

Spezielle und funktionelle Pathomorphologie der Epithelkörperchen in einem unausgewählten Obduktionsgut (589 Sektionen)

J. Thiele, P. Ries und A. Georgii

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. A. Georgii)
der Medizinischen Hochschule Hannover

Eingegangen am 25. März 1975

Special and Functional Pathomorphology of Parathyroid Glands
as Revealed in Non-Selected Autopsies (589 Cases)

Summary. 1637 parathyroid gland dissections were performed on 589 unselected autopsy preparations in order to study both pathomorphology and functional aspects in an unselected group of patients. In no case had primary or tertiary hyperparathyroidism been suspected clinically; but in about 10 patients on chronic hemodialysis, a secondary hyperplasia of the glands was known. In about 33% of the cases pathological changes were observed: 3 chief cell adenomas, 3 adenomas combined with hyperplasia, 12 primary nodular hyperplasias including 6 microadenomas and 145 cases with secondary regulative hyperplasia. Cysts, purulent parathyroiditis, lipomatous pseudohyperplasia, metastases of carcinomas, hemorrhagic infarctions and amyloidosis were also detected in serial sections of the parathyroid glands. The remarkably large group of secondary hyperplasias (about 20%) was divided into 3 categories according to weight and cytology. The first category (118 cases) was characterized by a lack of the normal age-related involution of the parenchyma and prevalence of light (active) chief cells. Statistical evaluation of the other autopsy findings, histomorphology of the bone in particular, led to the conclusion that this group represented a slightly activated gland with possibly reversible hyperplasia, mostly connected with pathological alterations in the kidney and with minimal changes in bone morphology consistent with hyperparathyroidism. The microadenomas displayed different levels of endocrine activity as demonstrated by bone histology in accordance with the cytology of the adenomas (dark or resting chief cells versus active chief cells and waterclear cells). No specific alterations with respect to endocrine function could be attributed to diffuse and nodular hyperplasia of oxyphil (oncocytic) cells except their increase with age and arteriosclerosis, especially in women.

Zusammenfassung. In einem unausgewählten Obduktionsgut wurde die spezielle und funktionelle Pathomorphologie der Epithelkörper untersucht und dazu bei 589 Sektionen 1637 Nebenschilddrüsen präpariert. Klinisch war bei keinem der Patienten ein primärer oder sekundärer Hyperparathyreoidismus diagnostiziert worden, nur in etwa 10 Fällen von Hämodialysepatienten war ein sekundärer Hyperparathyreoidismus bekannt. Bei etwa 33% der Sektionen wurden pathologische Veränderungen der Epithelkörper gefunden: 3 Hauptzellenadenome, 3 Adenome mit begleitender Hyperplasie der übrigen Drüsen, 12 primäre noduläre Hyperplasien, darunter 6 Mikroadenome und 145 Fälle mit sekundärer regulativer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen. Weiterhin wurden bei der stufenweise histologischen Aufarbeitung der Drüsen Cysten, eitrige Parathyreoiditiden, pseudolipomatöse Hyperplasien, Carcinommetastasen, hämorrhagische Infarzierungen und Amyloidablagerungen gesehen. Die auffallend große Gruppe der sekundären Hyperplasien (etwa 20% der Sektionen) wurde nach Gewicht und Cytologie der Drüsen in 3 Schweregrade eingeteilt. Die erste Gruppe (118 Fälle) war durch eine fehlende Altersinvolution und das Vorherrschende aktivierter Hauptzellen im Parenchym gekennzeichnet. Die statistische Auswertung der anderen Autopsiebefunde, insbesondere der Histomorphologie des Knochens, ließ erkennen, daß die Epithelkörper dieser Gruppe eine geringe Aktivitätssteigerung aufwiesen, die meistens mit pathologischen

Nierenbefunden verknüpft war und im Knochen geringe Umbauvorgänge im Sinne eines regulativen Hyperparathyreoidismus zeigte. Die Mikroadenome ließen verschiedene Grade der endokrinen Aktivität erkennen, wie an den morphologischen Veränderungen des Skelettsystems festzustellen war und die ganz der unterschiedlichen Zellpopulation des Drüsenparenchyms (dunkle oder ruhende Hauptzellen bzw. aktivierte Hauptzellen und kleine wasserhelle Zellen) entsprachen. Der diffusen oder nodulären Hyperplasie oxyphiler (onkocytärer) Zellen konnte keine spezifische endokrine Funktion zugeordnet werden, außer ihr vermehrtes Vorkommen im Alter und bei allgemeiner Arteriosklerose, insbesondere bei weiblichen Patienten.

Nachdem im allgemeinen bei den Obduktionen auf eine Präparation der Epithelkörperchen (EK) aus technischen Gründen verzichtet wird, ist es verständlich, daß bisher nur zwei Berichte über Befunde an EK bei fortlaufenden Sektionen vorliegen (Vail und Coller, 1967; Bay *et al.*, 1967). In beiden Berichten wird auf eine Besprechung der möglichen funktionellen Beziehungen zwischen den Veränderungen der EK und den übrigen Organen nicht näher eingegangen und auch die funktionelle Morphologie des Knochens nicht berücksichtigt. Eine Deutung von reihenmäßig erfaßten Veränderungen der EK könnte aber gerade im Zusammenhang mit den Erfolgsorganen des Regelkreises funktionelle Beziehungen aufdecken.

Material und Methode

Das Sektionsgut umfaßt insgesamt 589 Patienten (darunter 9 Frühgeburten und Säuglinge), die von November 1970 bis März 1972 im Städtischen Krankenhaus Oststadt der Medizinischen Hochschule Hannover obduziert wurden. Abb. 1 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der insgesamt 580 erwachsenen Patienten; dabei lag der Altersgipfel bei etwa 73 Jahren; der Anteil untersuchter Männer überwog den der Frauen im Verhältnis 3:2.

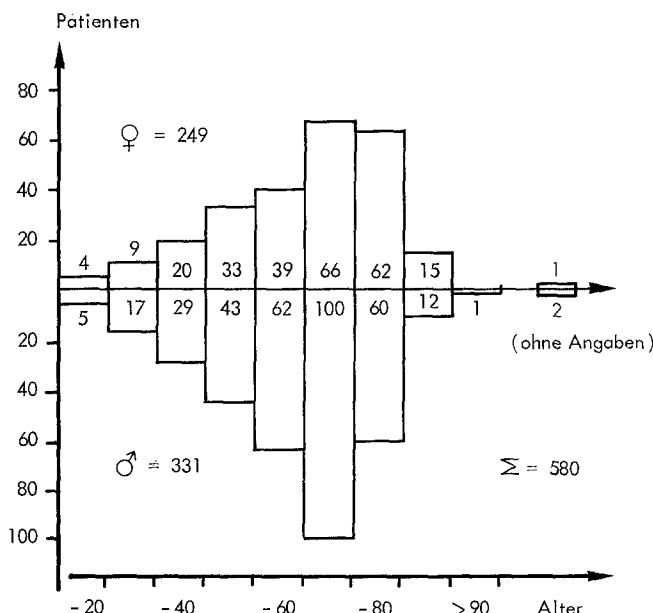


Abb. 1. Alters- und Geschlechtsverteilung von 580 Patienten (Erwachsene, 3 Fälle ohne Altersangabe)

Keiner der Patienten (Pat.) hatte nach der klinischen Untersuchung eine autonome Form des Hyperparathyreoidismus (Hyperpara.); ein regulativer Hyperpara. war lediglich bei etwa 10 chronischen Dialysepatienten bekannt. Bei den Pat. wurden vom Halsschnitt aus die EK aller Seiten *in situ* dargestellt, extirpiert, von anhängendem Fettgewebe gereinigt, gewogen und in 10%igem Formalin fixiert. Die Einbettung erfolgte routinemäßig in Paraffin, die vollständige Aufarbeitung in weiten Schnittstufen und die Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson, mit der PAS-Reaktion und der Versilberung nach Gomori. Insgesamt haben wir bei den 580 Erwachsenen 1637 EK präpariert, dieses entspricht einem Durchschnitt von fast drei Drüsen pro Pat. Die Einzelgewichte der EK schwankten zwischen 25 mg und 4624 mg.

Auf eine Einzeldarstellung der EK von Säuglingen wurde verzichtet und das Kapsel- sowie das umgebende Fettgewebe der Schilddrüse in Stufen histologisch aufgearbeitet.

Nekropsien des Knochens wurden bei allen Pat. als Fräßzyliner aus dem Beckenkamm entnommen und in Methacrylat eingebettet, gefärbt und unabhängig von den EK ausgewertet.

Die Sektionsprotokolle haben wir nach den hauptsächlichsten Organerkrankungen mit Hilfe eines Lochkartensystems erfaßt und mit der Morphologie der EK und des Knochens in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse

Bevor auf die einzelnen Befunde eingegangen wird, sollen die nur altersbedingten Veränderungen der EK erwähnt werden, die in weiteren Einzelheiten den ausführlichen Beschreibungen von Eder (1961), Rother (1970), Roth (1971) sowie Rother *et al.* (1972) entnommen werden können. Säuglinge haben solide Stränge kleiner dunkler Zellen (Abb. 2a), die sich im Kleinkindalter zu dunklen und hellen Hauptzellen differenzieren und ganz vereinzelt Fettzellen im Parenchym erkennen lassen (Abb. 2b). Später nimmt das Fett- und Bindegewebe weiter zu, während das Drüsenparenchym entsprechend schwindet. Nach der Pubertät treten erstmals oxyphile Zellen auf, die im Alter oft große Nester bilden (Abb. 2c und 2d) und neben den Kolloidtropfen das wichtigste Kennzeichen im Senium sind.

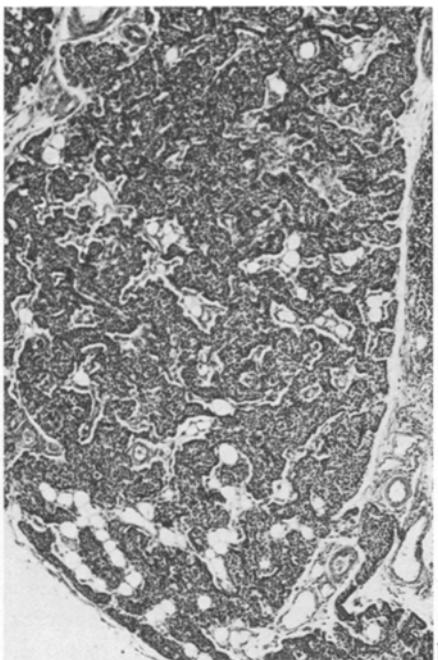
Eine Übersicht der Histo-Pathologie ist als Tabelle 1 gegeben, wobei primäre und sekundäre Veränderungen neben anderen pathologischen Befunden zusammen aufgeführt werden.

Adenome der Hauptzellen wurden dreimal gefunden und waren bei ihrem hohen Gewicht von 500—4624 mg schon makroskopisch leicht zu sehen; sie lagen alle am unteren Pol der Schilddrüse und die übrigen EK waren deutlich atrophisch. Eines der drei Adenome war „*stumm*“, denn die labor-chemischen Untersuchungen und die histologische Auswertung des Skeletts ergab keine Hinweise auf eine endokrine Aktivitätssteigerung. Das größte Adenom hatte einen medullären Aufbau aus hellen (aktivierten) Hauptzellen und ließ ausgedehnte cystische und hämorragische Veränderungen im Parenchym erkennen (Abb. 3a—c).

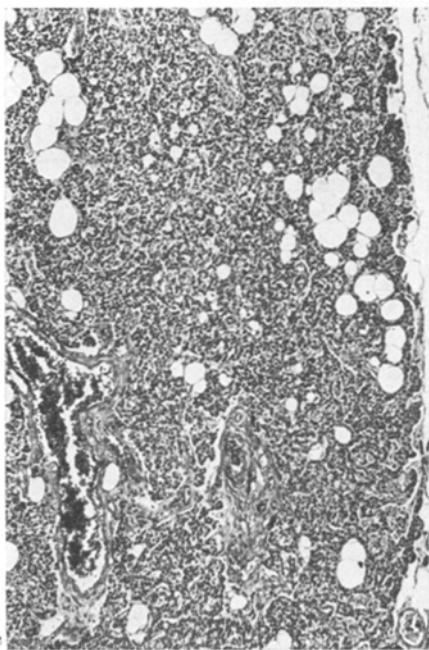
Primäre noduläre Hyperplasien können fließende Übergänge zu Mikroadenomen zeigen; damit sind herdförmige sowie knotige, also regionale Hyperplasien von Epithelen in einem der EK gemeint. Die primäre noduläre Hyperplasie liegt ohnehin an der Grenze zum Mikroadenom, da außerhalb der nodulären Bezirke ein normaler altersentsprechender oder sogar atrophischer Zustand in den Parenchymzellen auch der restlichen Drüsen gegeben ist. Nachdem kaum je eine begrenzte Kapsel um einen solchen Knoten entwickelt ist, wird der Begriff des Mikroadenoms problematisch und ist möglicherweise rein quantitativ zu verstehen. Wählt man aus den sechs präparierten Mikroadenomen zwei Fälle mit Parenchymknoten etwa gleicher Größe heraus (größter Durchmesser der Knoten etwa 3 mm,



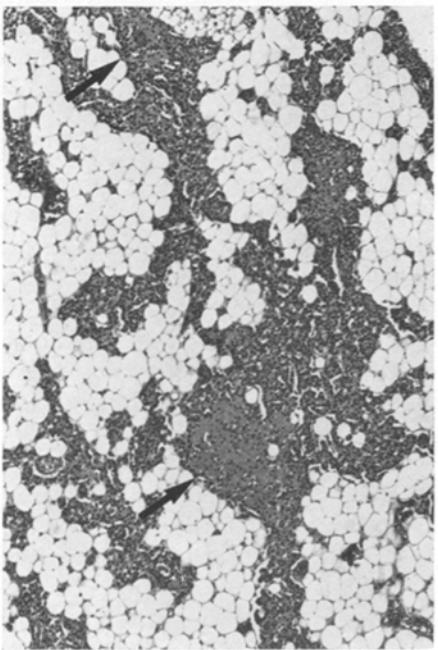
a



b



c



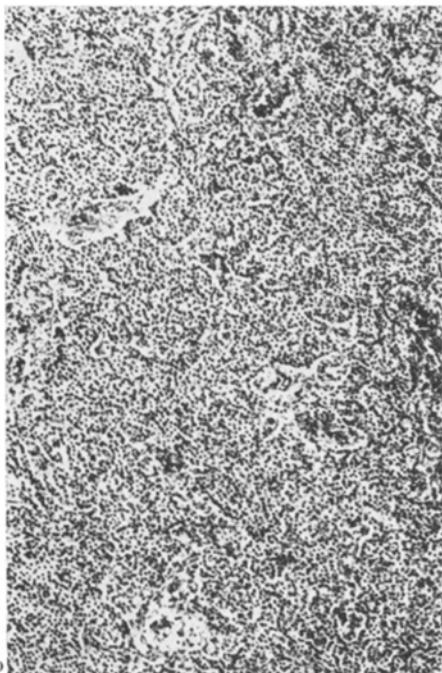
d

Abb. 2a—d. Die normalen Altersveränderungen der EK: (a) *Säugling* (SN 367/71), Alter 6 Monate, EK mit uniformen dunklen Zellen, (b) *Kind* (SN 266/71) Alter 6 Jahre mit helleren und dunklen Hauptzellen im solide gebauten Drüsenparenchym, (c) *Junger Mann* (SN 435/71), Alter 21 Jahre, das EK mit überwiegend helleren Hauptzellen und sehr wenigen Fettzellen, (d) *Greis* (SN 551/71), Alter 75 Jahre, die Drüse mit wenigen Strängen dunkler Hauptzellen, vermischt mit Inseln oxyphiler Zellen (Pfeile), sonst überwiegend Fettgewebe. Vergr. (a—d)

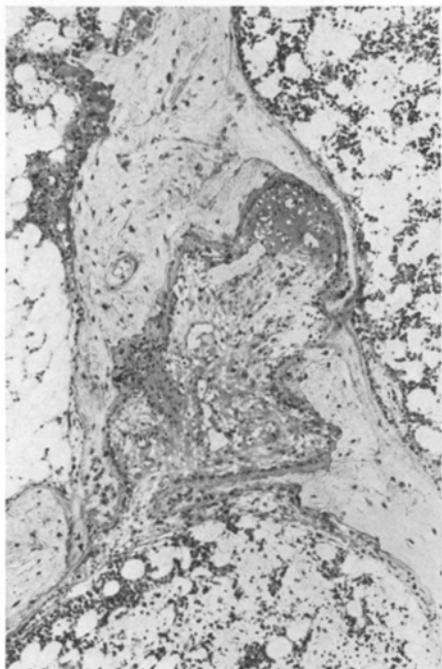
60 ×



a



b



c

Abb. 3a—c. Hauptzellenadenom (SN 377/71), 70 Jahre alte Patientin: (a) Aufgeschnittenes Adenom mit cystisch-hämorrhagischen Veränderungen, Gewicht 4624 mg, Atrophie der übrigen EK. Abstände der Maßstabskala 1 mm. (b) Histologische Übersicht mit solidem (medullärem) Bau aus aktivierten (hellen) Hauptzellen. (c) Beckenkamm mit schwerer Fibro-osteoklasie entsprechend einem primären Hyperpara. Vergr. b 80×, (e) 60×

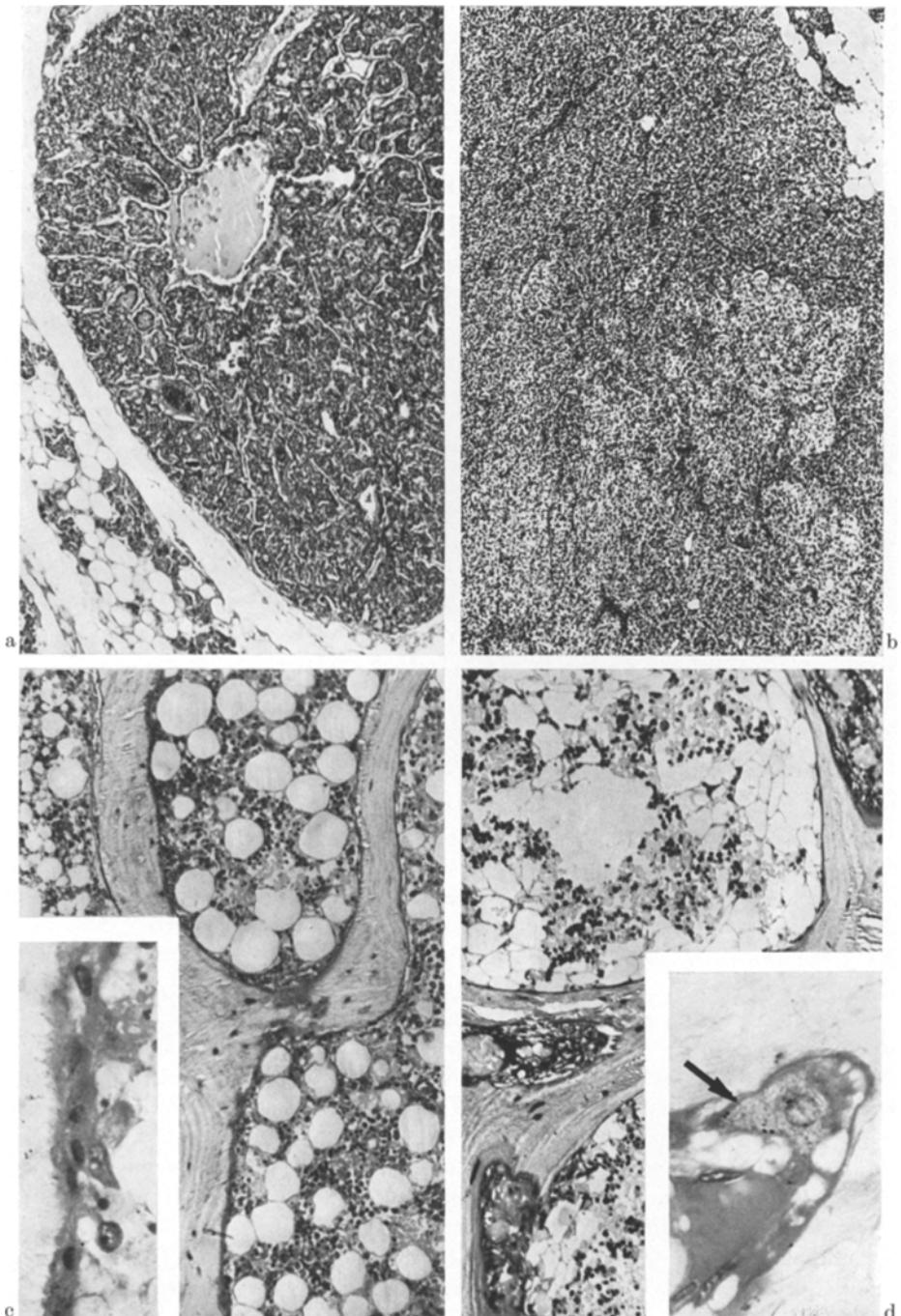
Tabelle 1. EK-Diagnosen bei 580 Patienten sowie 9 Frühgeburten und Säuglingen

Epithelkörperchen-Diagnosen	Anzahl der Patienten
Hauptzellenadenome	3
Onkocytäre Adenome	3
Adenome und Hyperplasien	3
Primäre noduläre Hyperplasien (Summe)	12
Mikroadenome	6
Sekundäre diffuse Hyperplasien (Summe)	145
Geringe Hyperplasie (Grad 1, aktivierte EK)	118
Mittelgradige Hyperplasie (Grad 2)	21
Schwere Hyperplasie (Grad 3)	6
Cysten	10
Parathyreoiditis (eitrig)	4
Carcinommetastasen	3
Pseudolipomatöse Hyperplasie	3
Hämorrhagischer Infarkt	3
Amyloidablagerung	2
Patienten mit pathologischen EK (Summe)	191 (33%)
Patienten mit altersentsprechenden EK	389 + 9 Frühgeburten und Säuglinge
Summe aller Patienten	580 + 9 Frühgeburten und Säuglinge

Einzelgewicht des EK 60—70 mg), so wird hier besonders deutlich, daß die unterschiedliche Cytologie der Hauptzellen (dunkle gegenüber hellen und wasserhellen Hauptzellen) auch unterschiedlichen endokrinen Aktivitäten entspricht, was durch die Knochenveränderungen zu belegen ist (Abb. 4a—d). Diese Beobachtung zeigt, daß selbst makroskopisch nicht erkennbare Veränderungen an den Drüsen die Ursache eines primären Hyperpara. sein können und daher eine Darstellung aller 4 EK bei einem chirurgischen Eingriff, im Zweifelsfalle auch eine Biopsie erforderlich ist.

Adenome mit Hyperplasien aller übrigen EK wurden insgesamt bei 3 Pat. gefunden, die jahrelang durch eine Hämodialyse behandelt wurden und am Knochen eine ausgeprägte Fibroosteoklasie sowie klinisch die Veränderungen des

Abb. 4a—d. Mikroadenome von etwa gleicher Größe, aber mit unterschiedlicher funktioneller Aktivität: (a) Adenomknoten (SN 81/72) aus dunklen Hauptzellen mit Atrophie des randständigen EK-Anteiles. (b) Mikroadenom (SN 506/71) mit aktivierten (hellen) Hauptzellen und kleinen wasserhellen Zellen. (c) Beckenkamm (SN 81/72) mit geringen unspezifischen An- und Abbauvorgängen des Knochens und herdförmigem Saum aktiver Osteoblasten (Einsatzbild). (d) Beckenkamm (SN 506/71) mit tunnelierender Osteoklasie und herdförmig



beginnender Fibrose. Im Einsatzbild tieflacunärer Knochenabbau durch große Osteoklasten mit basalem Labyrinth des Cytoplasmas (Pfeil), insgesamt ein primärer Hyperpara. hoher Aktivität. Vergr. (a. u. b) $60 \times$, (c u. d) $70 \times$; Einsatzbilder $470 \times$

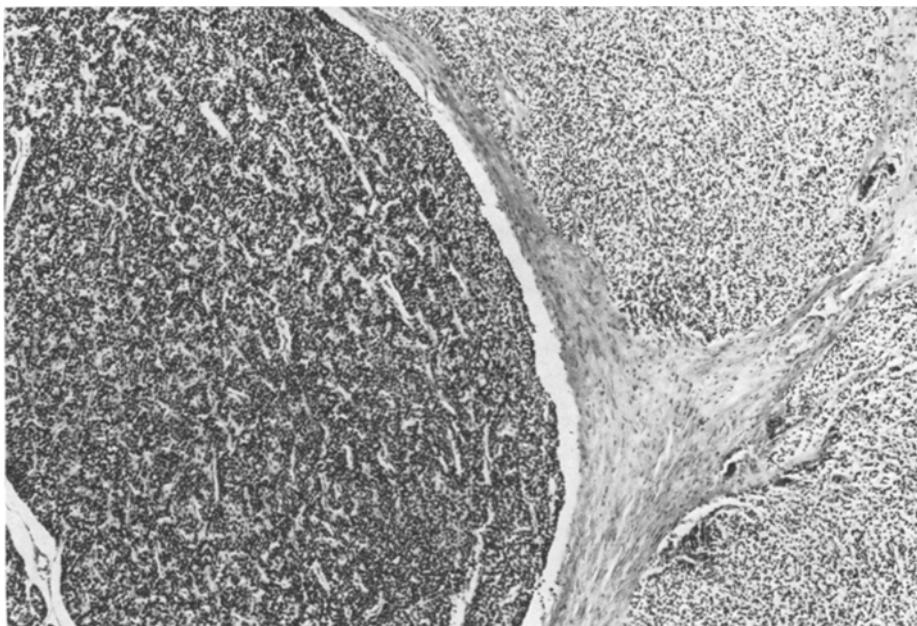


Abb. 5. Tertiärer Hyperpara. (SN 455/70), 44 Jahre alte Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz (Hämodialyse). Abgekapselter Adenomknoten aus dunkleren Hauptzellen (li. Bildhälfte) bei diffusem hyperplastischem EK aus kleinen wasserhellen Zellen (re. Bildhälfte). Diffuse Hyperplasie auch der drei übrigen Drüsen (Gesamtgewicht 1500 mg). Vergr. 60 ×

tertiären Hyperpara. aufwiesen (Golden et al., 1965; Seifert und Seemann, 1967; Davies et al., 1968; Kramer, 1970). Als Adenome haben wir nur Knoten bezeichnet, die sich aufgrund ihrer cellulären Struktur und durch eine bindegewebige Kapsel deutlich von dem übrigen hyperplastischen Drüsengewebe aus wasserhellen Zellen abgrenzen ließen (Abb. 5). Jeder der 3 Pat. hatte nach dieser Definition nur jeweils einen Adenomknoten in einer der hochgradig hyperplastischen Drüsen (Einzelgewicht bis 375 mg).

Adenome der oxyphilen Zellen (Onkocyten) kommen nur bei älteren Pat. vor und sind relativ klein, gemessen an der Größe der Hauptzellenadenome. Eine sichere Abgrenzung der Adenome gegenüber ausgeprägten und isolierten nodulären Hyperplasien von Onkocyten ist, ebenso wie bei der primären nodulären Hyperplasie der Hauptzellen im Einzelfall problematisch; am Knochen sind bei solchen Adenomen keinerlei Zeichen der Überfunktion zu erkennen. Manchmal war im höheren Alter und zumeist bei Frauen eine diffuse und noduläre Hyperplasie der oxyphilen Zellen ausgebildet, wobei gleichzeitig auch das Fettgewebe in den Drüsen vermehrt war. Eine Auswertung der Häufigkeit onkocytärer Zellen in den EK und den Vergleich mit pathologischen Befunden an verschiedenen Organsystemen zeigt Tabelle 2.

Sekundäre (regulative) diffuse Hyperplasien der Hauptzellen wurden in 3 Gruppen graduiert, die in Tabelle 3 dargestellt sind. Insbesondere bei der geringen Hyperplasie (Grad 1) sind die altersentsprechenden Veränderungen (vgl. Abb.

Tabelle 2. Häufigkeit von Onkocyten in EK und ihre Beziehung zu bestimmten Organerkrankungen bei Patienten mit *altersentsprechendem* EK-Befund

Die Häufigkeit der Onkocyten ist graduiert und die absolute Anzahl der Patienten nach Geschlecht unterteilt. Die Angabe der jeweiligen Onkocytengruppen an den aufgeführten Organerkrankungen erfolgt in Prozent.

Onkocyten in EK	Patienten			Organerkrankungen in %			
	♂	♀	Σ	Herz- Kreislauf	Gallenwege	Stoffwechsel	Nieren
∅	34	35	69	43	23	17	10
+	158	99	257	46	26	18	9
++	25	21	46	59	44	7	11
+++	6	11	17	71	47	41	24
Summe	223	166	389	48	28	18	10

Tabelle 3. Einteilung der sekundären diffusen Hyperplasien nach Schweregraden

EK	Gesamt- gewicht in mgr (4 EK)	Fett- gewebe	Zellen	Anzahl der Patienten
Geringe Hyperplasie (Grad 1, aktivierte EK)	bis 200	+	Helle Hauptzellen	118
Mittelgradige Hyperplasie (Grad 2)	bis 400	(+)	Helle Hauptzellen Kleine wasserhelle Hauptzellen	21
Schwere Hyperplasie (Grad 3)	über 400	∅	Kleine wasserhelle Hauptzellen	6

2b—d) zu berücksichtigen. Dabei ist eines der wichtigsten Kennzeichen dieser Gruppe gerade die mangelnde Involution der EK durch Fettgewebe, die sonst bei Pat. im höheren Lebensalter regelmäßig zu finden ist (vgl. Abb. 2d). Dieses Fehlen eines altersentsprechenden Gehaltes an Fett- und Bindegewebe wird aber nur bei stufenweiser Aufarbeitung aller Drüsen deutlich. Gelegentlich sind allerdings die genauen Grenzen nur schwer zu ziehen, weil fließende Übergänge zu altersentsprechenden Befunden bestehen.

Cysten der Parathroidea kommen in zwei Formen vor: einmal als Pseudocysten bzw. Schuttcysten, häufiger bei älteren Pat. mit scholligen, seltener homogenen Eiweißpräzipitaten als Inhalt. Zum anderen bestehen vereinzelt echte Cysten, wohl branchiogenen Ursprungs mit einem derben fibrosierten Cystenbalg, der randständig von Epithelkörperegewebe umkleidet ist.

Entzündungen der EK mit weitgehender Zerstörung des Drüsengewebes werden ausschließlich bei Septicopyämie bzw. fortgeleitet bei infiziertem Tracheostoma gefunden.

Carcinommetastasen in den EK sind sehr selten und nur bei generalisierter Metastasierung von Bronchial- und Mammacarcinomen, fernerhin auch bei Melanomen zu finden; diese Beobachtung entspricht auch den Angaben von Altenähr *et al.* (1969).

Pseudolipomatöse Hyperplasie wird der weitgehende Ersatz von Parenchym der oft vergrößerten EK durch Fettgewebe genannt, was im Alter und in hoher Korrelation mit allgemeiner Atrophie vorkommt. Wir fanden bei einem 73 Jahre alten Pat. mit generalisierter Sarkoidose und einer klinisch nachgewiesenen Hypercalcämie geringen Grades eine weitgehende Reduzierung des Drüsenparenchyms neben einer massiven Lipomatose, wobei die hochgradige Atrophie des Restparenchyms der endokrinen Funktion der EK bei Sarkoidose entspricht (Cushard *et al.*, 1972).

Hämorragische Infarkte mit vollständiger Zerstörung der Drüse haben wir ausschließlich nach Operation im Halsbereich (z.B. Tracheostomie) gesehen.

Amyloidablagerungen sind in allen drei obduzierten Fällen mit generalisierter (sekundärer) Amyloidose vorzugsweise um die Gefäße der EK zu erkennen, daneben aber auch eine diffuse Hyperplasie bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz (Amyloidniere).

Diskussion

Obduktionsbefunde, insbesondere eines Hochschulklinikums, können zwar epidemiologisch sicher nicht repräsentativ genannt werden, trotzdem ist die hohe Zahl (33%) der gefundenen EK-Veränderungen bemerkenswert. Eine genauere Aufschlüsselung dieser Veränderungen zeigt, daß sie nur selten als primär zu bezeichnen sind, vielmehr sind sie ganz überwiegend sekundäre, also regulative Folgen anderer Grunderkrankungen der Pat.

Adenome der EK, die offenbar ohne klinische Symptome bestanden, sind als Zufallsbefunde bei Routinesektionen schon vereinzelt beschrieben worden. Vail und Coller (1967) konnten in ihrer Untersuchung über die allgemeine Morphologie der EK im unausgewählten Sektionsgut bei 200 Obduktionen in 13% pathologische Veränderungen, darunter insgesamt 8 Adenome (4%) finden. Andererseits haben diese Autoren Cysten und leukämische Infiltrate in ihren Zahlenangaben nicht berücksichtigt, auch fehlt die stufenweise Aufarbeitung der Präparate mit Korrelation zu den einzelnen Autopsiebefunden, insbesondere Knochenveränderungen. Bay *et al.* (1967) sahen in 350 Routinesektionen 7 Adenome (2%), darunter waren auch und oxyphile Mikroadenome. Zu einem quantitativ entsprechenden Ergebnis würden auch wir gelangen, wenn wir alle von uns gefundenen Tumoren (ohne Berücksichtigung von Größe und Cytologie) zusammenfaßten: es ergäben sich dann 15 EK mit Adenomen oder 2,5% des Patientengutes mit den pathologischen Veränderungen eines autonomen Hyperpara.

Auf die Unterschiede der endokrinen Aktivität bei den einzelnen Adenomen, insbesondere zum Problem der klinisch und histologisch „stummen“ Adenome ist schon an anderer Stelle ausführlich eingegangen worden (Ries und Thiele, 1974).

Die Bedeutung der Cytologie der EK-Zelle als qualitativer Ausdruck ihrer endokrinen Aktivität soll neben der quantitativen Vermehrung der Zellen (Gewicht) als entscheidend herausgestellt werden. Dies ist in Abb. 4a—d an zwei ausgewählten Mikroadenomen ungefähr gleicher Zellmasse, aber unterschiedlicher Zellpopulation besonders gut zu sehen.

Unsere Beobachtung von fließenden Übergängen zwischen primärer nodulärer Hyperplasie zum Mikroadenom und Adenom innerhalb eines EK bei gleichzeitig altersentsprechenden bzw. atrophen restlichen Drüsen widerspricht etwas der

These von Paloyan *et al.* (1973), wonach Adenome nur aus einer Hyperplasie aller 4 EK entstehen sollen. Wir haben nämlich bisher keine diffuse Hyperplasie der EK in Verbindung mit einer frühen Adenombildung, also einer primären nodulären Hyperplasie oder eines Mikroadenoms gesehen. Die Entscheidung dieser Frage ist nicht unwichtig und hat vor allem praktische Konsequenzen, denn bei gleichzeitiger Hyperplasie der übrigen EK neben dem Adenom müßten, wie Paloyan *et al.* (1973) es auch tun, alle Nebenschilddrüsen subtotal reseziert werden.

Die funktionelle Bedeutung der *oxyphilen Zellen* (Onkocyten) ist umstritten. Während Eger und van Lessen (1954) diese Zellart aus leistungsgeminderten hellen Hauptzellen entstehen lassen, also von einem Abnutzungsvorgang sprechen, weist Christie (1967) den oxyphilen Zellen bestimmte hormonale Funktionen zu. Die bisher beschriebenen zahlenmäßig wenigen *oxyphilen Adenome* mit endokriner Aktivität, d.h. mit den klinischen Zeichen eines primären Hyperpara. (Sommers und Young, 1952; Selzman und Fechner, 1967; Heimann *et al.*, 1971; Paloyan *et al.*, 1973) bestanden jedoch, soweit sie auch elektronenmikroskopisch untersucht wurden, aus Übergangsformen von Hauptzellen mit den zur Proteinsynthese notwendigen Zellorganellen (Heimann *et al.*, 1971); es handelt sich damit also nicht um reine oxyphile Adenome, sondern um Mischformen. Damit wird verständlich, warum in unseren drei Fällen reiner oxyphiler Adenome keine Hinweise auf eine endokrine Aktivitätssteigerung bestanden und vor allem die Histologie des Knochens unauffällig war.

Die Auswertung der EK nach vermehrtem Vorkommen von nodulärer und diffuser *oxyphiler Hyperplasie* läßt bei Vergleich der einzelnen Organerkrankungen (Tabelle 2) eine stetige Zunahme bei degenerativen Erkrankungen des Gefäßsystems erkennen, die bis auf 71 % ansteigt. Die vasculäre Komponente scheint also sehr bedeutsam zu sein, wie auch schon von Christie (1967) betont wird. Auffällig ist, daß vorwiegend ältere Frauen betroffen sind (2,5:1 bei den ausgeprägten oxyphilen Hyperplasien) und daß Erkrankungen des Stoffwechsels (Diabetes, Adipositas) und der Niere sowie der Gallenwege häufiger in dieser Gruppe zu finden sind. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, daß diese Erkrankungen ohnehin beim weiblichen Geschlecht häufiger vorkommen. Zusammengefäßt lassen sich aus diesen Befunden keine Hinweise für eine bestimmte Funktion dieser Zellen schließen.

Die hohe Zahl der sekundären (regulativen) *diffusen EK-Hyperplasien*, ist in unserer Untersuchungsreihe auffallend, wobei insbesondere die Gruppe der geringen Hyperplasien (Grad 1) mit etwa 20 % aller EK-Veränderungen herausragt. Ihre Abgrenzung gegenüber den altersentsprechenden Drüsen erscheint gerechtfertigt, auch wenn teilweise fließende Übergänge zu Normalbefunden vorkommen: die unabhängig ausgewertete Histomorphologie des Knochens läßt in etwa 90 % der untersuchten Fälle deutliche pathologische Umbauvorgänge erkennen, meistens einen sekundären Hyperpara. geringer Aktivität. Berücksichtigt man die gleichzeitig bestehenden Veränderungen an den übrigen Organen, so werden bei dieser Gruppe hyperplastischer EK in 50 % Nierenerkrankungen gefunden, gegenüber nur 12 % bei altersentsprechenden Drüsen (Tabelle 4). Weiterhin ist aus Tabelle 4 zu ersehen, daß mit Zunahme der regulativen EK-Hyperplasien auch der relative Anteil der Nierenerkrankungen ansteigt, der bei den schweren Formen (Hyperplasie Grad 3) 100 % erreicht; somit wird also unsere Graduierung der

Tabelle 4. Pathologische Befunde in bestimmten Organen und ihre Häufigkeit in Prozent bei Patienten mit altersentsprechendem EK in Gegenüberstellung zur diffusen sekundären Hyperplasie

Pathologische Befunde in	Patienten in % mit EK-Alters- entsprechend	Patienten in % mit EK-Hyperplasie		
		Grad 1	Grad 2	Grad 3
Nieren und ableitenden Harnwegen	12	50	80	100
Leber und Gallenwegen	56	62	65	16
Pankreas	6	13	10	16
Gastrointestinaltrakt	16	16	25	0
Neoplasien	32	30	20	16
Anzahl der untersuchten Patienten	396	118	21	6

EK-Hyperplasie durch die Organbefunde indirekt bestätigt. Ein weiterer Grund für die hohe Zahl der Fälle mit regulativem Hyperpara. in unserem Obduktionsgut ist sicherlich in dem relativ hohen Anteil von Erkrankungen der Niere, des Pankreas und der Gallenwege sowie von Neoplasien zu suchen. Diese Erkrankungen gehen teilweise mit einer Vermehrung heller und kleiner wasserheller Hauptzellen, der endokrin aktiven Zellen der EK, einher oder werden oft in Verbindung mit einem Hyperpara. gesehen. Seemann (1967 a) konnte bei 340 Routinelektionen zeigen, daß mit zunehmendem Alter der Anteil der wasserhellen Zellen in den Drüsen vermehrt ist und in etwa 4 % der ausgewerteten Fälle über 50 % des Drüsengesamtparenchyms einnimmt; auch dies ist wieder auf die Häufung der erwähnten Erkrankungen im höheren Lebensalter zurückzuführen. Wir möchten daher die Gruppe der EK-Hyperplasien geringen Grades, d.h. mit fehlender Altersinvolution der Drüsen und einer funktionell aktiven Zellpopulation als sogenannte *aktivierte EK* bezeichnen, um damit einen regulativen und wohl auch reversiblen Vorgang zu betonen. Mit diesem Ausdruck soll eine Überbewertung als sekundärer Hyperpara. so geringen Grades vermieden werden. Eine solche Abgrenzung scheint schon deshalb wichtig, weil beim renal bedingten sekundären Hyperpara. stärkeren Grades nach Nierentransplantationen die erhöhte EK-Funktion für lange Zeit bestehen bleibt und manchmal irreversibel, also autonom werden kann (McPhaul et al., 1964; David et al., 1973; Castleman et al., 1974).

Die *Cysten* der Nebenschilddrüsen sind aus klinischen Erwägungen heraus einmal von den im Alter gehäuften Pseudofollikeln mit Kolloidkugeln abzugrenzen (Rother, 1970) und zum anderen in falsche (Pseudocysten, Schuttcysten) und echte zu unterteilen (Rother und Wendler, 1968). Dabei bestehen zwischen Pseudofollikeln mit Kolloidkugeln und Schuttcysten fließende Übergänge. Beide können als ein Alterungsprozeß der Drüsen verstanden werden, denen keine spezifische endokrine Funktion zugeordnet wird. Anders verhält es sich dagegen mit den echten, wohl auch branchiogen entstandenen Cysten, deren Balg EK-Gewebe enthält und manchmal noch Reste einer epithelialen Auskleidung durch Flimmerepithel zeigt. EK-Cysten dieser Art können vereinzelt eine endokrine Überfunk-

Tabelle 5. Pathologisch-anatomische Befunde und ihre absolute und prozentuale Häufigkeit bei Patienten mit Adenomen oder Hyperplasien der EK (autonomem bzw. sekundärem Hyperpara.)

Pathologisch-anatomische Befunde	Patienten mit Adenom oder Hyperplasie der EK	
	absolut	prozentual
Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege	91/134	68
Pankeraserkrankungen	20/44	45
Magen- und Duodenalulcus	15/43	35
Gallenwegserkrankungen	99/286	35
Neoplasien	44/170	26

tion im Sinne eines primären Hyperpara. zeigen und dann klinisch als Mediastinal- oder Halszyste in Erscheinung treten (Shields und Staley, 1961; Weeks, 1965; Thacker, *et al.*, 1971 Häberli *et al.*, 1971).

Während eine *eitrige Entzündung* der EK vereinzelt in Fällen mit Septicopyämie zu beobachten war, haben wir unter den 589 Pat. keine echte lymphocytäre *Parathyreoiditis* (Immunparathyreoiditis) gesehen; dieses gilt auch für die cellulären Infiltrate bei Hämobilastosen. Den manchmal sehr spärlichen und vorwiegend perivaskulär angeordneten Rundzellen, die im höheren Alter häufiger und auch bei Allgemeininfektionen auftreten, möchten wir wie Seemann (1967 b) keine besondere Bedeutung beimesse.

Betrachtet man nun nochmals unser unausgewähltes Obduktionsgut, bei dem immerhin in 28% EK-Veränderungen gefunden wurden, die aufgrund klinischer und morphologischer Erkenntnisse bei einem Hyperpara. vorkommen, so zeigt sich, daß bestimmte Organerkrankungen im höheren Prozentsatz mit pathologischen Veränderungen an diesen Drüsen einhergehen, wie in Tabelle 5 aufgeführt wird. Unsere Untersuchungen zeigen weiter, daß die reihenmäßige Präparation und histologische Untersuchung der EK zusammen mit der gleichzeitigen Auswertung der Knochenmorphologie und den Befunden der übrigen Organe das Verständnis für funktionelle Zusammenhänge wesentlich verbessern kann.

Frau M. Rissmann, Fr. G. Wittke und Frau M. Thren haben wir für ihre Mitarbeit bei der Herstellung der EK- und Knochenpräparate zu danken.

Literatur

- Altenähr, E., Seemann, N., Seifert, G.: Pathologische Anatomie der Epithelkörperchen. In: V. Bay (ed.), Der autonome und regulative Hyperparathyreoidismus, p. 1—61, Stuttgart: F. Enke 1969
- Bay, V., Kuhlencordt, F., Schneider, C., Seemann, N., Zukschwerdt, L.: Neue diagnostische, pathophysiologische und operativ-technische Probleme der Chirurgie der Epithelkörperchen. Langenbecks Arch. klin. Chir. **319**, 202—206 (1967)
- Castleman, B., Scully, R. E., McNeely, B. U.: Case records of the Massachusetts General Hospital, case 13-1974. New Engl. J. Med. **290**, 793—799 (1974)
- Christie, A. C.: The parathyroid oxyphil cell. J. clin. Path. **20**, 591—602 (1967)

- Cushard, W. G., Simon, A. B., Canterbury, J. M., Reiss, E.: Parathyroid function in sarcoidosis. *New Engl. J. Med.* **286**, 395—398 (1972)
- David, D. S., Sakai, S., Brennan, B. L., Riggio, R. A., Cheigh, I., Stenzel, K. H., Rubin, A. L., Sherwood, L. M.: Hypercalcemia after renal transplantation: long term follow-up data. *New Engl. J. Med.* **289**, 398—401 (1973)
- Davies, D. R., Dent, C. E., Watson, L.: Tertiary hyperparathyroidism. *Brit. med. J.* **3**, 395—399 (1968)
- Eder, M.: Morphologische Untersuchungen über herdförmige Epithelkörper-Hyperplasien. *Virchows Arch. Abt. A* **334**, 301—323 (1961)
- Eger, W., van Lessen, H.: Beiträge zu einer funktionellen Deutung der Zelltypen menschlicher Epithelkörperchen mit Wertung ihres Verhaltens bei einzelnen Krankheitszuständen. *Beitr. path. Anat.* **114**, 323—354 (1954)
- Golden, A., Canary, J. J., Kerwin, D. M.: Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the parathyroid glands. *Amer. J. Med.* **38**, 562—578 (1965)
- Häberli, R., Jost, P., Hess, T.: Primärer Hyperparathyreoidismus bei zystischem Parathyreoidea-Adenom. *Schweiz. Rdsch. Med.* **60**, 304—307 (1971)
- Heimann, P., Hansson, G., Nilsson, O.: Primary hyperparathyroidism in a case of oxyphilic adenoma. *Acta path. microbiol. scand. A* **79**, 10—14 (1971)
- Kramer, W. M.: Association of parathyroid hyperplasia with neoplasia. *Amer. J. clin. Path.* **53**, 275—283 (1970)
- 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)
- Paloyan, E., Lawrence, A. M., Straus, F. H.: Hyperparathyroidism. New York-London: Grune and Stratton, Inc. 1973
- Ries, P., Thiele, J.: Der Hyperparathyreoidismus im unausgewählten Obduktionsgut. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **58**, 350—353 (1974)
- Roth, S. I.: Recent advances in parathyroid gland pathology. *Amer. J. Med.* **50**, 612—622 (1971)
- Rother, P.: Das Kolloid der Glanulae parathyreoidae. *Acta histochem. (Jena)* **35**, 135—152 (1970)
- Rother, P., Scheller, G., Herrschelmann, B.: Über die altersbedingten Änderungen der Zellzahl, der Zellgröße und der Zellrelation menschlicher Glandulae parathyreoidae. *Endokrinologie* **59**, 391—396 (1972)
- Rother, P., Wendler, D.: Die Cysten der Glandulae parathyreoidae. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **127**, 55—65 (1968)
- Seemann, N.: Über Vorkommen und funktionelle Bedeutung wasserheller Zellen in menschlichen Epithelkörperchen. *Med. Welt* **40**, 2336—2339 (1967a)
- Seemann, N.: Untersuchungen zur Häufigkeit der lymphozytären Parathyreoiditis. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 106—108 (1967b)
- Seifert, G., Seemann, N.: Tertiärer Hyperparathyreoidismus. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1943—1946 (1967)
- Selzman, H. M., Fechner, R. E.: Oxyphil adenoma and primary hyperparathyroidism. *J. Amer. med. Ass.* **199**, 359—361 (1967)
- Shields, T. W., Staley, C. J.: Functioning parathyroid cysts. *Arch. Surg.* **82**, 937—942 (1961)
- Sommers, S. C., Young, T. L.: Oxyphil parathyroid adenomas. *Amer. J. Path.* **28**, 673—689 (1952)
- Thacker, W. C., Wells, V. H., Hall, E. R.: Parathyroid cyst of the mediastinum. *Ann. Surg.* **174**, 969—975 (1971)
- Vail, A. D., Coller, F. C.: The parathyroid glands: Clinicopathologic correlation of parathyroid disease as found in 200 unselected autopsies. *Missouri Med.* **64**, 234—238 (1967)
- Weeks, P. M.: Clinically significant parathyroid cysts. *Amer. Surg.* **31**, 366—369 (1965)

Dr. med. Jürgen Thiele
 Pathologisches Institut
 der Medizinischen Hochschule
 D-3000 Hannover-Kleefeld
 Karl-Wiechert-Allee 9
 Bundesrepublik Deutschland