

Zur Morphologie der Epithelkörperchen bei dem primären Hyperparathyroidismus

J. MAREK, K. MOTLÍK, V. PACOVSKÝ und E. HRADEC

II. Pathologisch-anatomisches Institut (Vorstand: Prof. Dr. R. Vaněček),

III. Klinik für innere Krankheiten (Vorstand: Akademiker J. Charvát)

und II. Chirurgische Klinik (Vorstand: Prof. Dr. J. Lhotka), Karls-Universität, Prag, ČSSR

Eingegangen am 13. Dezember 1968

On the Morphology of the Parathyroid in Primary Hyperparathyroidism

Summary. Forty five cases of primary hyperparathyroidism have been subjected to a careful clinical and morphological examination. The difficulties have been stressed of differentiating between primary parathyroid adenomas and the so-called primary hyperplasias on pure morphological grounds. To differentiate between the two lesions, the presence of a rim on non-neoplastic parathyroid tissue at the margin of parathyroid adenomas is of paramount significance. Twenty six cases have been diagnosed as parathyroid hyperplasia on the basis of morphological findings only. Thirteen thereof had to be revalued as adenomas after having considered the clinical data.

Several interesting cases with a difficult differential diagnosis have been presented as brief case reports. They include one case of multiple adenomas, three cases of primary clear-cell hyperplasia, one case of chief-cell hyperplasia and one equivocal case of hyperparathyroidism.

The authors stress that a close co-operation between the internist, surgeon and pathologist is necessary for an adequate evaluation of the parathyroid lesions under discussion.

Zusammenfassung. An 45 Fällen von primärem Hyperparathyreoidismus wird auf die Schwierigkeiten der Differentialdiagnose zwischen primären Adenomen und primären Hyperplasien der Epithelkörperchen hingewiesen. Größte Bedeutung kommt dem Nachweis kappenförmiger Anlagerungen von nicht neoplastischem Drüsengewebe zu. In 26 Fällen wurde auf Grund des histologischen Befundes eine primäre Hyperplasie diagnostiziert; 13 dieser Fälle mußten später, auf Grund der klinischen Untersuchungsbefunde, den primären Adenomen zugeteilt werden.

6 differentialdiagnostisch besonders interessante und schwierige Fälle werden in extenso wiedergegeben: 1 Fall von multiplen Adenomen, 3 Fälle primärer Hyperplasie der wasserhellen Zellen, 1 Fall primärer Hauptzellhyperplasie und ein strittiger Fall.

Es wird auf die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit zwischen Internisten, Chirurgen und Pathologen für die korrekte Bewertung der Epithelkörperchenbefunde hingewiesen.

Die Problematik des Calciumstoffwechsels und seiner Regulation veranlaßte uns zu einer umfangreichen Überprüfung der Epithelkörperchen in unserem Untersuchungsgut der klinisch diagnostizierten Fälle von *primärem Hyperparathyreoidismus*. Eine der grundsätzlichen Fragen, die sich in diesem Zusammenhang stellt, ist die Morphologie der Epithelkörperchen in Hinblick auf die Prognose. Damit steht in engem Zusammenhang die Unterscheidung zwischen *Hyperplasie* und *Neoplasie*.

Bis zum Jahre 1934, in welchem *Albright et al.* die *primäre wasserklarzellige Hyperplasie aller 4 Nebenschilddrüsen* beschrieb, wurden die einem primären

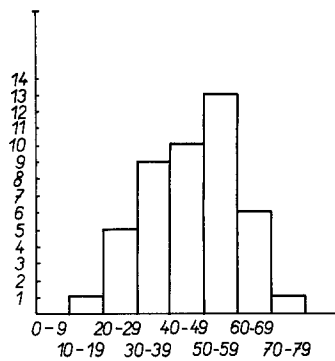


Abb. 1. Verteilung der Fälle nach Altersklassen

Tabelle. Übersicht der Fälle

	Bioptische Untersuchung				Gesamt- zahl	Autoptische Untersuchung		Gesamt- zahl
	1mal	2mal	3mal	4mal		mit Biopsie	ohne Biopsie	
Männer	8	1	3	0	12	0	0	0
Frauen	27	2	0	0	29	3	4	7
Gesamtzahl	35	3	3	0	41	3	4	7

Hyperparathyreoidismus entsprechenden Befunde an den Epithelkörperchen als solitäre oder multiple Adenome bezeichnet, oder, bei Durchwachsung der Kapsel oder/und Metastasen als Carcinome bewertet.

Im Jahre 1958 beschrieben *Cope et al.*, auf Grund eigener Beobachtungen und einiger (neu überprüfter) Fälle aus der Literatur, eine weitere von ihnen als *primäre Hauptzellenhyperplasie* bezeichnete Krankheitseinheit. Dadurch wurde die diagnostische Aufgabe des Morphologen in der Beurteilung exstirpierter Epithelkörperchen in Fällen von primärem Hyperparathyreoidismus, insbesondere die Abgrenzung gegenüber sekundären Hyperplasien, beträchtlich erschwert und die Notwendigkeit der Korrelation des morphologischen Befundes mit den anamnestischen und klinischen Angaben dringender denn je.

Das *eigene Untersuchungsgut*: Dieses besteht aus 45 Fällen, bei denen in den letzten 10 Jahren klinisch ein primärer Hyperparathyreoidismus diagnostiziert worden war. Alle Patienten waren in der III. Klinik für innere Krankheiten der Karlsuniversität in Prag eingehend untersucht worden. 41 dieser Patienten wurden operiert. 3 der operierten Kranken starben kurze Zeit nach dem Eingriff an Komplikationen der Grundkrankheit.

Im eigenen Beobachtungsgut überwiegt das weibliche Geschlecht mit 33 Frauen gegenüber 12 Männern. Die jüngste Kranke war ein 14jähriges Mädchen, die älteste eine 70jährige Greisin. Die Großzahl der Untersuchten und Operierten gehörte zur Altersklasse zwischen 51 und 60 Jahren. Eine Übersicht unseres Untersuchungsgutes vermittelt die Tabelle und die Abb. 1.

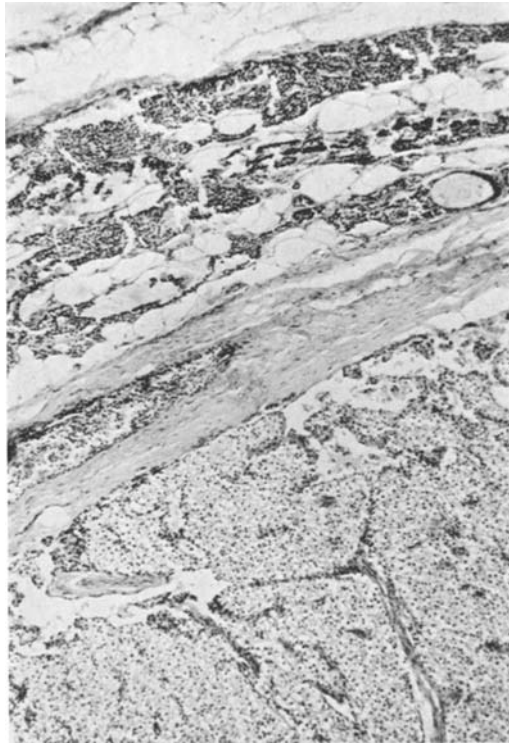


Abb. 2. Abgekapseltes primäres Epithelkörperchenadenom mit kappenförmiger Auflagerung eines von Fettgewebe durchsetzten Restes von normalem Epithelkörperchengewebe. H.-E. B 331/67. Vergr. 80:1

Morphologisch versuchten wir das Epithelkörperchen-Adenom auf Grund der Kriterien von *Castleman* und *Mallory* (1935) abzugrenzen. Wichtigstes Unterscheidungsmerkmal bildete der Nachweis eines mantelständigen Restes eines normalen oder atrophischen Epithelkörperchens oder der gleichzeitige Befund eines ganzen normalen oder atrophischen Epithelkörperchens (Abb. 2). Den Befund von Fettgewebe innerhalb des Epithelkörperchenparenchyms, sowie einige cytologische Veränderungen werteten wir als zusätzliche, aber nicht als entscheidende Abgrenzungskriterien. Bei den der primären Adenom- oder Hyperplasiegruppe zugeordneten Patienten wurde im besonderen der postoperative Verlauf zur Diagnosenbestätigung herangezogen. Für die Richtigkeit der Diagnose entscheidend ist die postoperative andauernde Besserung bzw. Normalisierung der biochemischen Werte (Calcium, Phosphate).

Die Fälle, bei denen es nach Exstirpation eines einzigen oder von 2 Nebenschilddrüsen zu einer mindestens 2 Jahre anhaltenden Besserung der biochemischen Werte kam, werteten wir als Adenome. Patienten bei denen eine Wiederholung des operativen Eingriffes notwendig geworden war oder bei denen mehr als ein einziges vergrößertes Epithelkörperchen entfernt worden war, wurden besonders eingehend und kritisch überprüft.

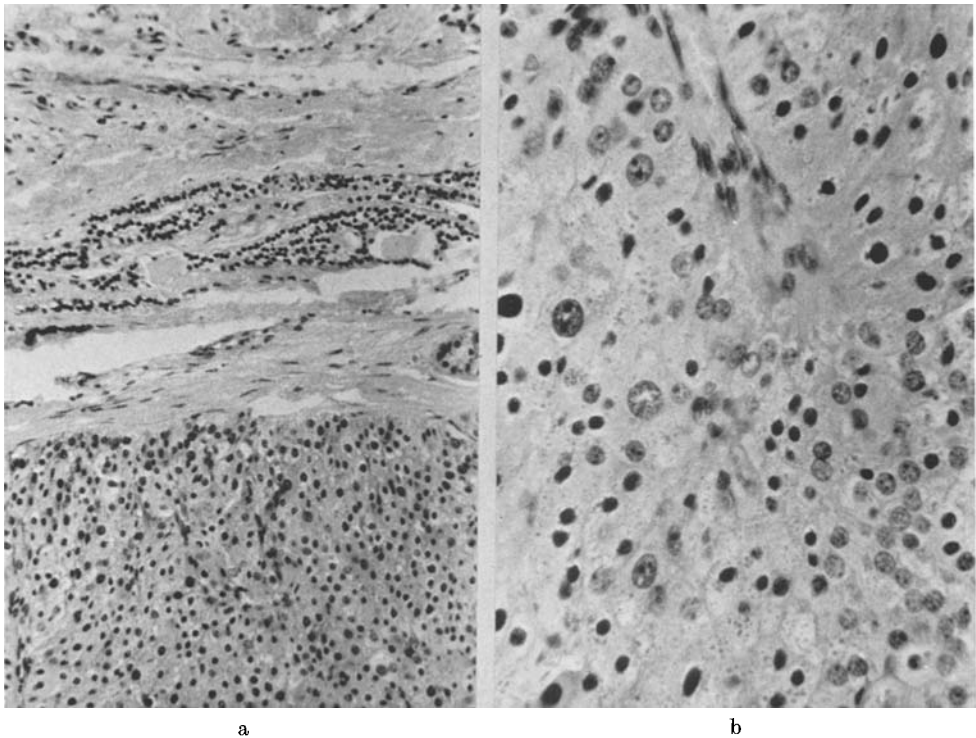


Abb. 3a u. b. Fall 1. B 2118/63. Oxyphiles Epithelkörperchenadenom. a Übersicht. In der Kapsel Einschlüsse von normalen Hauptzellsträngen. H.-E. Vergr. 210:1. b Ausschnitt mit ausgeprägter Anisocytose und Anisokaryose. Im Cytoplasma Einschlüsse von basophilen Schollen. H.-E. Vergr. 520:1

Wir versuchten auch den Schweregrad der biochemischen Befunde, besonders des Calciumspiegels im Serum, mit den unterschiedlichen Helligkeitsgraden des Cytoplasmas in der vorherrschenden Zellklasse zu korrelieren. Zu diesem Zweck wurden die verschiedenen Zelltypen auf Grund der Egerschen Kriterien in 8 Gruppen unterteilt. Weiterhin wurden Größe und Gewicht der Nebenschilddrüsen, die Kapselbildung, die Gewebsarchitektonik, das Wechselverhältnis der verschiedenen Zelltypen, die Zahl der Mitosen und die entzündlichen Infiltrate einer Prüfung unterzogen.

Die *Befunde*: Auf Grund der histologischen Kriterien wurden bei 19 Patienten die Resektate den *Adenomen* zugeordnet. In 13 Fällen wurde diese histologische Diagnose durch den weiteren klinischen Verlauf bestätigt. In 5 Fällen ist die postoperative Beobachtungsdauer zu kurz und erlaubt noch keine definitive Stellungnahme. Ein Patient dieser Gruppe zeigt 5 Jahre nach der Exstirpation des Nebenschilddrüsenadenoms eine erneute Verschlechterung der biochemischen Werte, so daß ein Recidiv nicht ausgeschlossen werden kann. Bei einem weiteren Patienten dieser Gruppe wurden in verschiedenen operativen Eingriffen 3 Epithelkörperchen entfernt, die histologisch alle dem Strukturtypus der Adenome entsprechen.



Abb. 4. Fall 2. B 3164/64. Epithelkörperchen mit primärer Hyperplasie der „wasserhellen Zellen“. Charakteristische grobhöckrige Oberfläche

Fall 1. M. F. (B 2088/63 und B 2118/63). 29jähriger Mann. Im Alter von 25 Jahren, anlässlich einer periodischen Röntgenuntersuchung der Lungen, zufällige Entdeckung einer polycystischen Auftreibung einiger Rippen. Deshalb eingehende klinische Untersuchung. Diese ergibt eine ausgeprägte Hypercalcaemie. Die operative Revision der Halsregion ergibt am oberen Pol des rechten Schilddrüsenlappens ein pflaumengroßes Nebenschilddrüsenadenom. Bei der ausführlichen Revision des paraoesophagealen Raumes und des oberen vorderen Mediastinums können keine weiteren Adenome gefunden werden. Keine postoperative Tetanie. Allmähliche Normalisierung des Serumcalcium- und Phosphatspiegels und Rückbildung der Skeletveränderungen. Ungefähr $1\frac{1}{2}$ Jahre nach dem ersten operativen Eingriff *Rückfall* mit Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, intermittierenden Bauchschmerzen und allgemeiner Schwäche. Biochemisch erneut ausgeprägte Hypercalcaemie. Bei der operativen Revision des Halsgebietes durch E. H. Entdeckung von zwei weiteren Adenomen von 1 cm Durchmesser mit zentraler Cyste hinter dem linken Schilddrüsenlappen und im Narbengewebe des resezierten rechten Schilddrüsenlappens. Histologisch sind beide Adenome von einer Kapsel umschlossen und bestehen aus pleomorphen oxyphilen Zellen, vereinzelt Hauptzellen und wasserhellen Zellen (Abb. 3a und b). Am Rande beider Knoten finden sich mit Fettgewebe durchsetzte Reste von normalem Nebenschilddrüsenparenchym. Postoperativ Normalisierung der biochemischen Befunde. 6 Jahre später ist Patient beschwerdefrei.

Die noch verbleibenden 26 Fälle boten histologisch das Bild der diffusen, diffusen und nodösen und rein nodösen Hyperplasie. In 8 dieser Fälle ist das weitere Schicksal unbekannt. In 13 Fällen machten die klinischen und biochemischen Befunde ein Adenom wahrscheinlich. 5 Fälle waren der Gruppe der primären Hyperplasien zuzuordnen, davon 3 den primären Wasserhelle-Zellen Hyperplasien von Albirget et al.

Fall 2. L. K. (B 3164/64 und B 5961/65). 40jähriger Mann bei dem im Jahre 1964 ein primärer Hyperparathyreoidismus mit entsprechenden biochemischen, Nieren- und Skeletbefunden diagnostiziert wird. Im gleichen Jahr operative Revision der Nebenschilddrüsen und Exstirpation einer kinderfaustgroßen 30 g schweren unregelmäßig gehöckerten Nebenschilddrüse hinter dem linken Schilddrüsenlappen (Abb. 4), welche tief in das hintere Mediastinum reicht und einer kirschgroßen, 3 g schweren Nebenschilddrüse hinter dem rechten Schilddrüsenlappen. Die stark vergrößerten Nebenschilddrüsen bestehen fast ausschließlich

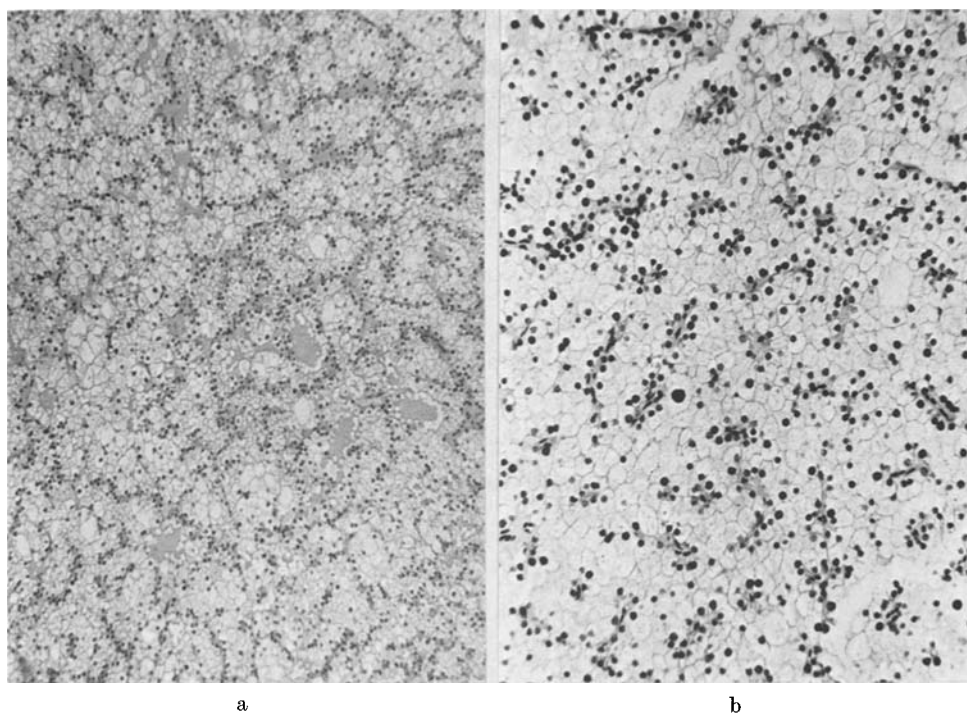


Abb. 5a u. b. Fall 2. B 3164/64. Epithelkörperchen mit primärer Hyperplasie der „wasserhellen Zellen“. a H.-E. Vergr. 120:1. b Große wasserhelle Zellen mit mäßiger Anisocytose. H.-E. Vergr. 520:1

aus großen, wasserhellen Zellen in trabeculärer, teils alveolärer und follikulärer Anordnung (Abb. 5a und b). Keine größeren Zelltypen. In der größeren Nebenschilddrüse vereinzelte interstitielle lymphocytäre Infiltrate.

Unmittelbar postoperativ vorübergehende Besserung der maßgebenden biochemischen Werte. Anschließend eindeutiger *Rückfall*. Die zweite operative Revision ergibt im hinteren Mediastinum auf der rechten Seite ein eiförmiges stark vergrößertes, 16 g schweres drittes Epithelkörperchen von gleicher histo- und cytologischer Struktur. Nach dem zweiten operativen Eingriff Normalisierung der biochemischen Werte und beträchtliche Rückbildung der Skeletveränderungen. Zur Zeit liegen die maßgebenden biochemischen Werte an der Grenze der Norm. Es besteht der dringende Verdacht auf ein 2. Recidiv, dessen Ursache wahrscheinlich in dem 4. bisher nicht gefundenen Epithelkörperchen zu suchen ist.

Fall 3. K. N. (B 1832/65, B 1833/65, B 1834/65). 51 jähriger Mann bei dem im Jahre 1965 die Diagnose auf einen primären Hyperparathyreodismus mit ausgeprägten Skeletveränderungen gestellt wird. Bei dem operativen Eingriff können 3 Nebenschilddrüsen identifiziert werden:

1. ein Epithelkörperchen links oben mit einem Gewicht von 26,5 g;
2. ein Epithelkörperchen darunter mit einem Gewicht von 2 g;
3. ein Epithelkörperchen rechts unten mit einem Gewicht von 2,5 g.

Das histologische Schnittbild ist weitgehend uniform. Es besteht aus wasserhellen Zellen in trabeculärer, teils auch follikulärer Anordnung. Im Zwischengewebe Herde von Rundzellinfiltraten. Postoperativ Normalisierung der maßgebenden biochemischen Werte und markante Besserung der Skeleterkrankung.

Fall 4. K. V. (B 5256/58 und B 6384/58). Bei dem 44jährigen Patienten wird auf Grund der klinischen Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus erstmals im Oktober 1958

eine operative Revision der Nebenschilddrüsen durchgeführt und ein eiförmiges, polycystisches, 3:2:1 cm messendes, unter dem linken Schilddrüsenlappen liegendes und bis ins hintere Mediastinum reichendes Epithelkörperchen exstirpiert. Da postoperativ eine Normalisierung der biochemischen Werte ausbleibt wird 1½ Monate später eine zweite operative Revision vorgenommen und ein zweites, stark vergrößertes, 6:3:2 cm messendes Epithelkörperchen unter dem rechten Schilddrüsenlappen gefunden und exstirpiert. Nach dem zweiten operativen Eingriff Rückbildung der krankhaften Erscheinungen. Heute, 10 Jahre später ist der Calciumstoffwechsel normalisiert.

Die histologischen Befunde der 2 Nebenschilddrüsen stimmen weitgehend überein. Vorherrschend sind große wasserhelle Zellen, die zusammen mit einzelnen kleinen wasserhellen Zellen zu soliden, wie drüsigen Follikeln mit eosinophilem Kolloid zusammengefügt sind. Mäßige Anisocytose und Anisokaryose. Vereinzelt hyperchromatische Kerne.

Zwei weitere Fälle sind dem *Obduktionsgut* entnommen.

Fall 5. B. S. (N 1931/65). Eine 52 jährige Frau wird mit der Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus in die III. Med. Klinik, Prag aufgenommen. Sie stirbt am 3. Spitaltag unter den Erscheinungen einer schweren metabolischen Störung und Anurie.

Bei der *Sektion* finden sich 4 vergrößerte Nebenschilddrüsen. Die größte wiegt 13,5 g und umschließt einen cystischen Hohlraum. Die 3 übrigen Epithelkörperchen wiegen zusammen 150 mg. Histologisch bieten alle 4 Drüsen das Strukturbild der nodulären Hyperplasie ohne Beimengung von Fettgewebe. Die Zellen entsprechen vorwiegend dunklen und hellen Hauptzellen. Vereinzelt erreicht die Aufhellung des Cytoplasmas die Stufe der kleinen wasserhellen Zellen. Mit dem Hyperparathyreoidismus im Zusammenhang stehen metastatische Verkalkung und Venenthrombosen der Nieren.

Im restlichen *Endokrinium* können folgende Befunde erhoben werden:

- a) Adenom und diffus-noduläre Hyperplasie der Nebennierenrinde,
- b) auffallend zahlreiche und große Langerhansche Inseln,
- c) ein mikrofollikuläres Schilddrüsenadenom,
- d) herdförmige Hyperplasien der Hiluszellen in beiden Ovarien.

Infolge Fehlens einer primären Nierenerkrankung wird Fall 5 den primären Hauptzellhyperplasien der Nebenschilddrüsen zugeordnet.

Fall 6. A. V. (N 1424/64) 24 jährige Frau. Mit 13 Jahren Hypertonie und Proteinurie. Seit dem 19. Lebensjahr wegen Nierenerkrankung in ärztlicher Kontrolle. Schon zu diesem Zeitpunkt Hypercalcaemie. Mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion Entwicklung einer generalisierten Skeleterkrankung im Sinne einer renalen Osteodystrophie. Im Alter von 24 Jahren Eintritt des Todes unter den Erscheinungen der Urämie.

Sektionsbefund. Vergrößerung aller 4 Nebenschilddrüsen mit einem Gesamtgewicht von 2,3 g. Das Schnittbild zeigt eine knotige Hyperplasie vorwiegend aus dunklen und hellen Hauptzellen, vermengt mit kleinen Gruppen von wasserhellen und oxyphilen Zellen. Die Nieren bieten das Bild einer schweren chronischen eitrigen Pyelonephritis und Nephrocalcinose. Die Skeletveränderungen entsprechen einer schweren, fibrösen Osteodystrophie im Sinne von Recklinghausen, aber ohne Cysten und braune Tumoren. In den Weichteilen Verkalkungen, im Duodenum ein subchronisches Geschwür.

Die Entscheidung zwischen einer primären Hauptzellenhyperplasie und einer sekundären reaktiven Hyperplasie im Sinne eines sekundären renalen Hyperparathyreoidismus ist in diesem Falle sehr schwierig, wenn nicht unmöglich. Für einen sekundären renalen Hyperparathyreoidismus spricht die langzeitige Nierenanamnese und der anatomische Befund einer chronischen eitrigen Pyelonephritis, dagegen der einmalig erhobene Befund einer Hypercalcaemie. Leider wurden zu Beginn der Erkrankung keine gezielten biochemischen Untersuchungen durchgeführt, so daß in diesem Fall keine eindeutige diagnostische Entscheidung getroffen werden kann.

Die vergleichende *Analyse der Gewichts-, Struktur- und cytologischen Befunde* der Nebenschilddrüsen ergibt folgendes:

Die *Gewichte* der Nebenschilddrüsen bewegen sich zwischen 150 mg und 30 g. Die meisten Gewichte liegen zwischen 2 und 10 g. Die niedrigsten und höchsten Gewichte finden sich bei den primären Hyperplasien.

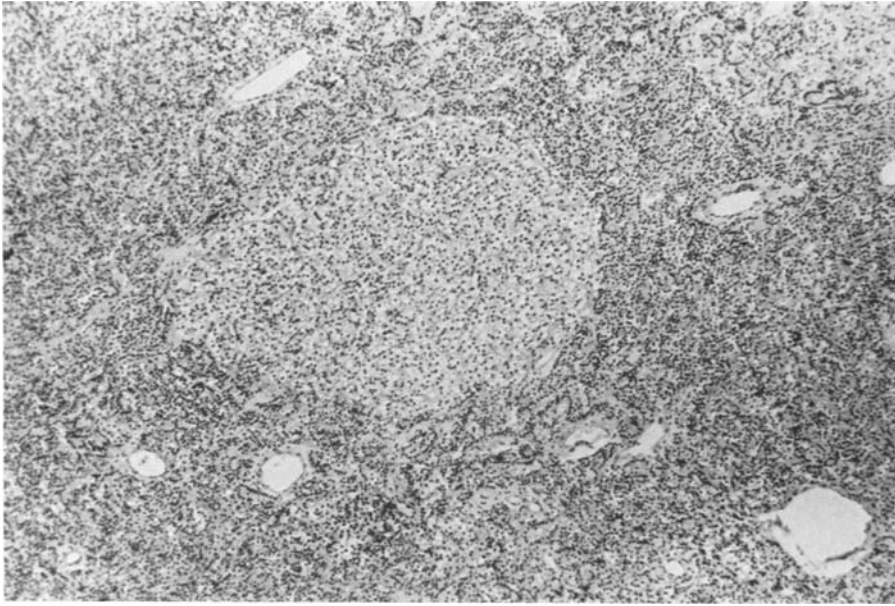


Abb. 6. Fall B. 6050/65. Epithelkörperchenhyperplasie. Knötchenförmiger Herd aus wasserhellen Zellen zwischen dunklen Hauptzellen. H.-E. Vergr. 80:1

Die *gewebliche Architektur* ist sowohl in der Gruppe der Adenome, wie der primären Hyperplasien ziemlich variabel. Die Struktur kann follikulär, trabeculär oder solid-alveolär sein. Die Übergänge zwischen den einzelnen Strukturformen sind teils fließend, teils scharf. Oft sind die einzelnen Zelltypen in Knotenform angeordnet und durch bindegewebige Kapseln vom restlichen Drüsengewebe abgesetzt. Man bezeichnet diesen Strukturtypus als mikronoduläre Formationen oder Mikroadenome (Abb. 6) (Wernly und Berdjis-Chamsi, 1946; Eder, 1961).

Die *Zellkerne* sind in den Adenomen, wie auch in den diffusen Hyperplasien größer als in den entsprechenden Zelltypen des normalen Epithelkörperchens. In der Gruppe der Adenome finden sich oft ausgeprägte Zell- und Kernatypien, Anisocytosen und Anisokaryosen, große und hyperchromatische Kerne, mehrkernige Zellen und vereinzelt auch oxyphile Kerneinschlüsse (s. Abb. 3 b). Mitosen sind durchwegs selten. Bei den primären Hyperplasien sind die Zellen im Vergleich mit den Adenomen mehr uniform. Am häufigsten findet sich eine mäßige Anisocytose und Anisokaryose (s. Abb. 5 b).

Das *Cytoplasma* ist, entsprechend den Grundzelltypen der normalen Epithelkörperchen, recht variabel. Ausgenommen sind die primären Wasserhelle-Zellen-Hyperplasien. In den Epithelkörperchenadenomen finden sich alle Zelltypen, wenn auch oft nur vereinzelt in der Masse der quantitativ führenden Zellform. Ziemlich oft enthält das Cytoplasma der Hauptzellen, wie auch der wasserhellen und oxyphilen Zellen unscharf begrenzte einzelne oder mehrere basophile Schollen (Abb. 3 b und 7). Diese entsprechen am ehesten dem hyperplastischen, granu-

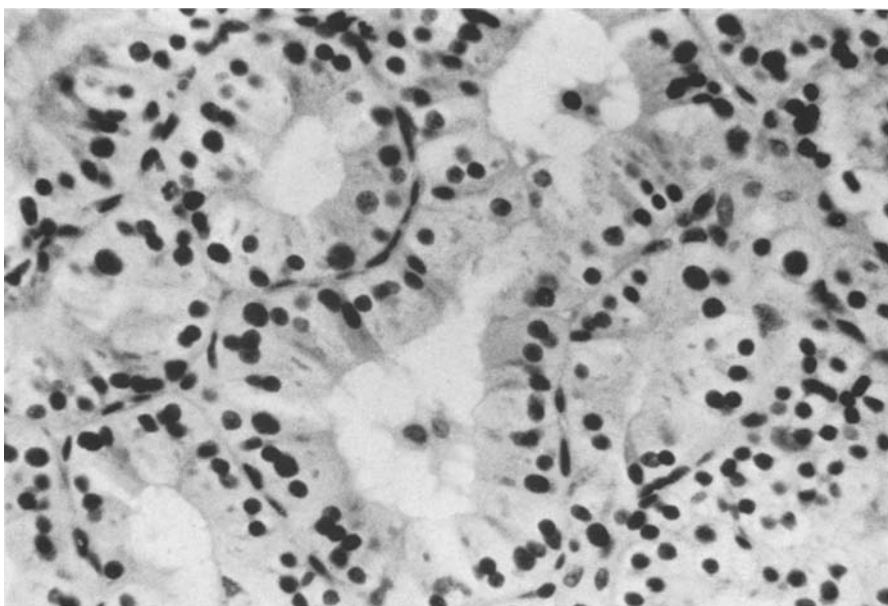


Abb. 7. B 5226/65. Follikulär angeordnete helle Hauptzellen mit basophilen Schollen im apikalen Anteil des Cytoplasmas. H.-E. Vergr. 520:1

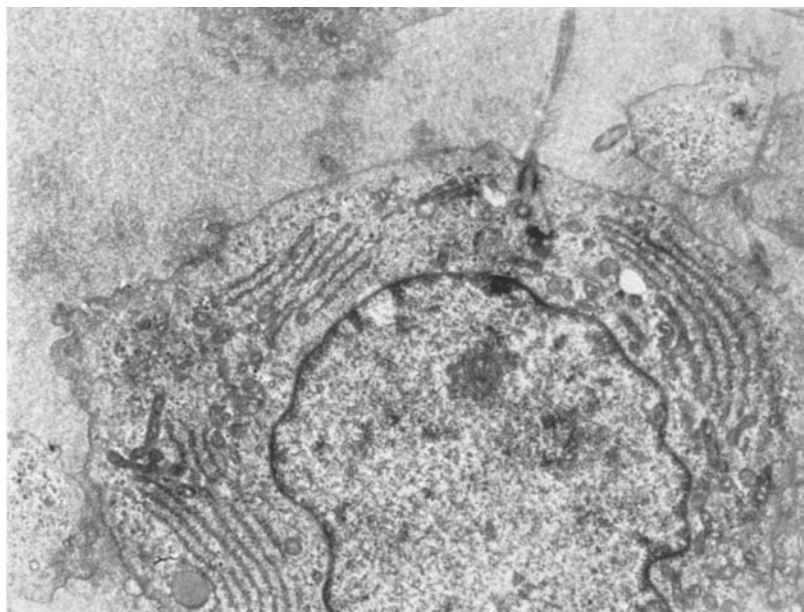


Abb. 8. B. 2275/68. Elektronenoptisches Bild einer hellen Hauptzelle mit reichlich parallel angeordneten Zisternen des granulierten endoplasmatischen Reticulums, örtlich der Lokalisation der basophilen Schollen entsprechend. An der Oberfläche Cilie mit Basalkörperchen. Vergr. 9600:1

lierten endplasmatischen Reticulum (Abb. 8), welches heute, auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen, als empfindlichster Indicator der Aktivität der Epithelkörperchenzelle zu betrachten ist.

In 13 Fällen finden sich herdförmig verstreute *lympho-plasmacelluläre Infiltrate*. Das unmittelbar an die Infiltrate angrenzende Drüsengewebe ist unverändert.

Der Versuch eine Korrelation zwischen der Schwere des biochemischen Bildes und der Helligkeitsstufe des Cytoplasmas der Drüsenzellen aufzustellen erwies sich, in Übereinstimmung mit den Literaturangaben als unmöglich.

Diskussion

Mit der Morphologie der Epithelkörperchen beim primären Hyperparathyreoidismus beschäftigten sich eine Reihe von Autoren. Besonders zu nennen sind: Castleman und Mallory (1935), Wernly und Berdjis-Chamis (1946), Morris (1947), Woolner et al. (1952), Eger (1955), Roth (1962). Mit der Abgrenzung der primär diffusen Wasserhelle-Zellen-Hyperplasie und der primären Hauptzellhyperplasie ergab sich gleichzeitig die Problematik einer bioptischen Differentialdiagnose gegenüber dem primären Nebenschilddrüsenadenom. Als morphologisches Grundkriterium wird der Nachweis eines sichelförmigen Saumes aus normalem oder atrophischem Epithelkörperchengewebe außerhalb der Geschwulst als auch der Befund eines normalen extracapsulären Epithelkörperchens angeführt (Castleman und Mallory). Beide Kriterien werden für gleichwertige gehalten. In Übereinstimmung damit konnten Cope et al. bei 10 Fällen von primärer Hauptzellhyperplasie und 14 Fällen von primärer Wasserhelle-Zellen-Hyperplasie nie normales oder atrophisches Nebenschilddrüsen-gewebe außerhalb der Kapsel nachweisen. Für die Diagnose eines primären Nebenschilddrüsenadenoms stellt der Befund eines anderen normalen Epithelkörperchens das gewichtigere Kriterium dar, als der Nachweis eines saumartigen Bruchstückes. Leider bietet sich im bioptischen Untersuchungsgut ein ganzes normales Epithelkörperchen nur ausnahmsweise an, so im eigenen Untersuchungsgut nur in einem einzigen Falle.

Die Bewertung des randständigen Drüsenrestgewebes in der Nachbarschaft eines primären Adenoms bringt keine Schwierigkeiten, wenn es aus normalem oder atrophischem, mit Fettgewebe vermengten, Drüsengewebe besteht. Eine Unsicherheit ergibt sich dagegen, wenn außerhalb oder in der Kapsel selbst nur fettgewebtsfreie Drüsengruppen oder vereinzelte Drüsenzellen nachweisbar sind. Diese Befunde werden oft im Sinne eines Durchwachsens von neoplastischem oder hyperplastischem Drüsengewebe in die Umgebung interpretiert. Die Wertung dieses Befundes ist besonders dann schwierig, wenn sich die capsulären und extracapsulären Zellgruppen in Form und Größe von den neoplastischen oder hyperplastischen Zellen unterscheiden. Die Abweichungen von der Normalform sind wohl durch das Wachstum des Adenoms, wie die Verdickung der Kapsel bedingt.

Oft konnte der extracapsuläre Saum von Drüsengewebe nur in einem einzigen von mehreren Schnitten desselben Adenoms nachgewiesen werden. Bei kleiner Schnittzahl kann daher dieser Befund dem Untersucher entgehen.

Die *Rezidivfälle* kann man in zwei Gruppen aufteilen: 1. kann es sich um eine simultane oder sukzessive *Geschwulstmultiplizität* handeln. In diese Gruppe gehört wohl Fall 1, obgleich wir in der neueren einschlägigen Literatur keinen Fall gefunden haben wo 3 operativ entfernte vergrößerte Epithelkörperchen als Adenome gewertet worden wären. Die Adenomdiagnose in Fall 1 wird gestützt durch den Befund eines saumartigen extracapsulären Drüsenrestes, die fehlende Familiarität und das Fehlen von Organkrankheiten die häufig zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus führen.

2. Die zweite Gruppe bilden die *primären Hyperplasien*, bei denen die Entfernung von einem oder von 2 Epithelkörperchen zum vorübergehenden Rückgang der Zeichen des Hyperparathyreoidismus führen kann. Besonders in diesen Fällen kommt es oft zur Fehlinterpretation des ersten bioptischen Befundes. Unsere Fälle 2, 3 und 4 entsprechen vollkommen der *Albrightschen* Beschreibung der primären Wasserhelle-Zellen-Hyperplasie. Als ein besonders auffälliges und wichtiges Kennzeichen bei der Bewertung der ersten Epithelkörperchen-Biopsie erachten wir die cytologische Einheitlichkeit der großen wasserhellen Zellen, wie auch die charakteristische alveoläre oder solid-alveoläre Anordnung derselben. Dazu kommt die hohe Ähnlichkeit bis völlige Übereinstimmung des histologischen Befundes in den verschiedenen Epithelkörperchen ein- und desselben Falles. Der morphologische Befund ist bei der primären Wasserhelle-Zellen-Hyperplasie so typisch, daß, in Zusammenstellungen dieses Krankheitsbildes, auch Fälle eingereiht worden sind, bei denen nur 2 hyperplastische Nebenschilddrüsen entfernt worden waren (Castleman und Mallory, 1935). Deshalb meinen wir, das schon bei der ersten Excision mit dem oben erwähnten histologischen Strukturbild und entsprechendem cytologischen Bild, an das Vorliegen einer primären Wasserhelle-Zellen-Hyperplasie gedacht werden sollte.

Fall 5 kann man als primäre Hauptzellhyperplasie klassifizieren (Cope u. Mitarb., 1958) sei es im Rahmen eines pluriglandulären Syndroms, sei es im Rahmen einer multiplen Adenomatose der endokrinen Organe. In unserer Beobachtung Fall 5 fanden sich gleichzeitig Adenome der Nebennierenrinde, der Schilddrüse und eine diffuse Hyperplasie der Nebennierenrinde, der Langerhanschen Inseln und der Hiluszellen beider Ovarien.

Es bleibt freilich die Frage offen, ob es sich bei der primären Hyperplasie der Nebenschilddrüsen auch in *pathogenetischem Sinne* um eine primäre Erkrankung handelt. Die Annahme einer primären Hyperplasie beruht im Wesentlichen auf dem Fehlen krankhafter Organschäden, die erfahrungsgemäß zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus führen, und unserer mangelhaften Kenntnis derjenigen Faktoren, die den Zellbestand der Epithelkörperchen regulieren. Die Annahme einer primären Hyperplasie wird weiterhin dadurch unterstützt, daß das klinische und biochemische Bild bei primären Hyperplasien und primären Epithelkörperchenadenomen völlig übereinstimmt. Andererseits kann man theoretisch die Existenz eines bis dahin unbekannten Steuerungsprozesses, der die Morphokinese der Nebenschilddrüsen reguliert, nicht ausschließen. In diesem Zusammenhang sei auf die Entstehung autonomer hyperplasiogener Adenome auf dem Boden einer sekundären Hyperplasie hingewiesen [sogenannter tertiärer Hyperparathyreoidismus (Golden et al., 1964; McPhaul et al., 1964)].

Fall 6 haben wir in extenso beschrieben, um auf die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zwischen primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus in den Endstadien hinzuweisen. In den Schlußphasen ist die Unterscheidung für den Morphologen mühsam, wenn nicht unmöglich. Die morphologischen Befunde an den Nebenschilddrüsen sind bei der primären Hauptzellhyperplasie und der sekundären Hyperplasie praktisch dieselben. In Fall 6 wird die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus gestützt durch die Schwere der fibrösen Osteodystrophie und den Befund eines subchronischen Duodenalgeschwürs [dessen verhältnismäßig häufiges Vorkommen bei dem primären Hyperparathyreoidismus durch die Hypercalcämie erklärt wird (Uehlinger, 1964)]. Eine endgültige Entscheidung ist aber aus dem Sektionsbefund allein, ohne Kenntnis der biochemischen Frühbefunde, nicht möglich. Nicht ganz ausgeschlossen ist eine auf eine primäre Hyperplasie aufgepfropfte sekundäre Hyperplasie.

Das *Gewicht* der vergrößerten Epithelkörperchen ist für die Differentialdiagnose zwischen Adenom und Hyperplasie nicht brauchbar. Das Gewicht einiger primär hyperplastischen Epithelkörperchen übertrifft in unserem Beobachtungsgut das Gewicht der schwersten Adenome um ein Vielfaches. Auch die Architektur des Gewebes und die Mikronoduli stellen kein verwendbares differentialdiagnostisches Unterscheidungsmerkmal dar.

Die Nebenschilddrüsenadenome zeigen häufig *Zell- und Kernatypien*. Sie stellen kein Malignitätskriterium dar. Das gleiche gilt für die Anwesenheit von Nebenschilddrüsenfollikeln und Zellen in der Adenomkapsel, oder im umgebenden Fettgewebe, wie auch der Befund von freiliegenden Gruppen von Epithelzellen im Lumen einer Vene (Black und Ackerman, 1950).

Ausgeprägte Atypien sind dagegen bei primären Hyperplasien eher selten, trotzdem auch bei diesen Zellen mit atypischen großen hyperchromatischen Kernen vorkommen. Mitosen sind sowohl bei den primären Adenomen, wie bei den primären Hyperplasien selten.

Interstitielle Rundzellinfiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen finden sich in den Epithelkörperchen, in einem nicht ausgewählten Sektionsgut, in 10—17% (Reiner et al., 1962; Seeman, 1967). Ihre Pathogenese ist ungeklärt. Die Autoren erwägen einen Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Infektion oder mit autoimmunen Vorgängen. Gegen letzteres spricht das Fehlen ausgeprägter Parenchymschäden. Reiner u. Mitarb. verweisen auf die Ähnlichkeit mit den rundzelligen Infiltraten in der Nebennierenrinde. Im eigenen Untersuchungsgut sind die Rundzellinfiltrate weder mit dem Untergang von Drüsenparenchym verbunden, noch ist es zur Ausdifferenzierung von Lymphfollikeln gekommen. Die Ähnlichkeit mit den Rundzellinfiltraten in der Nebennierenrinde können wir nicht bestätigen. Es ist noch anzufügen, daß wir bei 2 der 3 Fälle von primärer Wasserhelle-Zellen-Hyperplasie kleine rundzellige Infiltrate haben feststellen können.

Die hohe Variabilität der Zellformen in jedem einzelnen vergrößerten Epithelkörperchen (mit Ausnahme der Fälle von primärer Wasserhelle-Zellen-Hyperplasie), wie die Unmöglichkeit eine Korrelation zwischen der Schwere des biochemischen Befundes mit dem überwiegenden Zelltypus herzustellen, entspricht früheren Literaturangaben (Roth, 1962; Holzmann und Lange, 1963; Eger, 1955).

Die Helligkeit des Cytoplasma ist von der Anwesenheit paraplasmatischer Substanzen abhängig. Bei den Adenomen steht sie in keinem Verhältnis zum granulierten endoplasmatischen Retikulum, welches der Träger der Proteinsynthese in der Zelle ist. Außerdem kann man die Möglichkeit nicht ausschließen, daß die erhöhte Hormonsekretion bei den hyper- und neoplastischen Epithelkörperchen durch eine Erhöhung der Zahl der aktiven Zellen erzielt wird, ohne Steigerung der Aktivität der Einzelzelle.

Literatur

- Albright, F., Bloomberg, E., Castleman, B., Churchill, E. D.: Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one gland. *Clinical studies on three such cases. Arch. intern. Med.* **54**, 315—329 (1934).
- Black, B. K., Ackerman, L. V.: Tumors of the parathyroid; a review of twenty three cases. *Cancer (Philad.)* **3**, 415—444 (1950).
- Castleman, B., Mallory, T. B.: The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism; a study of twenty five cases. *Amer. J. Path.* **11**, 1—72 (1935).
- Cope, O., Keynes, W. M., Roth, S. I., Castleman, B.: Primary chief-cell hyperplasia of parathyroid glands: a new entity in the surgery of hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* **148**, 375—388 (1958).
- Eder, M.: Morphologische Untersuchungen über herdförmige Epithelkörperchenhyperplasien. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 301—323 (1961).
- Eger, W.: Zur Histologie, Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. *Materia Medica Nordmark* **7**, 7—11, Separat (1955).
- Golden, A., Canary, J. J., Kerwin, D. M.: Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the parathyroid glands. *Amer. J. Med.* **38**, 562—578 (1964).
- Holzmann, K., Lange, R.: Zur Zytologie der glandula parathyreoidea des Menschen. *Z. Zellforsch.* **58**, 759—789 (1963).
- Jackson, Ch. J., Boonstra, Ch. J.: The relationship of hereditary hyperparathyroidism to endocrine adenomatosis. *Amer. J. Med.* **43**, 727—734 (1967).
- McPhaul, J. J., McIntosh, D. A., Hammond, W. S., Park, O. K.: Autonomous secondary (renal) parathyroid hyperplasia. *New Engl. J. Med.* **271**, 1342—1345 (1964).
- Norris, E. M.: The parathyroid adenoma. A study of 322 cases. *Surg. Gynec. Obstet.* **84**, 1—41 (1947).
- Reiner, L., Klayman, M. S., Cohen, R. B.: Lymphocytic infiltration of the parathyroid glands. *Jew. mem. Hosp. Bull. (N. Y.)* **7**, 103—118 (1962).
- Roth, S. I.: Pathology of the parathyroids in hyperparathyroidism. *Arch. Path.* **73**, 495—510 (1962).
- Seemann, N.: Untersuchungen zur Häufigkeit der lymphozytären Parathyreoiditis. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 106—108 (1967).
- Uehlinger, E.: Hyperkalzämie-Synndrome. *Münch. med. Wschr.* **15**, 692—701 (1964).
- Wernly, M., Berdjis-Chamsi, Ch.: Les parathyroides humaines. Contribution a l'étude des hyperplasies et des adenomes. *Helv. med. Acta, Suppl.* **XIX** (1946).
- Woolner, L. B., Keating, R. F., Black, B. M.: Tumors and hyperplasia of the parathyroid glands. *Cancer (Philad.)* **5**, 1069—1088 (1952).

Dr. J. Marek
II. pathologisch-anatomisches Institut
U nemocnice 4
Praha 2/Tschechoslowakei