

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
des Klinikums Osnabrück
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Chefarzt: Professor Dr. H. van Ahlen

Der primäre Hyperparathyreoidismus
bei Urolithiasis – Untersuchungen
bei 4000
mit der ESWL behandelten
Steinpatienten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Thomas Christians

aus

Oberhausen

2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. H. J. Piechota
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. van Ahlen

Tag der mündlichen Prüfung: 12.09.2003

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
des Klinikums Osnabrück
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Chefarzt: Professor Dr. H. van Ahlen

Der primäre Hyperparathyreoidismus
bei Urolithiasis – Untersuchungen
bei 4000
mit der ESWL behandelten
Steinpatienten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Thomas Christians

aus

Oberhausen

2003

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
des Klinikums Osnabrück
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Chefarzt: Professor Dr. H. van Ahlen
Referent: Priv.-Doz.Dr. med. H. J. Piechota
Koreferent: Prof. Dr. med. H. van Ahlen

Zusammenfassung

Der primäre Hyperparathyreoidismus bei Urolithiasis – Untersuchungen bei 4000 mit der ESWL behandelten Steinpatienten

Christians, Thomas

Diese Arbeit untersucht eine genau definierte Patientenpopulation von 126 Patienten, die sich in den Jahren 1983 bis 1990 wegen einer Urolithiasis auf Grund eines primären Hyperparathyreoidismus einer ESWL unterziehen mussten. Die Daten dieser Patienten werden genau durchgesehen und mit den in der Literatur beschriebenen Sachverhalten verglichen.

Es wird der Versuch unternommen, mittels der Schaffung von vier neuen Subtypen des pHPT, die sich aus den Parathormon- und Phosphatspiegeln ergeben, ein neues Diagnosekriterium zu etablieren. Die Überprüfung dieses Kriteriums auf seinen Nutzen muss durch andere Studien erfolgen. Ebenso muss überprüft werden, ob eine Differenzierung der Normalwerte, wie sie in dieser Arbeit vorgeschlagen wird, von diagnostischer Relevanz ist. Eine solche Differenzierung ist zumindest bei der Beurteilung der Harnsäurespiegel bei Patienten mit pHPT schon vorgeschlagen worden. Festzuhalten bleibt, dass in der untersuchten Population die Diagnose des pHPT mittels der Bestimmung von PTH-, Ca- und PO₄-Spiegel möglich ist. Trotzdem ist eine Überprüfung der anderen Laborparameter zwecks Diagnosefestigung zu empfehlen. Als kausale Therapie des symptomatischen primären Hyperparathyreoidismus kann nur die Parathyreoidektomie angesehen werden, die als einzige vor Rezidiven schützt und andere Organmanifestationen und psychische Veränderungen verhindert.

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1. Einleitung	4
1.1 Historischer Rückblick und Epidemiologie	4
1.2 Definition des primären Hyperparathyreoidismus	6
1.3 Klassifikation des primären Hyperparathreoidismus	8
2. Fragestellung	9
3. Material und Methode	10
3.1 Patientengut und Auswahlkriterien	10
3.2 Methode	10
3.2.1 Datenerhebung	10
3.2.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	10
3.2.1.2 Anamnese	11

3.2.1.3 Serumanalysen	11
3.2.1.4 Harnanalysen	13
4. Ergebnisse	16
4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	16
4.2 Anamnese	17
4.2.1 Steinanamnese	17
4.2.1.1 Steinanamnese und Parathormonspiegel	18
4.2.2 Urologische Operationen	20
4.2.3 Ulcusanamnese	20
4.2.4 Pankreatitisanamnese	21
4.2.5 Cholecystolithiasisanamnese	21
4.2.6 Hypertonus	22
4.2.7 Adipositas	23
4.3 Ergebnisse der Serumanalysen	24
4.3.1 Parathormon	24
4.3.2 Calcium	25
4.3.2.1 Parathormon und Calcium	25
4.3.3 Phosphat	28
4.3.3.1 Parathormon und Phosphor	28
4.3.4 Alkalische Phosphatase	32
4.3.5 Magnesium	32

4.3.6 Harnsäure	34
4.3.7 Kreatinin	35
4.4 Ergebnisse der Harnanalysen	36
4.4.1 pH-Wert	36
4.4.2 Calcium	37
4.4.3 Phosphat	37
4.4.4 Magnesium	38
4.4.5 Harnsäure	39
4.4.6 Steinanzahl	40
4.4.7 Steingröße	40
4.4.7.1 Steingröße und Parathormon	41
4.4.7.2 Steine und Parathormon	43
4.4.8 Steinanalyse	43
5. Diskussion	45
6. Fazit für die Praxis	52
7. Zusammenfassung	53
8. Literaturverzeichnis	54

1. Einleitung

Der primäre Hyperparathyreoidismus wurde bereits 1934 als eine mögliche Ursache der Urolithiasis beschrieben. Die Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus unter Steinträgern wird in der Literatur mit Zahlen zwischen 2,2% und 17% angegeben (18). In einem Patientengut von 4000 Steinpatienten, die von 1983 bis 1990 an der urologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin, Standort Charlottenburg, der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) zugeführt wurden, fanden sich 126 Patienten mit einem laborchemisch nachgewiesenen primären Hyperparathyreoidismus. Diese Untersuchung beschäftigt sich mit einer speziellen Aufschlüsselung der Labordaten, Steinanamnesen und klinischen Symptome der 126 an primärem Hyperparathyreoidismus erkrankten Patienten. Weiterhin soll neben der Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus in dieser Population ermittelt werden, ob bestimmte Häufigkeiten und Verteilungen der ermittelten Daten hinweisend auf die Diagnose sein können.

1.1 Historischer Rückblick und Epidemiologie

Der primäre Hyperparathyreoidismus wurde erstmals Mitte der 20er Jahre bei Patienten beschrieben, die unter Osteitis fibrosa cystica litten, einer auch heutzutage selten beschriebenen Erkrankung, welche mit einer ausgeprägten Hypercalcämie einhergeht. In den 40er und 50er Jahren entdeckten Albright und Reifenstein ein anderes klinisches Erscheinungsbild des primären Hyperparathyreoidismus. Es handelte sich hierbei um Patienten mit Nephrolithiasis, die keine Knochenbeteiligung aufwiesen (1). Laborchemisch zeigten diese Patienten eine milde Hypercalcämie und eine deutlich erhöhte Hypercalcurie; der klinische Verlauf war bei diesen Patienten relativ schmerzfrei. Die Steinmanifestation ließ sich in der Folgezeit wesentlich häufiger beobachten als die Knochenmanifestation (1). Nach Literaturangaben entwickeln zwischen 18%, 35%, 50%, 56%, 70% und 75% (3, 8, 20, 25, 27, 38) aller Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus eine Nephrolithiasis. Nach der Isolation des Parathormons im Jahre 1961 durch Rasmussen und Craig wurde es möglich, zur Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus die Bestimmung des Serum-Parathormonspiegels heranzuziehen.

Weitere laborchemische Charakteristika sind die Hypophosphatämie und eine bei bis zu 50% der Patienten erhöhte alkalische Phosphatase im Serum. Klinisch tritt der primäre Hyperparathyreoidismus in 19% bis 50% der Fälle zusammen mit einer Hypertonie auf (4). Weiterhin wird eine Koinzidenz des primären Hyperparathyreoidismus mit einer Cholecystolithiasis, einer Pankreatitis oder einem Ulcus ventriculi oder duodeni diskutiert. Während manche Autoren einen sicheren Beleg dafür jedoch nicht nachgewiesen sehen (4), geben andere Autoren eine Häufigkeit der gastrointestinalen Symptomatik von 7%, 11% bzw. 29% an (34, 27, 15). Es werden sogar Zahlen von bis zu 30% für das Ulcusleiden und bis zu 20% für die Cholecystolithiasis und die Pankreatitis angegeben (21). Für die ossäre Manifestation des pHPT liegen die Zahlen in der neueren Literatur zwischen 1%, 19%, 30%, 32%, 61% und sogar 90% (6, 34, 21, 15, 38, 39).

Die Ursache des primären Hyperparathyreoidismus ist zu 80% ein Adenom, zu 20% eine Hyperplasie der Hauptzellen oder wasserhellen Zellen und sehr selten ein Karzinom oder ein Lipoadenom (32). Andere Autoren geben als Ursache in bis zu 84% ein Adenom an, in bis zu 6% eine Hyperplasie der Hauptzellen, in bis zu 2% eine Hyperplasie der wasserhellen Zellen und in bis zu 8% ein Karzinom (24). Es werden auch Zahlen von 85% für Adenom; 13% für eine Hyperplasie und 2% für ein Karzinom berichtet (9). Einzelne Autoren geben Zahlen von 90% für Adenome an (39), 1,7% bis 9% für doppelte Adenome (41) und 11,5% für Karzinome (25).

In der Literatur findet sich eine deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die Zahlen reichen von 3:2 über 3,4:1, 4:1 und 2,8:1, 2,5:1, 2,14:1, 8,1:1 bis 1,4:1 (5, 19, 11, 20, 25, 24, 39, 40). Am häufigsten wird die Erkrankung im sechsten und siebten Lebensjahrzehnt diagnostiziert (4, 5, 9, 20, 24, 25, 40). Andere Autoren beobachteten ein Auftreten des pHPT bereits im vierten Lebensjahrzehnt (39).

1.2 Definition des primären Hyperparathyreoidismus

Die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus erfolgt hauptsächlich anhand der laborchemischen Parameter. Nach der erfolgreichen Isolation des Parathormons und der Kenntnis seiner Struktur wurden zahlreiche Nachweismethoden entwickelt (16, 29). Intaktes Parathormon besteht aus einer einzelnen Polypeptidkette, die aus 84 Aminosäuren aufgebaut ist (7, 16, 17, 29). Die Sequenz zeigt Abbildung 1.



Abb. 1: Aminosäuresequenz des humanen Parathormons

Das Molekulargewicht beträgt 9425 Daltons. Die Hauptfunktion des Parathormons ist die Regulation der ossären Calcium-Mobilisation durch Osteolyse, der Phosphaturie, der tubulären Rückresorption von Calcium und der Bildung des Vitamin-D3 Hormones 1,25-Dihydroxycholekalziferol (7). Die Zielorgane sind Knochen, Niere und indirekt der Darm.

Unmittelbar nach der Sekretion des Parathormons aus der Nebenschilddrüse beginnt die enzymatische Aufspaltung in Fragmente. Diese zirkulieren dann im peripheren Blut und sind damit nachweisbar. Die Blutclearance des nativen PTH-Moleküls (PTH 1-84) beträgt nur ungefähr 10 Minuten, ebenso die Clearance des biologisch aktiven N-terminalen Abschnittes des Moleküls (PTH 1-34) (16). Der C-terminale (PTH 65-84) sowie der mittlere (PTH 44-68) Abschnitt des Moleküls haben eine wesentlich längere Halbwertszeit und werden daher zur Bestimmung der Serumkonzentration des Parathormons mit Hilfe standardisierter Testverfahren gemessen. Die Erhöhung der Serumkonzentration ist ein sicherer laborchemischer Parameter für die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus. Weitere wichtige Parameter sind eine Erhöhung des Serum-Calciumspiegels sowie eine Erniedrigung des Serum-Phosphatspiegels (20, 30). Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum tritt bei 19% bis 50% der Patienten auf und kann auf eine radiologisch stumme Knochenmanifestation hinweisen (4). Radiologisch erkennbar wird eine Knochenbeteiligung erst, nachdem mindestens 30% des Calcium-Phosphates aus dem Knochen herausgelöst sind (36). Eine Hyperurikämie findet sich bei 17% bis 62% der Patienten (4), eine Hypercalcurie zeigen mindestens 25% der Patienten (5). Von klinischer Bedeutung für die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus ist nach Meinung verschiedener Autoren das Vorliegen einer Nephrolithiasis oder einer Nephrocalzinose bei 18%, 35,9%, 50%, 56%, 70% bis zu 75% (38, 25, 8, 20, 3, 27) der Patienten. Hinweisend kann auch in 19% - 50% das Vorliegen einer Hypertonie sein (4). Hinsichtlich der "Stein-, Bein- und Magenpein", als welche der primäre Hyperparathyreoidismus bezeichnet worden ist, ist das Auftreten einer Pankreatitis, eines Ulcus duodeni oder ventriculi oder einer Cholecystolithiasis nach neueren Literaturangaben nicht pathognomonisch (4, 6, 30).

Weitere Symptome des primären Hyperparathyreoidismus sind eher allgemeiner Natur und können sein: Schwächegefühl, Müdigkeit, Depression, Polydipsie, Polyurie, Nykturie, Arthralgien, Obstipation, Meteorismus, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust und Gicht (11, 12, 30).

Selten kann es auch zu metastatischen Verkalkungen in Lunge, Magen, Herz, Augen und Gefäßen kommen (32).

1.3 Klassifikation des primären Hyperparathyreoidismus

Klinisch kann ein symptomatischer von einem asymptomatischen primären Hyperparathyreoidismus unterschieden werden (4, 8, 11, 19, 30).

Während sich der symptomatische Typ durch das Vorliegen eines oder mehrerer der oben genannten klinischen Symptome definiert, liegt beim asymptomatischen Typ lediglich die typische Laborkonstellation ohne begleitende Klinik vor, d.h. es findet sich im Serum der Patienten eine Erhöhung des Parathormon- und des Calciumspiegels bei einer gleichzeitigen Erniedrigung des Phosphatspiegels (22, 30, 32, 37, 42). Je nach Ausprägung der Laborparameter unterscheidet man vier Subtypen des primären Hyperparathyreoidismus.

Diese werden nach Hesch et al. (24) bezeichnet als:

a) Hypercalcämischer, normoparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.

Hier ist das Serum-Calcium erhöht auf Werte oberhalb von 2,65 mmol/l, das Serum-Parathormon ist normal.

b) Normocalcämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.

Hier ist das Serum-Calcium normal (2,50-2,65 mmol/l), das Serum-Parathormon ist erhöht.

c) Hypercalcämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (I).

Hier ist das Serum-Calcium stark auf Werte oberhalb von 2,80 mmol/l und das Serum-Parathormon leicht erhöht.

d) Hypercalcämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (II).

Hier ist das Serum-Calcium leicht auf Werte zwischen 2,66 und 2,80 mmol/l und das Serum-Parathormon stark erhöht.

2. Fragestellung

In dieser Arbeit soll neben der generellen Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus in der untersuchten Population die Verteilung der Patienten auf die vier Subtypen ermittelt werden. Außerdem soll geklärt werden, ob eine Verknüpfungen der Häufigkeiten PTH-Spiegel und Phosphatspiegel, PTH-Spiegel und Steingröße, PTH-Spiegel und Steinausprägung und PTH-Spiegel und Rezidivstatus sinnvoll ist hinsichtlich der Diagnosestellung des pHPT. Es wird versucht, die Patienten mittels der gemessenen PTH- und Phosphatspiegel in Subtypen analog der oben beschriebenen einzuteilen. Weiterhin wird untersucht, ob eine weitere Differenzierung der Normalwerte der gemessenen Laborparameter Tendenzen erkennen lässt, die die Diagnosestellung des pHPT erleichtern. Schließlich werden die gemessenen Parameter unter dem Gesichtspunkt einer Empfehlung der Parathyroidektomie betrachtet.

3. Material und Methode

3.1 Patientengut und Auswahlkriterien

In den Jahren 1983 bis 1990 wurden insgesamt 4000 Patienten mit Nephrolithiasis an der urologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin, Standort Charlottenburg, einer Behandlung mit der ESWL zugeführt. Bei den routinemäßigen Serum- und Urinuntersuchungen fielen bei 126 Patienten laborchemische Veränderungen auf, die die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus ermöglichten. Hierbei wurden sowohl eine alleinige Erhöhung des Serum-Parathormonspiegels als auch eine alleinige Erhöhung des Serum-Calciumspiegels als die Diagnose beweisend bewertet. Nach Durchsicht sämtlicher Patientenakten wurden diese 126 Patienten in die Arbeit aufgenommen.

3.2 Methode

3.2.1 Datenerhebung

Nach der Ermittlung dieser 126 Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus wurden die Krankenakten dieser Patienten sorgfältig durchgesehen. Dann wurden die erhobenen Daten für diese Untersuchung herangezogen.

3.2.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Als Lebensalter wurde das Alter der Patienten bei der letzten ESWL herangezogen, die Bestimmung des biologischen Geschlechtes erfolgte bei der Aufnahmeuntersuchung.

3.2.1.2 Anamnese

An klinischen Daten wurden erhoben:

Steinanamnese (Erststein/ Rezidivstein).

Steinoperationen oder andere urologische Operationen in der Anamnese.

Ulcusanamnese.

Pankreatitisanamnese.

Cholecystolithiasisanamnese.

Hypertonus.

Adipositas.

Größe.

Gewicht.

Die Fragen zur klinischen Anamnese erfolgten bei Aufnahme der Patienten.

Zur Definition des Hypertonus wurde als obere Normgrenze des Blutdruckes ein systolischer Wert von 140 mm Hg und ein diastolischer Wert von 90 mm Hg festgelegt. Als Hypertoniker bezeichnet wurden auch die bei stationärem Aufenthalt unter antihypertensiver Medikation stehenden Patienten.

Eine Adipositas wurde nach der Broca'schen Formel diagnostiziert: Körpergröße in cm minus 100.

3.2.1.3 Serumanalysen

Die folgenden Serumspiegel wurden bei jedem Patienten mindestens 3x an 3 verschiedenen Tagen bestimmt. Aus den Werten wurde der Mittelwert gebildet. Dieser Mittelwert wurde zur Einteilung der Patienten in Gruppen benutzt:

Serum-Parathormonspiegel.

Serum-Calciumspiegel.

Serum-Phosphatspiegel.

Die folgenden Serumspiegel wurden bei jedem Patienten mindestens 1x bestimmt:

Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase.

Serum-Magnesiumspiegel.

Serum-Harnsäurespiegel.

Der folgende Serumspiegel wurde bei Aufnahme und Entlassung bestimmt:

Serum-Kreatininspiegel.

Die Bestimmung des Serum-Parathormonspiegels erfolgte von 1979 bis Mitte 1990 durch Messung des mittelmolekularen Fragmentes (PTH 44-68) mittels eines Radio-Immuno-Assays. Es wurden in dieser Zeit RIAs von drei verschiedenen Firmen eingesetzt, die jedoch alle nach dem gleichen Prinzip arbeiteten. Hierbei bindet sich ein Antikörper an das mittelmolekulare Fragment des Parathormons. Dieser Antikörper ist mit radioaktivem Jod-125 gekennzeichnet und somit messbar. Ab der Mitte des Jahres 1990 erfolgte dann die Messung von intaktem Parathormon 1-84 mittels eines Chemilumineszenz-Immunoassays. Wegen der unterschiedlichen Normalwerte jeder Firma wird in dieser Arbeit die Abweichung des Parathormonspiegels von der Norm in Prozent angegeben.

Die Hypercalcämie wird in der Literatur bisweilen als der Schlüssel zur Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus bezeichnet (11). Es wird aber trotzdem eine mindestens zweimalige Bestätigung der Hypercalcämie gefordert (28). Bis zu 90% der Patienten mit einem pHPT sollen eine Hypercalcämie aufweisen (32).

Die Hypophosphatämie ist ein weiteres wichtiges Symptom des pHPT. In der Literatur werden Zahlen von bis zu 70% für das Auftreten einer Hypophosphatämie angegeben (20, 32, 42). Wegen der relativ großen Spannweite des normalen Serumphosphatspiegels (0,80 bis 1,50 mmol/l) erfolgte in dieser Studie eine weitere Unterteilung des Normalwertes in einen hochnormalen (> 1,20 mmol/l), einen normalen (1,01 bis 1,20 mmol/l) und einen tiefnormalen (0,81 bis 1,00 mmol/l) Anteil.

Die Alkalische Phosphatase im Serum ist bei bis zu 50% der Patienten erhöht (4, 23, 32, 42) und kann auf eine radiologisch stumme Knochenbeteiligung hinweisen (4). Der Normalwert der Alkalischen Phosphatase liegt im Serum zwischen 60 und 180 U/l. Es erfolgte eine weitere Unterteilung in einen tiefnormalen (60 bis 100 U/l), einen normalen (101 bis 140 U/l) und einen hochnormalen (141 bis 180 U/l) Anteil.

Eine Hypomagnesämie kann zu Steigerung der nervösen Erregbarkeit bis hin zur Tetanie führen. Außerdem bewirkt eine Hypomagnesämie eine Erhöhung der PTH-Sekretion (7, 16). Eine Erniedrigung des Magnesium-Spiegels im Serum ist bei Patienten mit pHPT wahrscheinlich (7). Wegen der großen Spannweite des normalen Serumspiegels, der zwischen 1,90 und 2,50 mg/dl liegt, wurde eine weitere Differenzierung vorgenommen. Diese erfolgte in Schritten von 0,15 mg/dl. Es ergibt sich ein tiefnormaler (1,90 bis 2,05 mg/dl), ein mittelnormaler (2,06 bis 2,20 mg/dl), ein hochnormaler (2,21 bis 2,35 mg/dl) und ein höchstnormaler (2,36 bis 2,50 mg/dl) Anteil.

Eine Hyperurikämie weisen bis zu 62% der Patienten mit pHPT auf (4). Der normale Harnsäurespiegel reicht von 2,50 bis 6,50 mg/dl. Auch hier erfolgte wegen der großen Spannweite eine weitere Unterteilung des Normalwertes in einen tiefnormalen (2,50 bis 3,50 mg/dl), einen mittelnormalen (3,51 bis 4,50 mg/dl), einen hochnormalen (4,51 bis 5,50 mg/dl) und einen höchstnormalen (5,51 bis 6,50 mg/dl) Anteil. Hierzu gibt es eine Studie aus dem Jahre 1977 (10), die eine innerhalb der Norm erhöhte Harnsäure im Serum bei Patienten mit einem pHPT beschreibt.

Die Bestimmung der Kreatininclearance bei Aufnahme und Entlassung erfolgte zur Therapiekontrolle nach erfolgter ESWL. Es wurden auch Patienten mit Werten über 1,5 mg/dl aufgenommen, da eine Reduktion der Kreatininclearance in der Literatur als subtilste Form der Nierenbeteiligung bei primärem Hyperparathyreoidismus bezeichnet wird (5).

3.2.1.4 Harnanalysen

Folgende Harnanalysen wurden bei allen Patienten durchgeführt:

Harn-pH-Wert.

Harn-Calciumspiegel, ermittelt in 24h-Sammelurin.

Harn-Phosphatspiegel, ermittelt in 24h-Sammelurin.

Harn-Magnesiumspiegel, ermittelt in 24h-Sammelurin.

Harn-Harnsäurespiegel, ermittelt in 24h-Sammelurin.

Steinanalyse der zertrümmerten Steine.

Als mögliches Risiko des primären Hyperparathyreoidismus gilt unter anderem die Ausbildung einer renalen tubulären Azidose (8). Diese geht mit Urin-pH-Werten einher, die stets oberhalb von 5,7 (2) bzw. 6,0 (3) liegen. 0,2% bis 0,5% (2) bzw. bis zu 4,0% (3) aller Harnsteinpatienten sollen eine renale tubuläre Azidose (Lightwood-Albright-Wilson-Syndrom, Faber-Syndrom) aufweisen.

Aus diesem Grund wurde der pH-Wert des Spontanurins bei Aufnahme der Patienten bestimmt.

Eine Hypercalcurie wird bei Patienten mit pHPT häufig beschrieben (5, 8, 19). Der Normalwert für Calcium im 24h-Sammelurin reicht von 2,0 bis 7,0 mmol/d (mmol/die). Hier erfolgte eine Differenzierung in einen tiefnormalen (2,0 bis 4,5 mmol/d) und einen hochnormalen (4,6 bis 7,0 mmol/d) Anteil.

Eine erhöhte Phosphorausscheidung im Urin bei Patienten mit pHPT gehört zu den initial beschriebenen Effekten des Parathormones (8, 28). Der Normalwert für Phosphor im 24h-Sammelurin liegt zwischen 16 und 49 mmol/d (mmol/die). Es erfolgte eine Unterteilung in einen tiefnormalen (16 bis 29 mmol/d), einen mittelnormalen (30 bis 39 mmol/d) und einen hochnormalen (40 bis 49 mmol/d) Anteil.

Der normale Mg-Spiegel im 24h-Sammelurin liegt zwischen 50 und 150 mg/d (mg/die). Es erfolgte eine Differenzierung in einen tiefnormalen (50 bis 100 mg/d) und einen hochnormalen (101 bis 150 mg/d) Anteil. Eine erhöhte Magnesiumausscheidung kann hinweisend sein für das Vorliegen von Infektsteinen (2, 3).

Der Normalwert für Harnsäure im 24h-Sammelurin liegt zwischen 0,25 und 0,75 g/d (g/die). Hier wurde in einen tiefnormalen (0,25 bis 0,50 g/d) und einen hochnormalen (0,51 bis 0,75 g/d) Anteil differenziert. Eine Hyperurikosurie verbunden mit einem niedrigen Harn-pH kann auf mögliche Bildung von Harnsäuresteinen hinweisen (3). Harnsäuresteine können bei Gicht oder einer Hyperurikämie auftreten (2); eine Hyperurikämie kann, wie oben geschildert, bei bis zu 62% der Patienten mit pHPT auftreten (4). Weiterhin wird in einer Studie von 1977 (10) die Vermutung geäußert, dass bei Patienten mit pHPT Veränderungen im Bereich der für die aktive Sekretion der Harnsäure zuständigen Tubuli auftreten.

Die Steinanzahl vor ESWL wurde mittels Röntgenaufnahmen bestimmt.

Die Steingröße vor ESWL wurde an den Röntgenbildern ausgemessen.

Nach einer erfolgten ESWL-Behandlung wurden die Patienten angehalten, ihren Urin zu sieben und gefundene Steinreste zur Analyse abzugeben.

Nach Literaturangaben bestehen die Steine der Patienten mit pHPT aus Calciumphosphat oder -oxalat mit einer Bevorzugung der Ausprägung von Calciumphosphatsteinen (2, 3). Möglich sind auch Mischsteine aus Calciumphosphat und -oxalat (8).

Die erhobenen Daten wurden auf Disketten gespeichert und mit dem Statistikprogramm SPSS-PC bearbeitet.

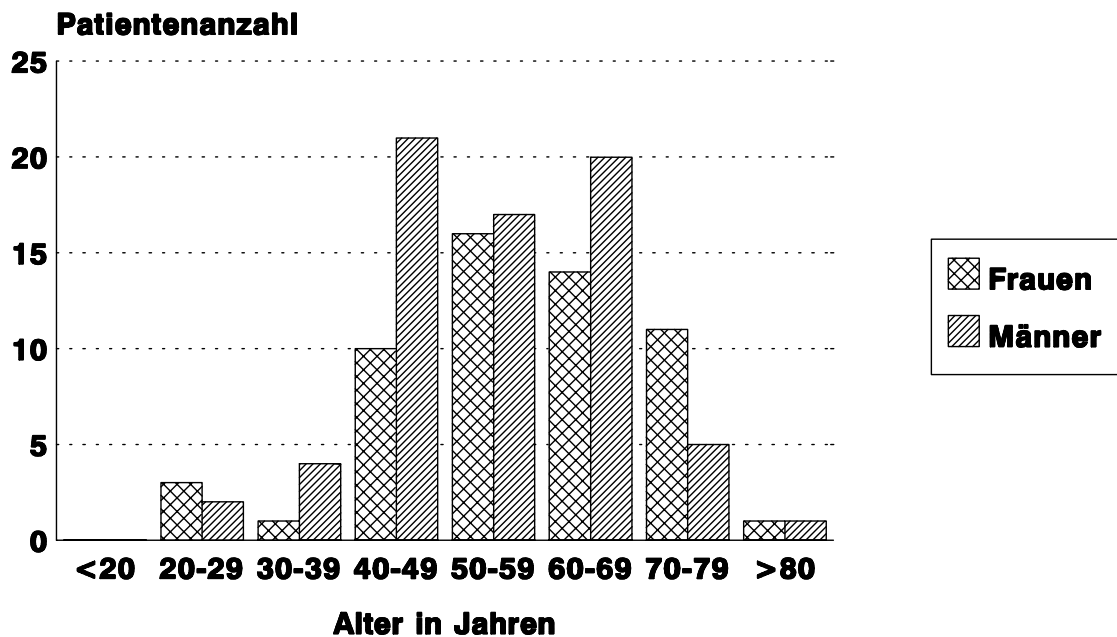
4. Ergebnisse

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter aller 126 Patienten bei Diagnosestellung betrug 56 Jahre und reicht von 23 bis 83 Jahre. Dies ergibt eine Spannweite von 60 Jahren. 70 Patienten (56%) waren Männer, 56 Patienten (44%) waren Frauen. Bei Diagnosestellung waren 5 Patienten (3,96%) zwischen 20 und 29 Jahren alt, weitere 5 Patienten (3,96%) waren zwischen 30 und 39 Jahren alt. 31 Patienten (24,5%) waren zwischen 40 und 49 Jahren alt, 33 (26,2%) zwischen 50 und 59 Jahren, 34 (26,98%) zwischen 60 und 69 Jahren alt. Zwischen 70 und 79 Jahren alt waren 16 Patienten (12,66%). Älter als 80 Jahre bei Diagnosestellung waren nur noch 2 Patienten (1,58%). Bezogen auf die Geschlechter erfolgte die Diagnosestellung des primären Hyperparathyreoidismus bei den Männern hauptsächlich im fünften Lebensjahrzehnt, insgesamt bei 21 Männern (16,6%). Bei den Frauen lag der Altersgipfel im sechsten Lebensjahrzehnt, in dem bei 16 Frauen (12,69%) die Diagnose gestellt wurde. Alle Patienten waren bei Diagnosestellung älter als 20 Jahre.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt.

Alter bei Diagnosestellung



4.2 Ergebnisse der klinischen Anamnese

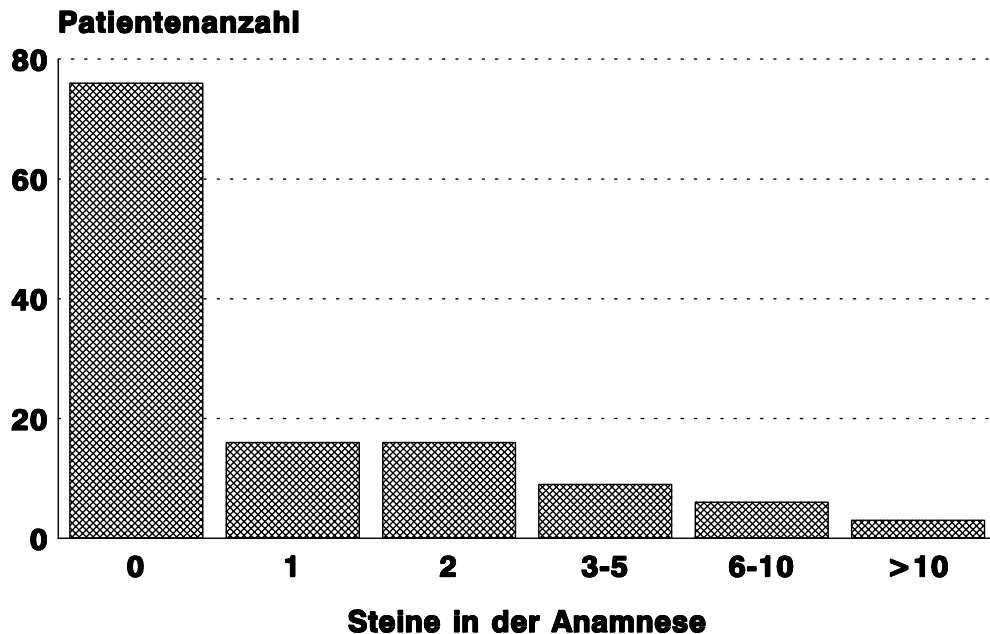
4.2.1 Steinanamnese

Auf die Frage, ob sie erstmals wegen einer Urolithiasis in stationärer Behandlung seien oder ob sie vorher schon einmal unter einer Steinmanifestation gelitten hätten, gaben die Patienten folgendes an:

76 Patienten (60,31%) begaben sich erstmals zur Steinbehandlung in die Klinik. 16 Patienten (12,69%) hatten vorher bereits einen Stein gehabt, ebenfalls 16 Patienten (12,69%) hatten schon zwei Steine in der Vorgeschichte gehabt. 3 bis 5 Steine in der Anamnese gaben 9 Patienten (7,14%) an, 6 bis 10 Steine gaben 6 Patienten (4,76%) an. Über mehr als 10 Steinmanifestationen in der Vorgeschichte berichteten noch 3 Patienten (2,38%).

Die Ergebnisse zeigt Abbildung 3.

Rezidivstatus



4.2.1.1 Steinanamnese und Parathormonspiegel

Bei einem normalen PTH-Spiegel entwickelten 3 Patienten (2,38%) erstmals einen Stein. Ein Patient (0,79%) hatte mehr als 10 Steine in der Vorgeschichte und einen normalen PTH-Spiegel.

Mit einem bis zu 10% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einem Erststein suchten 13 Patienten (10,3%) die Klinik auf. 4 Patienten (3,17%) berichteten über einen Stein in der Anamnese. 2 Patienten (1,58%) hatten bereits 2 Steine in der Vorgeschichte und jeweils ein Patient (0,79%) hatte 3 bis 5 oder 6 bis 10 Steine in der Anamnese und einen PTH-Spiegel, der bis auf 10% über die Norm erhöht war.

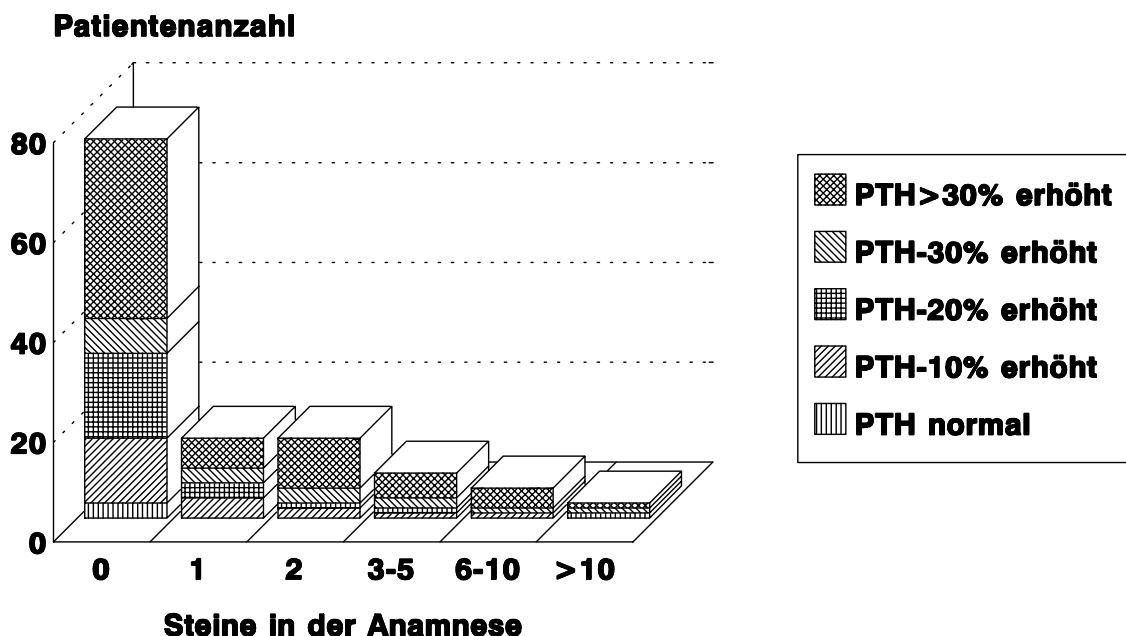
Einen Erststein und einen bis zu 20% über der Norm liegenden PTH-Spiegel präsentierten 17 Patienten (13,5%). 3 Patienten (2,38%) hatten bereits einen Stein gehabt. Jeweils ein Patient (0,79%) berichtete über 2 oder 3 bis 5 Steinmanifestationen in der Vorgeschichte und wies einen bis zu 20% über die Norm erhöhten PTH-Spiegel auf.

Einen bis zu 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen Erststein hatten 7 Patienten (5,55%). Jeweils 3 Patienten (2,38%) berichteten über einen oder 2 Steine in der Anamnese. 2 Patienten (1,58%) hatten 3 bis 5 Steine, jeweils ein Patient (0,79%) hatte 6 bis 10 oder sogar mehr als 10 Steine in der Vorgeschichte und einen bis zu 30% über die Norm erhöhten PTH-Spiegel.

36 Patienten (28,5%) hatten einen Erststein und einen um mehr als 30% über die Norm erhöhten PTH-Spiegel. 6 Patienten (4,76%) berichteten über einen Stein in der Vorgeschichte, 10 Patienten (7,93%) über 2 Steine. 5 Patienten (3,96%) hatten bereits 3 bis 5, 4 Patienten (3,17%) hatten 6 bis 10 Steine gehabt. 1 Patient (0,79%) berichtete über mehr als 10 Steine in der Vorgeschichte und präsentierte einen um mehr als 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 dargestellt.

Rezidivstatus und PTH-Spiegel



4.2.2 Urologische Operationen

Einer urologischen Operation mussten sich in der Vorgeschichte insgesamt 34 Patienten (26,9%) unterziehen. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um klassische Steinoperationen wie Nephrolithotomie, Pyelolithotomie, Ureterolithotomie und Schlingenextraktion. Manche Patienten mussten sich jedoch auch Folgeeingriffen unterziehen wie Ureterolysen nach Verwachsungen auf Grund von Narben. Bei 4 Patienten (3,17%) musste sogar wegen einer Pyonephrose wegen eines Steines eine Nephrektomie durchgeführt werden.

Die genaue Operationshäufigkeit zeigt Tabelle 1.

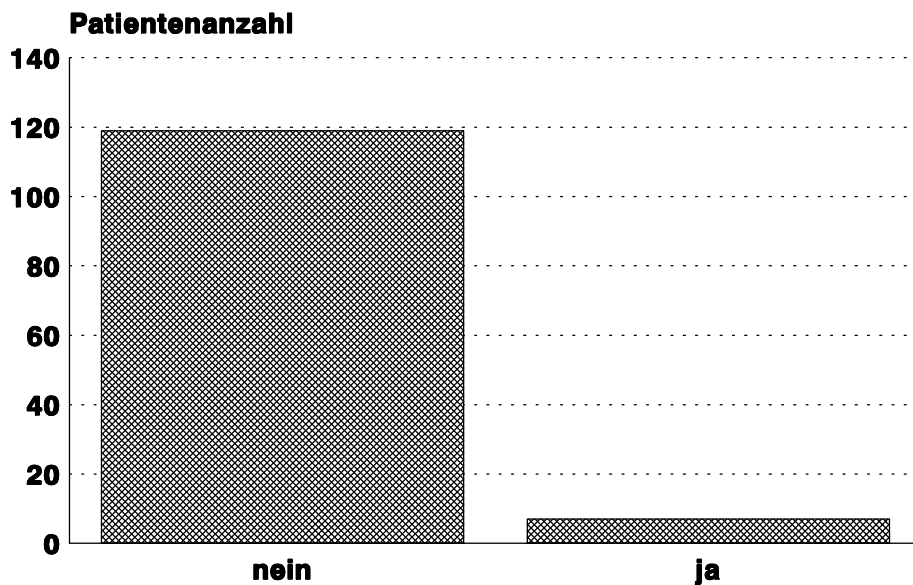
Anzahl der Operationen	Patientenanzahl	Prozent
0	92	73,03
1	20	15,87
2	3	2,38
3	6	4,76
4	2	1,58
>4	3	2,38
	n=126	100

4.2.3 Ulcusanamnese

Insgesamt hatten 7 Patienten (5,55%) eine positive Ulcusanamnese, ein Patient (0,79%) hatte sich wegen rezidivierender Ulcera ventriculi einer Operation nach Billroth II unterziehen müssen. 119 Patienten (94,45%) wiesen eine blande Ulcusanamnese auf.

Die Ergebnisse zeigt Abbildung 5.

Ulcera in der Anamnese



4.2.4 Pankreatitisanamnese

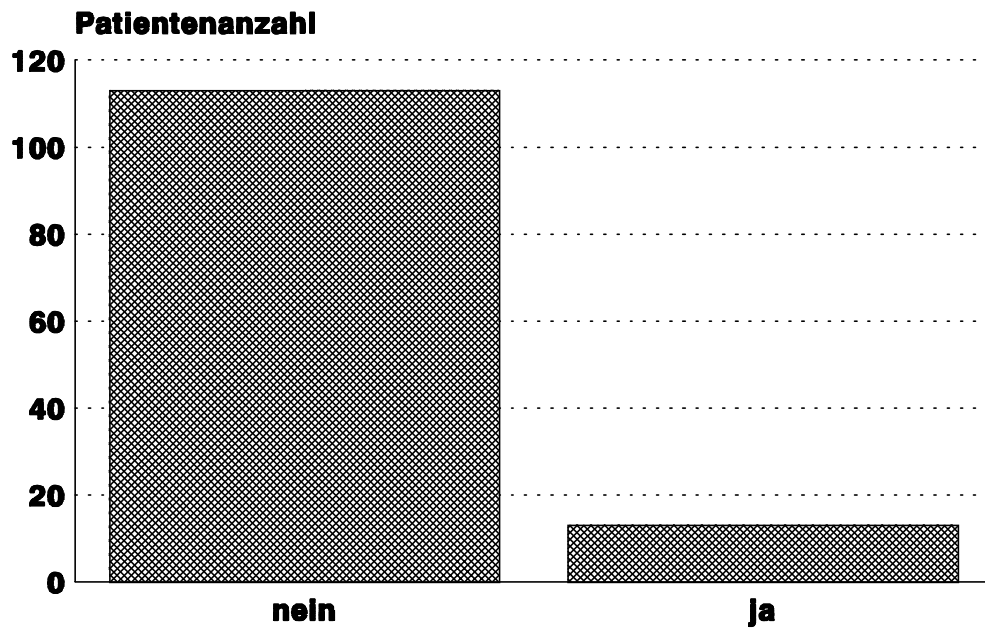
Eine Pankreatitis in der Anamnese gab kein Patient an.

4.2.5 Cholecystolithiasisanamnese

Insgesamt 13 Patienten (10,31%) hatten eine positive Cholelithiasisanamnese und waren cholezystektomiert worden. 113 Patienten (89, 69%) hatten eine leere Anamnese bezüglich eines Gallensteinleidens.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt.

Cholelithiasis in der Anamnese

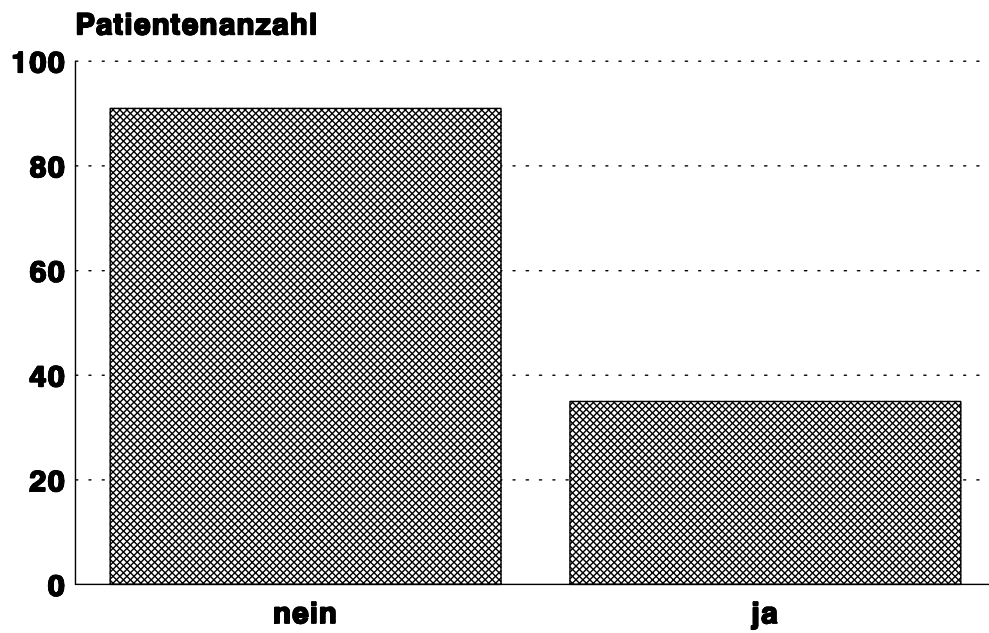


4.2.6 Hypertonus

Hypertoniker waren 35 Patienten (27,77%), unauffällige Blutdruckwerte hatten 91 Patienten (72,22%).

Die Ergebnisse zeigt Abbildung 7.

Hypertonus

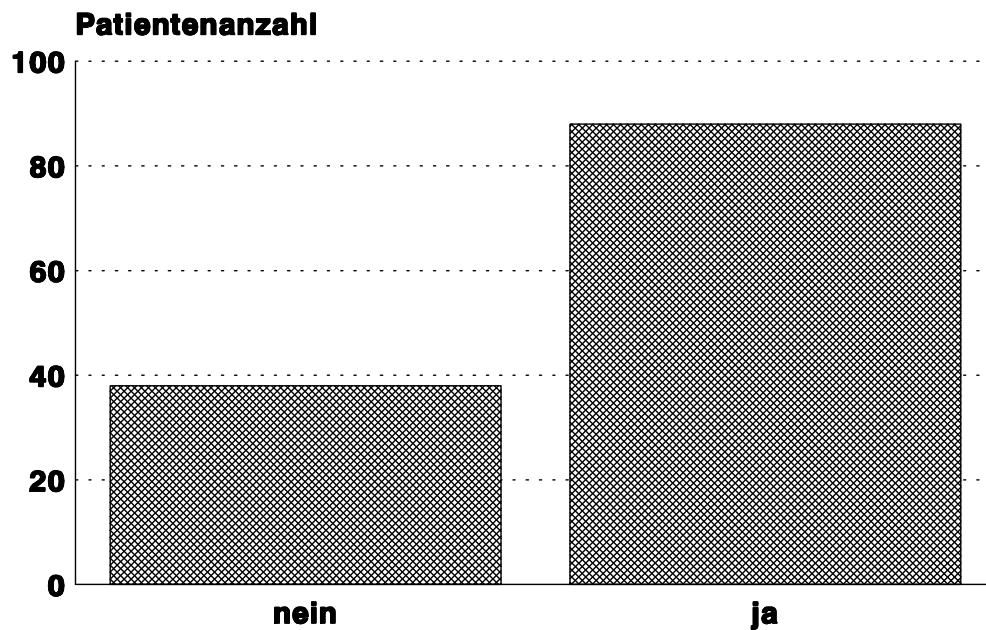


4.2.7 Adipositas

Nach Berechnung mittels der Broca'schen Formel waren 88 Patienten (69,84%) adipös, 38 Patienten (30,15%) waren normalgewichtig.

Die Ergebnisse zeigt Abbildung 8.

Adipositas



4.3 Ergebnisse der Serumanalysen

4.3.1 Parathormon

Insgesamt 4 Patienten (3,17%) wiesen einen normalen Parathormonspiegel auf. Bei 21 Patienten (16,6%) war der PTH-Spiegel bis zu 10% über der Norm erhöht, bei 22 Patienten (17,5%) bis zu 20% und bei 17 Patienten (13,5%) bis zu 30%. 62 Patienten wiesen einen mehr als 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel auf, insgesamt waren dies 49,2%.

4.3.2 Calcium

Die meisten Patienten hatten einen normalen Calcium-Spiegel mit Werten zwischen 2,50 und 2,65 mmol/l. Dies waren 98 Patienten (77,7%). 19 Patienten (15,0%) hatten einen Ca-Spiegel von 2,66 bis 2,80 mmol/l, 4 Patienten (3,1%) einen von 2,81 bis 3,00 mmol/l und 5 Patienten (3,96%) einen Ca-Spiegel von über 3,01 mmol/l.

4.3.2.1 Parathormon und Calcium

Es fand sich kein Patient mit einem normalen PTH-Spiegel bei einem normalen Ca-Spiegel zwischen 2,50 und 2,65 mmol/l. Einen normalen PTH-Spiegel und einen leicht erhöhten Ca-Spiegel mit Werten zwischen 2,66 und 2,80 mmol/l wiesen 4 Patienten auf (3,17%).

Einen bis zu 10% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen normalen Ca-Spiegel mit Werten zwischen 2,50 und 2,65 mmol/l hatten 19 Patienten (15,1%). 1 Patient (0,79%) hatte einen bis zu 10% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen leicht erhöhten Ca-Spiegel mit 2,67 mmol/l. Ebenfalls 1 Patient (0,79%) zeigte einen bis zu 10% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen erhöhten Ca-Spiegel mit 2,94 mmol/l.

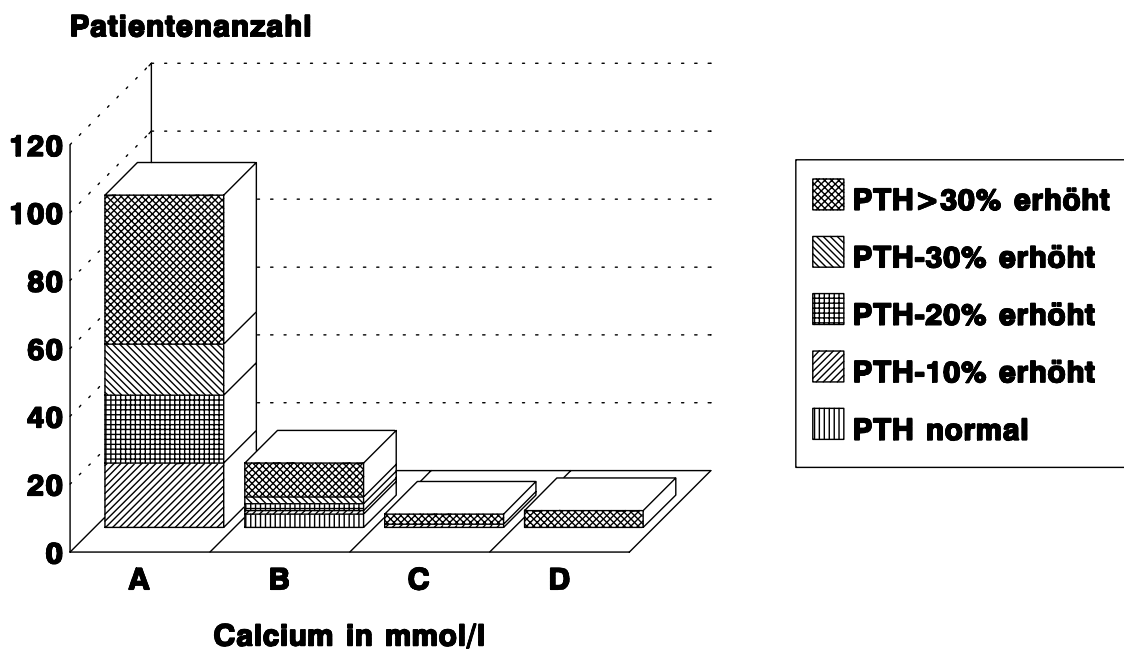
20 Patienten (15,9%) wiesen einen bis zu 20% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen normalen Ca-Spiegel mit Werten zwischen 2,50 und 2,65 mmol/l auf. 2 Patienten (1,58%) zeigten einen bis zu 20% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen leicht erhöhten Ca-Spiegel mit Werten zwischen 2,66 und 2,80 mmol/l.

Einen PTH-Spiegel, der bis zu 30% über der Norm lag, und einen normalen Ca-Spiegel mit Werten zwischen 2,50 und 2,65 mmol/l wiesen 15 Patienten (11,9%) auf. 2 Patienten (1,58%) zeigten einen bis zu 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen leicht erhöhten Ca-Spiegel mit Werten zwischen 2,66 und 2,80 mmol/l.

44 Patienten (34,9%) hatten einen mehr als 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel bei einem normalen Ca-Spiegel mit Werten zwischen 2,50 und 2,65 mmol/l. 10 Patienten (7,9%) hatten einen mehr als 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen leicht erhöhten Ca-Spiegel mit Werten zwischen 2,66 und 2,80 mmol/l. 3 Patienten (2,38%) zeigten einen mehr als 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen erhöhten Ca-Spiegel mit Werten zwischen 2,81 und 3,00 mmol/l. 5 Patienten

(3,96%) wiesen einen um mehr als 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen stark erhöhten Ca-Spiegel mit Werten über 3,01 mmol/l auf. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt.

Verhältnis von Ca- und PTH-Spiegel



Die einzelnen Subtypen des primären Hyperparathyreoidismus sind nach diesen Ergebnissen folgendermaßen vertreten:

- Hypercalcämischer, normoparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.
Die Kriterien für diesen Subtyp (Serum-Calcium 2,66-2,80mmol/l, Serum-Parathormon normal) werden von 4 Patienten (3,17%) erfüllt.
- Normocalcämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.

Die Kriterien für diesen Subtyp (Serum-Calcium 2,50-2,65mmol/l, Serum-Parathormon erhöht) erfüllen 98 Patienten (77,7%).

c) Hypercalcämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (I).

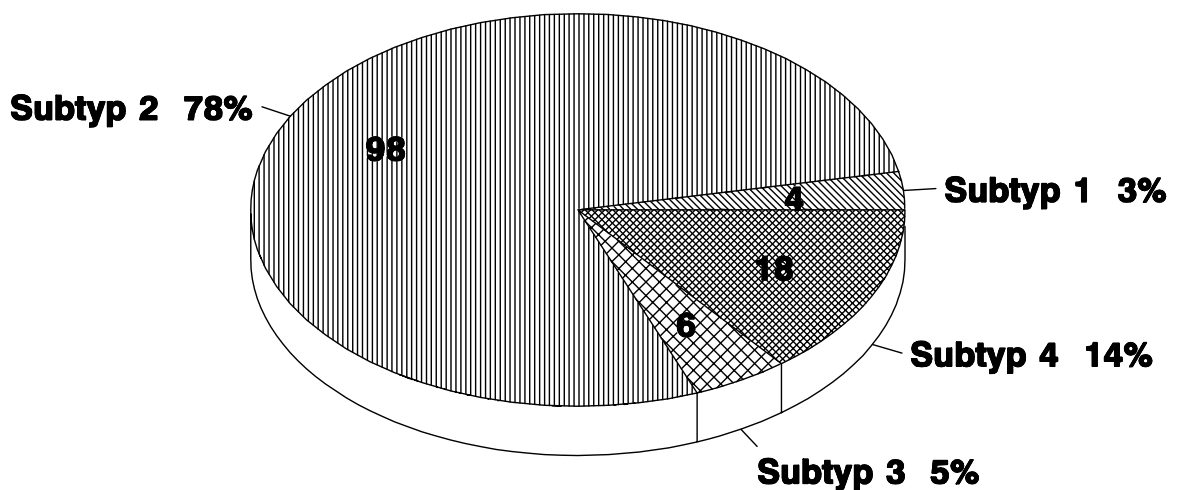
Die Kriterien für diesen Subtyp (Serum-Calcium >2,80mmol/l, Serum-Parathormon leicht erhöht) erfüllen 6 Patienten (4,76%).

d) Hypercalcämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (II).

Die Kriterien für diesen Subtyp (Serum-Calcium 2,66-2,80mmol/l, Serum-Parathormon stark erhöht) werden von 18 Patienten (14,3%) erfüllt.

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt.

Verteilung der Patienten auf die vier Subtypen



Subtyp 1: Hypercalcämischer, normoparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.

Subtyp 2: Normocalcämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.

Subtyp 3: Hypercalcämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (I).

Subtyp 4: Hypercalcämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (II).

4.3.3 Phosphat

Insgesamt wiesen die meisten Patienten, nämlich 66 (52,4%), einen normalen Phosphatspiegel auf mit Werten zwischen 0,80 und 1,50 mmol/l. Davon entfallen auf den hochnormalen Anteil mit Werten über 1,20 mmol/l 24 Patienten (19%), auf den normalen Anteil mit Werten zwischen 1,01 und 1,20 mmol/l 15 Patienten (11,9%) und auf den tiefnormalen Anteil mit Werten zwischen 0,81 und 1,00 mmol/l 27 Patienten (21,4%). Eine leichte Erniedrigung des PO₄-Spiegels mit Werten zwischen 0,71 und 0,80 mmol/l zeigten 26 Patienten (20,6%). Eine Erniedrigung des PO₄-Spiegels mit Werten zwischen 0,61 und 0,70 mmol/l wiesen 15 Patienten (11,9%) auf. Eine deutliche Erniedrigung des PO₄-Spiegels auf Werte unter 0,60 mmol/l zeigten 19 Patienten (15,1%).

4.3.3.1 Parathormon und Phosphor

Ein Patient (0,79%) wies einen normalen PTH-Spiegel und einen leicht erniedrigten PO₄-Spiegel mit Werten zwischen 0,71 und 0,80 mmol/l auf. Ebenfalls ein Patient (0,79%) hatte einen normalen PTH-Spiegel und einen erniedrigten PO₄-Spiegel mit Werten zwischen 0,61 und 0,70 mmol/l. 2 Patienten (1,58%) hatten einen normalen PTH-Spiegel und einen stark erniedrigten PO₄-Spiegel mit Werten unter 0,60 mmol/l.

Bei einem Patienten lag der PTH-Spiegel bis zu 10% über der Norm und der PO₄-Spiegel war hochnormal. 3 Patienten (2,38%) hatten einen bis zu 10% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen normalen PO₄-Spiegel. 8 Patienten (6,34%) zeigten einen bis zu 10% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen tiefnormalen PO₄-Spiegel. Bei 4 Patienten (3,17%) war der PTH-Spiegel um bis zu 10% über die Norm erhöht und der PO₄-Spiegel war leicht erniedrigt auf Werte zwischen 0,71 und 0,80 mmol/l. 3 Patienten (2,38%) zeigten einen bis zu 10% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen erniedrigten PO₄-Spiegel mit Werten zwischen 0,61 und 0,70 mmol/l. 2 Patienten (1,58%) hatten einen auf 10% über die Norm erhöhten PTH-Spiegel und einen auf Werte unter 0,60 mmol/l erniedrigten PO₄-Spiegel.

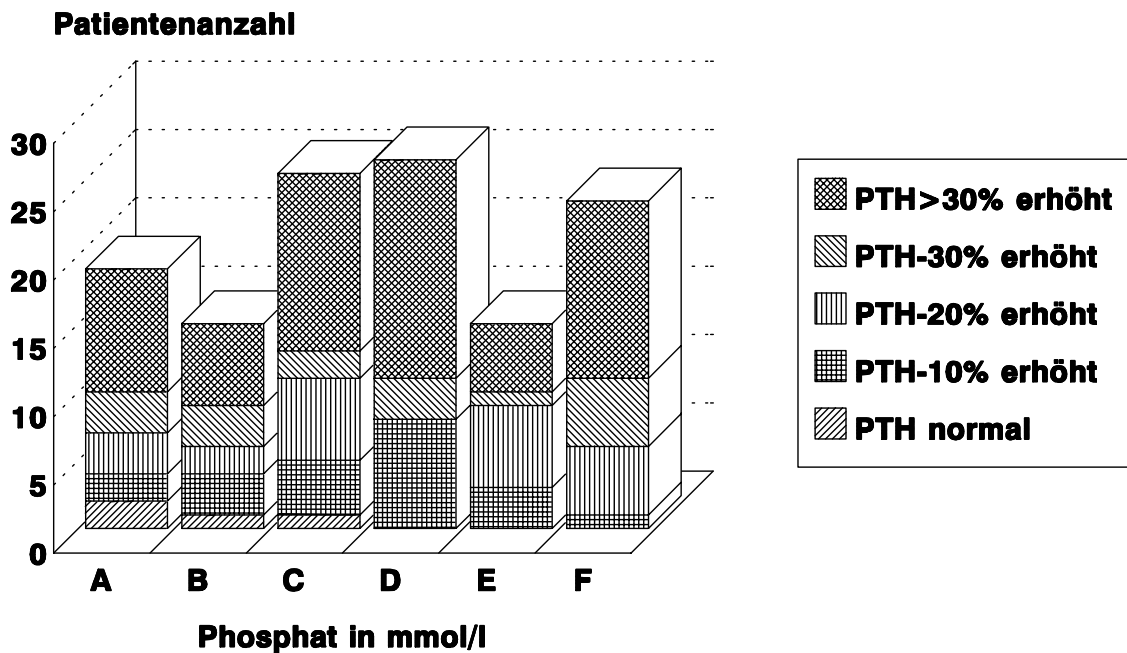
Einen bis auf 20% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen hochnormalen PO4-Spiegel hatten 5 Patienten (3,96%). 6 Patienten (4,76%) zeigten einen normalen PO4-Spiegel und einen bis zu 20% über der Norm liegenden PTH-Spiegel. Bei weiteren 6 Patienten (4,76%) war der PTH-Spiegel auf bis zu 20% über die Norm erhöht und der PO4-Spiegel leicht erniedrigt auf Werte zwischen 0,71 und 0,80 mmol/l. 2 Patienten (1,58%) hatten einen bis zu 20% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen erniedrigten PO4-Spiegel mit Werten zwischen 0,61 und 0,70 mmol/l. Bei 3 Patienten war der PTH-Spiegel bis zu 20% über die Norm erhöht und der PO4-Spiegel lag bei Werten unter 0,60 mmol/l.

Einen bis auf 30% über die Norm erhöhten PTH-Spiegel und einen hochnormalen PO4-Spiegel hatten 5 Patienten (3,96%). 1 Patient (0,79%) hatte einen bis zu 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen normalen PO4-Spiegel. Bei 3 Patienten (2,38%) war der PTH-Spiegel auf bis zu 30% über die Norm erhöht und der PO4-Spiegel tiefnormal. 2 Patienten (1,58%) zeigten einen bis zu 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen leicht erniedrigten PO4-Spiegel auf Werte zwischen 0,71 und 0,80 mmol/l. 3 Patienten (2,38%) hatten einen auf bis zu 30% über die Norm erhöhten PTH-Spiegel und einen auf Werte zwischen 0,61 und 0,70 mmol/l erniedrigten PO4-Spiegel. Ebenfalls 3 Patienten (2,38%) hatten einen bis zu 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen auf Werte unter 0,60 mmol/l abgesunkenen PO4-Spiegel.

13 Patienten (10,3%) hatten einen hochnormalen PO4-Spiegel und einen mehr als 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel. 5 Patienten (3,96%) hatten einen normalen PO4-Spiegel und einen mehr als 30% erhöhten PTH-Spiegel. Bei 16 Patienten (12,7%) war der PTH-Spiegel um mehr als 30% über die Norm erhöht und der PO4-Spiegel war tiefnormal. 13 Patienten (10,3%) zeigten einen mehr als 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen leicht auf Werte zwischen 0,71 und 0,80 mmol/l erniedrigten PO4-Spiegel. Bei 6 Patienten (4,76%) war der PO4-Spiegel auf Werte zwischen 0,61 und 0,70 mmol/l erniedrigt und der PTH-Spiegel lag mehr als 30% über der Norm. 9 Patienten (7,14%) hatten einen 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen PO4-Spiegel mit unter 0,60 mmol/l liegenden Werten.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

Verhältnis von PO₄- und PTH-Spiegel



A: Serum-Phosphat < 0,60 mmol/l (stark erniedrigt)

B: Serum-Phosphat 0,61-0,70 mmol/l (mäßig erniedrigt)

C: Serum-Phosphat 0,71-0,80 mmol/l (leicht erniedrigt)

D: Serum-Phosphat 0,81-1,00 mmol/l (tiefnormal)

E: Serum-Phosphat 1,01-1,20 mmol/l (normal)

F: Serum-Phosphat > 1,21 mmol/l (hochnormal)

Nach diesen Ergebnissen erfolgt eine Unterteilung der Patienten in ebenfalls vier Subtypen:

a) Hypophosphatämischer, normoparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.

Die Kriterien für diesen Subtyp (Serum-Phosphat < 0,81 mmol/l, Serum-Parathormon normal) erfüllen 4 Patienten (3,17%).

b) Normophosphatämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.

Die Kriterien für diesen Subtyp (Serum-Phosphat > 0,81 mmol/l, Serum-Parathormon erhöht) erfüllen 66 Patienten (52,4%).

c) Hypophosphatämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (I).

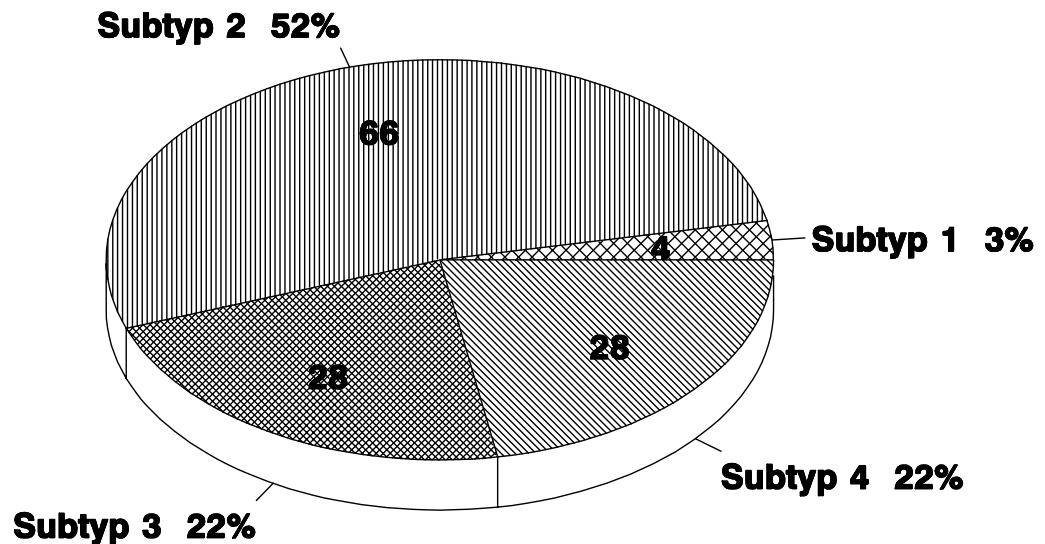
Die Kriterien für diesen Subtyp (Serum-Phosphat $<0,80\text{mmol/l}$, Serum-Parathormon leicht erhöht) erfüllen 28 Patienten (22,2%).

d) Hypophosphatämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (II).

Die Kriterien für diesen Subtyp (Serum-Phosphat $<0,70\text{mmol/l}$, Serum-Parathormon stark erhöht) erfüllen ebenfalls 28 Patienten (22,2%).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 dargestellt.

Verteilung der Patienten auf die vier neuentwickelten Subtypen



Subtyp 1: Hypophosphatämischer, normoparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.

Subtyp 2: Normophosphatämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus.

Subtyp 3: Hypophosphatämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (I).

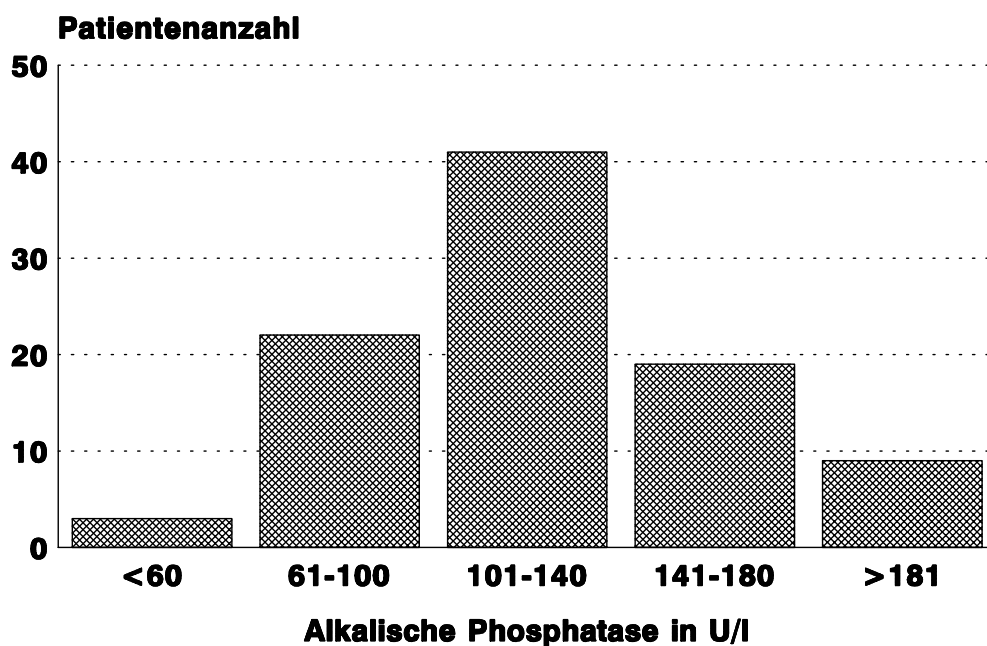
Subtyp 4: Hypophosphatämischer, hyperparathyrinämischer Hyperparathyreoidismus (II).

4.3.4 Alkalische Phosphatase

22 Patienten (17,4%) hatten einen tiefnormalen AP-Spiegel im Serum. 41 Patienten (32,5%) wiesen einen normalen AP-Spiegel auf. 19 Patienten (15,0%) zeigten einen hochnormalen AP-Spiegel. 3 Patienten (2,38%) zeigten einen AP-Spiegel unter 60 U/l, 9 Patienten (7,14%) einen über 181 U/l. Bei insgesamt 32 Patienten (25,4%) wurde die Alkalische Phosphatase im Serum nicht bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 dargestellt.

Alkalische Phosphatase im Serum



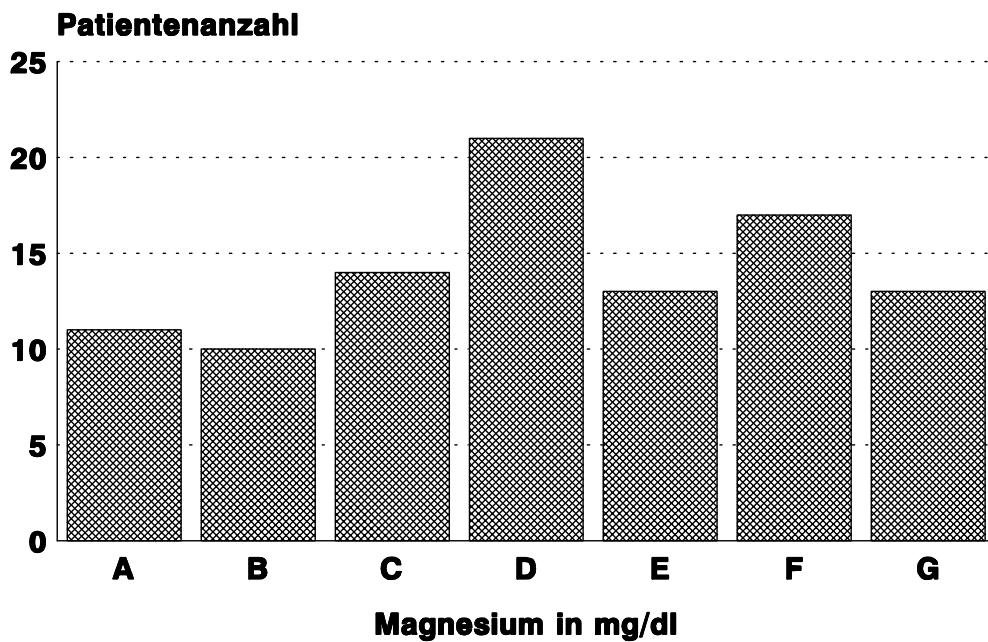
3.2.5 Magnesium

11 Patienten (8,7%) hatten einen deutlich erniedrigten Mg-Spiegel mit Werten unter 1,75 mg/dl. 10 Patienten (7,9%) wiesen einen leicht erniedrigten Mg-Spiegel mit Werten zwischen 1,75 und 1,89 mg/dl auf. 14 Patienten (11,1%) fielen in den tiefnormalen

Anteil, 21 Patienten (16,6%) in den mittelnormalen Anteil, 13 Patienten (10,3%) in den hochnormalen Anteil und 17 Patienten (13,4%) in den höchstnormalen Anteil. Bei 13 Patienten (10,3%) war der Mg-Spiegel auf Werte über 2,51 mg/dl erhöht. Nicht bestimmt wurde der Mg-Spiegel bei 27 Patienten (21,4%).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 dargestellt.

Magnesium im Serum



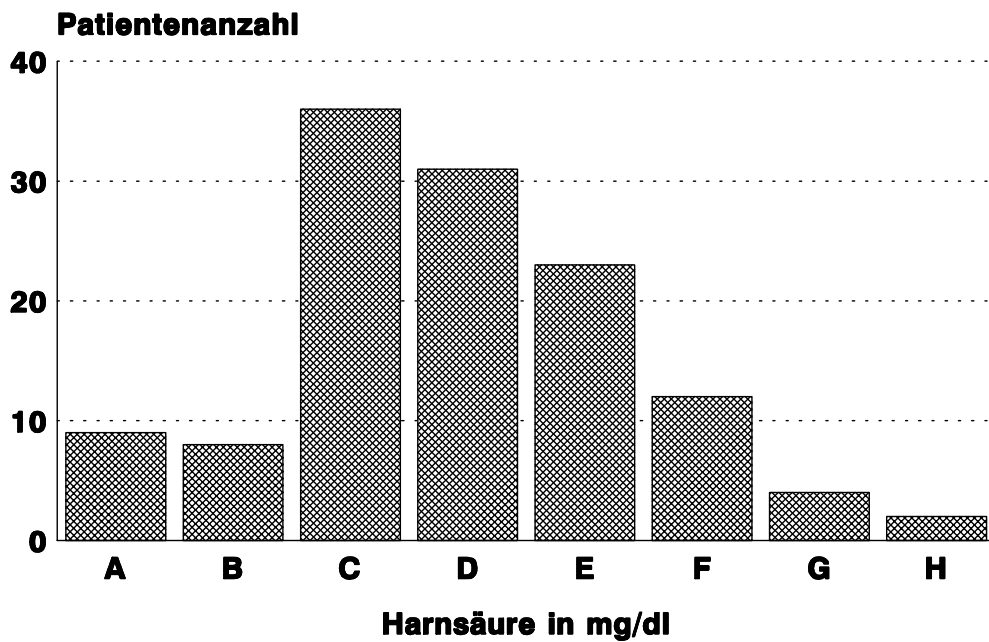
- A: < 1,75 mg/dl (stark erniedrigt)
- B: 1,75-1,89 mg/dl (leicht erniedrigt)
- C: 1,90-2,05 mg/dl (tiefnormal)
- D: 2,06-2,20 mg/dl (mittelnormal)
- E: 2,21-2,35 mg/dl (hochnormal)
- F: 2,36-2,50 mg/dl (höchstnormal)
- G: > 2,51 mg/dl (erhöht)

4.3.6 Harnsäure

9 Patienten (7,14%) fielen in den tiefnormalen Anteil, 8 Patienten (6,34%) in den mittelnormalen, 36 Patienten (28,5%) in den hochnormalen und 31 Patienten (24,6%) in den höchstnormalen Anteil. Bei 23 Patienten (18,2%) war der Harnsäurespiegel mit Werten zwischen 6,51 und 7,50 mg/dl leicht erhöht. 12 Patienten (9,52%) zeigten eine Erhöhung auf Werte zwischen 7,51 und 8,50 mg/dl. 4 Patienten (3,17%) wiesen einen Harnsäurespiegel zwischen 8,51 und 9,50 mg/dl auf und 2 Patienten (1,58%) zeigten Werte über 9,51 mg/dl. Bei einem Patienten (0,79%) wurde die Harnsäure nicht bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 15 dargestellt.

Harnsäure im Serum



A: 2,51-3,50 mg/dl (tiefnormal)

B: 3,51-4,50 mg/dl (mittelnormal)

C: 4,51-5,50 mg/dl (hochnormal)

D: 5,51-6,50 mg/dl (höchstnormal)

E: 6,51-7,50 mg/dl (leicht erhöht)

F: 7,51-8,50 mg/dl (mäßig erhöht)

G: 8,51-9,50 mg/dl (stark erhöht)

H: > 9,51 mg/dl (sehr stark erhöht)

4.3.7 Kreatinin

Pro Patient werden jeweils der Aufnahme- und der Entlassungswert in die Studie aufgenommen. Dabei ergaben sich die folgenden Verteilungen, die in den Tabellen 2 und 3 dargestellt sind.

Kreatinin in mg/dl	Patientenanzahl	Prozent
< 0,8	8	6,34
0,8	14	11,16
0,9	18	14,28
1,0	23	18,25
1,1	16	12,69
1,2	15	11,9
1,3	7	5,55
1,4	6	4,76
1,5	1	0,79
>1,5	18	14,28
	n=126	100

Tabelle 2 zeigt die Laborwerte bei Aufnahme der Patienten.

Kreatinin in mg/dl	Patientenanzahl	Prozent
<0,8	16	12,69
0,8	17	13,49
0,9	20	15,87
1,0	14	11,16
1,1	16	12,69
1,2	13	10,3
1,3	9	7,14
1,4	4	3,17
1,5	6	4,76
>1,5	11	8,73
	n=126	100

Tabelle 3 zeigt die Laborwerte bei Entlassung der Patienten.

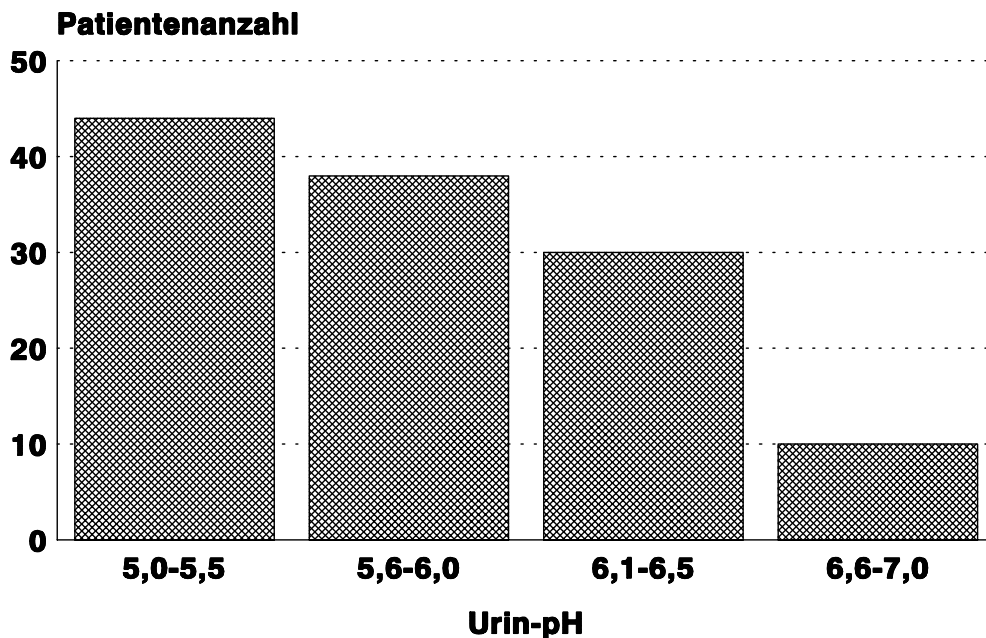
4.4 Ergebnisse der Harnanalysen

4.4.1 pH-Wert

44 Patienten (34,92%) hatten einen sehr sauren Urin mit einem pH-Wert zwischen 5,0 und 5,5. 38 Patienten (30,15%) zeigten ebenfalls noch deutlich saure Urine mit Werten zwischen 5,6 und 6,0. Bei 30 Patienten (23,80%) lag der pH-Wert zwischen 6,1 und 6,5. 10 Patienten (7,93%) wiesen einen pH zwischen 6,6 und 7,0 auf. Bei 4 Patienten (3,17%) war der pH-Wert nicht bestimmt worden. Kein Patient wies einen spontanen Urin-pH über 7,0 auf.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 16 dargestellt.

pH-Wert im Spontanurin

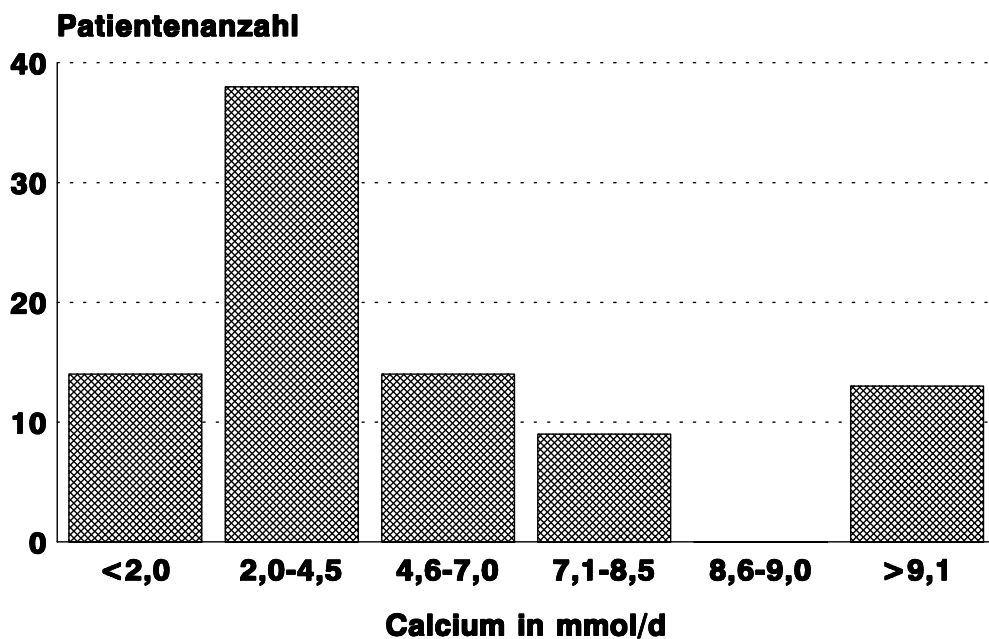


4.4.2 Calcium

Bei 14 Patienten (11,1%) war der Ca-Spiegel im Urin auf unter 2,0 mmol/d erniedrigt. 38 Patienten (30,1%) wiesen einen tiefnormalen Ca-Spiegel auf, 14 Patienten (11,1%) einen hochnormalen. 9 Patienten (7,14%) zeigten einen leicht erhöhten Ca-Spiegel mit Werten zwischen 7,1 und 8,5 mmol/d und bei 13 Patienten (10,3%) lagen Werte oberhalb 9,1 mmol/d vor. Bei 38 Patienten (30,1%) wurde der Ca-Spiegel im Urin nicht bestimmt.

Die Ergebnisse zeigt Abbildung 17.

Calcium im Urin



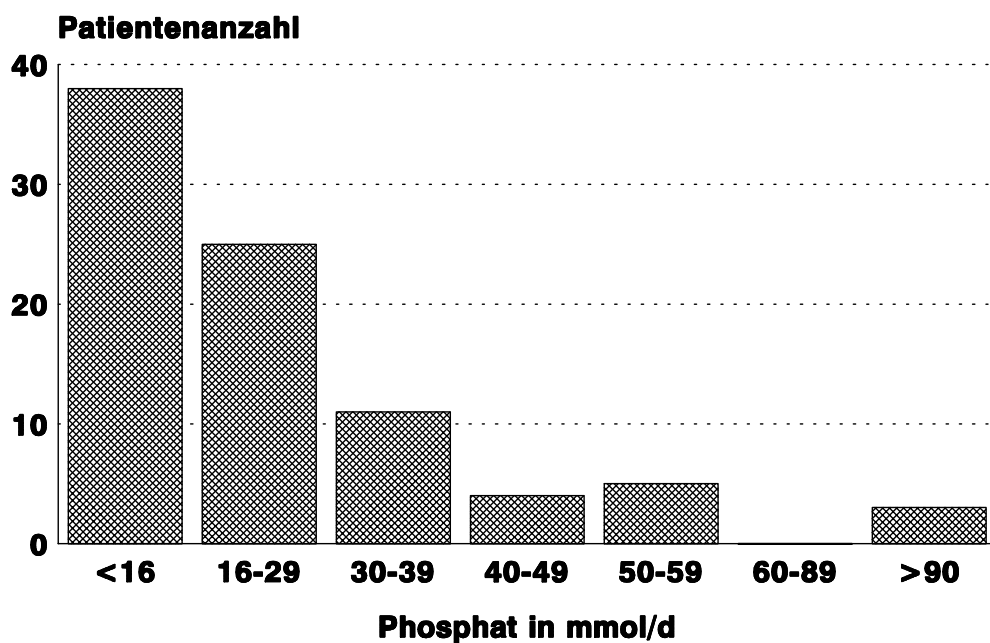
4.4.3 Phosphat

Einen PO₄-Spiegel unter 16 mmol/d zeigten 38 Patienten (30,1%). In den tiefnormalen Anteil fielen 25 Patienten (19,8%), in den mittelnormalen Anteil 11 Patienten (8,73%) und in den hochnormalen Anteil 4 Patienten (3,17%). Einen leicht erhöhten PO₄-

Spiegel mit Werten zwischen 50 und 59 mmol/d hatten 5 Patienten (3,96%). Bei 3 Patienten (2,38%) war der PO₄-Spiegel auf Werte über 90 mmol/d erhöht. Nicht bestimmt wurde der PO₄-Spiegel bei 40 Patienten (31,7%).

Die Ergebnisse zeigt Abbildung 18.

Phosphat im Urin



4.4.4 Magnesium

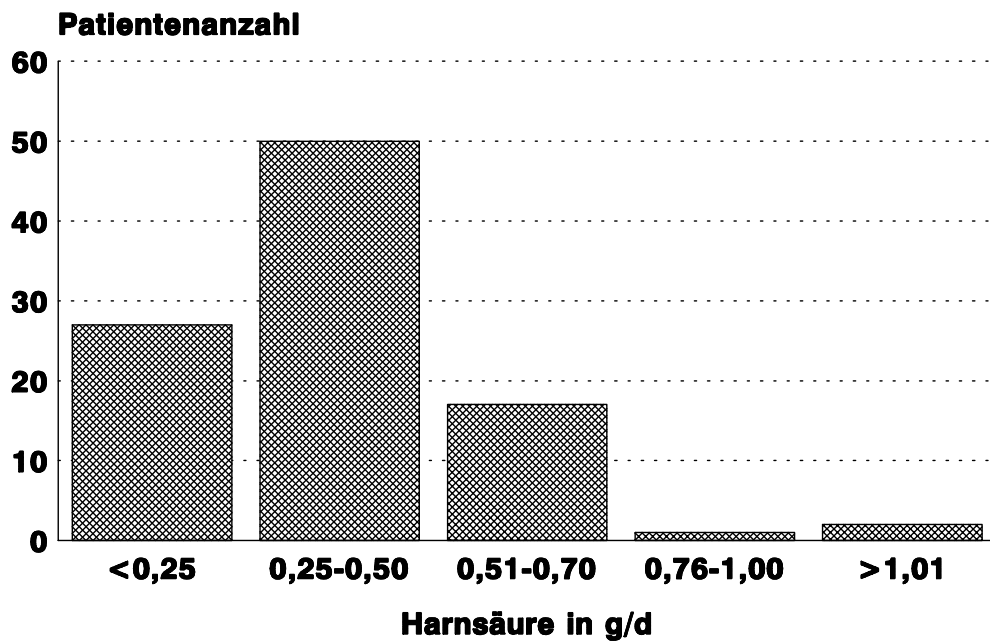
Insgesamt wurde bei 89 Patienten (70,6%) die Messung nicht durchgeführt. 12 Patienten (9,52%) hatten einen Mg-Spiegel unter 50 mg/d. 23 Patienten (18,25%) zeigten einen tiefnormalen Mg-Spiegel. Jeweils 1 Patient (0,79%) wies einen Mg-Spiegel im hochnormalen Bereich bzw. über 251 mg/d auf.

4.4.5 Harnsäure

27 Patienten (21,4%) zeigten eine Erniedrigung der Harnsäure im Urin mit Werten unter 0,25 g/d. 50 Patienten (39,6%) hatten eine tiefnormale, 17 Patienten (13,4%) eine hochnormale Harnsäure im Urin. 1 Patient (0,79%) hatte eine leicht erhöhte Harnsäure im Urin mit 0,93 g/d. 2 Patienten (1,58%) zeigten Werte über 1,01 g/d. Bei 29 Patienten (23,01%) war die Harnsäure im Urin nicht bestimmt worden.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 19 dargestellt.

Harnsäure im Urin

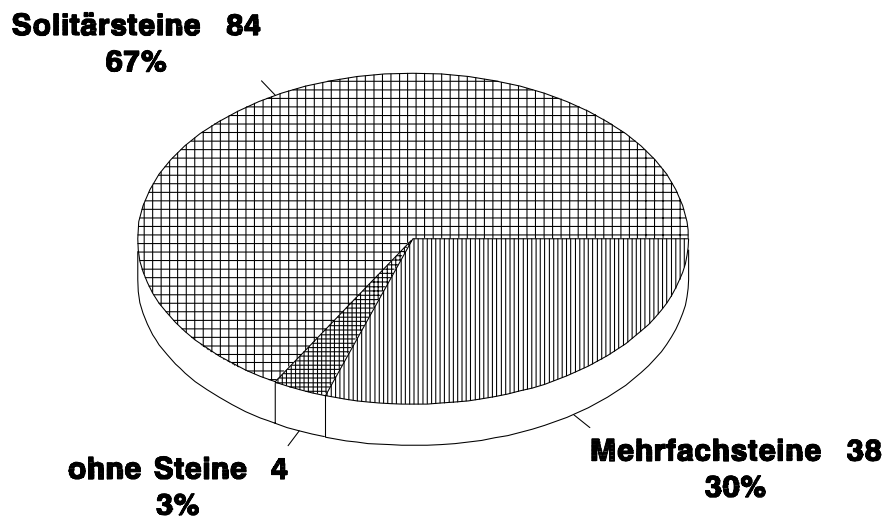


4.4.6 Steinanzahl

Von den 126 Patienten waren 4 (3,17%) nicht wegen einer aktuellen Urolithiasis in stationärer Behandlung. 2 Patienten waren wegen eines Prostataadenoms in der Klinik, jeweils ein Patient wegen einer Harnröhrenstriktur bzw. wegen eines Blasenkarzinoms. Diese 4 Patienten waren jedoch schon einmal wegen einer Nephrolithiasis an unserer Klinik behandelt worden. 84 Patienten (66,6%) hatten aktuell einen Solitärstein, 38 Patienten (30,15%) hatten Mehrfachsteine bei der aktuellen Aufnahme.

Die Ergebnisse zeigt Abbildung 20.

Steinanzahl bei Aufnahme



4.4.7 Steingröße

Bei Patienten mit Mehrfachsteinen wurde der größte Stein zur Ermittlung der Steingröße herangezogen. Die Verteilung der Steingrößen zeigt Tabelle 4.

Steingröße	Patientenanzahl	Prozent
0,1 bis 5,0 mm	46	36,52
6,0 bis 10,0 mm	39	30,95
11,0 bis 20,0 mm	25	19,84
> 20,0 mm	12	9,52
ohne Steine	4	3,17
	n=126	100

4.4.7.1 Steingröße und Parathormon

Bei einem normalen PTH-Spiegel hatten 2 Patienten (1,58%) einen Stein mit einer Größe zwischen 0,1 und 5,0 mm. 1 Patient (0,79%) hatte einen Stein mit einer Größe zwischen 6,0 und 10,0 mm. Einen Stein der Größe 11,0 bis 20,0 mm wies ebenfalls 1 Patient auf (0,79%). Einen normalen PTH-Spiegel und einen Stein mit einer Größe über 20,0 mm zeigte kein Patient.

Einen bis zu 10% über der Norm liegenden PTH-Spiegel und einen Stein der Größe 0,1 bis 5,0 mm hatten 5 Patienten (3,96%). 7 Patienten (5,55%) wiesen einen Stein der Größe 6,0 bis 10,0 mm auf. Einen Stein der Größe 11,0 bis 20,0 mm zeigten 6 Patienten (4,76%). 2 Patienten (1,58%) hatten einen Stein, der größer als 20,0 mm war und einen bis zu 10% über der Norm liegenden PTH-Spiegel.

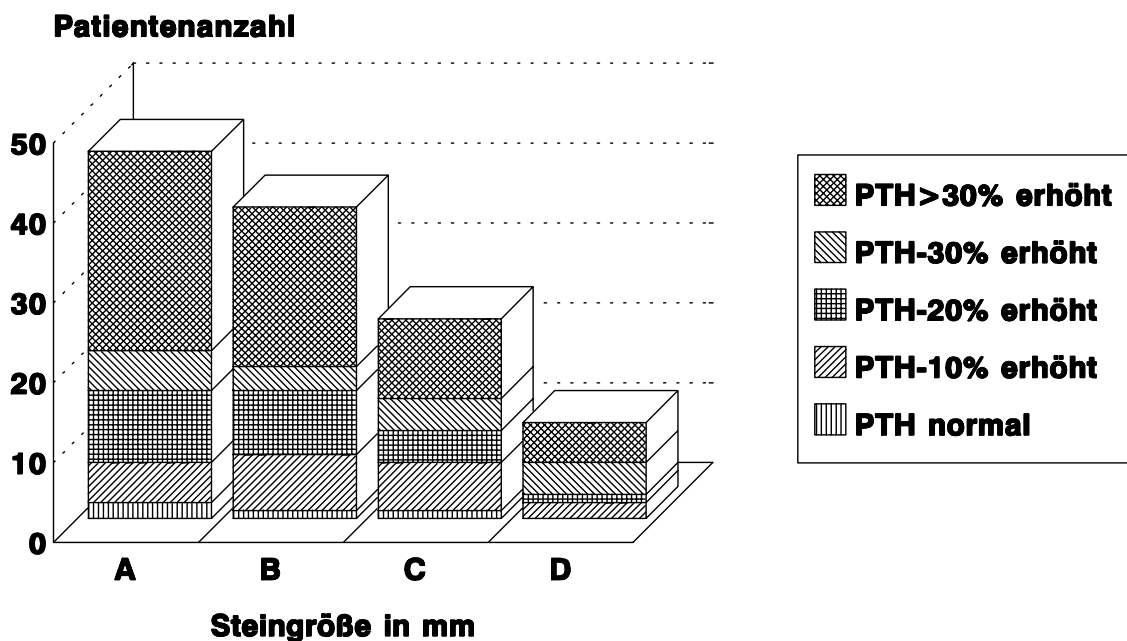
Einen bis zu 20% über die Norm erhöhten PTH-Spiegel und einen Stein der Größe 0,1 bis 5,0 mm zeigten 9 Patienten (7,14%). 8 Patienten (6,34%) hatten einen Stein mit einer Größe zwischen 6,0 und 10,0 mm; 4 Patienten (3,17%) hatten einen Stein mit einer Größe zwischen 11,0 und 20 mm. Einen Stein mit einer Größe von mehr als 20,0 mm und einen bis zu 20% über die Norm erhöhten PTH-Spiegel zeigte 1 Patient (0,79%).

Einen PTH-Spiegel, der bis zu 30% über der Norm lag und einen Stein mit einer Größe zwischen 0,1 und 5,0 mm zeigten 5 Patienten (3,96%). 3 Patienten (2,38%) hatten einen Stein der Größe 6,0 bis 10,0 mm. Jeweils 4 Patienten (3,17%) wiesen einen Stein der Größe 11,0 bis 20,0 mm oder einen mehr als 20,0 mm großen Stein bei einem bis zu 30% über der Norm liegenden PTH-Spiegel auf.

Bei einem mehr als 30% erhöhten PTH-Spiegel zeigten 25 Patienten (19,84%) einen Stein mit einer Größe zwischen 0,1 und 5,0 mm. 20 Patienten (15,87%) hatten einen Stein der Größe 6,0 bis 10,0 mm. 10 Patienten (7,93%) wiesen einen Stein auf, der zwischen 11,0 und 20,0 mm groß war. Einen Stein mit einer Größe von mehr als 20,0 mm und einen um mehr als 30% erhöhten PTH-Spiegel hatten 5 Patienten (3,96%).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 21 dargestellt.

Steingröße und PTH-Spiegel



A: Steingröße 0,1-5,0 mm

B: Steingröße 6,0-10,0 mm

C: Steingröße 11,0-20,0 mm

D: Steingröße > 20,0 mm

4.4.7.2 Steine und Parathormon

Die Häufigkeit der Steinentwicklung bei den verschiedenen Parathormonspiegeln zeigt Tabelle 5.

PTH-Spiegel	Anzahl der Patienten mit Steinen	Prozent
normal	4	3,17
bis zu 10% erhöht	20	15,88
bis zu 20% erhöht	22	17,46
bis zu 30% erhöht	16	12,69
mehr als 30% erhöht	60	47,63
Patienten ohne Steine	4	3,17
	n=126	100

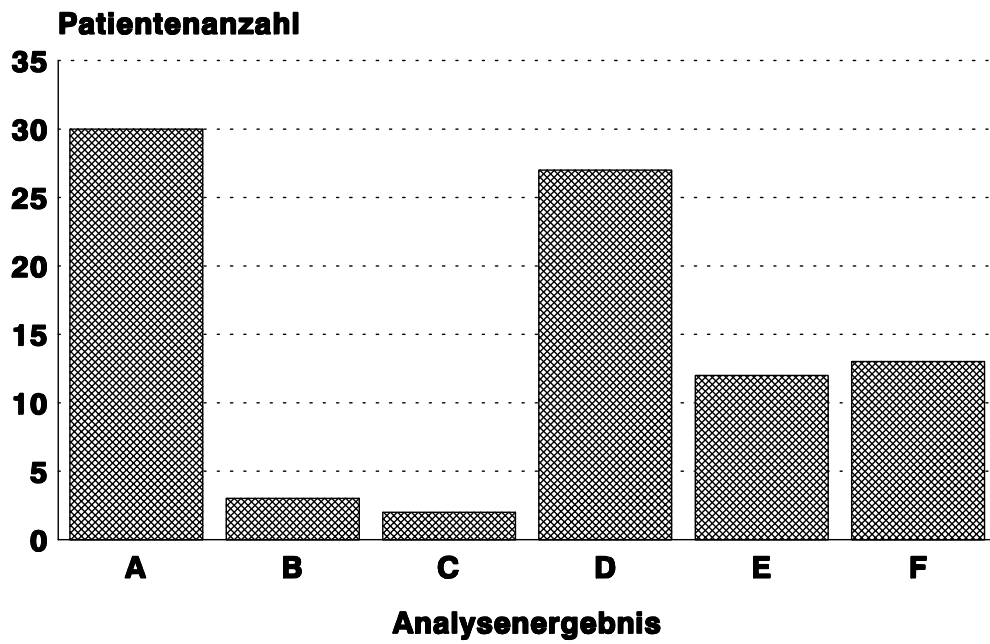
4.4.8 Steinanalyse

39 Patienten (30,95%) gelang es nicht, Steinreste zu sammeln. Die Steinanalyse der asservierten Steine der übrigen Patienten erbrachte folgende Ergebnisse:

Einen 100% reinen Calciumoxalatstein hatten 30 Patienten (23,80%). 3 Patienten (2,38%) hatten einen 100% reinen Phosphatstein, 2 Patienten (1,58%) hatten einen reinen Harnsäurestein. Einen Stein, der aus Ca-Oxalat und Ca-Phosphat bestand, jedoch mit einem Ca-Oxalat-Anteil von mehr als 50%, hatten 27 Patienten (21,42%). 12 Patienten (9,52%) hatten einen solchen Stein mit einem Ca-Phosphat-Anteil von mehr als 50%. Mischsteine mit mehr als drei verschiedenen Anteilen hatten 13 Patienten (10,31%).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 22 dargestellt.

Steinanalyse



- A: 100% Calciumoxalat
- B: 100% Calciumphosphat
- C: 100% Harnsäure
- D: Ca-Oxalat/Ca-Phosphat mit > 50% Ca-Oxalat
- E: Ca-Oxalat/Ca-Phosphat mit > 50% Ca-Phosphat
- F: Mischsteine

5. Diskussion

Mit der vorgelegten Arbeit sollte die Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus in einem großen Patientengut bestimmt werden, welches sich innerhalb eines überschaubaren Zeitraumes in einer einzelnen Institution vorgestellt hatte. Außerdem sollte eine Einteilung der Patienten in vier Subtypen versucht werden, ausgehend von den Ergebnissen der gemessenen Parathormon- und Phosphat-Spiegel. Zusätzlich wurden die Messgrößen Parathormon und Steingröße, Parathormon und Steinausprägung und Parathormon und Rezidivstatus gemeinsam betrachtet sowie eine weitere Differenzierung der Normwerte versucht. Zur Erhebung der Daten wurden die Krankenakten der in den Jahren 1983 bis 1990 wegen einer Nephrolithiasis behandelten Patienten auf ein gleichzeitiges Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus durchgesehen. Bei allen Patienten war routinemäßig der Serum-Parathormonspiegel, der Serum-Calciumspiegel und der Serum-Phosphatspiegel bestimmt worden. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes wurden zur Bestimmung des Parathormonspiegels verschiedene Nachweismethoden eingesetzt. Von 1979 bis Mitte 1990 wurde das mittelmolekulare Fragment (PTH 44 bis 68) bestimmt, ab Mitte 1990 das intakte Parathormon. Für die vorliegende Arbeit ist die Verwendung dieser beiden verschiedenen Nachweismethoden ohne Bedeutung. Wegen des langen Beobachtungszeitraumes und eines hohen Anteiles an Patienten, die nicht in Berlin lebten, war eine Wiedereinbestellung der Patienten zur Befundkontrolle nicht möglich. Aus diesem Grund werden in dieser Arbeit nur die während des stationären Aufenthaltes gewonnenen Daten verwendet, die jedoch gerade bei Patienten aus den Jahren 1983 bis 1986 nicht vollständig erhoben worden sind. Dies trifft besonders auf die Urinuntersuchungen zu und hier besonders auf die Bestimmung des Magnesiumspiegels im Urin.

Alle Patienten, die in die Arbeit aufgenommen wurden, litten an der symptomatischen Form des primären Hyperparathyreoidismus. Hierbei stand die renale Manifestation der Erkrankung an erster Stelle, denn alle Patienten (100%) hatten schon mindestens einmal einen Stein entwickelt. Gastrointestinale, ossäre oder psychische Manifestationen traten weniger häufig als in der Literatur beschrieben auf (4, 5, 6, 7, 15, 21, 22, 32, 34, 38, 39).

Wenn man die Ergebnisse anderer größerer Serien vergleicht, finden sich hinsichtlich der Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus erhebliche Unterschiede. Eine Multicenterstudie aus den Jahren 1972 bis 1977, an der fünf verschiedene Kliniken aus

South Carolina mit insgesamt 5034 Patienten beteiligt waren, gibt eine Inzidenz von nur 0,178% an (14). Acht verschiedene amerikanische Studien aus den Jahren 1960 bis 1978 geben eine gemittelte Inzidenz von 7,2% an mit einer Spannweite von 2,9% bis 13,3% (8). Neuere Studien gehen von einer Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus unter Steinpatienten von 4% (3) bis 5% (5, 8, 31) aus. Eine Studie aus dem Jahre 1987 beschreibt eine Inzidenz von 28% (13). Eine belgische Studie aus dem Jahr 1988 beschreibt eine Inzidenz von 1,6% bei 1433 Steinträgern(18). Wenn bei dieser Studie noch die Patienten mit einer sogenannten "borderline", "intermittierenden" bzw. "normocalcämischen" Hypercalcämie hinzugezählt werden, beträgt die Inzidenz 2,3% (18). Bei einem systematischen Screening an 2141 Steinträgern, die sich in der Berner Klinik einer ESWL unterzogen, fand sich eine Inzidenz von 0,5% (26). Die Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus beträgt in der hier untersuchten Population 3,15%. Für das Auftreten eines normocalcämischen, hyperparathyrinämischen Hyperparathyreoidismus beträgt die Inzidenz 2,2%, für die anderen Subtypen ergibt sich eine Inzidenz von 0,95%. Die in dieser Arbeit gefundene Inzidenz von 3,15% bei Einbeziehung der Patienten mit einem normocalcämischen Hyperparathyreoidismus ähnelt den Daten der belgischen Studie. Bezieht man diese Patienten nicht in die Betrachtung ein, ähnelt die Inzidenz mit 0,95% der an der Berner Klinik ermittelten Inzidenz. Ein Grund für die hier gefundene Inzidenz des pHPT liegt möglicherweise an den selektierten Patienten, die an der Universitätsklinik zur Aufnahme gelangen. Weiterhin ist davon auszugehen, daß im Laufe der Jahre die Nachweismethoden der Labore extrem verfeinert worden sind, so daß die Patienten heutzutage bereits bei Auftreten der typischen Serumparameter behandelt werden können.

Im Gegensatz zu einer in der Literatur beschriebenen Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die mit Zahlen von 1,4:1 (40), 1,8:1 (39), 2,14:1(24), 2,5:1 (25), 2,8:1 (20), 3:2 (5), 3,4:1 (19) und 4:1 (11) angegeben werden, findet sich in der hier untersuchten Patientengruppe ein Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 1,25:1. Hinsichtlich des Lebensalters der Patienten erfolgte die Diagnosestellung bei den Männern zunehmend ab dem fünften Lebensjahrzehnt, bei den Frauen ab dem sechsten. Hierin besteht Übereinstimmung zwischen dieser Studie und der in der Literatur beschriebenen Altersverteilung, wobei Frauen in der Menopause eine besondere Risikogruppe darstellen mit 188 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr (4, 8, 19). Dies ergibt eine Inzidenz von 0,188%. In der vorgelegten Arbeit liegt die Inzidenz für diese Gruppe bei 0,15%.

Alle Patienten dieser Studie begaben sich wegen einer Steinmanifestation in die Klinik, davon war bei 50 Patienten (39,7%) die Aufnahme wegen der Entwicklung eines

Rezidivsteines nötig. Wenn die Entwicklung eines Rezidivsteines und der PTH-Spiegel zusammen betrachtet werden, zeigt sich eine enge Verknüpfung der Rezidivsteinbildung und der Höhe des PTH-Spiegels. So hatte nur ein Patient (0,79%) mit einem normalen PTH-Spiegel bereits Rezidivsteine gebildet. Bei den restlichen 49 Patienten (38,8%), die wegen der Entwicklung eines Rezidivsteines zur Aufnahme kamen, lag der PTH-Spiegel über dem Normbereich. Hierbei zeigt sich auch eine Zunahme der Rezidivsteinbildung bei Zunahme der Erhöhung des PTH-Spiegels. Die Patienten, die sich in der Vorgeschichte einer oder mehrerer Steinoperationen unterziehen mussten, bildeten ebenfalls erneut Rezidivsteine aus.

Hinsichtlich der gastrointestinalen Beschwerden liegen die Ergebnisse dieser Studie mit 5,55% für das Ulcusleiden und 10,3% für das Gallensteinleiden im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Manifestationszahlen. Diese reichen für das Ulcusleiden von 7% (34) über 11% (27 und 29% (15) bis zu 30% (21), für das Gallensteinleiden bis zu 20% (21). Eine Frequenz von 27,7% Hypertonikern liegt genau in der Mitte der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit von 19% bis 50% (4). Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und pHPT ist in der Literatur nicht belegt.

Obwohl alle Patienten der hier untersuchten Population an der symptomatischen Form des primären Hyperparathyreoidismus litten und sich manche Patienten bereits mehreren Operationen bis hin zu solch relativ schwerwiegenden Eingriffen wie Nephrektomien unterziehen mussten oder schon mehr als einmal einen Rezidivstein gebildet hatten, waren nur 16 Patienten (12,7%) zu einer operativen Therapie des pHPT bereit. Die Nebenschilddrüsenexploration mit Entfernung des Adenoms ist jedoch beim symptomatischen Hyperparathyreoidismus die Therapie der Wahl, weil durch die Parathyreidektomie Spät komplikationen in anderen Organsystemen, psychische Veränderungen und hypercalcämische Krisen vermieden werden können (4, 11, 19, 30). Außerdem ist die Operation die kausale Therapie der Urolithiasis und durch die histologische Begutachtung kann eine Malignität ausgeschlossen werden, die immerhin in bis zu 8% der Fälle gegeben ist (24). Andere Autoren geben eine Malignitätshäufigkeit von 1% (6, 11), 3% (32) bis zu 11,5% (25) an. Doch obwohl die Erfolgsquoten der Operation an spezialisierten Zentren zwischen 80%, 81%, 93%, 95% bis zu 96% - 100% (4, 11, 12, 20, 33) liegen, ist der Leidensdruck der Patienten, gerade auch bei der ersten Steinmanifestation, nicht so groß, dass sie einer Parathyreidektomie zustimmen, auch wenn ihnen die Vorteile einer solchen Operation ausführlich geschildert werden. Die Autoren einer prospektiven 10-Jahres-Studie, die an der Mayo-Klinik durchgeführt wurde, berichten ebenfalls von einem geringen Leidensdruck und mangelnder Kooperation

der Patienten (35). Nicht zuletzt ist die operative Therapie wegen des Kosten/Nutzen-Faktors günstiger als sich ständig wiederholende kurz-stationäre Aufenthalte zur Steinertrümmerung.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Serumanalysen stellt sich heraus, dass die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus mittels der Bestimmung der Serumspiegel von Parathormon, Calcium und Phosphor möglich ist. Allerdings müssen diese drei Parameter gemeinsam betrachtet werden. Dieses Vorgehen wird auch in der Literatur empfohlen (22, 30, 32, 42). Die Betrachtung von PTH und Calcium ermöglicht die Zuordnung der Patienten zu den vier Subtypen des pHPT, die in der Literatur beschrieben wird (24). Es fand sich, daß in der hier untersuchten Patientenpopulation die Steinentwicklung in 97% mit einem hyperparathyrinämischen HPT einherging. Die übrigen 3% zeigten lediglich eine Hypercalcämie. Somit steht laborchemisch in der hier untersuchten Patientengruppe die Erhöhung des Parathormonspiegels in engem Zusammenhang mit der Steinentwicklung. Eine analoge Zuordnung, die auf den Parametern PTH und PO₄ beruht, wird in dieser Studie vorgenommen. Auch hier zeigt sich allerdings, daß mehr als die Hälfte der Patienten (52%) einen normalen PO₄-Spiegel aufwiesen, so daß die herausragende Wertigkeit des Parathormonspiegels unterstrichen wird.

Die Ergebnisse bei der Bestimmung der Alkalischen Phosphatase weichen von den Literaturangaben ab, da nur 7,14% der Patienten eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase im Serum aufweisen. Werden die Patienten hinzugezählt, die im hochnormalen Bereich liegen, ergibt sich ein Wert von 22,2%. Dies liegt im unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Erhöhung der AP bei 19% bis 50% der Patienten mit pHPT (4, 22, 32). Dies mag daran liegen, daß ossäre Komplikationen des pHPT im hier untersuchten Patientenkollektiv nicht vorlagen.

16,6% der Patienten zeigten eine Erniedrigung des Magnesium-Spiegels im Serum, bei Berücksichtigung der Patienten mit einem tief- und mittelnormalem Mg-Spiegel sind es 44,4%. Bei diesen Patienten ist unbedingt eine Normalisierung des Mg-Spiegels anzustreben, da eine Hypomagnesiämie die PTH-Sekretion erhöhen kann und dadurch die Beschwerden zunehmen können (7, 16). Eine neurologische Beschwerdesymptomatik wurde von keinem Patienten geschildert.

32,5% der Patienten haben einen übernormalen Harnsäurespiegel. Bei Hinzuzählung der Patienten mit einem hoch- und höchstnormalen Harnsäurespiegel haben insgesamt 85,7% eine Hyperurikämie. Damit weicht die Studie nur dann von den in der Literatur

angegebenen Werten von 17 bis 62% ab (8), wenn man die in dieser Studie vorgenommene Differenzierung des Normalwertes außer acht lässt.

Eine Einschränkung der Kreatinin-Clearance, die in der Literatur als die subtilste Form der Nierenbeteiligung bei Patienten mit pHPT bezeichnet wird (5), hatten bei Aufnahme 14,2% und bei Entlassung noch 8,73% der Patienten. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass bei 4 Patienten (3,17%) eine Nephrektomie durchgeführt worden war. Bei 85,8% der Patienten war die Nierenfunktion bei Aufnahme nicht eingeschränkt, zum Zeitpunkt der Entlassung traf dies auf 91,3% zu. Die Ursache der Funktionsstörung ist nicht bekannt und wurde in dieser Arbeit nicht näher untersucht. Die Verbesserung der Nierenfunktion nach ESWL ist im Rahmen des Therapieeffektes zu erklären.

Insgesamt 82 Patienten (65,1%) hatten einen spontanen Urin-pH unterhalb 6,1 und wiesen damit definitionsgemäß keine renale tubuläre Azidose auf (2, 3). 40 Patienten (31,7%) hatten einen spontanen Urin-pH zwischen 6,1 und 7,0. Bei Kontrollmessungen fand sich jedoch, dass diese Patienten zur Ansäuerung des Urins in der Lage waren, so dass auch hier die Diagnose einer renalen tubulären Azidose nicht gestellt werden konnte.

36 Patienten (28,6%) zeigten eine Hypercalcurie, wenn auch die Patienten einbezogen werden, die einen hochnormalen Calcium-Spiegel im Urin aufwiesen. Werden diese Patienten nicht als hypercalcurisch betrachtet, so finden sich noch 22 Patienten (17,5%), die laborchemisch eine Hypercalcurie aufweisen. Die Hypercalcurie wird in der Literatur als der am besten definierte Risikofaktor für die Steinausbildung bei pHPT bezeichnet (8); bis zu 25% der Patienten sollen hypercalcurisch sein (5). In einer Studie aus dem Jahre 1983 (19) berichten die Autoren über 242 Patienten mit einem asymptomatischen Hyperparathyreoidismus. Alle Patienten in dieser Gruppe hatten unter einer calciumarmen Diät eine Calciumausscheidung im Urin, die über 3,75 mmol/d lag. Leider sind die Werte nicht weiter aufgeschlüsselt. Das Ergebnis dieser Untersuchung liegt mit 17,5% hypercalcurischer Patienten innerhalb der in der Literatur beschriebenen 25%, bei Einbeziehung der Patienten mit hochnormalen Werten mit 28,6% etwas darüber.

Eine physiologische Wirkung des Parathormons besteht im Auslösen einer Phosphaturie (5). Diese Wirkung gilt als einer der zuerst beschriebenen Effekte des Parathormons (28). In der hier untersuchten Patientengruppe zeigen lediglich 8 Patienten (6,34%)

eine erhöhte Ausscheidung von Phosphat im Urin. Wenn die Patienten mit einem hochnormalen Normalwert dazugezählt werden, sind es insgesamt 12 (9,25%). Dieses Ergebnis ist nach den Literaturangaben nicht zu erwarten (3, 23), allerdings wurde bei insgesamt 40 Patienten (31,7%) die Phosphatausscheidung nicht bestimmt.

Eine Interpretation der Ergebnisse der Bestimmung des Magnesium-Spiegels im Urin ist nicht möglich, da bei 89 Patienten (70,6%) die Messung leider nicht durchgeführt worden ist.

Eine Hyperurikosurie hatten 3 Patienten (2,38%), unter Einbeziehung der Patienten mit einem hochnormalen Harnsäurespiegel im Urin sind es 20 (15,9%). Die Mehrzahl der Patienten, nämlich 77 (61,1%), zeigten eine Erniedrigung der Harnsäure im Urin, wenn die Patienten mit einem tiefnormalen Harnsäurespiegel miteinbezogen werden. Dieses Ergebnis entspricht der in der Literatur geäußerten Vermutung, dass bei Patienten mit einem pHPT die Tubuli verändert sind, die für die aktive Sekretion der Harnsäure zuständig sind (10). Somit sind unveränderte bis tiefnormale Harnsäurespiegel im Urin zu erwarten.

122 Patienten (96,8%) aller Patienten, die der hier untersuchten Gruppe angehören, befanden sich wegen einer aktuellen Nephrolithiasis in stationärer Behandlung. Zählt man die übrigen 4 Patienten hinzu, die in der Anamnese eine Steinmanifestation aufweisen, sind sogar alle Patienten Steinträger. Damit werden die in der Literatur angegebenen Zahlen von 18%, 35,9%, 39%, 50%, 56%, 60%, 70% und 75% (38, 25, 15, 8, 20, 34, 3, 27) für die Anzahl der Steinträger unter Patienten mit pHPT deutlich übertroffen. Eine Differenzierung dieser Gruppe in Solitär- und Mehrfachsteinträger ist in der Literatur nicht vorgenommen worden; in dieser Patientenpopulation finden sich 38 Patienten (30,15%) mit Mehrfachsteinen.

Die meisten Patienten hatten Steine mit einer Größe unter 1 cm. Es waren dies insgesamt 85 Patienten (67,5%). Betrachtet man die Steingröße und den PTH-Spiegel zusammen, so fällt eine Zunahme der Steingröße bei Erhöhung des PTH-Spiegels über die Norm auf. Steine mit einer Größe von mehr als 2 cm finden sich nur bei sehr hohen (30% über der Norm) PTH-Spiegeln. Noch klarer ist das Ergebnis, wenn man nur die Steinmanifestation und den PTH-Spiegel ohne Berücksichtigung der Steingröße betrachtet. Hier finden sich nämlich nur 4 Patienten (3,17%), die bei einem normalen PTH-Spiegel einen Stein entwickelten. Alle anderen Patienten wiesen einen erhöhten

PTH-Spiegel auf. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Wichtigkeit eines erhöhten PTH-Spiegels bei der Steinentwicklung.

Die Steinanalysen der asservierten Steine konnten die in der Literatur beschriebene Bevorzugung der Ausprägung von Calciumphosphatsteinen (2, 3) nicht bestätigen; nur 3 Patienten (2,38%) hatten einen reinen Phosphatstein. Auch bei den Ca-Oxalat/Ca-phosphat-Mischsteinen hatten weniger Patienten einen Mischstein mit einem höheren Phosphatanteil, nämlich 12 (9,52%), als mit einem höheren Oxalatanteil, dies waren 27 (21,4%). Diese Mischsteine sind nach anderen Angaben (8, 31) typischerweise bei Patienten mit pHPT eher zu erwarten. Mögliche Ursache hierfür ist die Reduktion des Calciums durch Ca-arme Diät.

6. Fazit für die Praxis

Nach Angaben in der Literatur beträgt die Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit Nephrolithiasis 2,5% bis 17%. Der primäre Hyperparathyreoidismus zeichnet sich durch eine charakteristische Serumkonstellation von Calcium, Phosphor und Parathormon aus. Eine Erhöhung des Calcium- und Parathormonspiegels bei gleichzeitiger Erniedrigung des Phosphatspiegels ist charakteristisch für diese Erkrankung.

In 80% bis 90% der Fälle wird der primäre Hyperparathyreoidismus durch Adenome der Nebenschilddrüse verursacht, in nur 6% bis 20% (je nach Literaturangabe) ist hierfür eine Hyperplasie der wasserhellen Zellen oder der Hauptzellen und in 2% bis 11,5% Carcinome der Nebenschilddrüse verantwortlich.

Die Entwicklung von Nierensteinen ist die häufigste Manifestation des primären Hyperparathyreoidismus. Gastrointestinale Störungen, ossäre Manifestationen oder psychische Beschwerden sind weitaus weniger häufig.

Die beim primären Hyperparathyreoidismus überproportional häufiger auftretende Nephrolithiasis ist für die Patienten im Rahmen der sich entwickelnden Koliken äußerst schmerzhaft, außerdem unterliegen die Patienten einer ständigen ambulanten Überwachung oder sogar einer stationären Behandlung. Vor der Etablierung der Stoßwellenzertrümmerung der Nierensteine waren Operationen wie Ureterolithotomien oder Nephrotomien häufig, bei fortgeschrittenem Steinleiden waren sogar Nephrektomien erforderlich. Auch die Stoßwellenlithotripsie kann zu Komplikationen führen und ist kostenintensiv.

Die einzig erfolgversprechende Maßnahme zur Verhinderung der Nephrolithiasis beim primären Hyperparathyreoidismus ist nach den hier vorgelegten Daten die Entfernung des Nebenschilddrüsengewebes. So wird einmal wirkungsvoll die Lithogenese verhindert und Spätkomplikationen an anderen Organsystemen, hypercalcämische Krisen und psychische Veränderungen vermieden.

Unter volkswirtschaftlichen Aspekten ist die frühzeitige chirurgische Therapie sicherlich die günstigere Maßnahme als die sich ständig wiederholende kurzstationäre oder ambulante Steinertrümmerung mittels der ESWL, zumal die Erfolgsquoten der Parathyreoidektomie an spezialisierten Zentren bei nahezu 100% liegen.

Es empfiehlt sich also bei der entsprechenden Laborkonstellation quasi als prophylaktische Maßnahme die Parathyreoidektomie beim primären Hyperparathyreoidismus anzustreben.

7. Zusammenfassung

Diese Arbeit untersucht eine genau definierte Patientenpopulation von 126 Patienten, die sich in den Jahren 1983 bis 1990 wegen einer Urolithiasis auf Grund eines primären Hyperparathyreoidismus einer ESWL unterziehen mussten. Die Daten dieser Patienten werden genau durchgesehen und mit den in der Literatur beschriebenen Sachverhalten verglichen.

Es wird der Versuch unternommen, mittels der Schaffung von vier neuen Subtypen des pHPT, die sich aus den Parathormon- und Phosphatspiegeln ergeben, ein neues Diagnosekriterium zu etablieren. Die Überprüfung dieses Kriteriums auf seinen Nutzen muss durch andere Studien erfolgen. Ebenso muss überprüft werden, ob eine Differenzierung der Normalwerte, wie sie in dieser Arbeit vorgeschlagen wird, von diagnostischer Relevanz ist. Eine solche Differenzierung ist zumindest bei der Beurteilung der Harnsäurespiegel bei Patienten mit pHPT schon vorgeschlagen worden. Festzuhalten bleibt, dass in der untersuchten Population die Diagnose des pHPT mittels der Bestimmung von PTH-, Ca- und PO₄-Spiegel möglich ist. Trotzdem ist eine Überprüfung der anderen Laborparameter zwecks Diagnosefestigung zu empfehlen. Als kausale Therapie des symptomatischen primären Hyperparathyreoidismus kann nur die Parathyreoidektomie angesehen werden, die als einzige vor Rezidiven schützt und andere Organmanifestationen und psychische Veränderungen verhindert.

8. Literaturverzeichnis

1. Albright, F. , Reifenstein, E. C., Jr.: The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease.
The Williams & Wilkins Co.: Baltimore 1948
2. Alken, C. E. , Sökeland, J.: Urologie. Thieme: Stuttgart; New York 1982
3. Altwein, J. E. , Jacobi, G. H. (Hrsg.): Urologie. Enke: Stuttgart 1986
4. Augustin, N. , Wagner, P. K. , Rothmund, M.: Asymptomatischer Hyperparathyreoidismus.
Indikation zur Operation?
Dtsch. med. Wschr. 112 : 636-641 (1987)
5. Bilezikian, J. P.: Etiologies and Therapy of Hypercalcemia.
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 18 : 389-414 (1989)
6. Bilezikian, J. P. , Silverberg, S. J. , Shane, E. , Parisien, M. , Dempster, D. W.:
Characterization and Evaluation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism.
Journal of Bone-Mineral Research 6, Suppl.2 : 85-89 (1991)
7. Braunwald, E. , Isselbacher, K. J. , Petersdorf, R. G. , Wilson, J. D. , Martin, J. B. ,
Fauci, A. S. (Hrsg.): Harrison's Principles of Internal Medicine. Eleventh Edition.
McGraw-Hill: New York 1987
8. Broadus, A. E.: Primary Hyperparathyroidism.
Journal of Urology 141 : 723-728 (1989))
9. Chan J.K.C.: Tumors of the Thyroid and Parathyroid Glands.
In Fletcher C.D.M. (editor): Diagnostic Histopathology of Tumors Churchill Livingstone:
New York, Edinburgh, London 1995.
10. Christensson, T.: Serum Urate in Subjects with Hypercalcemic Hyperparathyroidism.
Clin. chim. Acta 80 : 529 (1977)

11. Clark, O. H. , Duh, Q. Y.: Primary Hyperparathyroidism. A Surgical Perspective. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 18 : 701-714 (1989)
12. Clark, O.H. Wilkes, W., Siperstein, A.E., Duh,, Q.Y.: Diagnosis and Management of asymptomatic Hyperparathyroidism: Safety, Efficacy and Deficiencies in our Knowledge Journal of Bone – Mineral Research 6, Suppl 2: 135-142 (1991)
13. Deaconson, T.F., Wilson, S.D., Lemann, J.Jr.: The Effect of Parathyroidectomy on the recurrence of Nephrolithiasis Surgery 102 (6): 910-913 (1987)
14. Derrick, F. C., Jr.: Renal Calculi in Association with Hyperparathyroidism: A Changing Entity. Journal of Urology 127 : 226 (1982)
15. Dotzenrath, C. , Goretzki, P. E. , Roher, H. D.: West Germany: Still an Underdeveloped Country in the Diagnosis and Early Treatment of Primary Hyperparathyroidism? World Journal of Surgery 14 (5) : 660-661 (1990)
16. Endres, D. B. , Villanueva, R. , Sharp, C. F., Jr. , Singer, F. R.: Measurement of Parathyroid Hormone. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 18 : 611-629 (1989)
17. Fraser, W. D.: The Structural and Functional Relationships between Parathyroid Hormone Related Protein and Parathyroid Hormone. Journal of Endocrinology 122 : 607-609 (1989)
18. Fuss, M. , Pepersack, T. , Corvilain, J. , Vandewalle, J. C. , Van Geertruyden, J. , Simon, J., Kinnaert, P.: Infrequency of Primary Hyperparathyroidism in Renal Stone Formers. British Journal of Urology 62 : 4-6 (1988)
19. Gaz, R. D. , Wang, C. A.: Management of Asymptomatic Hyperparathyroidism. American Journal of Surgery 147 : 498-501 (1984)

20. Haddock, L., Aguilo, F. Jr., Vazquez Quintana, E., Vazquez, M.C., Rabell, V., Allende, M.: Clinical Profile of 128 Subjects operated for primary Hyperparathyroidism
P. R. Health Sci. J. 17 (4): 309-316 (1998)
21. Häring, R. , Zilch, H. (Hrsg.): Chirurgie. de Gruyter: Berlin; New York 1986
22. Herold, G. (Hrsg.): Innere Medizin. Herold: Köln 1990
23. Hesch, R. D. , Jüppner, H. , Nordmeyer, P. , Hehrmann, R.: Labordiagnostik beim primären Hyperparathyreoidismus.
Therapiewoche 28 : 3610 (1978)
24. Hesch, R. D. , Jonas, M. , Thiele, J.: The five Manifestations of Extrarenal (Primary) Hyperparathyroidism.
Acta Endocrin. III 191, Suppl. 274 : 191 (1986)
25. Kobayashi, T., Sugimoto, T. Chihara, K.: Clinical and biochemical presentation of primary Hyperparathyroidism in Kansai district of Japan
Endocrinology J. 44 (4): 595-601 (1997)
26. Krebs, Th. , Bornet, D. , Zingg, E. J.: Primärer Hyperparathyreoidismus in der Urologie.
Urologe A 28 Suppl. : A 83 (1989)
27. Lesser, T., Bartel, M.: Primärer Hyperparathyreoidismus
Pathogenese – Diagnose – Therapie
Zentralbl. Chir 117 (1): 41-49 (1992)
28. Marcus, R.: Laboratory Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism.
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 18 : 647-658 (1989)
29. Marx, S. J. , Sharp, M. E. , Krudy, A. , Rosenblatt, M. , Mallette, L. E.:
Radioimmunoassay for the Middle Region of Human Parathyroid Hormone: Studies with a Radioiodinated Synthetic Peptide.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 53 : 76-84 (1981)

30. Miedlich, S. , Koch, C. A. , Paschke, R.: Primärer Hyperparathyreoidismus – Heute ein meist asymptomatisches Krankheitsbild
Dtsch. Ärztebl. 2002; 99: A 3340-3346 (2002)
31. Parks, J. , Coe, F. , Favus, M.: Hyperparathyroidism in Nephrolithiasis.
Arch. Intern. Med. 140 : 1479 (1980)
32. Remmele, W. (Hrsg.): Pathologie. Springer: Berlin; Heidelberg 1984
33. Rodriguez – Sancho, L.C., Pantoja, J.P., Gamino, R., Reza, A., Rull J.A., Herrera, M.F.:
The first 50 cases of Primary Hyperparathyroidism treated by an endocrine surgery
Team
Rev. Invest Clin. 49 (3): 179-182 (1997)
34. Roth, St. , Schaden, W. , Brandt, H. , Feinendegen, L. E. , Rathert, P.: Fraglicher Hyperparathyreoidismus: Diagnostischer Stellenwert der Thallium – Technetium – Subtraktions – Szintigraphie.
Urologie A 28 : 334-338 (1989)
35. Scholz, D. A. , Purnell, D. C.: Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. 10-Year Prospective Study.
Mayo Clinic Proceedings 56 : 473-478 (1981)
36. Siegenthaler, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie.
Thieme: Stuttgart; New York 1976
37. Siegenthaler, W. (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Thieme: Stuttgart; New York 1988
38. Silverberg, S.J., Shane, E., Jacobs, T.P., Siris, E.S., Gartenberg, F., Seldin, D., Clemens, T.L., Bilezikian, J. P.: Nephrolithiasis and Bone Involvement in Primary Hyperparathyroidism.
American Journal of Medicine 89 (3): 327-344 (1990)
39. Soin, A.S., Gupta, S., Kochupillai, N., Sharma, L.K. : Primary Hyperparathyroidism – an Indian study
Indian J. Cancer 31 (2): 72-77 (1994)

40. Suzuki, S., Fukushima, T., Ami, H., Asahi, S., Onogi, H., Nakamura, I., Tsuchiya, A., Takenoshita, S.: Pre- and postoperative Bone Metabolism of Primary Hyperparathyroidism
Biomed Pharmacother 54, Suppl. I: 90-96 (2000)
41. Tezelman, S., Shen, W., Shaver, J.K., Siperstein, A.E., Duh, Q.Y., Klein, H., Clark, O.H.: Double Parathyroid Adenomas.
Clinical and biochemical Characteristics before and after Parathyroidectomy.
Ann. Surg. 218 (3): 300-309 (1993)
42. Thomas, L. (Hrsg.): Labor und Diagnose
Medizinische Verlagsgesellschaft: Marburg / Lahn 1984

Lebenslauf

Name: Thomas Christians

Geburtsdatum: 01.03.1962

Geburtsort: Oberhausen

Eltern: Dr. med. Jochen Christians, Chefarzt der Urologischen
Abteilung des
Evangelischen Krankenhauses, Oberhausen
Margrit Christians geb. Scharley, Hausfrau

Familienstand: verheiratet

Schulbildung

Grundschule: 1968 bis 1972 in Oberhausen

Gymnasium: 1972 bis 1981 in Oberhausen

Zivildienst

01.02.1982 bis 31.05.1983 am
Evangelischen Krankenhaus Oberhausen

Studium

1983 bis 1990 Studium der Humanmedizin an der
Freien Universität Berlin

Approbation: 01.08.1992

Praktische Tätigkeiten

Famulaturen: August 1987
Ärztlicher Dienst M.A.N.-GHH Sterkrade,
Betriebsmedizin

März 1988

Evangelisches Krankenhaus Oberhausen,
Abteilung für Urologie

August 1988

Universitätsklinikum Steglitz, Berlin
Abteilung für Hämatologie

September 1988

Evangelisches Krankenhaus Oberhausen,
Abteilung für Urologie

Praktisches Jahr

Krankenhaus am Urban, Berlin
Chirurgische Klinik, Dr. med. Gewalt
III. Innere Klinik, Prof. Dr. Hengstmann
Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Standort Charlot-
tenburg
Urologische Klinik und Poliklinik, Prof. Dr. Nagel

Beschäftigungsverhältnisse

1986 bis 1990 Extrawache im St. Joseph-Krankenhaus I,
Berlin
Medizinische Abteilung II, Nephrologie und Dialyse

Arzt im Praktikum:

01.02.1991 bis 31.07.1992
am Evangelischen Krankenhaus Oberhausen,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Essen
01.02.1991 bis 31.01.1992:
Abteilung für Chirurgie, Prof. Dr. Lennert
01.02.1992 bis 31.07.1992:
Institut für Pathologie, Dr. med. Bubenzer

Assistenzarzt: 01.08.1993 bis 30.06.1997
Institut für Pathologie der Städtischen Krankenanstalten
Bielefeld – Mitte, Prof. Dr. Raute – Kreinsen

01.08.1997 – 31.07.1998
Institut für Pathologie Nordhorn,
Dr. med. de Jonge

Seit 01.08.1998
Institut für Pathologie am Klinikum Osnabrück,
Prof. Dr. Krech

Facharzt für Pathologie: 30.06.1999

Oberarzt und
Stellvertreter des Chefarztes seit 01.04.2000