalzium	2,2-2,6 mmol/l	↑	↑	↑
anorg. Phosphat	0,8-1,4 mmol/l	↓	↓	↓
Parathormon	20-60 pg/l	(↑) bis ↑↑	(↑)	< 30 pg/l
Kalziumdiurese	3,0-8,0 mmol/d	> 3,0 mmol/d	< 3,0 mmol/d	> 3,0 mmol/d

wichtiger Faktor für die Diagnostik und Indikation zur operativen Therapie und gleichzeitig Marker für den Erfolg einer Operation.

Diagnostik

Klinisch reicht das Spektrum des pHPT von weitgehend inaparenten milden Erhöhungen der Kalziumkonzentration, über grenzwertig niedrige Spiegel anorganischen Phosphats, einer nicht näher spezifizierten Nephrolithiasis bzw. Osteopenie/Osteoporose oder Depression bis hin zum klinischen Vollbild einer rezidivierenden Urolithiasis, Knochenschmerzen (Osteoporose mit phosphopenischer Osteomalazie und Ausbildung sog. „brauner“ Tumore), Bewusstseinsstörungen, akutem Nierenversagen und einem Magenulkus (Hyperazidität). Letzteres ist am ehesten Folge einer MEN-1-assoziierten Erkrankung mit Gastrinom und nicht direkte Folge eines pHPT und sollte vor diesem Hintergrund auch andere diagnostische Konsequenzen haben.

In der Laboranalytik findet sich ein erhöhter Kalziumspiegel (>2,60 mmol/l), der für die korrekte Bewertung nach PAYNE auf Albumin in Bezug auf 40 g/l korrigiert sein sollte (Kalzium_{korr.} = gemessenes Gesamt-Kalzium [mmol/l] – 0,025 x Albumin [g/l]) [5]; außerdem ein im Vergleich dazu relativ niedriges Phosphat (ca. 0,8 mmol/l) mit inadäquat hohem Spiegel für Parathormon, welches gekühlt zur Diagnostik kommen muss (Tab. 1).

Um den pHPT von einer inaktivierenden Mutation im Kalziumrezeptor (CaSR-Gen) und damit vom Krankheitsbild einer

familiären (benignen) hypokalziurischen Hyperkalziämie (FHH) abgrenzen zu können, sollte in jedem Fall die Clearance von Kalzium in Bezug zur Kreatinin-Clearance gesetzt werden (normaler Quotient >0,02). Hierbei ist auf die Medikation zu achten, insbesondere die Einnahme von Thiazid-Diuretika, da sie die Kalziumdiurese erniedrigen. Ein weiterer Aspekt ist der ggf. notwendige Ausgleich der 25-OH-Vitamin D-Spiegel, da Parathormon sowohl die Aktivierung zu 1,25-(OH)₂-Vitamin D und die Inaktivierung zu 24,25-(OH)₂-Vitamin D fördert.

Ist die Labor- und Hormondiagnostik eindeutig und bestätigt sich diese mit gut bekannten Assays unter Ausschluss anderer Differentialdiagnosen der Hyperkalziämie wie Vitamin D-Intoxikation, Sarkoidose, Tumorhyperkalziämie bzw. Kalzium-Alkali-Syndrom, dann folgt die Lokalisationsdiagnostik, wobei die Sonographie in der Hand des erfahrenen Untersuchers sehr hilfreich

ist (Abb. 1). Auch die labordiagnostische und sonographische Untersuchung der Schilddrüse ist in diesem Zusammenhang sinnvoll, um die chirurgische Intervention besser planen zu können. Aufgrund der möglichen sonographischen Differentialdiagnosen wie Lymphknoten ist ein zweites komplementäres Verfahren, i.d.R. nuklearmedizinisch, für die exakte Lokalisation zu fordern. Divergenzen sollten zu Zweifeln führen und in einem dritten Lokalisationsverfahren münden:

- Sesta-Mibi-Szintigraphie in Kombination mit einer Tc-Szintigraphie mit Spätaufnahmen und ggf. Subtraktionstechnik sowie SPECT-Aufnahmen
- Punktion einer etwaigen Halsläsion, Durchspülen der Punktionsnadel mit 1 ml NaCl und Bestimmung von Parathormon zum Nachweis der Punktion eines Epithelkörperchens (cave: cell spilling)
- Cholin-PET/CT
- Methionin-PET/CT
- Stufenkatheteruntersuchung (cave: Definition des Konzentrationsgradienten)
- intraoperative Lokalisation durch Venenblutentnahme mit PTH-Schnellassay.

Therapie

Die Operation ist die Therapie der Wahl beim pHPT, da sie die einzige kurative Therapieoption ist. Sie besteht in der Entfernung der erkrankten NSD. Die Heilungsrate ist hoch (95-98 %) und die Komplikationsrate liegt bei unter 1 %.

Die Operationsindikation beim symptomatischen pHPT ist uneingeschränkt gegeben, beim asymptomatischen pHPT

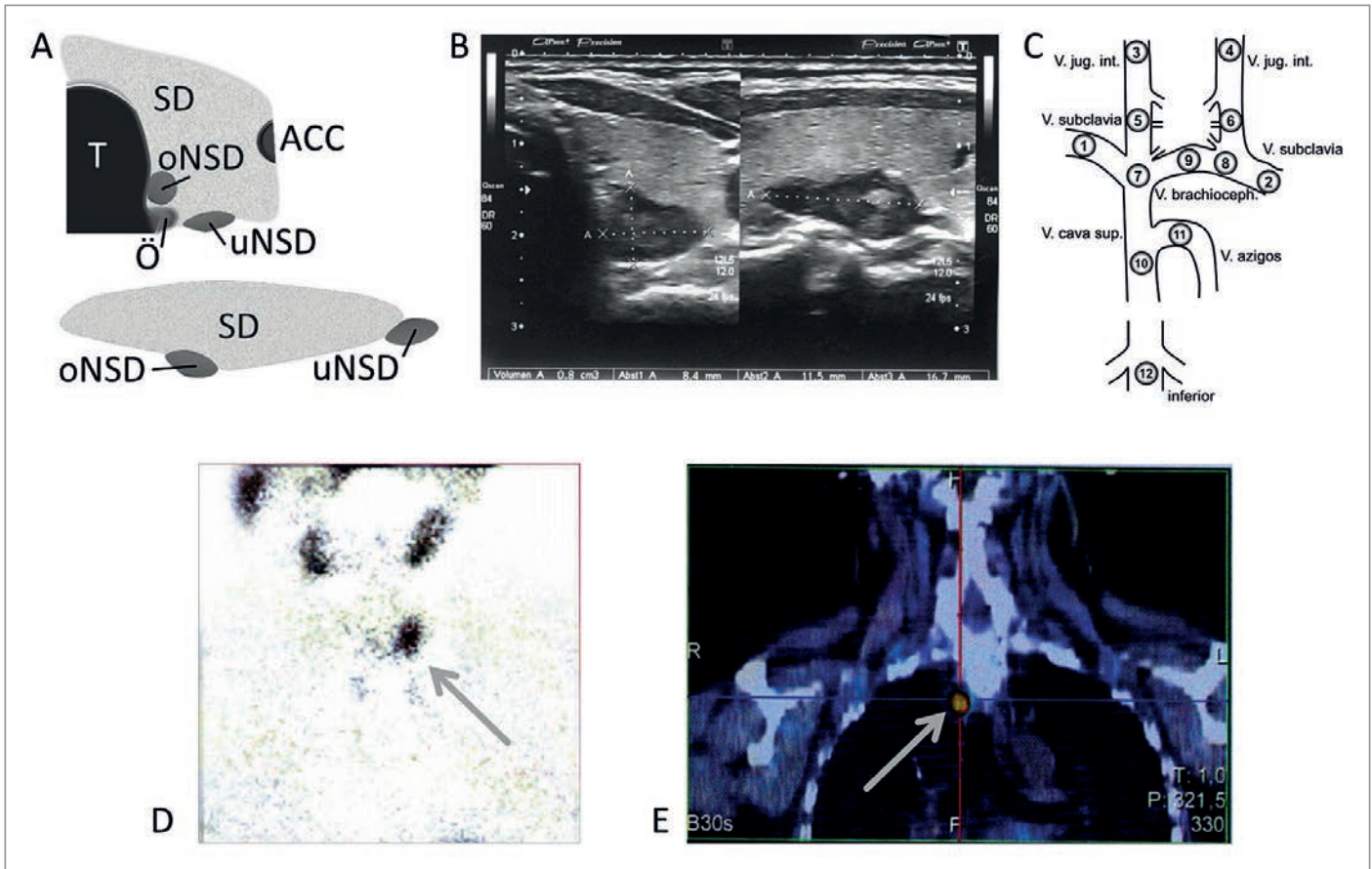


Abb. 1A skizziert einen Querschnitt (oben) sowie einen Längsschnitt (unten) der Schilddrüse (SD), wobei typische Lokalisationen proliferierter oberer (oNSD) bzw. unten liegender Epithelkörperchen (uNSD) zusammen mit Trachea (T), Ösophagus (Ö) und der A. carotis communis (ACC) angegeben sind. Abb. 1B – Beispiel einer NSD-Sonographie mit Darstellung eines oberen linken proliferierten Epithelkörperchens. Abb. 1C – Skizze für die Entnahmeorte venösen Plasmas zur Bestimmung von PTH bei der selektiven Katheteruntersuchung. Unten: Darstellung eines linken unteren NSD-Adenoms in der Mibi-Technetium-Subtraktionsszintigraphie (Abb. 1D) bzw. eines dislozierten NSD-Adenoms im MIBI-SPECT/CT (Abb. 1E).

Tab. 2: MEMO Diagnostik & Therapie des pHPT

Klinik	Diagnostik	Therapie
Osteoporose, Frakturen, „braune“ Tumore	<u>Labor</u> korrigiertes Kalzium	Indikation nach NIH-Kriterien
Urolithiasis	Phosphat	fokussiertes Vorgehen
Ulkusanamnese	Parathormon	zervikale Exploration
psychische Symptome	Vitamin D	medikamentös
Differentialdiagnosen beachten	Kalzium-Clearance	
syndromatische Formen erwägen	Kreatinin-Clearance	
	<u>Lokalisation</u> 2 Verfahren mit kongruentem Ergebnis (Sonographie/MIBI-Szinti)	

wird sie in Abhängigkeit des Patientenalters, des Serum-Calciums, der Knochendichte und der Nierenfunktion gestellt. Studien zeigen, dass die chirurgische Behandlung des pHPT durch die Normalisierung des Calcium-Haushaltes im Langzeitverlauf mit einer Verbesserung der Knochenstruktur sowie der Nierenfunktion und einem deutlich reduzierten Frakturrisiko einhergeht.

In der lange erwarteten und aktuell konzertierten Leitlinie zum pHPT wird die Altersgrenze wegfallen [6].

In Studien mit kleineren Patientenkollektiven zeigt sich, dass die operative Therapie zu einer Besserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch bei asymptomatischen Patienten führt. In der eigenen Klinik führen wir derzeit eine prospektive Analyse zur Lebensqualität nach einer operativen Therapie des pHPT im Vergleich zum konservativen Vorgehen durch.

Die erste erfolgreiche Parathyreoidektomie wurde 1925 vom Wiener Chirurgen Felix Mandl durchgeführt.

Das traditionelle Operationsverfahren ist die bilaterale Exploration, bei der alle vier NSD dargestellt und anhand ihrer Makroskopie beurteilt werden. Anschließend wird die entsprechende NSD entfernt. Diese Strategie wird auch heute noch insbesondere dann erforderlich, wenn die präoperative Diagnostik keine genaue Lokalisation anzeigt oder der Verdacht auf eine Mehrdrüsenenerkrankung besteht.

Bei Vorliegen einer konkordanten Lokalisationsdiagnostik kann ein fokussiertes Operationsverfahren durchgeführt werden, dabei wird über einen minimierten zervikalen Zugang ge-

zielt nur die pathologische Drüse in ihrer präoperativ bestimmten Lokalisation dargestellt und entfernt. In unserer Klinik ist neben der intraoperativen Parathormon-Bestimmung und dem histopathologischen Schnellschnitt der unmittelbar präoperativ vom Operateur durchgeführte Ultraschall zum wichtigen Armamentarium geworden.

Die oben bereits erwähnte intraoperative Parathormon-Bestimmung wurde 1987 von Nussbaum et al. eingeführt und von G. Irvin aus Miami weiterentwickelt. Dieser sog. „biochemische Schnellschnitt“ macht sich zunutze, dass das PTH eine kurze Halbwertszeit besitzt (ca. zwei bis vier Minuten) und somit anhand des Abfalls intraoperativ abgeschätzt werden kann, ob das korrekte Epithelkörperchen entfernt wurde. Das gebräuchlichste Kriterium ist das Miami-Kriterium, demzufolge bei einem PTH-Abfall von 50 %,

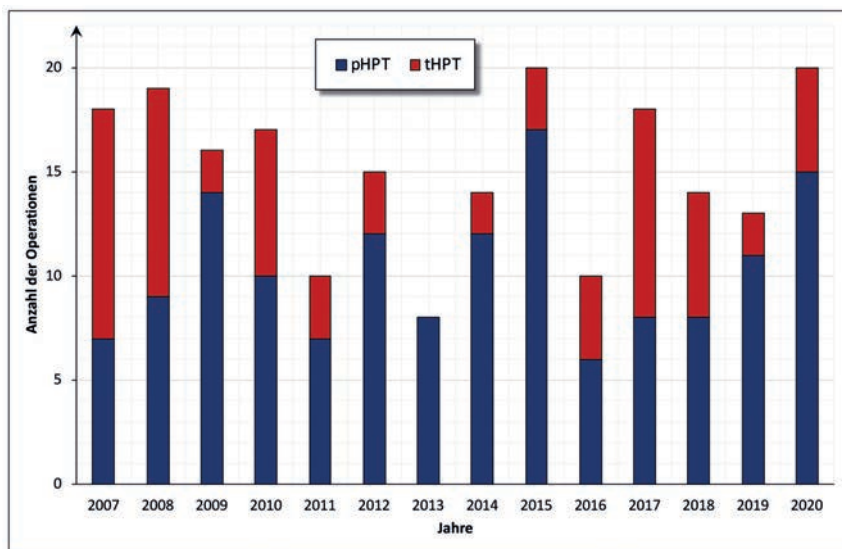


Abb. 2 – Datenbank der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock; Eingriffe NSD 2007-2020 (n=212)

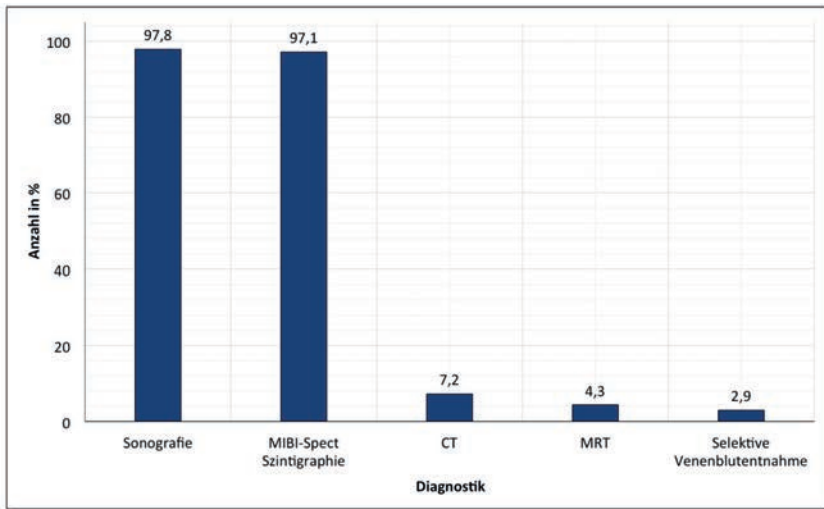


Abb. 3 – Datenbank der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock; Präoperative Diagnostik bei pHT (n=144)

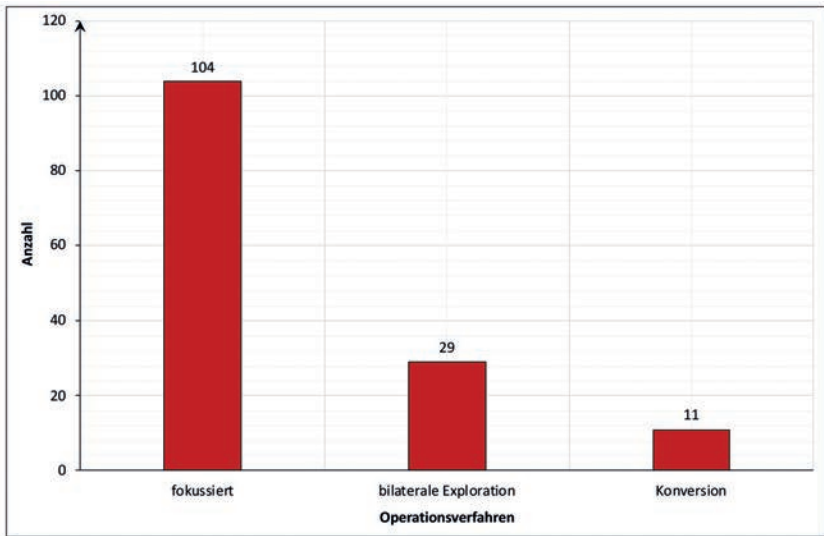


Abb. 4 – Datenbank der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock; Strategie bei der operativen Therapie des pHT im eigenen Patientengut (n=144)

ausgehend vom höchsten gemessenen Wert, zehn Minuten nach Parathyreoidektomie die Operation beendet wird. Im Falle eines inadäquaten Abfalls muss der fokussierte Zugang konvertiert und weitere NSD exploriert und gegebenenfalls entfernt werden.

Eigene Daten

In unserer klinikinternen Datenbank (2002-2020) befinden sich 243 Operationen aufgrund eines HPT (alle Formen). Der schwere sekundäre bzw. tertiäre HPT (in Abb. 2 als tHPT bezeichnet) ist nicht Inhalt dieser Ausführungen, da er pathophysiologisch und auch operationsstrategisch ein völlig anderes Sujet streift. In der detaillierten Analyse von 2007 bis 2020 finden sich 144 Fälle eines pHT (Abb. 2 bis Abb. 5).

Die Abb. 5 zeigt den Anteil der Ein-Drüsen-Erkrankungen (EDE) und Mehr-Drüsen-Erkrankungen (MDE) im eigenen Patientengut der operierten Fälle eines pHT.

Konservative Therapie

In der Akuttherapie zur Senkung hoher Calciumspiegel ist es sinnvoll, die Frage zu klären, ob ein pHT wahrscheinlich ist. Wird diese Frage mit *Ja* beantwortet, ist der Einsatz eines Bisphosphonats zurückzustellen bis die Diagnostik komplett ist, damit das für den pHT typische postoperative Knochenremodelling

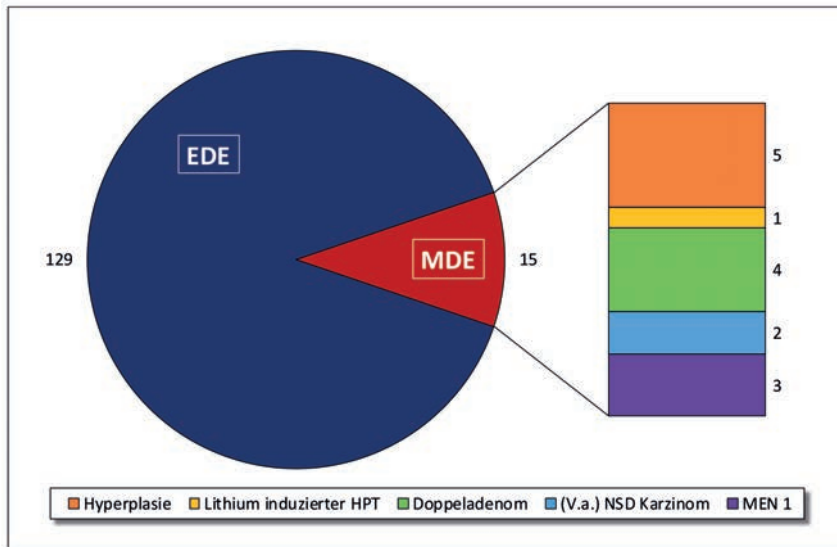


Abb. 5 - Datenbank der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock; Verteilung der intraoperativen und histopathologisch gesicherten Entitäten bei pHT.

nicht gehemmt wird. Da wäre eine Therapie mit explizit kalziumarmer Flüssigkeit, kombiniert mit einem Schleifendiuretikum sinnvoll und kann bei hohen Calciumspiegeln mit Calcitonin nasal oder i.v. tägl. für 3-14 Tage ergänzt werden bis der Effekt von Cinacalcet, einem Calciummimetikum, greift. Letzteres ist auch für die längerfristige konservative Therapie geeignet, wobei sich die Dosis zwischen Calciumspiegeln und Nebenwirkungen einpendelt. Kommt eine operative Therapie nicht infrage, kann ein potentes Bisphosphonat ergänzend zu Cinacalcet eingesetzt werden, wobei sich die Dosis an der Osteoporosetherapie orientiert. Sind die proliferierten Epithelkörperchen groß, ist die Pharmakotherapie unübersichtlich ausgebaut und nebenwirkungsbehaftet, kann auch eine perkutane Ethanolinjektion (PEI) versucht werden, wobei dieses Verfahren in unserer Hand nicht zur Heilung, sondern nur zur Verbesserung der Stoffwechsellage geführt hat.

Bei ausgeprägter pHT-Erkrankung kann nach operativer Intervention ein »hungry bone«-Syndrom auftreten, wobei das verfügbare Calcium für die Mineralisation des Knochens bis hin zur Entstehung symptomatischer Hypokalzämien mit deutlicher Senkung des Kalziumspiegels benutzt wird. Weil das Plasma-Parathormon in dieser Situation oft noch niedrig ist (fortgesetzte Suppression der gesunden NSD), muß oft temporär aktives Vitamin D verabreicht werden. Auch deshalb ist darauf zu achten, dass präoperativ normale Spiegel von 25-OH-Vitamin D angestrebt werden.

Epilog

Die Betreuung von Patienten mit endokrinen Erkrankungen erfordert häufig einen interdisziplinären Ansatz. An der Universitätsmedizin Rostock findet in einem 2-wöchigen Intervall ein endokrines Board statt. Unter der Beteiligung von Kollegen der Endokrinologie, der Nuklearmedizin und der Chirurgie werden Fälle vorgestellt und Behandlungspfade diskutiert.

Literatur beim Autor:

Kontakt

Dr. med. M. Philipp
 Leiter Arbeitsbereich für Minimalinvasive,
 Hernien- und Endokrine Chirurgie
 Abteilung für Allgemein-, Viszeral-,
 Gefäß- und Transplantationschirurgie
 Chirurgische Universitätsklinik Rostock
 Schillingallee 35
 18057 Rostock
 Telefon: 0381 494-146174
 Fax: 0381 494-6002



Das Ärzteblatt Mecklenburg-Vorpommern im Internet:

www.aerzteblatt-mvp.de