

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz**

**Krankheitslast und Auftreten erkrankungs-  
assoziierter Komplikationen bei Patienten mit  
chronischem Hypoparathyreoidismus**

-

**Patienten-Survey**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

Sarah Engbers

**aus Neuenkirchen, Kreis Steinfurt**

**Würzburg, Dezember 2021**



**Referentin:** Prof. Dr. med. Stefanie Hahner

**Koreferent:** Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 27.10.2022

**Die Promovendin ist Ärztin**



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Funktionen des Parathormons und Parathormon-Mangel .....	2
1.2	Formen des Hypoparathyreoidismus .....	3
1.2.1	Postoperativer Hypoparathyreoidismus .....	4
1.2.2	Autoimmunbedingter Hypoparathyreoidismus .....	4
1.2.3	Kongenitaler Hypoparathyreoidismus .....	5
1.2.4	Pseudohypoparathyreoidismus .....	8
1.2.5	Weitere erworbene Ursachen für einen Hypoparathyreoidismus .....	9
1.2.6	Idiopathischer Hypoparathyreoidismus .....	10
1.3	Epidemiologie .....	10
1.4	Klinische Manifestation .....	10
1.4.1	Akute klinische Symptome .....	11
1.4.2	Komplikationen und Komorbiditäten .....	12
1.4.3	Subjektive Lebensqualität und Krankheitslast .....	13
1.5	Diagnostik des Hypoparathyreoidismus .....	14
1.6	Therapie des Hypoparathyreoidismus .....	16
1.6.1	Ziele und Monitoring .....	16
1.6.2	Therapie der akuten Hypocalcämie .....	17
1.6.3	Konventionelle Therapie .....	18
1.6.4	Parathormon-Substitution .....	20
1.7	Fragestellungen .....	23
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
2.1	Ethikvotum .....	25
2.2	Patientenauswahl .....	25
2.3	Studiendesign .....	25
2.4	Vergleichskohorten .....	26
2.4.1	Kohorte der DEGS1 .....	27
2.4.2	Kohorte der SHIP-2 .....	28
2.4.3	Kohorte des Bundesgesundheits surveys 1998 .....	29
2.4.4	Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz .....	29
2.5	Fragebögen .....	29
2.5.1	Selbsterstellter Fragebogen .....	29
2.5.2	Short Form 36 Fragebogen .....	30
2.6	Statistische Methoden .....	32

2.7	Ethische Aspekte .....	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektives .....	34
3.2	Symptomatik, Triggerfaktoren und therapeutische Kontrolle.....	43
3.2.1	Klinische Symptomatik und Triggerfaktoren.....	43
3.2.2	Krankheitswahrnehmung .....	48
3.2.3	Therapeutische Kontrolle .....	51
3.3	Gesundheitsbezogene subjektive Lebensqualität .....	54
3.4	Auswirkungen auf das alltägliche Leben .....	59
3.4.1	Allgemeiner Gesundheitszustand und Auswirkungen auf den Alltag .....	59
3.4.2	Auswirkungen auf das Berufsleben.....	61
3.5	Somatische und psychische Begleiterscheinungen .....	65
3.5.1	Komorbiditäten und medikamentöse Therapie .....	65
3.5.2	Psychische Gesundheit .....	71
3.6	Notfallsituationen und Hospitalisierungen.....	72
3.6.1	Notfallsituationen und schwere Hypocalcämien.....	72
3.6.2	Hospitalisierungsrate.....	74
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>76</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>91</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>92</b>

## **Appendix**

### **Appendix 1 - Selbsterstellter Fragebogen**

### **Appendix 2 - SF-36 Lebensqualitätsfragebogen**

### **I Abkürzungsverzeichnis**

### **II Abbildungsverzeichnis**

### **III Tabellenverzeichnis**

### **IV Danksagung**

### **V Lebenslauf**

### **VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen**

## 1 Einleitung

Der chronische Hypoparathyreoidismus (HPT) ist eine seltene endokrine Erkrankung, die durch eine insuffiziente oder fehlende Parathormon (PTH)-Wirkung aufgrund eines Hormon-Defizits oder einer verminderten Wirkung am hormonellen Rezeptor charakterisiert ist. Infolge dieser verminderten PTH-Wirkung kommt es im menschlichen Organismus zu Störungen im Calcium-Phosphat-Haushalt mit einer resultierenden Hypocalcämie, Hyperphosphatämie sowie erniedrigten Vitamin-D-Werten im Serum [1, 2].

Ein breites Spektrum an Ursachen kann zu einer fehlenden PTH-Wirkung an seinem Rezeptor führen. Prinzipiell kann zwischen erworbenen, angeborenen und idiopathischen Ätiologien sowie dem Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) unterschieden werden. Die mit Abstand häufigste Ursache beim Erwachsenen stellt dabei der postoperative HPT beispielsweise nach ausgedehnten Operationen an der Schilddrüse, den Nebenschilddrüsen (NSD) oder im Halsbereich dar [3]. In selteneren Fällen kann die Erkrankung auch kongenital oder durch eine autoimmunologische Störung bedingt sein. Eine besondere Form der Hormondefizienz stellt zudem der PHP dar, welcher durch eine hormonelle Resistenz des PTH-Rezeptors gegenüber Parathormon charakterisiert ist und im Gegensatz zum HPT mit erhöhten PTH-Werten im Serum einhergeht [1].

Der HPT ist die einzige Hormonmangel-Erkrankung, bei der die Substitution des fehlenden Hormons noch nicht als standardmäßige Behandlung etabliert ist. Die noch immer allgemein gängige Langzeit-Therapie besteht aus der Substitution von Vitamin-D-Präparaten in Kombination mit einer oralen Calciumgabe. Unter dieser Therapie können jedoch nicht gänzlich die physiologischen Wirkungen des PTH imitiert werden und viele Patienten berichten trotz dieser Substitution über verschiedene akute Symptome und Beeinträchtigungen [1, 4]. Zudem gibt es aus vorherigen Studien Berichte über ein erhöhtes Vorkommen unterschiedlicher HPT-assoziiierter Komorbiditäten und eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb dieser Patientenkohorte [5, 6]. Hinsichtlich der Therapie zeichnet sich mittlerweile jedoch ein Umbruch ab, nachdem im Januar 2015 in den USA rekombinantes humanes PTH (1-84) zur subkutanen Injektion als Zusatztherapie durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurde [7]. In

Europa besteht die Zulassung seit April 2017 für Patienten mit unter konventioneller Therapie schlecht kontrollierbarem HPT [8].

Ziel dieses multizentrischen Surveys ist es in Deutschland an einer großen Kohorte mit HPT-Patienten die subjektive Lebensqualität und Beeinträchtigungen im Privat- und Berufsleben zu erfassen sowie Daten zum Auftreten von Komorbiditäten und HPT-assoziierten Entgleisungen zu erheben. Diese Daten werden zudem Kontrollkohorten aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung sowie Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) als Beispiel einer weiteren Hormonmangelerkrankung gegenübergestellt.

## **1.1 Funktionen des Parathormons und Parathormon-Mangel**

PTH ist ein Peptidhormon bestehend aus 84 Aminosäuren mit einer kurzen Halbwertszeit von etwa 4 Minuten, welches in den Hauptzellen der NSD gebildet wird [9, 10]. Die biologische Aktivität wird über das aus 34 Aminosäuren bestehende aminoterminele Ende vermittelt, indem dieses an den zugehörigen Rezeptor bindet [9]. Die PTH-Sekretion ist dabei durch eine tonische und eine pulsatile Komponente charakterisiert, wobei der Großteil von ca. 70–82 % in tonischer Weise sezerniert wird [11, 12]. PTH ist neben dem Vitamin D der entscheidende Regulator im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel und sorgt in erster Linie für einen ausreichend hohen Calciumspiegel im Serum. Die Calcium-Serumkonzentration wird dabei von einem extrazellulären calciumsensitiven Rezeptor (CaSR) in der Zellmembran der NSD-Zellen detektiert. Bei erhöhten Calciumwerten kommt es im Sinne einer negativen Rückkopplung zu einer verminderten PTH-Sekretion, bei erniedrigten Werten fällt diese weg und die PTH-Sekretion wird durch die bestehende Hypocalcämie gesteigert [2, 13]. Die physiologische Beziehung zwischen der Calcium- und PTH-Konzentration im Serum wird dabei durch eine steil verlaufende, negative, sigmoidale Kurve beschrieben [14].

Das Hormon entfaltet seine Wirkung zum einen direkt auf Knochen und Niere und zum anderen indirekt auf den Gastrointestinaltrakt über die gesteigerte Produktion von Calcitriol. Im Knochen erhöht PTH die Freisetzung von Calcium und Phosphat über eine indirekte Aktivierung der Osteoklasten mit einer somit erhöhten Knochenresorption. Hierbei kommt es aufgrund einer Aktivierung von Osteoblasten zu einer erniedrigten Expression von Osteoprotegerin sowie einer erhöhten Expression von Receptor Activator of NF- $\kappa$ B



Ligand (RANKL) auf diesen und damit über die Bindung an Receptor Activator of NF- $\kappa$ B (RANK) zu einer Stimulation von Osteoklasten-Vorläuferzellen [15, 16]. Zudem wird durch PTH die Sklerostin-Expression herunter reguliert, welches physiologischerweise einen erhöhten Knochenabbau bewirkt, wodurch der anabole Knochenumbau begünstigt wird [17]. In der Niere führt PTH zu einer gesteigerten Rückresorption von Calciumionen im distalen Tubulus sowie einer verminderten Rückresorption von Phosphationen im proximalen Tubulus. Zudem steigert es die Aktivität der renalen  $1\alpha$ -Hydroxylase und stimuliert somit die Bildung von dem aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) aus 25-Hydroxycholecalciferol. Calcitriol wiederum erhöht die transepitheliale Resorption von Calcium und Phosphat im Gastrointestinaltrakt, verstärkt die PTH-Wirkung am distalen Tubulus und fördert die Calcium- und Phosphatfreisetzung aus der Knochenmatrix in den Blutkreislauf [18].

Aus diesen physiologischen Effekten des PTH lässt sich auch auf die Konsequenzen eines PTH-Mangels im Rahmen eines HPT bzw. einer PTH-Resistenz im Rahmen eines PHP schließen. Es kommt durch die verminderte Calciumresorption im Gastrointestinaltrakt und in der Niere sowie durch die verminderte Calciummobilisation aus dem Knochen zu einer Hypocalcämie, aufgrund der verminderten Phosphatexkretion in der Niere zu einer Hyperphosphatämie und zudem durch eine verminderte Aktivität der  $1\alpha$ -Hydroxylase zu erniedrigten Calcitriol-Spiegeln.

## 1.2 Formen des Hypoparathyreoidismus

HPT ist eine seltene endokrinologische Erkrankung, welche in etwa 75 % der Fälle auf einen chirurgischen Eingriff im Halsbereich zurückzuführen ist, bei dem es zu einer unbeabsichtigten Entfernung oder einer irreversiblen Schädigung der NSD gekommen ist [1, 19]. Des Weiteren kann ein HPT auf eine autoimmune Genese, genetische Defekte, eine PTH-Resistenz, Störungen im Magnesiumhaushalt oder weitere seltenere Ursachen zurückzuführen sein [2, 5]. Kann kein Grund für den HPT ausfindig gemacht werden, erfolgt die Einordnung als idiopathischer HPT.

### **1.2.1 Postoperativer Hypoparathyreoidismus**

Der postoperative HPT entsteht meist im Rahmen von Thyreoidektomien, aber auch von Parathyreoidektomien oder anderen Eingriffen im Halsbereich. Bei diesen operativen Eingriffen kann es zu einer Unterbrechung des Blutflusses oder einer ungewollten Schädigung beziehungsweise Entfernung der NSD kommen mit einem resultierenden akuten oder chronischen PTH-Mangel [1, 3]. Ein chronischer HPT wird diagnostiziert, wenn diese Unterfunktion für mindestens 6 Monate nach dem ausschlaggebenden Eingriff bestehen bleibt [5]. Der postoperative HPT stellt dabei nach einer totalen Thyreoidektomie eine der häufigsten Komplikationen dieses Eingriffs dar [20]. Die Inzidenz eines postoperativen HPT hängt von verschiedenen Risikofaktoren ab, wobei das Risiko bei Morbus Basedow, retrosternaler Struma, Rezidiv-Eingriffen, mangelnder Erfahrung des Operateurs, ausgedehnten Thyreoidektomien, Operationen aufgrund von Karzinomen, zentraler Lymphknotendissektion bei Schilddrüsenkarzinomen und fehlender intraoperativer Darstellung der NSD steigt [1, 5]. An Zentren mit erfahrenen Chirurgen und einer hohen Frequenz an derartig durchgeführten Operationen liegt die Rate für die Entwicklung eines chronischen HPT bei 0,9-1,6 % [21–23]. In früheren Studien lag die Rate nach totaler Thyreoidektomie jedoch bei bis zu 6,6 % [2]. Ein vorübergehender postoperativer HPT nach chirurgischen Eingriffen an der Schilddrüse zeigt dagegen ein wesentlich häufigeres Auftreten mit 6,9-46 % [24–27]. Hierbei kommt es zu einer reversiblen Schädigung der NSD, bei welcher sich der Calcium-Phosphat-Haushalt nach Tagen bis Wochen wieder normalisiert. In einem Review krankensicherter Einwohner der Vereinigten Staaten ergab sich ein Auftreten des HPT in 7,6 % der Eingriffe im Halsbereich, wobei dieser in 75 % der Fälle als transient und in 25 % als chronisch verlaufend berichtet wurde [19].

### **1.2.2 Autoimmunbedingter Hypoparathyreoidismus**

Eine weitere wesentlich seltenere Ursache des HPT, aber unter den nicht-operativen Formen eine der Hauptätiologien für diese Erkrankung, liegt in der Entwicklung einer autoimmun-erkrankung, bei der sich Auto-Antikörper gegen das gesunde NSD-Gewebe richten, dieses zerstören und somit eine erniedrigte PTH-Sekretion resultiert [1]. Dieser autoimmunbedingte HPT kann zum einen im Rahmen eines autoimmunen polyglandulären Syndroms (APS) mit weiteren endokrinen Insuffizienzen oder aber auch isoliert auftreten [2]. APS Typ I, auch bekannt als autoimmune polyendocrino-pathy mucocutaneous

candidiasis (APECED), entsteht durch Mutationen im autoimmunen regulator 1-Gen, welche meist autosomal-rezessiv oder seltener autosomal-dominant vererbt werden. Die Erkrankung manifestiert sich häufig im Kindesalter und ist charakterisiert durch HPT (in etwa 80 % der Fälle), Morbus Addison sowie mukokutane Candidiasis und kann noch mit weiteren autoimmunbedingten Phänomenen einhergehen, wie Diabetes mellitus Typ 1, primären Hypogonadismus, Hypothyreose, perniziösen Anämie, chronisch aktiven Hepatitis, Steatorrhö, Alopezie und Vitiligo [28–30]. Das klinische Bild des APS Typ 1 kann sich somit auf verschiedenste Arten und Weisen manifestieren und Patienten sollten lebenslang im Verlauf kontrolliert werden um mögliche weitere Komponenten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen [30]. Des Weiteren konnten Blizzard et al. [31] bei 38 % der von ihnen untersuchten Patienten mit idiopathischem HPT Auto-Antikörper gegen NSD-Gewebe nachweisen. Zudem zeigten derartige Auto-Antikörper auch 26 % von 92 Patienten mit einem Morbus Addison ohne Hinweis auf eine Kalzifikation der Nebennieren oder eine infektiöse Genese, 12 % von 49 Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis sowie 6 % einer Normkohorte mit 245 Individuen. In anderen Studien konnten außerdem aktivierende Auto-Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne des CaSR nachgewiesen werden, wodurch es nicht zur Zerstörung des NSD-Gewebes kommt, sondern zu einer funktionellen Suppression der PTH-Sekretion [32, 33]

### 1.2.3 Kongenitaler Hypoparathyreoidismus

In seltenen Fällen ist der HPT mit genetischen Defekten assoziiert, welche als isolierte Formen oder auch in Kombination mit weiteren Abnormalitäten im Rahmen eines Syndroms auftreten können. Für einige hereditäre Formen konnten mittlerweile die auslösenden genetischen Mechanismen identifiziert werden, welche unter anderem Anomalitäten der PTH-Biosynthese oder –Sekretion sowie Störungen der NSD-Entwicklung bedingen bzw. wie im vorherigen Abschnitt besprochen eine Zerstörung des NSD-Gewebes hervorrufen oder wie beim PHP in einer Resistenz des PTH-Rezeptors gegen seinen Liganden resultieren [1]. Jedoch kann bei vielen Patienten mit isoliertem HPT keine konkrete genetische Komponente auffindig gemacht werden und es ist davon auszugehen, dass in Zukunft noch mehr verursachende Gene analysiert werden.

### 1.2.3.1 Isolierte kongenitale Formen

Unter den isolierten genetischen Formen sind sowohl solche mit autosomal-dominanter, autosomal-rezessiver als auch X-chromosomal rezessiver Vererbung erforscht worden [1].

Hinsichtlich des CaSR-Gens sind verschiedene Mutationen bekannt, welche jeweils zur autosomal dominanten Hypocalcämie (ADH) Typ 1 und 2 führen [34]. ADH Typ 1 ist bedingt durch eine gain-of-function Mutation und bewirkt eine dauerhafte Aktivierung dieses Rezeptors und somit erst bei niedrigeren Calciumkonzentrationen im Plasma eine PTH-Sekretion der NSD-Zellen. Da der CaSR auch auf Tubuluszellen in der Niere exprimiert wird und hier die Calciumabsorption aus dem Primärfiltrat reguliert, wird durch diese Mutation zudem eine Hypercalciurie hervorgerufen [13, 35–37]. Diese Mutation stellt die häufigste Ursache eines kongenital bedingten HPT dar [38] und kann zudem auch zusammen mit dem Bartter-Syndrom auftreten, welches dann als Subtyp V dieser Erkrankung klassifiziert wird [13, 35]. ADH Typ 2 wurde erst vor wenigen Jahren klassifiziert und ist bedingt durch eine gain-of-function Mutation des guanine nucleotide binding protein alpha 11 (GNA11) Gens, welches für die G-Protein  $\alpha$ -11 ( $G\alpha_{11}$ ) Untereinheit des CaSR codiert und zu einer dauerhaften Aktivierung der Signalkaskade dieses Rezeptors führt [39–42]. Bei Patienten mit ADH zeigt sich meist eine relativ milde Hypocalcämie mit geringer Symptomatik, wohingegen oft eine ausgeprägte Hypercalciurie besteht [1], dementsprechend sollten hohe Dosen von Vitamin D und Calcium möglichst vermieden werden um die bestehende Hypercalciurie niedrig zu halten und somit Komplikationen wie eine Nephrocalcinose oder -lithiasis zu verhindern [37].

In seltenen Fällen führen Mutationen im PTH-Gen mit autosomal-dominantem oder -rezessivem Erbgang zu einem isolierten HPT mit niedrigen oder nicht nachweisbaren PTH-Konzentrationen im Blut [43–45].

Verschiedene ebenfalls autosomal-dominante oder -rezessive Mutationen in den Transkriptionsfaktoren glial cells missing B (GCMB), welcher fast ausschließlich in den NSD exprimiert wird und als Regulator der Entwicklung dieser dient, und glial cells missing 2 (GCM2) können zu einer NSD-Dysgenese mit einhergehendem HPT führen [46–50].

Die X-rezessiv vererbte Form des HPT betrifft in der Regel nur Männer und beginnt in der Kindheit mit Epilepsien und Hypocalcämien. Das verantwortliche Gen konnte auf

Chromosom Xq26-27 lokalisiert werden und hat einen Einfluss auf regulierende Faktoren für die Transkription des SRY-box 3 (SOX3) Gens, welches in die NSD-Entwicklung involviert ist [51, 52].

### 1.2.3.2 Syndromale kongenitale Formen

Unter den syndromalen hereditären Erkrankungen mit einhergehendem HPT ist das Di-George-Syndrom mit einem Fall auf 3000-4000 Lebendgeburten am häufigsten [53]. Phänotypisch treten in unterschiedlicher Ausprägung bei Betroffenen in bis zu 60 % eine Hypocalcämie durch fehlerhafte Entwicklung der NSD und zudem eine Thymusaplasie oder –hypoplasie mit Immundefizienz, kongenitale Herzfehler, Gaumenspalten, Gesichtsdysmorphien, Entwicklungsverzögerungen und Störungen der renalen Funktion auf [53, 54]. Zumeist kommt es durch eine hemizygoten Mikrodeletionen auf Chromosom 22q11.21-q11.23 zu einer gestörten Entwicklung der 3. und 4. Schlundtasche und den damit verbundenen Fehlentwicklungen [53].

Das Kenny-Caffey Syndrom und das Sanjad-Sakati Syndrom stellen Formen eines autosomal-rezessiv vererbten HPT mit einhergehender geistiger Retardierung und körperlichen Dysmorphien durch Mutationen des Tubulin-Chaperon E (TBCE) Gens dar, wodurch es zu Störungen in der NSD-Entwicklung kommt [55–57].

Ein weiteres mit HPT assoziiertes Syndrom ist charakterisiert durch Taubheit und Nierendysplasie. Durch verschiedene autosomal-dominante Mutationen kommt es zu einer reduzierten Expression von GATA3, welches eine essenzielle Rolle als Transkriptionsfaktor in der Entwicklung von NSD, Ohren und Nieren spielt und eine Mutation somit zu Dysplasien dieser Organe führt [58, 59].

Zudem kann ein HPT auch mit verschiedenen hereditären mitochondrialen Defekten einhergehen, welche durch eine maternale Vererbung gekennzeichnet sind und teilweise mit metabolischen Störungen und weiteren Anomalien assoziiert sind. Zu diesen zählen das MELAS-Syndrom (Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome) [60], das MTPDS (Mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome) [61] sowie das Kearns-Sayre Syndrom [62].

### 1.2.4 Pseudohypoparathyreoidismus

Im Gegensatz zum HPT ist beim PHP nicht eine verminderte Produktion von PTH ursächlich für die entstehende Hypocalcämie und Hyperphosphatämie, sondern eine periphere Resistenz des Rezeptors gegenüber PTH bzw. eine Störung in der Signaltransduktion des Rezeptors. Im Serum zeigen sich dementsprechend erhöhte PTH-Level. Es gibt verschiedene Unterformen des PHP, zum einen PHP Typ 1a-c und zum anderen PHP Typ 2, welche alle auf Störungen im Bereich des GNAS Gen-Komplexes zurückzuführen sind. Der GNAS Gen-Komplex codiert für die  $\alpha$ -Untereinheit des stimulierenden G-Proteins ( $G\alpha$ ), welche unter anderem in der Signaltransduktion verschiedener Hormone und Neurotransmitter involviert ist, wobei es zur Aktivierung der Adenylatcyclase mit Erzeugung des Second Messengers cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) kommt. In den meisten Geweben wird  $G\alpha$  biallelisch exprimiert, wohingegen in manchen Geweben nur eine Expression des maternalen Allels erfolgt. Dies ist unter anderem auch im proximalen Tubulus der Niere der Fall, wodurch es hier zu einer PTH-Resistenz kommt mit einer verminderten Expression der  $1\alpha$ -Hydroxylase und einer verminderten Exkretion von Phosphationen, wohingegen im distalen Tubulus auch das paternale Allel exprimiert und somit weiterhin Calcium rückabsorbiert wird [63].

Heterozygote Loss-of-function Mutationen im für das  $G\alpha$ -codierenden GNAS Gen-Komplex führen zur Albright'schen hereditären Osteodystrophie (AHO), welche mit Minderwuchs, subkutanen Verkalkungen, Brachydaktylie, Adipositas und geistiger Retardierung einhergeht [64]. Die PHP Typen 1a und 1c charakterisieren sich durch das klinische Bild einer AHO aufgrund einer maternal vererbten, heterozygoten GNAS-Mutation und treten in Kombination mit multiplen Hormonresistenzen auf, insbesondere gegen PTH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), growth hormone releasing hormone (GHRH) und Gonadotropin [1, 65]. Im Unterschied zum PHP Typ 1a, bei dem die  $G\alpha$ -Aktivität in Erythrozyten vermindert ist, zeigt sich beim Typ 1c eine normale Aktivität [63]. Tritt die AHO nur partiell ohne weitere hormonelle Resistenzen auf, liegt ein Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus vor, welcher durch eine paternal vererbte, heterozygote GNAS-Mutation begründet ist [1]. Liegt eine PTH-Resistenz im proximalen Tubulus basierend auf Störungen der Methylierung im Bereich des GNAS-Komplexes aufgrund verschiedener Störungen des epigenetischen Imprintings vor, besteht ein PHP Typ 1b, welcher meist keine oder nur gering ausgeprägte klinische Merkmale einer AHO zeigt [66].

Sowohl beim HPT als auch beim PHP Typ 1 lassen sich im Urin durch verminderte cAMP-Exkretion erniedrigte cAMP-Werte nachweisen. Wird bei Patienten mit HPT jedoch von extern PTH appliziert, kommt es bei diesen Patienten zur Stimulation der cAMP-Exkretion und somit zur Erhöhung der cAMP-Konzentration im Urin. Bei Patienten mit PHP Typ 1 unterbleibt ein adäquater Anstieg der cAMP-Exkretion und dadurch kann dieser vom HPT differenziert werden [67]. Im Gegensatz zu den Formen des PHP Typ 1 kommt es bei dem PHP Typ 2 ebenfalls zu einer gesteigerten cAMP-Konzentration im Urin, wohingegen der phosphaturische Effekt weiterhin ausbleibt. Es ist noch fraglich, ob der PHP Typ 2 auf eine genetische oder eine erworbene Ursache zurückzuführen ist [1].

### **1.2.5 Weitere erworbene Ursachen für einen Hypoparathyreoidismus**

Magnesium stellt einen wichtigen Regulator für die Calcium-Homöostase im Körper dar und Schwankungen im Magnesium-Haushalt können als HPT missinterpretiert werden [14]. Magnesium hat einen Einfluss auf verschiedene Stoffwechselwege und Zellfunktionen. Dementsprechend kommt es im Rahmen einer schweren Hypomagnesiämie zu einer verminderten PTH-Wirkung an den jeweiligen Zielorganen sowie einer herabgesetzten PTH-Sekretion, vermutlich aufgrund eines intrazellulären Magnesiummangels und einer gestörten Signaltransduktion des CaSR [5]. Aber auch in Folge einer Hypermagnesiämie ist durch eine Aktivierung des CaSR die Entstehung eines funktionellen HPT aufgrund einer Suppression der PTH-Sekretion möglich [68]. Dementsprechend kann es beispielsweise im Rahmen einer Tokolyse mit hochdosiertem Magnesium zu behandlungsbedürftigen Hypocalcämien kommen [69, 70]. Nach Korrektur der Hyper- bzw. Hypomagnesiämie ist in diesen Fällen die verminderte PTH-Sekretion reversibel.

Zudem gibt es einige beschriebene Fälle, in denen die Entstehung eines HPT auf eine Akkumulation von Eisen im Rahmen einer Hämochromatose oder einer transfusionsbedürftigen Hämoglobinopathie [71–75] oder auf eine Akkumulation von Kupfer im Rahmen eines Morbus Wilson [76, 77] zurückzuführen ist. Weitere mögliche erworbene Ursachen stellen eine Radioiodtherapie [78] und die metastatische Infiltration der NSD dar [79]. In neuester Zeit ist zudem noch die onkologische Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren als ein möglicher Auslöser für einen HPT neben weiteren Endokrinopathien zu erwähnen [80–82].

### **1.2.6 Idiopathischer Hypoparathyreoidismus**

Kann kein Grund für das Auftreten eines HPT eruiert werden und sind keine weiteren hormonellen Insuffizienzen bekannt, liegt ein idiopathischer HPT vor. Dieser kann sowohl sporadisch als auch familiär gehäuft auftreten. Kommt es zu einer familiären Häufung ist von einer genetischen Komponente auszugehen, bei welchem die verantwortlichen Mechanismen jedoch noch unbekannt sind.

## **1.3 Epidemiologie**

Bis jetzt gibt es nur wenige zuverlässige Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz des HPT und seinen verschiedenen Formen, welche hauptsächlich in den letzten Jahren erhoben wurden. In Dänemark ist im Rahmen einer landesweiten Follow-up-Studie eine Prävalenz des postoperativen HPT von etwa 22/100.000 Einwohner sowie eine Inzidenz von 0,8/100.000 Einwohner ermittelt worden [83]. Zudem wurden in Dänemark Prävalenzen des nicht-operativen HPT sowie des PHP von jeweils etwa 2,3/100.000 und 1,1/100.000 Einwohner berichtet [84, 85]. Dementsprechend ergibt sich eine Prävalenz aller Ätiologien zusammengenommen von 25,4/100.000 Einwohner in Dänemark. In den Vereinigten Staaten liegt die Prävalenz von Personen mit einem chronischen HPT jeglicher Ursache bei etwa 25-37/100.000 Einwohner [19, 86, 87]. Mit diesen Werten übereinstimmend ergab sich in einer Auswertung einer Gesundheitsdatenbank in der Toskana eine Prävalenz von 27/100.000 Einwohner mit chronischen HPT [88]. In einer Studie aus Norwegen wird hingegen über eine etwa nur halb so hohe Prävalenz von 10,2/100.000 Einwohner berichtet. Hierbei war vor allem die Prävalenz des postoperativen HPT mit lediglich 6,4/100.000 Einwohner sowie auch des PHP mit 0,8/100.000 niedriger, wohingegen eine etwas höhere Prävalenz des nicht-operativen HPT mit 3/100.000 Einwohner berichtet wurde [86]. In Deutschland gibt es bis heute noch keine zuverlässigen Daten zur Epidemiologie des HPT.

## **1.4 Klinische Manifestation**

Die akute klinische Symptomatik ist meist durch niedrige Calciumwerte im Serum bedingt und kann von milden Symptomen wie beispielsweise Parästhesien in Händen und



Füßen bis hin zu akut lebensbedrohlichen Situationen wie Laryngospasmen reichen. Zusätzlich können auch Langzeitschäden an verschiedenen Organen auftreten, welche zum einen direkt durch die Hypocalcämie oder Hyperphosphatämie bedingt sind oder zum anderen indirekt auf die konventionelle Substitutionstherapie mit Vitamin D und Calcium zurückzuführen sind [87]. Darüber hinaus berichten HPT-Patienten häufig über eine hohe Krankheitslast in Zusammenhang mit einer verminderten Lebensqualität und Einschränkungen im täglichen Leben.

#### **1.4.1 Akute klinische Symptome**

Am häufigsten treten durch eine Hypocalcämie bedingte neuromuskuläre Symptome in Zusammenhang mit dem HPT auf. Dabei zeigen sich diese oftmals in milder Form als Parästhesien perioral bzw. im Bereich der Hände und Füße, als Karpopedalspasmen und als Tetanien, in seltenen Fällen können aber auch lebensbedrohliche Zustände mit Krampfanfällen, kardialen Arrhythmien, Broncho- und Laryngospasmen eintreten [1, 89]. Besonders in diesen Fällen ist eine schnelle Therapie der Hypocalcämie notwendig. Die Symptomatik folgt dabei aber nicht strikt der Ausprägung der Hypocalcämie im Serum, sondern ist zudem abhängig von der Geschwindigkeit der Absenkung und weiteren individuellen Faktoren, sodass aus den Calciumwerten im Serum nicht auf die bestehende Symptomatik geschlossen werden kann und andersherum [90]. Eine gesteigerte neuromuskuläre Irritabilität lässt sich in der körperlichen Untersuchung mit Hilfe des Chvostek- oder des Trousseau-Zeichens nachweisen [2]. Bei einem positiven Chvostek-Zeichen kommt es durch Beklopfen des Nervus facialis ventral des Ohrläppchens zu einer Kontraktion der ipsilateralen Gesichtsmuskulatur. Das Trousseau-Zeichen ist positiv, wenn sich bei einer über dem systolischen Blutdruck aufgepumpten Blutdruckmanschette nach drei Minuten ein schmerzhafter Karpalspasmus einstellt.

Darüber hinaus manifestiert sich der HPT auch mit verschiedenen neuropsychiatrischen Symptomen. Patienten berichten häufig über Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, gesteigerter Erregbarkeit und Verwirrtheit [5, 89] bis hin zu Angststörungen und Depressionen, auf welche im nächsten Abschnitt noch näher eingegangen wird.

Weitere Begleiterscheinungen des HPT stellen sich möglicherweise in Form von generalisierter Muskelschwäche und gastrointestinalen Krämpfen dar und zudem kann sich elektrokardiografisch eine verlängerte QTc-Zeit zeigen [5].

### **1.4.2 Komplikationen und Komorbiditäten**

Es gibt Hinweise aus früheren Studien, dass verschiedene Komorbiditäten wie extra-ossäre Kalzifikationen, renale und kardiale Erkrankungen, psychiatrische Krankheitsbilder und weitere möglicherweise mit dem HPT assoziiert sind. Bei der hochdosierten Einnahme von Vitamin D und Calcium können Hypercalcämien und eine Hypercalciurie die Folge sein. In Kombination mit der chronisch bestehenden Hyperphosphatämie resultiert dies in einem erhöhten Calcium-Phosphat-Produkt, wodurch die oben erwähnten extra-ossären Kalzifikationen durch Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen bedingt sein können [5]. Das erhöhte Calcium-Phosphat-Produkt und die Hypercalciurie können in der Niere unter anderem zu einer Nephrocalcinose, Nephrolithiasis sowie renalen Funktionseinschränkungen, im Auge zu einer Katarakt und im Gehirn zu einer Basalganglienverkalkung führen [2, 14]. In einer früheren Studie wurden die Krankenakten von 120 HPT-Patienten bezüglich Prävalenzen verschiedener Erkrankungen überprüft. Renale Kalzifikationen zeigten sich hierbei bei 31 % sowie Basalganglienverkalkungen bei 52 % der Patienten mit entsprechender Bildgebung und das Risiko für Stadium 3-5 der chronischen Niereninsuffizienz war zur Normalbevölkerung 2- bis 17-mal erhöht. Zudem mussten 33 % mindestens einmal aufgrund von Komplikationen des HPT eine Notaufnahme aufsuchen oder stationär aufgenommen werden. Diese Komplikationen zeigten sich obwohl Patienten in schätzungsweise 86 % der Zeitdauer ein Serumcalcium im Zielbereich hatten [91]. Hiermit übereinstimmend erforderte eine Hypocalcämie in einer retrospektiven, argentinischen Studie bei 26 % der Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus eine Hospitalisierung [92]. In drei dänischen landesweiten Studien wurden Daten zu Mortalität und Komorbiditäten bei Patienten mit postoperativem und nicht-operativem HPT erhoben [83, 84, 93]. Bei 180 Patienten mit nicht-operativem HPT zeigte sich unter anderem eine erhöhte Prävalenz von einer Niereninsuffizienz, kardiovaskulären Erkrankungen, psychiatrischen Krankheitsbildern, Krampfanfällen, Infektionen und Katarakten, wohingegen die Mortalitätsrate nicht erhöht war [84]. Bei 688 Patienten mit postoperativem HPT war die Prävalenz von renalen Komplikationen, Krampfanfällen, psychiatrischen Krankheitsbildern und Infektionen erhöht, wobei das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Katarakt sich nicht gesteigert zeigte [83, 93]. In einer kürzlich erfolgten Studie aus Indien zeigte sich eine Prävalenz einer glomerular filtration rate (GFR)  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  von 14 % bei Patienten mit nicht-operativem HPT, wobei Patienten mit Niereninsuffizienz

eine längere Krankheitsdauer hatten und eine erhöhte fraktionelle Phosphatexkretion im Urin mit einer niedrigeren GFR einherging [94]. In einer dänischen Fall-Kontroll-Studie fand sich eine Prävalenz von 21 % der HPT-Patienten mit einer estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, wobei ein hohes Calcium-Phosphat-Produkt, eine längere Krankheitsdauer sowie hypercalcämische Episoden mit dem Risiko einer renalen Erkrankung assoziiert waren [95]. Auch weitere Studien zeigten ähnliche Prävalenzen einer eGFR  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> bei HPT-Patienten mit 18-22 % [86, 92]. In weiteren Studien mit teils kleinen Kohorten zeigte sich ebenfalls eine hohe Rate an renalen Begleiterkrankungen in Form einer Nephrocalcinose oder einer Nephrolithiasis mit einer Prävalenz von 8-40 % [92, 96–99] und einer renalen Funktionseinschränkung [96, 97], wobei sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Calciumexkretion im Urin und dem Auftreten renaler Verkalkungen zeigte [98]. Zudem wurden hohe Raten an Basalganglienverkalkungen mit einer Prävalenz von 12 % bis hin zu 74 % berichtet [99–101], wobei die Progression in Zusammenhang mit dem Calcium-Phosphat-Verhältnis im Serum stand [100] und die Prävalenz im Vergleich zu einer Kontrollkohorte 4-fach erhöht war [101]. Das Vorkommen einer Katarakt in der ophthalmologischen Untersuchung lag in kleinen Studien zwischen 44-84 % [96, 102]. Darüber hinaus wurde in weiteren Fallberichten und Studien über ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen beispielsweise in Form von Angststörungen und Depressionen bei HPT-Patienten berichtet [103–105]. Zudem sind Einzelfälle von reversiblen Kardiomyopathien und einer Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit einem unbehandelten HPT beschrieben [106–109], wobei die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Calciumgabe deutlich verbessert werden konnte [109]. Zudem fand sich kürzlich eine kardiovaskuläre autonome Neuropathie bei Patienten mit postoperativem HPT als weitere mögliche Komplikation der Erkrankung, welche mit einer erhöhten Mortalität und Ermüdbarkeit der Patienten einhergeht [110, 111].

### **1.4.3 Subjektive Lebensqualität und Krankheitslast**

Bisher gibt es aus einigen früheren Studien Hinweise dafür, dass der HPT trotz etablierter Substitutionstherapie mit einer verminderten Lebensqualität sowie einer erhöhten Krankheitslast einhergeht. In einer in Würzburg durchgeführten kleinen Querschnittsstudie mit 25 weiblichen Patientinnen mit postoperativem HPT konnte bei diesen eine signifikant

höhere Beschwerdelast mit einer signifikant erniedrigten Lebensqualität gegenüber einer Kontrollgruppe mit 25 Frauen nach subtotaler Thyreoidektomie ohne HPT nachgewiesen werden [96]. Des Weiteren fand sich in einem amerikanischen web-basierten Survey bei 374 Patienten mit HPT eine erhöhte Krankheitslast mit einhergehenden multiplen Einschränkungen alltäglicher sowie beruflicher Tätigkeiten [112]. Weiterhin wurde in einer dänischen Studie über eine stärkere Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität bei 22 Patienten mit Hypothyreose und HPT berichtet verglichen zu 22 Patienten, die lediglich an einer Hypothyreose litten, sowie zu 22 gesunden Kontrollpersonen [113]. Zudem ließ sich in einer norwegischen Studie mit 283 HPT-Patienten eine verminderte Lebensqualität in den Fragebögen Short Form 36 Lebensqualitätsfragebogen (SF-36) und der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in einem HPT-Kollektiv verglichen zu einer norwegischen Normkohorte nachweisen [86]. In dieser Arbeit wurde jedoch kein alters- und geschlechtsadaptiertes Matching aufgrund fehlender Rohdaten der Normkohorte durchgeführt. Auch in einer kürzlich durchgeführten Fall-Kontroll-Studie zeigten Patienten mit chronischem HPT signifikant niedrigere Scores im SF-36-Fragebogen verglichen zu gesunden Kontrollpersonen [114]. Des Weiteren fanden sich in verschiedenen rhPTH-Interventionsstudien vor Therapiebeginn mit rhPTH bei HPT-Patienten unter konventioneller Therapie erniedrigte Werte in den verschiedenen SF-36-Domänen im Vergleich zur Normalbevölkerung [115–117]. Diese Ergebnisse werden außerdem durch eine unlängst erschienene internationale Studie mit Daten aus 13 Ländern bestätigt, in welcher 398 HPT-Patienten mit nicht adäquater Krankheitskontrolle eingeschlossen wurden [118]. In dieser erfolgte die Erfassung der subjektiven Lebensqualität mithilfe des SF-36 (Version 2) sowie des EQ-5D-5L Lebensqualitätsfragebogens und zusätzlich die Evaluation HPT-assoziiertes Symptome mittels eines krankheitsspezifischen Symptomtagebuchs [119]. Es zeigte sich je ausgeprägter der selbst berichtete Schweregrad der Symptome war, desto niedrigere Werte ergaben sich in den beiden Lebensqualitätsfragebögen und zudem fand sich auch ein negativer Effekt auf die Erwerbstätigkeit bei ausgeprägter Krankheitssymptomatik.

## **1.5 Diagnostik des Hypoparathyreoidismus**

Die Konstellation aus einem erniedrigten korrigierten Gesamt-Calcium oder ionisiertem Calcium, erhöhtem oder hoch-normalem Phosphat sowie erniedrigtem oder inadäquat

niedrig-normalem PTH im Serum gibt laborchemisch den ersten Hinweis auf einen bestehenden HPT. Zur Diagnosesicherung eines HPT sollten laborchemisch das Gesamt-Calcium sowie ionisiertes Calcium, Phosphat, PTH, Albumin, Magnesium, Kreatinin, eGFR und 25-Hydroxycholecalciferol sowie 1,25-Dihydroxycholecalciferol im Serum bestimmt werden und eine 24-Stunden-Sammlung des Urins zur Bestimmung von Kreatinin-Clearance und Calciumexkretion erfolgen [2, 14]. Insgesamt liegen etwa 50 % des Gesamt-Calciums im Serum in ionisierter Form vor, wobei das restliche Calcium an Proteine gebunden ist (vor allem an Albumin) oder Komplexe mit Anionen bildet [90]. Für eine korrekte Messung des ionisierten Calciums im Blut ist zu beachten, dass die Blutabnahme ohne venöse Stauung erfolgt und strikt anaerobe Abnahmebedingungen eingehalten werden sollten [14]. Aufgrund dieser Störfaktoren ist die Interpretation des ionisierten Calciums limitiert und das Gesamt-Calcium wird deswegen oftmals als Diagnose-Parameter herangezogen. Das gemessene Gesamt-Calcium im Serum sollte mit der Calcium-Korrektur-Formel nach Payne korrigiert werden um eine Verfälschung durch abweichende Albuminwerte heraus zu rechnen und somit die reelle Ausprägung der Hypocalcämie abschätzen zu können:

$$\begin{aligned} \textit{korrigiertes Calcium} \left( \frac{\textit{mg}}{\textit{dL}} \right) &= \textit{gemessenes Gesamt - Calcium} \left( \frac{\textit{mg}}{\textit{dL}} \right) + \\ &0,8 * \left( \textit{Referenzwert Albumin} \left( \frac{\textit{g}}{\textit{L}} \right) - \textit{gemessenes Albumin} \left( \frac{\textit{g}}{\textit{L}} \right) \right) \end{aligned} \quad [18]$$

Differentialdiagnostisch sollten zudem eine Hypo- oder Hypermagnesiämie, welche einen funktionellen HPT bedingen können, und ein Vitamin-D-Mangel, bei dem in der Regel das PTH im Serum erhöht und Phosphat erniedrigt ist, als verursachende Faktoren für eine Hypocalcämie ausgeschlossen werden [2]. Auch die Überprüfung der Nierenfunktion ist wichtig, da die Niere ein zentrales Organ für die Calcium-Homöostase darstellt und zudem durch den HPT in ihrer Funktion beeinträchtigt sein kann. Erhöhte PTH-Level in Zusammenhang mit einer Hypocalcämie können bei einer chronischen Nierenerkrankung, dem hungry bone syndrome, einem Vitamin-D-Mangel oder aber auch dem PHP vorkommen [18].

Da die mit Abstand häufigste Ursache für einen HPT Operationen im Halsbereich darstellen, sollte in der Anamnese bei einem unklaren HPT explizit nach solchen zurückliegenden chirurgischen Eingriffen gefragt und der Hals auf eventuelle Narben inspiziert

werden. Außerdem sollte in der körperlichen Untersuchung auf klinische Manifestationen wie extraossäre Kalzifikationen an Haut und Augen, Vitiligo und mukokutane Candidiasis im Rahmen eines APS und Anzeichen auf genetische Formen des HPT, wie Dysmorphien und skelettale Abnormalitäten, Taubheit, Immundefizienz sowie geistige Retardierung, geachtet werden [2, 14]. Zudem sollte hinsichtlich des APS das Auftreten weiterer Endokrinopathien, insbesondere des Morbus Addison, erfragt und gegebenenfalls abgeklärt werden. Bei einer bestehenden Lebererkrankung ist zusätzlich die Möglichkeit von seltenen Speicherkrankheiten wie einer Hämochromatose, einer transfusionsbedürftigen  $\beta$ -Thalassämie oder eines Morbus Wilson in Betracht zu ziehen und bei Hinweisen auf diese weitere Diagnostik einzuleiten. Auch sollte bei bestehender Karzinomerkkrankung eine Anamnese bezüglich einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie erfolgen.

Zudem gehört eine gründliche Erhebung der Familienanamnese zur differentialdiagnostischen Aufarbeitung. Neben einer positiven Familienanamnese können auch ein junges Erkrankungsalter, multiple autoimmune Erkrankungen und die im vorherigen Abschnitt erläuterten klinischen Manifestationen auf eine genetische Ursache hinweisen und gegebenenfalls zu genetische Untersuchungen führen [14]. Hierbei sollten in erster Linie Mutationen im autoimmune regulator 1- und CaSR-Gen als häufigste Ursachen des nicht-operativen HPT in Betracht gezogen werden, aber auch die Untersuchung auf weitere genetische Abnormalitäten sollte erwogen werden.

## 1.6 Therapie des Hypoparathyreoidismus

### 1.6.1 Ziele und Monitoring

Die vorrangigen Ziele in der Therapie des HPT bestehen in einer Beschwerdefreiheit des Patienten, einem korrigierten Gesamt-Calcium im Serum im unteren Normbereich oder leicht unter diesem, einem Calcium-Phosphat-Produkt  $<55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ , einer Reduktion der Calcium-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin ( $<300 \text{ mg}$  oder im geschlechtsspezifischen Referenzbereich) und zudem in der Vermeidung von hypercalcämischen Episoden und extraossären Kalzifikationen [2, 14, 89]. Ein nicht so hohes Serum-Calcium soll dabei zu einer verminderten Calcium-Ausscheidung im Urin beitragen und somit das Risiko von renalen Kalzifikationen minimieren [120, 121]. Außerdem wird empfohlen das Phosphat und Magnesium im Serum im Normbereich zu halten und einen adäquaten

Vitamin-D-Status herzustellen [89]. Nach erfolgreicher Anpassung der Therapie sollte eine routinemäßige Kontrolle laborchemischer Parameter alle 3-12 Monate erfolgen mit Erhebung der Calcium-, Phosphat-, Magnesium- und Kreatininwerte im Serum sowie der eGFR und des Weiteren eine Evaluierung hypo- und hypercalcämischer Symptome [14, 89]. Bei einer Therapieänderung sind diese Kontrollen wöchentlich oder jede zweite Woche empfohlen bis stabile Calciumwerte erreicht sind [89]. Zudem ist eine Messung der Calciumexkretion im 24-Stunden-Sammelurin jährlich bis alle zwei Jahre empfohlen. Hinsichtlich möglicher Begleiterkrankungen sollte eine Bildgebung der Nieren bei Symptomen einer Nephrolithiasis oder steigendem Serum-Kreatinin erfolgen sowie bei klinischen Zeichen eine ophthalmologische Untersuchung bzw. Bildgebung des zentralen Nervensystems durchgeführt werden [14, 89]. Darüber hinaus sollte der Patient mit in die Behandlung einbezogen und ausreichend über die Erkrankung aufgeklärt werden, da sich dies positiv auf die Compliance hinsichtlich notwendiger Diagnostik und Therapie auswirken kann [90].

### **1.6.2 Therapie der akuten Hypocalcämie**

Eine Hypocalcämie kann mit einer schweren Symptomatik in Form von Laryngo- und Bronchospasmen oder Krampfanfällen als klinischer Notfall in Erscheinung treten [1]. Eine solche Situation erfordert eine unverzügliche intravenöse Calciumgabe, auch wenn die Calciumwerte im Serum nur leicht erniedrigt sind. Zudem ist bei Patienten ohne ausgeprägte Symptomatik ab einem korrigierten Serum-Gesamt-Calcium von  $<1,9$  mmol/l ebenfalls eine intravenöse Therapie zu erwägen [4, 122]. Für die intravenöse Calciumgabe sollte Calcium-Gluconat verwendet werden, wohingegen Calcium-Chlorid aufgrund seiner höheren potentiell venenreizenden und sklerosierenden Wirkung zu vermeiden ist [1, 122, 123]. Zunächst werden 1-2 Ampullen mit je 10 ml 10 %-iger Calcium-Gluconat-Lösung über 10-20 Minuten verdünnt in 50-100 ml 5 %-iger Dextrose-Lösung infundiert, entsprechend 1-2 g Calcium-Gluconat äquivalent zu etwa 90-180 mg elementarem Calcium [14, 90, 122]. Diese Bolus-Behandlung hebt den Calciumspiegel im Serum für etwa 2-3 Stunden und sollte unter elektrokardiografischer und klinischer Kontrolle erfolgen [2]. Darauf folgt eine kontinuierliche langsame Calciumgabe mit einer Infusion, welche 1 mg/ml elementares Calcium enthält. Diese wird bereitet indem 11 g Cal-

cium-Gluconat (entsprechend 990 mg elementarem Calcium) in 5 %-iger Dextrose-Lösung gelöst werden bis schließlich ein Volumen von 1000 ml entsteht [90]. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte mit einer Rate von 0,5-1,5 mg/kg/h Calcium-Gluconat über 8-10 Stunden erfolgen und den Calciumspiegel im Serum dabei um etwa 2 mg/dl anheben [89, 90]. Gleichzeitig sollte eine orale Therapie mit Calcium und einem aktiven Vitamin-D-Präparat eingeleitet werden und die intravenöse Calciumgabe solange fortgeführt werden [123]. Bei einer zusätzlich bestehenden Hypomagnesiämie ist diese mit einer ergänzenden Magnesiumgabe zu behandeln [122, 123].

### **1.6.3 Konventionelle Therapie**

In der Langzeit-Therapie ist die Therapie mit oralen Calcium-Präparaten und Vitamin-D-Präparaten auch heute noch am gebräuchlichsten, wobei in erster Linie die Supplementa-tion mit aktiven Vitamin-D-Präparaten empfohlen wird [1, 89]. Des Weiteren kann die Therapie in gewissen Situationen um Thiazid-Diuretika und Phosphatbinder ergänzt wer-den [1].

Hinsichtlich der Calciumsubstitution wird in der Regel entweder Calcium-Carbonat mit einem Gehalt von 40 % elementarem Calcium oder Calcium-Citrat mit einem Gehalt von 21 % elementarem Calcium eingesetzt [1, 2]. Calcium-Carbonat sollte dabei für eine bes-sere Absorption zu einer Mahlzeit eingenommen werden, da ein azidotisches Milieu für die optimale Aufnahme erforderlich ist [124, 125]. Bei Patienten mit Achlorhydrie oder unter Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren ist daher Calcium-Citrat vorzuziehen, da unter diesen Bedingungen die Absorption von Calcium-Citrat höher ist [2, 124, 126]. Da-bei sollte möglichst bei beiden Calcium-Präparaten bei der einmaligen Gabe eine Dosis von 500 mg nicht überschritten werden, da bei dieser Dosierung die Absorption am höchsten ist und eine höhere Dosis wahrscheinlich keinen Nutzen hat [124, 127]. Dem-entsprechend sollten die Gaben in kleinen, häufigeren Dosen über den Tag verteilt erfol-gen [89, 90]. Die nötige Calciumdosis variiert dabei stark von Patient zu Patient und liegt meist zwischen 800-2000 mg, wobei in Ausnahmefällen aber hohe Dosen bis hin zu 9000 mg pro Tag eingenommen werden [1, 89].

In Bezug auf die Substitution mit Vitamin-D-Präparaten sollten aktive Derivate bevorzugt werden, da die Konversion von 25-Hydroxycholecalciferol zu der aktiven Form, dem 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol), aufgrund der verminderten Aktivität der



renalen  $1\alpha$ -Hydroxylase beeinträchtigt ist [89]. Neben dem aktivsten Metaboliten Calcitriol können auch weitere Vitamin-D-Präparate, welche in der Leber in die aktive Form umgewandelt werden, eingesetzt werden wie beispielsweise  $1\alpha$ -Hydroxycholecalciferol (Alfacalcidol) und Dihydrotachysterol [14, 128, 129]. Die Dosierung von Calcitriol liegt meist zwischen 0,25-2,0  $\mu\text{g}$  pro Tag, von Alfacalcidol zwischen 0,5-4,0  $\mu\text{g}$  pro Tag und von Dihydrotachysterol zwischen 0,3-1,0 mg pro Tag. Dabei setzt die Wirkung von Calcitriol und Alfacalcidol nach 1-2 Tagen ein und hält für 2-3 bzw. 5-7 Tage an und lässt sich somit relativ gut steuern, wobei Dihydrotachysterol nach 4-7 Tagen seine Wirkung entfaltet und diese für 7-21 Tage anhält [2, 89, 90]. HPT-Patienten sollten ebenfalls nicht aktives Vitamin D in Form von Vitamin D2 (Ergocalciferol) oder Vitamin D3 (Cholecalciferol) bei erniedrigten 25-Hydroxycholecalciferol-Leveln im Serum erhalten, da dieses an sich wahrscheinlich in verschiedene zelluläre Prozesse involviert ist und teilweise von lokalen Enzymen hydroxyliert wird [89, 130]. Aufgrund der längeren Halbwertszeit dieser Präparate von 2-3 Wochen dauern gegebenenfalls auftretende Hypercalcämien jedoch länger an, auch wenn teilweise über eine gleichmäßigere Einstellung als mit dem kurz-wirksamen Calcitriol berichtet wird [1, 90].

Des Weiteren können Thiazid-Diuretika zu einer Reduktion der Hypercalciurie durch eine verstärkte Reabsorption von Calciumionen im distalen Tubulus beitragen, wobei Effekte auf die Calciumexkretion 3-4 Tage nach Therapiebeginn zu erwarten sind [90, 131, 132]. Diese sollten mit einer natriumarmen Diät kombiniert werden, da eine hohe Natriumaufnahme möglicherweise zu einer Hypercalciurie beiträgt [90]. Hierbei sollten jedoch der Kalium-, Natrium- und Magnesium-Spiegel im Serum kontrolliert werden, da Hypokaliämien, -natriämien und -magnesiämien auftreten können [14, 90].

Aufgrund der Therapie mit Vitamin-D-Präparaten können indirekt durch die erhöhte intestinale Phosphatabsorption und direkt durch die fehlende Hemmung der Rückresorption von Phosphationen in der Niere Hyperphosphatämien auftreten [89]. Diesen kann zum einen durch eine phosphatarme Ernährungsweise und zum anderen in ausgeprägten Fällen mit Phosphatbindern entgegengewirkt werden [1].

#### **1.6.4 Parathormon-Substitution**

Die Therapie mit PTH ist eine attraktive Option in der Behandlung des HPT, da mit diesem das fehlende Hormon zugeführt wird und potenziell Nebenwirkungen der konventionellen Therapie mit Vitamin D und Calcium wie renale Komorbiditäten und extraossäre Kalzifikationen minimiert werden könnten [1].

In verschiedenen Studien von Winer et al. konnte gezeigt werden, dass mit subkutaner PTH (1-34)-Gabe die Calciumwerte im Serum im Normbereich eingestellt werden können ohne begleitende Vitamin-D-Therapie [97, 133–135]. Dabei zeigten sich unter zweimal täglicher subkutaner Gabe bei signifikant reduzierter PTH (1-34)-Dosis geringere Schwankungen der Calciumwerte im Serum als bei einmal täglicher Gabe [134]. Zudem wurde in einer weiteren Studie bei Patienten unter kontinuierlicher subkutaner Gabe von PTH (1-34) über eine Insulinpumpe über 6 Monate wiederum eine signifikant niedrigere PTH (1-34)-Dosis benötigt als bei zweimal täglicher Gabe, wobei ebenfalls stabilere Calciumwerte im Serum erreicht werden konnten [135]. Unter dieser Pumpentherapie reduzierte sich des Weiteren signifikant die Calciumexkretion im Urin im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe und die Knochenstoffwechselmarker normalisierten sich. Diese Ergebnisse betonen, dass mit der Pumpentherapie die endogene kontinuierliche PTH-Sekretion besser imitiert werden kann als mit der unphysiologischen ein- oder zweimal täglichen Gabe, da aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit des PTH keine dauerhaft erhöhten PTH-Level aufrechterhalten werden können [89]. Auch eine Studie aus Italien mit 42 Patienten mit postoperativem HPT konnte bestätigen, dass unter zweimal täglicher PTH (1-34)-Gabe über 24 Monate die Calciumwerte im Serum signifikant stiegen und sich diese trotz einer signifikanten Reduktion der Calcium- und Vitamin-D-Dosis stabil zeigten [136].

Auch die Therapie mit dem intakten PTH (1-84) stellt eine weitere aussichtsreiche Therapieoption des HPT dar und könnte sogar noch attraktiver sein als PTH (1-34), da es aufgrund seiner Moleküllänge eine längere Halbwertszeit hat und somit eine einmal tägliche Gabe eher realisierbar ist und außerdem das intakte Hormon darstellt, welches beim HPT tatsächlich fehlt [14, 90]. Durch verschiedene Forschungsgruppen konnte gezeigt werden, dass unter PTH (1-84) eine Reduktion der täglichen Dosen von Calcium und aktiven Vitamin-D-Präparaten aufgrund einer Erhöhung der Calciumspiegel im Serum

möglich ist und dass Patienten teilweise die konventionelle Therapie komplett absetzen konnten [137–144]. Sikjaer et al. zeigten bei 62 Patienten mit HPT in einer placebokontrollierten doppelblinden Studie, dass Patienten unter PTH (1-84)-Therapie signifikant weniger aktives Vitamin D und Calcium benötigten um die Calciumwerte im Normbereich zu halten als Patienten unter Placebo-Einnahme, wobei in den ersten 2-8 Stunden die Calciumexkretion im Urin niedriger war, sich auf den gesamten Tag betrachtet jedoch nicht änderte [137]. In einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit mehr als 130 Teilnehmern konnten 53 % der Studienteilnehmer unter PTH (1-84)-Therapie verglichen zu 2 % aus der Placebogruppe zum einen ihre Calcium- und Vitamin-D-Einnahme um über 50 % verringern unter Aufrechterhaltung stabiler Calciumspiegel im Serum und zum anderen zeigte sich eine signifikante Erniedrigung des Calcium-Phosphat-Produktes in der Interventionsgruppe [139]. Die Ergebnisse konnten im Verlauf durch diese Forschungsgruppe auch in weiteren Studien bestätigt werden, wobei in einer Studienpopulation von 24 Patienten 58 % der Teilnehmer die Substitution mit Calcium und aktivem Vitamin D beenden konnten [141, 142]. In einer weiteren Studie erreichten über einen Zeitraum von mittlerweile 5 Jahren von 40 Patienten mit chronischem HPT 70 % den primären Endpunkt unter PTH (1-84)-Therapie mit  $\geq 50$  %-iger Reduktion der oralen Calcium- und Calcitrioldosis bzw. Substitution von  $\leq 500$  mg Calcium bzw.  $\leq 0,25$   $\mu\text{g}$  Calcitriol täglich unter Erhaltung eines normalen Serumkalziumwertes [144]. Hierunter fiel die Calciumexkretion im Urin in den Normbereich nach 60 Monaten und die Kreatininwerte sowie eGFR zeigten sich über diesen Zeitraum stabil. Durch eine weitere Arbeitsgruppe konnte in einer Studie mit 24 Patienten mit HPT, welche über 8 Jahre eine Substitution mit PTH (1-84) erhielten, ebenfalls eine Reduktion der Calciumexkretion im Urin beobachtet werden unter signifikanter Reduktion der Calciumsupplementation um 57 % und der aktiven Vitamin-D-Dosis um 76 % [143]. Auch hier zeigte sich die eGFR über diesen Zeitraum stabil, wobei sich bei höheren Serumkalziumwerten eine signifikant niedrigere eGFR nachweisen ließ. In einer weiteren retrospektiven Analyse konnte über einen Zeitraum von 5 Jahren unter PTH (1-84) Therapie die eGFR erhalten werden, wobei sich in der Kontrollgruppe ein Abfall dieser fand [145].

Im Januar 2015 wurde rekombinantes PTH (1-84) von der FDA in den Vereinigten Staaten zur Therapie des HPT zugelassen, falls Patienten unter konventioneller Therapie nicht

gut einzustellen sind [7]. PTH (1-84) soll einmal täglich mit einer initialen Dosis von 50 µg subkutan in den Oberschenkel injiziert werden. Bei Therapiebeginn wird die Dosis des aktiven Vitamin-D-Präparates um 50 % reduziert oder alternativ die Calciumdosis um 50 % und dabei wird ein- oder zweimal pro Woche der Calciumwert im Serum kontrolliert. Je nach gemessenen Werten können die Tagesdosen von den aktiven Vitamin-D-Präparaten oder dem Calcium weiter reduziert werden. Des Weiteren ist es möglich die tägliche Dosis des PTH (1-84) auf 25 µg herunterzusetzen oder auf 75 bzw. 100 µg zu erhöhen. Auch in Europa besteht die Zulassung für die Anwendung von rekombinantem PTH (1-84) seit April 2017 für Patienten mit unter konventioneller Therapie schlecht kontrollierbarem HPT [8].

In einigen Studien wurde der Effekt der PTH-Substitution auf die Lebensqualität der Patienten untersucht, wobei sich jedoch inkonsistente Ergebnisse zeigten. In manchen Veröffentlichungen wurde über eine Verbesserung der Lebensqualität sowohl unter PTH (1-84) als auch PTH (1-34) teilweise über einen längeren Zeitraum von bis zu 8 Jahren berichtet, wobei diese Studien jedoch keine Kontrollgruppe unter Placebothherapie beinhalteten [115, 116, 136, 146, 147]. Eine einzelne multinationale, randomisierte und placebo-kontrollierte Studie mit 122 HPT-Patienten zeigte unter Therapie mit PTH (1-84) über 24 Wochen in Westeuropa und Nordamerika eine signifikante Besserung der SF-36-Werte verglichen zu den Ausgangswerten, wohingegen jedoch kein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe nachgewiesen werden konnte [117]. In dieser Studie fand sich bei Patienten mit initial schlechteren SF-36-Werten eine deutlichere Verbesserung dieser Werte unter PTH-Therapie als bei Patienten mit besseren Ausgangswerten. In einer dänischen, placebokontrollierten Studie mit PTH (1-84) zeigte sich dahingegen keine Verbesserung der Lebensqualität, wohingegen diese jedoch durch ein hohes Auftreten hypercalcämischer Episoden aufgrund einer fixen PTH-Dosis möglicherweise verschleiert wurde [148].

Des Weiteren wurde PTH (1-84) mit einer Nebenwirkungswarnung von der FDA zugelassen, da sich bei Ratten, welche PTH (1-84) als auch PTH (1-34) in hohen Dosen erhielten, ein erhöhtes Auftreten von Osteosarkomen zeigte [149, 150]. Bis heute konnte sich dieses erhöhte Risiko bei Menschen unter PTH-Therapie jedoch auch in langjährigen Beobachtungen nicht bestätigen [144, 151, 152]. Zudem besteht ein möglicherweise er-

höhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypercalcämie, welcher jedoch durch sorgfältiges Monitoring und vorsichtige Titration von Calcium, aktivem Vitamin D und PTH (1-84) vorgebeugt werden kann [90]. In einer Studie mit 24 HPT-Patienten unter PTH (1-84)-Substitution über 8 Jahre kam es lediglich zu 3 hypercalcämischen Episoden jeweils ohne notwendige Hospitalisierung [143].

Mittlerweile wird zudem an verschiedenen Prodrugs, pegylierten und langwirksamen Formen des PTH in Tiermodellen geforscht um eine stabilere systemische PTH-Konzentration über einen längeren Zeitraum zu erreichen und somit hyper- sowie hypocalcämische Episoden zu verhindern [153–158]. Erste Phase I Studien konnten bei gesunden Probanden bereits eine signifikante Erhöhung des Serumcalciums nachweisen, teils unter Beibehaltung einer normalen fraktionellen Calciumexkretion und physiologischen PTH-Serumleveln über 24 Stunden [157, 159]. Darüber hinaus wurde ein oral verfügbarer PTH1-Rezeptor-Agonist erforscht, durch welchen ebenfalls bei hypocalcämischen Ratten steigende Serumcalciumwerte erreicht werden konnten [160]. Hinsichtlich der Hypocalcämie bei ADH Typ 1 wurde zudem ein CaSR-Antagonist im Tiermodell getestet, welcher zu einer Erhöhung des PTH-Plasmalevels selbst sowie des Serumcalciums führte [161, 162].

## 1.7 Fragestellungen

Ziel dieser Studie ist es, in einer großen Kohorte von Patienten mit chronischem HPT die gesundheitsbezogene subjektive Lebensqualität mit möglichen Konsequenzen im Privat- und Berufsleben, Komorbiditäten sowie krisenhafte Entgleisungen systematisch zu erfassen. Hierzu erfolgte zunächst eine generelle Erhebung krankheitsspezifischer Daten wie Krankheitsdauer, Ursache des HPT, bestehende Substitutionstherapie, hypocalcämische Symptome, Mitgliedschaft in Selbsthilfe-Gruppen (SH-Gruppen), Behandlungszufriedenheit sowie therapeutische Kontrolle der Erkrankung.

Die erhobenen Daten werden hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der Historie von Schilddrüsenoperationen gematchten Vergleichskohorten aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung gegenübergestellt.

Bei der Auswertung werden vor allem folgende drei Fragestellungen berücksichtigt:

1. Ein wesentlicher Aspekt dieses Surveys ist es, inwieweit sich Patienten mit HPT unter etablierter Substitutionstherapie in der **gesundheitsbezogenen subjektiven Lebensqualität** von der allgemeinen Bevölkerung in Deutschland sowie von Patienten mit NNRI unterscheiden. In die Analyse sollen die Ergebnisse des standardisierten SF-36 Fragebogen zum subjektiven Gesundheitsstatus sowie die eines eigens etablierten Fragebogens einfließen und einer Kontrollkohorte gegenübergestellt werden. Zudem sind die daraus resultierenden Auswirkungen auf das alltägliche Leben und die berufliche Situation von besonderem Interesse und hierbei auch der Einfluss einer stattgehabten Schilddrüsenoperation (SD-OP).
2. Des Weiteren erfolgt eine Erhebung **von somatischen sowie psychischen Komorbiditäten** sowie ein Vergleich der Prävalenzen mit einem populationsbasierten Kontrollkollektiv aus Deutschland. Ein besonderes Augenmerk wird diesbezüglich auch auf den Vergleich der psychischen Gesundheit unter den Kollektiven gelegt.
3. Abschließend werden zudem **Daten zu krisenhaften Situationen im Rahmen des Hypoparathyreoidismus** erfasst. Hierbei soll ein Augenmerk auf mögliche hypocalcämische Symptome einschließlich einer Erhebung möglicher Triggerfaktoren dieser gelegt. Von wesentlichem Interesse sind dabei des Weiteren die Notwendigkeit intravenöser Calciumgaben aufgrund hypocalcämischer Entgleisungen sowie die Beanspruchung des Gesundheitswesens.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg wurden keine Einwände gegen die Durchführung dieser Arbeit erhoben (Aktenzeichen: 134/14).

### **2.2 Patientenauswahl**

In diesem multizentrischen Survey wurden Patienten mit dokumentiertem chronischem HPT und PHP unter etablierter Substitutionstherapie eingeschlossen, deren Diagnose für mindestens 12 Monate bestand und die das 18. Lebensjahr vollendet haben. Die Substitutionstherapie der eingeschlossenen Patienten erfolgte dabei mit mindestens einem Vitamin-D-Präparat einschließlich Vitamin-D-Metaboliten und -Analoga und/oder einem Calcium-Präparat. Hinsichtlich der zunehmenden Etablierung der Therapie mit PTH (PTH (1-34) sowie intaktes PTH (1-84)) wurden auch Patienten unter PTH-Substitution eingeschlossen.

In diesem Survey wurden Patienten aus insgesamt sieben verschiedenen Zentren und Organisationen mit einbezogen. Das Kollektiv besteht aus Patienten aus vier universitären Zentren, dem Universitätsklinikum Würzburg, München und Rostock sowie der Charité in Berlin. Weiterhin beteiligten sich zwei ambulante Praxen an der Patientenrekrutierung, die „Endokrinologie-Praxis am Stuttgarter Platz“ in Berlin und die „Praxis für Endokrinologie und Diabetologie“ in Oldenburg. Zudem wurden noch Patienten über den Verein „Ohne Schilddrüse leben e.V.“ über die „Arbeitsgemeinschaft Hypopara“ in diese Studie mit einbezogen.

### **2.3 Studiendesign**

Von der Universität Würzburg betreute Patienten mit chronischem HPT wurden über die zentrale Arztbriefablage des Universitätsklinikums Würzburg identifiziert, auf dem postalischen Weg kontaktiert und zur Studienteilnahme eingeladen. Ebenso wurden die Patienten der Kliniken der Universitäten München und Rostock von den dort behandelnden

Ärzten auf diesem Wege kontaktiert und informiert. Die Patienten wurden jeweils in einem Anschreiben und mit einer Patienteninformation über die Ziele und den Ablauf der Studie informiert und zur freiwilligen Teilnahme eingeladen. Den Patienten wurden zudem jeweils zwei Fragebögen, eine Einwilligungserklärung und ein frankierter und adressierter Rückantwortkuvert zugesandt. Die Patienten erhielten einen selbst erstellten, krankheitsspezifischen Fragebogen und den Short Form 36 Lebensqualitätsfragebogen (SF-36). Die Patienten der Charité Berlin wurden telefonisch kontaktiert und zur klinischen Nachkontrolle sowie zum Ausfüllen der Fragebögen in die endokrine Sprechstunde in der chirurgischen Hochschulambulanz der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Charité eingeladen.

In den beiden ambulanten Praxen, „Endokrinologie-Praxis am Stuttgarter Platz“ in Berlin und „Praxis für Endokrinologie und Diabetologie“ in Oldenburg, erhielten Patienten mit chronischem HPT beim Besuch der Praxis die Unterlagen für die Studienteilnahme ausgehändigt, um diese auszufüllen.

Die Kontaktaufnahme zu den Patienten der SH-Organisation „Ohne Schilddrüse leben e.V.“ erfolgte über den Internetauftritt des Vereins. In einem öffentlichen Forum wurden die Besucher des Forums über die Durchführung und Ziele dieser Studie informiert und zur Teilnahme eingeladen. Interessierte Patienten mit chronischem HPT konnten den Mitarbeitern der Studie ihre Kontaktdaten per E-Mail zukommen lassen und erhielten darauf auf postalischem Weg die Unterlagen für die Teilnahme an der Studie zugesandt.

Die an die Patienten der ambulanten Praxen und der SH-Organisation ausgehändigten Unterlagen setzten sich wiederum aus einem Anschreiben, der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sowie den beiden Fragebögen zusammen.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine vollständig ausgefüllte schriftliche Einverständniserklärung.

### **2.4 Vergleichskohorten**

Als Vergleichskohorten wurden Daten von drei verschiedenen Kollektiven aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung und von Patienten mit chronischer NNRI [163] jeweils dem Patientenkollektiv mit HPT gegenübergestellt. Vergleichsdaten stammen einerseits aus der ersten Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), welche durch das Robert Koch-Institut (RKI) erhoben wurden [164]. Diese



Studienpopulation wird dem HPT-Patientenkollektiv im Besonderen bezüglich Einschränkungen im Arbeitsalltag und Privatleben sowie bestehenden Begleiterkrankungen gegenübergestellt. Zudem bezieht sich die Studie vergleichend auf Daten aus dem zweiten Follow-up der Study of Health in Pomerania (SHIP-2), welche an der Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald durchgeführt wurde [165]. Dieses Kollektiv dient insbesondere als Vergleichskohorte in Bezug auf die psychische Gesundheit. Die Daten für den Gruppenvergleich des SF-36 entstammen dem Bundesgesundheitsurvey 1998 (BGS98), welcher ebenfalls durch das RKI durchgeführt wurde und einer Kohorte von Patienten mit NNRI, welche im Rahmen einer vorherigen Studie hinsichtlich ihrer Lebensqualität am Universitätsklinikum Würzburg befragt wurden [163].

### **2.4.1 Kohorte der DEGS1**

Mit der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) erhebt das RKI kontinuierlich bundesweit repräsentative Befragungs- und Messdaten zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland [164]. Die Teilnehmer des vorliegenden Surveys wurden dabei der ersten Erhebungswelle dieser bundesweiten Studie (DEGS1) hinsichtlich ihres allgemeinen Gesundheitszustands, Beeinträchtigungen im Alltags- und Berufsleben, bestehenden Komorbiditäten und aktueller Medikation gegenübergestellt. Die Datenerfassung der DEGS1 erfolgte dabei von 2008-2011 bei Probanden im Alter von 18-79 Jahren in Form eines Befragungsprogramms sowie eines Untersuchungsprogramms. Die Studienpopulation setzt sich zum einen Teil aus Personen, die schon am BGS98 teilgenommen hatten, und zum anderen Teil aus neu eingezogenen Personen zusammen. Insgesamt nahmen hierbei 8152 Personen an der Studie teil, von denen die Daten von insgesamt 7987 Probanden im Public Use File Datensatz verfügbar sind. Von diesen hatten insgesamt 7115 Probanden sowohl an dem Befragungssurvey als auch an dem Untersuchungssurvey und 872 Probanden ausschließlich am Befragungssurvey teilgenommen. Um einen repräsentativen Vergleich zwischen den HPT-Patienten und der DEGS1-Studienpopulation zu ermöglichen wurde ein Matching unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter durchgeführt. Dabei wurden für jeden einzelnen der 202 Patienten zwischen 18 und 79 Jahren mit HPT jeweils 20 Kontrollpersonen des DEGS1 aus dem Befragungsprogramm und 17 Kontrollpersonen aus dem Untersuchungsprogramm zufällig, entsprechend Alter und Geschlecht gematcht, ausgewählt. Hinsichtlich Einschränkungen im Arbeitsleben wurde ein

ebensolches Matching zwischen Kontrollpersonen und 157 HPT-Patienten unter 65 Jahren im Verhältnis von 20 zu 1 durchgeführt. Darüber hinaus wurden 162 Patienten mit einem HPT aufgrund einer stattgehabten SD-OP mit ebenfalls 162 Teilnehmern der DEGS1 nach einer SD-OP bezüglich ihres allgemeinen Gesundheitszustands und Einschränkungen im Alltagsleben verglichen.

### **2.4.2 Kohorte der SHIP-2**

Die Gesundheitsstudie Study of Health in Pomerania (SHIP) ist eine longitudinale bevölkerungsbezogene, epidemiologische Studie, welche in der Region Vorpommern durch das Universitätsklinikum Greifswald durchgeführt wurde [165]. Im vorliegenden Survey dienen Daten dieser Studie zum Vergleich der psychischen Gesundheit von HPT-Patienten zu Personen aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung. Die Daten der SHIP wurden in mehreren Erhebungswellen ermittelt. Als Baseline diente die von Oktober 1997 bis Mai 2001 erste SHIP-0-Erhebungswelle, in welcher 4308 Männer und Frauen aus einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe von 7008 Personen teilnahmen. Alle Personen wurden erneut zur Teilnahme an den SHIP-1- und SHIP-2-Erhebungswellen eingeladen, welche jeweils ein 5- bzw. 11-Jahres Follow-up im Längsschnittstudiendesign darstellen. Für den vorliegenden Survey diente die Population von der SHIP-2-Erhebungswelle mit insgesamt 2333 Probanden über 30 Jahren als Vergleichskohorte, welche im Zeitraum von Juni 2008 bis September 2012 untersucht wurde. Voraussetzung für die Teilnahme war die schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie wurde gemäß den Prinzipien der Deklaration Helsinkis durchgeführt und entsprechend durch ein positives Votum des ärztlichen Ethikkomitees des Universitätsklinikums Greifswald gestattet. Alle Teilnehmer unterzogen sich einer standardisierten medizinischen Untersuchung und einem umfangreichen computerunterstützten persönlichen Interview. Für den Vergleich mit Patienten des vorliegenden Surveys dienten ausgewählte Daten zum mentalen Gesundheitszustand aus dem persönlichen Interview. Der statistische Vergleich der beiden Kollektive erfolgte nach einem geschlechts- und altersorientierten zufälligen Matching. Hierbei wurden die SHIP-2-Teilnehmer den 196 HPT-Patienten über 30 Jahren im Verhältnis 6 zu 1 gegenübergestellt.

### **2.4.3 Kohorte des Bundesgesundheitssurveys 1998**

Im Rahmen des BGS98 des RKI wurde unter anderem der international erprobte SF-36 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. In der vorliegenden Studie dient diese Kohorte als Normkollektiv zum Vergleich mit den im SF-36 erhobenen Daten bei den HPT-Patienten. Der BGS98 erfasste in einer repräsentativen Stichprobe der gesamtdeutschen Bevölkerung deren aktuellen Gesundheitszustand. Im Rahmen dessen wurden insgesamt 7124 Personen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren befragt und einer medizinischen Untersuchung unterzogen. Von diesen hatten 6964 den SF-36 soweit ausgefüllt, dass die Daten verwendet werden konnten und den Daten aus dem vorliegenden Survey gegenübergestellt wurden.

### **2.4.4 Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz**

Hinsichtlich der mit dem SF-36 erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die HPT-Patienten des Weiteren mit einem Patientenkollektiv mit chronischer NNRI verglichen. Dieses Patientenkollektiv entstammt aus einer in Würzburg durchgeführten Querschnittsstudie an 256 Patienten mit primärer und sekundärer NNRI unter Standardtherapie [163]. Im Rahmen dieser Studie wurde die Lebensqualität der Patienten unter anderem mit Hilfe des SF-36 erhoben und der Kohorte des BGS98 gegenübergestellt, wobei eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit NNRI gezeigt werden konnte.

## **2.5 Fragebögen**

Die Patienten erhielten für die Datenerfassung jeweils zwei Fragebögen zum Selbstauffüllen. Zum einen einen selbst erstellten, krankheitsspezifischen Fragebogen und zum anderen den international erprobten SF-36 Lebensqualitätsfragebogen.

### **2.5.1 Selbsterstellter Fragebogen**

Der selbsterstellte Fragebogen wurde mithilfe von Mitarbeitern der endokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg erstellt und durch Anregungen von einer Patientin mit HPT nach vorheriger Austeilung weiter optimiert. Der Bogen enthielt neben

Multiple-Choice-Fragen auch Freitextfelder zum Selbstausfüllen. Mithilfe dieses Erhebungsbogens wurden vorrangig krankheitsspezifische Daten, wie Krankheitsdauer, Ursache des HPT, Substitutionstherapie, akute erkrankungsassoziierte Symptomatik einschließlich möglicher Triggerfaktoren, Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe, Behandlungszufriedenheit, therapeutische Kontrolle sowie mögliche HPT-assoziierte Begleiterscheinungen erfragt. Ein weiterer Aspekt des Fragebogens bestand in der Erfassung von krisenhaften Entgleisungen und notwendigen Krankenhausaufenthalten. Diesbezüglich interessierten Parameter wie die Hospitalisierungsrate sowie insbesondere auch krisenhafte Situationen mit nötiger intravenöser Calciumgabe oder notfallmäßiger Versorgung im Krankenhaus. Des Weiteren diente der Fragebogen zur Einschätzung des Einflusses der Erkrankung auf den allgemeinen Gesundheitszustand sowie auf das Alltags- und Berufsleben. Einige Aspekte dieses Erhebungsbogens wurden Vergleichskohorten aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung gegenübergestellt.

### **2.5.2 Short Form 36 Fragebogen**

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität diente der international anerkannte und wissenschaftlich oft eingesetzte SF-36 als krankheitsübergreifendes Messinstrument. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität versteht sich als ein multidimensionales Konstrukt, welches sich in der subjektiven Einschätzung von emotionalen, körperlichen, mentalen, sozialen und verhaltensbezogenen Komponenten des psychischen Wohlbefindens und der körperlichen Funktionsfähigkeit widerspiegelt. Der Fragebogen setzt sich insgesamt aus acht Domänen mit je unterschiedlichen Anzahlen von Items zusammen: Vitalität (VT), körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Schmerzen (BP), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH), körperliche Rollenfunktion (RP), emotionale Rollenfunktion (RE), soziale Funktionsfähigkeit (SF) sowie das psychische Wohlbefinden (MH) [166]. Der Fragebogen umfasst insgesamt 36 Items in Form von verständlichen Multiple-Choice-Fragen, welche durch Selbsteinschätzung des Probanden zu beantworten sind. In Tabelle 2.1 sind die genauen Bedeutungen der einzelnen Domänen des SF-36 erläutert.

Die Auswertung des SF-36 erfolgt in zwei Schritten. Zunächst werden die angekreuzten Zahlenwerte der einzelnen Items in einen Wert zwischen 0 und 100 umcodiert, wobei 100 den bestmöglichen und 0 den schlechtmöglichen Wert darstellt. Dementsprechend steht

ein höherer Wert für einen besseren körperlichen bzw. psychischen Gesundheitszustand in der entsprechenden Domäne. In einem weiteren Schritt werden die einzelnen Items derselben Domäne zu einem Durchschnittswert zusammengefasst, sodass sich schließlich für jede der acht Domänen ein Mittelwert ergibt. Bei fehlenden Werten werden diese mit dem Mittelwert der jeweiligen Domäne ersetzt, sofern mindestens die Hälfte der Items der jeweiligen Domäne beantwortet war.

Tabelle 2.1: Inhaltliche Bedeutung der acht SF-36-Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [167]

<b>Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>	<b>Inhaltliche Bedeutung</b>
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit/ Physical Functioning (PF)</b>	Ausmaß der Beeinträchtigung körperlicher Aktivitäten durch den Gesundheitszustand (Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten)
<b>Körperliche Rollenfunktion/ Role-Physical (RP)</b>	Ausmaß der Beeinträchtigung von Arbeit oder alltäglichen Aktivitäten durch den körperlichen Gesundheitszustand
<b>Körperliche Schmerzen/ Bodily Pain (BP)</b>	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die alltägliche Arbeit
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung/ General Health (GH)</b>	Beurteilung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustands, der zukünftigen Erwartungen und der Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
<b>Vitalität/ Vitality (VT)</b>	Gemütslage: Energie geladen und voller Schwung vs. müde und erschöpft Ausmaß der Beeinträchtigung von Arbeit oder alltäglichen Aktivitäten durch den körperlichen Gesundheitszustand
<b>Soziale Funktionsfähigkeit/ Social Functioning (SF)</b>	Ausmaß der Beeinträchtigung sozialer Aktivitäten durch die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme
<b>Emotionale Rollenfunktion/ Role Emotional (RE)</b>	Ausmaß der Beeinträchtigung von Arbeit oder alltäglichen Aktivitäten durch emotionale Probleme
<b>Psychisches Wohlbefinden/ Mental Health (MH)</b>	Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle sowie allgemeiner Gemütszustand

Bei der Normierung des SF-36 Fragebogens 1994 an einer deutschen repräsentativen Bevölkerungsstichprobe ergaben sich signifikante Unterschiede je nach Alter und Geschlecht der Teilnehmer [168]. Mit steigendem Alter nahmen vor allem die Werte, welche das körperliche Wohlbefinden abbilden, deutlich ab im Sinne einer niedrigeren Lebensqualität. Im Vergleich der Geschlechter ließen sich ebenfalls in einigen der acht Domänen signifikante Unterschiede erkennen, jeweils mit einer stärkeren Beeinträchtigung der subjektiven Gesundheit beim weiblichen Geschlecht. Aufgrund dieser Gegebenheit wurde im vorliegenden Survey eine Standardisierung mit Hilfe von Z-Scores vor dem Vergleich der HPT-Patienten mit der Kontrollkohorte des BGS98 und den Patienten mit chronischer NNRI durchgeführt.

## 2.6 Statistische Methoden

Die gesamte statistische Auswertung, welche unter anderem die Ermittlung von Mittelwerten, Standardabweichungen, Signifikanzniveau  $p$ , Odds Ratio (OR), Konfidenzintervallen (KI), Gruppenvergleichen und weiteren Parametern beinhaltete, erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 23, von IBM und wurde durch mich selbst, Sarah Engbers, durchgeführt.

Zum Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen dem HPT-Kollektiv und den Vergleichskollektiven oder verschiedenen Untergruppen des HPT-Kollektivs wurde bei normal verteilten Variablen der T-Test und bei nicht normal verteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben angewandt. Der Chi-Quadrat-Test diente zum Vergleich kategorialer Variablen. Für die Bestimmung von Einflüssen von beispielsweise der Krankheitsdauer auf verschiedene Parameter wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Spearman bei nichtnormalverteilten intervallskalierten Variablen berechnet. Für die bessere Vergleichbarkeit der SF-36 Werte wurde jeweils basierend auf dem gesamten Datensatz eine geschlechts- und altersspezifische Standardisierung mit Ermittlung der Z-Scores für Patienten mit HPT und NNRI auf Grundlage des Datensatzes des BGS98 durchgeführt. Für die Erfassung von Unterschieden zwischen den Z-Werten der Teilnehmer des BGS98 und den Patienten mit HPT und NNRI diente der Mann-Whitney-U-Test. Bei einem  $p$ -Wert von  $\leq 0,05$  wurde statistische Signifikanz angenommen.

## 2.7 Ethische Aspekte

Jeder Patient erhielt neben den beiden Fragebögen eine Patientenaufklärung sowie eine Einwilligungserklärung.

In der Patientenaufklärung wurden die Teilnehmer über die Ziele des Surveys, Voraussetzungen für die Studienteilnahme und den Umgang mit den erhobenen Daten informiert. Zudem wurden die Patienten zur freiwilligen Teilnahme eingeladen und darüber aufgeklärt, dass ihnen durch Ablehnung der Teilnahme oder einen späteren Widerruf der Einwilligung auch ohne Angabe von Gründen keine Nachteile für die eigene Person entstehen. Bei einem Widerruf der Teilnahme werden die im Rahmen des Survey erhobenen Daten vernichtet.

Grundlegende Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die vollständig ausgefüllte und unterschriebene Einwilligungserklärung, in welcher sich die Patienten für die langjährige pseudonymisierte Speicherung der erhobenen Daten einverstanden erklärten.

Die Dokumentation und Auswertung des Bogens erfolgten an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, Schwerpunkt Endokrinologie, anhand der zur Verfügung stehenden Fragebögen. Die Daten der Fragebögen wurden in einer elektronischen Datenbank am Universitätsklinikum pseudonymisiert erfasst und gespeichert. Nur Mitarbeiter der Studie haben Zugriff auf diese Daten.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg hatte nach Vorlage des Studienprotokolls keine grundlegenden Bedenken gegen das Vorhaben dieses Surveys und hatte somit die Durchführung bewilligt (AZ 134/14).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektives

Insgesamt wurden von November 2014 bis November 2015 412 Patienten mit HPT und PHP von den 7 verschiedenen deutschen Zentren und Organisationen kontaktiert, von denen 215 Patienten die Fragebögen ausfüllten, entsprechend einer Rücklaufquote von 52,2 %. Von diesen 215 konnten 205 Teilnehmer für die statistischen Auswertungen berücksichtigt werden, während die restlichen 10 Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Von dieser Erhebungsgruppe aus 205 Teilnehmern stammen 70 Patienten vom Universitätsklinikum Würzburg, 34 Patienten vom Klinikum der Universität München, 32 Patienten von der SH-Organisation „Ohne Schilddrüse leben e.V.“, 30 Patienten aus der „Endokrinologie-Praxis am Stuttgarter Platz“, 21 Patienten aus der „Praxis für Endokrinologie und Diabetologie in Oldenburg“, 10 Patienten von dem Universitätsklinikum in Rostock sowie 8 Patienten von der Charité in Berlin. Abbildung 3.1 veranschaulicht die Verteilung der Patienten auf die Zentren und Organisationen.

Im Einzelnen wurden am Universitätsklinikum Würzburg 192 Patienten mit chronischem HPT und PHP über die Zentrale Arztbriefablage identifiziert und postalisch zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Von diesen 192 Patienten waren bei 21 Patienten die Briefe aufgrund nicht aktueller Adressen nicht zustellbar, weitere 14 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben und ein Patient konnte aufgrund einer bestehenden Demenz nicht an der Studie teilnehmen. Insgesamt sandten 74 Personen die ausgefüllten Fragebögen zurück, womit sich eine Rücklaufquote von 38,5 % ergab. Von diesen 74 Patienten erfüllten wiederum 4 Probanden die Einschlusskriterien für den Survey nicht. Gründe für den fehlenden Einschluss waren bei 3 Teilnehmern eine fehlende Substitutionstherapie sowie bei einem weiteren Teilnehmer eine nicht vollständig ausgefüllte Einwilligungserklärung. Insgesamt konnten somit 70 Patienten des Universitätsklinikums Würzburg in die Auswertung mit einbezogen werden.



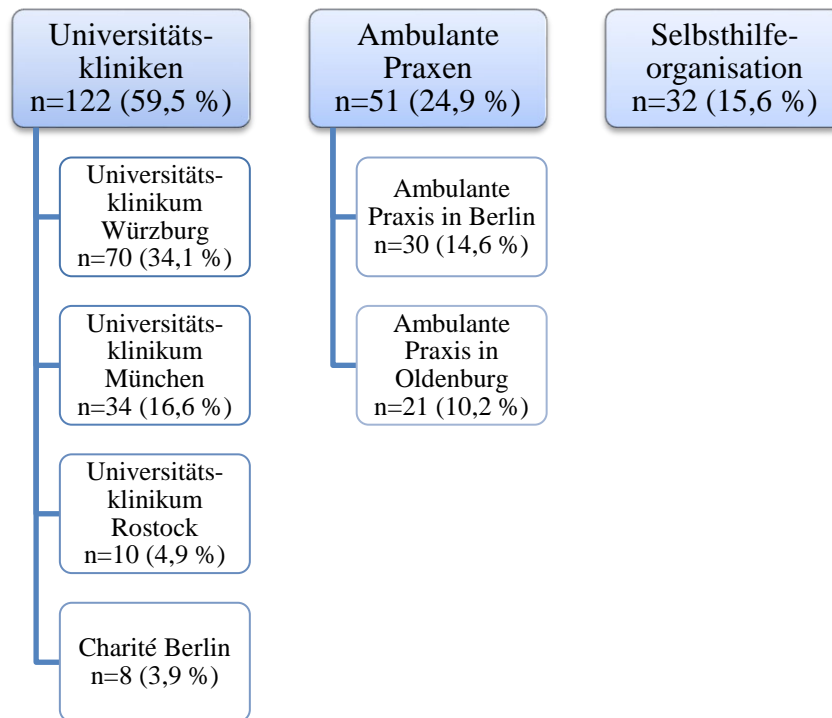


Abbildung 3.1: Verteilung der 205 eingeschlossenen Patienten auf die verschiedenen Zentren und Organisationen

Am Klinikum der Universität München wurden insgesamt 93 Patienten von den dortigen Ärzten postalisch kontaktiert und zur Studienteilnahme eingeladen, wobei wiederum 5 Briefe nicht zustellbar waren. Von den übrigen Personen sandten 35 Patienten die ausgefüllten Fragebögen zurück, entsprechend einer Rücklaufquote von 37,6 %. Einer dieser 35 Patienten konnte aufgrund einer Krankheitsdauer von  $\leq 12$  Monaten nicht in den Survey eingeschlossen werden. Somit konnten vom Klinikum der Universität München 34 Patienten in den Survey mit einbezogen werden.

Dem öffentlichen Aufruf der SH-Organisation „Ohne Schilddrüse leben e.V.“ in einem Internet-Forum folgten 41 Patienten und schickten ihre Kontaktdaten per E-Mail an das Studienpersonal um die nötigen Unterlagen zur Studienteilnahme zugesandt zu bekommen. Von den daraufhin postalisch zugestellten Briefen wurden die Fragebögen von insgesamt 33 Patienten ausgefüllt zurückgeschickt, womit sich eine Rücklaufquote von 80,5 % ergab. Wiederum ein Patient konnte aufgrund einer zurückliegenden Erstdiagnose von  $\leq 12$  Monaten nicht in die Studie eingeschlossen werden, sodass 32 Patienten der Organisation in den Survey einbezogen werden konnten.

In den beiden ambulanten Endokrinologie-Praxen wurden den Patienten die nötigen Unterlagen zur Teilnahme an dem Survey direkt bei einem Besuch der Praxis ausgehändigt, woraufhin diese die Fragebögen ausfüllten. In der „Endokrinologie-Praxis am Stuttgarter Platz“ in Berlin konnten auf diese Weise Daten von 31 Patienten erhoben werden, von denen jedoch ein Patient aufgrund eines Alters von  $\leq 18$  Jahren nicht in die Studie mit einbezogen werden konnte. In der „Praxis für Endokrinologie und Diabetologie“ in Oldenburg wurden insgesamt Daten von 22 Patienten erhoben, wobei wiederum ein Patient aufgrund einer Krankheitsdauer von  $\leq 12$  Monaten nicht in den Survey eingeschlossen werden konnte. Insgesamt wurden somit Patientendaten von 30 Teilnehmern aus der Praxis in Berlin und von 21 Teilnehmern aus der Praxis in Oldenburg in die Auswertung mit einbezogen.

An dem Universitätsklinikum in Rostock erhielten insgesamt 22 Patienten die zur Studienteilnahme nötigen Unterlagen postalisch zugesandt. Von diesen schickten insgesamt 12 Patienten die Fragebögen ausgefüllt zurück, folglich ergab sich für Teilnehmer aus Rostock eine Rücklaufquote von 54,5 %. Ein Patient zog im Nachhinein noch seine Teilnahme an der Studie zurück und ein weiterer Patient konnte aufgrund einer Erkrankungsdauer von  $\leq 12$  Monaten nicht in den Survey eingeschlossen werden, sodass insgesamt 10 Patienten aus dem Universitätsklinikum Rostock für die Auswertungen berücksichtigt wurden.

An der Charité in Berlin wurden insgesamt 11 Patienten telefonisch kontaktiert und zur klinischen Nachkontrolle sowie zum Ausfüllen der Fragebögen in die endokrine Sprechstunde der chirurgischen Hochschulambulanz eingeladen. Hierbei lehnten 2 Patienten die Studienteilnahme bei der initialen telefonischen Kontaktaufnahme ab. Eine Patientin wünschte die postalische Zusendung der Unterlagen, wobei die Rücksendung der Fragebögen nicht erfolgte. Somit konnten aus der Charité insgesamt 8 Patienten in die Auswertung mit einbezogen werden.

Von den insgesamt in den Survey eingeschlossenen 205 Patienten lag der Frauenanteil mit 77,6 % (159 Patientinnen) deutlich über dem Männeranteil mit 22,4 % (46 Patienten). Diese Geschlechterverteilung zeigt sich in Übereinstimmung mit vorherigen Studienkollektiven mit HPT-Patienten [86, 112, 141, 146]. 26 Studienteilnehmer gaben an Mitglied

in einer SH-Gruppe zu sein, entsprechend einem Anteil von 12,7 %. Im Patientenkollektiv ergab sich ein durchschnittliches Alter von 55,2 Jahren und eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 15,9 Jahren. Die meisten der Studienteilnehmer mit 85,9 % (176 Patienten) gaben an, an einem postoperativ bedingten HPT erkrankt zu sein. Hauptursache für die postoperative Form war hierbei eine Operation aufgrund einer Struma uni- oder multinodosa mit 47,8 % (98 Patienten) gefolgt von einer Operation aufgrund von einem Schilddrüsenkarzinom mit 23,4 % (48 Patienten). Weitere Ursachen für die postoperative Form waren eine Operation bei Morbus Basedow 8,3 % (17 Patienten), bei einem NSD-Adenom 3,4 % (7 Patienten), bei NSD-Hyperplasie 2,0 % (4 Patienten) sowie jeweils mit 0,5 % bei einem Patienten bei Riedel-Struma und bei einem Patienten bei Zysten in der Schilddrüse. Bei weiteren 9,3 % (19 Patienten) hatte der HPT eine nicht-operative Ursache, welche bei 2,0 % (4 Patienten) auf eine angeborene Genese und bei weiteren 2,0 % (4 Patienten) auf eine autoimmune Genese der Erkrankung zurückzuführen war. Von den Patienten mit angeborenem HPT bestand dieser bei 2 Teilnehmern aufgrund einer CaSR-Mutation, bei einem Teilnehmer aufgrund einer GATA3-Mutation und bei einem Teilnehmer aufgrund eines familiären primären HPT. Bei den weiteren 5,4 % (11 Patienten) mit nicht-operativer Ursache war die Genese ihrer NSD-Unterfunktion unbekannt. Bei weiteren 4,9 % (10 Patienten) bestand nach Selbstangabe ein PHP. Tabelle 3.1 können die genauen Charakteristika der 205 eingeschlossenen Patienten entnommen werden.

Tabelle 3.1: Charakteristika der 205 eingeschlossenen Probanden

<b>Geschlecht</b>		<b>46 Männer (22,4 %)</b>
		<b>159 Frauen (77,6 %)</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<b>55,2 ± 13,8</b>
	<i>Median (Min-Max)</i>	<b>53,8 (24-84)</b>
<b>Krankheitsdauer (in Jahren)</b>	<i>Mittelwert ± SD</i>	<b>15,9 ± 14,1</b>
	<i>Median (Min-Max)</i>	<b>11,1 (1-65)</b>
<b>Ursache des HPT</b>		
<b>postoperativer HPT</b>		<b>n=176 (85,9 %)</b>
<i>Struma</i>		<i>n=98 (47,8 %)</i>
<i>Schilddrüsenkarzinom</i>		<i>n=48 (23,4 %)</i>
<i>Morbus Basedow</i>		<i>n=17 (8,3 %)</i>
<i>NSD-Adenom</i>		<i>n=7 (3,4 %)</i>
<i>NSD-Hyperplasie</i>		<i>n=4 (2,0 %)</i>
<i>Riedel-Struma</i>		<i>n=1 (0,5 %)</i>
<i>Schilddrüsenzysten</i>		<i>n=1 (0,5 %)</i>
<b>nicht-operativer HPT</b>		<b>n=19 (9,3 %)</b>
<i>autoimmuner HPT</i>		<i>n=4 (2,0 %)</i>
<i>kongenitaler HPT</i>		<i>n=4 (2,0 %)</i>
<i>idiopathischer HPT</i>		<i>n=11 (5,4 %)</i>
<b>PHP</b>		<b>n=10 (4,9 %)</b>
<b>Mitglied einer SH-Gruppe</b>		<b>n=26 (12,7 %)</b>

Mitglieder einer SH-Gruppe und Teilnehmer ohne eine solche Mitgliedschaft zeigten weitestgehend eine ähnliche Geschlechts- und Altersverteilung. Unter den Teilnehmern aus SH-Gruppen lagen der Frauenanteil bei 76,9 % und das durchschnittliche Alter bei 56,6 Jahren gegenüber einem vergleichbaren Frauenanteil von 77,7 % und einem durchschnittlichen Alter von 55,0 Jahren unter den restlichen Teilnehmern. Auch hinsichtlich der mittleren Krankheitsdauer und der Ätiologie des HPT zeigten die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede untereinander. Mitglieder von SH-Gruppen hatten im Mittel eine Krankheitsdauer von 13,7 Jahren gegenüber einer mittleren Krankheitsdauer von 16,2 Jahren unter den übrigen Teilnehmern. Des Weiteren gaben von den Patienten aus einer SH-Gruppe 88,5 % einen postoperativen HPT, 7,7 % einen nicht-operativen HPT und 3,8 % einen PHP an verglichen zu jeweils 85,5 %, 9,5 % und 5,0 % unter den

restlichen Patienten. In Tabelle 3.2 werden die Charakteristika beider Gruppen im Vergleich aufgeführt.

Tabelle 3.2: Charakteristika der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder im Vergleich

		<b>Mitgliedschaft in SH-Gruppe (n=26)</b>	<b>Ohne Mitglied- schaft in SH- Gruppe (n=179)</b>	<b>p</b>
<b>Geschlecht(n)</b>		6 Männer (23,1 %)	40 Männer (22,3 %)	0,934
		20 Frauen (76,9 %)	139 Frauen (77,7 %)	
<b>Alter (in Jahren)</b>	<i>Mittelwert ± SD</i>	56,6 ± 9,5	55,0 ± 14,3	0,475
	<i>Median (Min-Max)</i>	55,9 (35-75)	53,8 (24-84)	
<b>Krankheitsdauer (in Jahren)</b>	<i>Mittelwert ± SD</i>	13,7 ± 13,9	16,2 ± 14,2	0,337
	<i>Median (Min-Max)</i>	9,4 (2-63)	11,3 (1-65)	
<b>Ursache des HPT (n)</b>				0,919
	<b>postoperativer HPT</b>	23 (88,5 %)	153 (85,5 %)	
	<b>nicht-opera- tiver HPT</b>	2 (7,7 %)	17 (9,5 %)	
	<b>PHP</b>	1 (3,8 %)	9 (5,0 %)	

Unter Betrachtung der verschiedenen Ätiologien des HPT entsprachen sich die Kollektive wiederum weitestgehend bezüglich der Altersverteilung, wobei das durchschnittliche Alter bei Patienten mit postoperativem HPT bei 56,1 Jahren, mit nicht-operativem HPT bei 50,9 Jahren und mit PHP bei 47,9 Jahren lag. Dahingegen unterschieden sich die Kollektive hinsichtlich der Geschlechtsverteilung sowie der Krankheitsdauer signifikant. Das weibliche Geschlecht war bei Patienten mit postoperativem HPT mit 81,3 % gegenüber Patienten mit nicht-operativem HPT und PHP jeweils mit 63,2 % und 40,0 % überrepräsentiert. Außerdem zeigten Patienten mit PHP eine längere Krankheitsdauer mit durchschnittlich 47,9 Jahren als solche mit postoperativem HPT mit 13,6 Jahren und nicht-

operativem HPT mit 20,2 Jahren. Tabelle 3.3 führt die Charakteristika der Patienten nach Ätiologie des HPT differenziert auf.

Tabelle 3.3: Charakteristika der 176 Patienten mit postoperativem HPT, 19 Patienten mit nicht-operativem und 10 Patienten mit PHP

		<b>post-operativer HPT (n=176)</b>	<b>nicht-operati- ver HPT (n=19)</b>	<b>PHP (n=10)</b>
<b>Geschlecht (n)</b>		33 Männer (18,8 %)	7 Männer (36,8 %)	6 Männer (60,0 %)
		143 Frauen (81,3 %)	12 Frauen (63,2 %)	4 Frauen (40,0 %)
<b>Alter (in Jah- ren)</b>	<i>Mittelwert ± SD</i>	56,1 ± 13,4	50,9 ± 15,7	47,9 ± 14,1
	<i>Median (Min-Max)</i>	54,5 (24-84)	50,1 (27-79)	51,1 (25-65)
<b>Krank- heits-dauer (in Jahren)</b>	<i>Mittelwert ± SD</i>	13,6 ± 11,3	20,2 ± 16,6	47,9 ± 14,1
	<i>Median (Min-Max)</i>	9,9 (1-60)	15,5 (3-57)	51,1 (25-65)

In der Gegenüberstellung von Patienten aus universitären Zentren, ambulanten Praxen und der SH-Organisation zeigte sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten aus universitären Zentren und der SH-Organisation hinsichtlich der Altersverteilung und der Krankheitsdauer. Die restlichen Gruppen entsprachen sich weitestgehend bezüglich dieser beiden Parameter. Das mittlere Alter der Patienten universitärer Zentren lag bei 56,3 Jahren und die durchschnittliche Krankheitsdauer bei 17,8 Jahren, bei Patienten ambulanter Praxen jeweils bei 55,9 Jahren und 14,4 Jahren sowie bei Patienten aus der SH-Organisation bei 50,1 Jahren und 11,0 Jahren. Hinsichtlich des Geschlechts zeigten die Kohorten eine ähnliche Verteilung untereinander. Der Frauenanteil in universitären Zentren lag bei 73,0 % und in den ambulanten Praxen und der SH-Organisation jeweils bei 82,4 % und 87,5 %. Auch der Anteil der verschiedenen Ätiologien für den HPT stimmte unter den drei Patientengruppen weitestgehend überein. Patienten aus universitären Zentren litten in 84,4 % an einem postoperativen HPT verglichen zu 86,3 % in ambulanten Praxen und 90,6 % in der SH-Organisation. Des Weiteren lag der Anteil von Patienten mit nicht-operativem HPT und PHP in Universitätskliniken bei jeweils 9,0 %

und 6,6 %, in ambulanten Praxen bei jeweils 11,8 % und 2,0 % sowie in der SH-Organisation bei jeweils 6,3 % und 3,1 %. Tabelle 3.4 können die Charakteristika der Patienten je nach Zentrum oder Organisation entnommen werden.

Tabelle 3.4: Charakteristika der 122 Patienten universitärer Zentren, der 51 Patienten aus ambulanten Praxen und der 10 Patienten der SH-Organisation

		<b>Universitäre Zentren (n=122)</b>	<b>Ambulante Praxen (n=51)</b>	<b>SH-Organisation (n=32)</b>
<b>Geschlecht (n)</b>		33 Männer (27,0 %)	9 Männer (17,6 %)	4 Männer (12,5 %)
		89 Frauen (73,0 %)	42 Frauen (82,4 %)	28 Frauen (87,5 %)
<b>Alter (in Jahren)</b>	<i>Mittelwert ± SD</i>	56,3 ± 13,7	55,9 ± 13,9	50,1 ± 13,4
	<i>Median (Min-Max)</i>	54,5 (25-84)	56,4 (29-80)	50,4 (24-75)
<b>Krankheitsdauer (in Jahren)</b>	<i>Mittelwert ± SD</i>	17,8 ± 14,7	14,4 ± 13,2	11,0 ± 12,0
	<i>Median (Min-Max)</i>	12,2 (1-65)	11,9 (1-59)	7,6 (2-63)
<b>Ursache des HPT (n)</b>				
	postoperativer HPT	103 (84,4 %)	44 (86,3 %)	29 (90,6 %)
	nicht-operativer HPT	11 (9,0 %)	6 (11,8 %)	2 (6,3 %)
	PHP	8 (6,6 %)	1 (2,0 %)	1 (3,1 %)

Insgesamt erhielten 91,2 % (187 Patienten) eine Substitution mit einem aktiven Vitamin-D-Präparat sowie 30,2 % (62 Patienten) mit nicht aktivem Vitamin D2/D3. Unter den aktiven Vitamin-D-Präparaten wurde am häufigsten Calcitriol von insgesamt 55,1 % (113 Patienten) substituiert, gefolgt von Alfacalcidol und Dihydrotachysterol, welche jeweils von 21,5 % (44 Patienten) und 14,6 % (30 Patienten) verwendet wurden. Des Weiteren nahmen 77,6 % (159 Patienten) täglich ein orales Calcium-Präparat und 38,5 % (79 Patienten) ein orales Magnesium-Präparat ein. Es konnten zudem 3 Patienten (1,5 %) unter

einer Substitution mit synthetischem humanem PTH (1-34) subkutan in die Studie eingeschlossen werden. Von diesen injizierten zwei Patienten PTH (1-34) ein- bis zweimal täglich subkutan und ein Patient erhielt das PTH (1-34) kontinuierlich über eine subkutane Pumpeninfusion. Der Patient unter Pumpentherapie erhielt ausschließlich Magnesium zusätzlich und die anderen beiden Patienten unter Injektionstherapie wurden jeweils zusätzlich mit Calcitriol, Calcium und Magnesium substituiert. Zudem erhielten insgesamt 85,4 % (175 Patienten) eine zusätzliche hormonelle Substitutionstherapie mit L-Thyroxin. In Tabelle 3.5 werden die Angaben bezüglich der Medikation des HPT sowie die Schilddrüsen substitutionstherapie dargestellt.

Tabelle 3.5: Aufschlüsselung der Medikation des HPT und der Schilddrüsen substitutionstherapie mit L-Thyroxin bei 205 Patienten mit HPT

<b>Medikation</b>	<b>Patienten (n=205)</b>
orale Calcium-Präparate	159 (77,6 %)
aktive Vitamin-D-Präparate	187 (91,2 %)
<i>Calcitriol</i>	113 (55,1 %)
<i>Alfacalcidol</i>	44 (21,5 %)
<i>Dihydrotachysterol</i>	30 (14,6 %)
Vitamin D2/D3	62 (30,2 %)
orale Magnesium-Präparate	79 (38,5 %)
PTH (1-34) subkutan	3 (1,5 %)
L-Thyroxin	175 (85,4 %)



## **3.2 Symptomatik, Triggerfaktoren und therapeutische Kontrolle**

### **3.2.1 Klinische Symptomatik und Triggerfaktoren**

Ein großer Anteil mit 91,7 % der Studienteilnehmer gab an, in den letzten 12 Monaten mindestens ein Symptom, welches potenziell im Zusammenhang mit dem HPT steht, empfunden zu haben. Folgende Symptome standen den Teilnehmern dabei als verständliche Antwortvarianten zur Verfügung: Parästhesien, Karpopedalspasmen, Krampfanfall, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Atemnot, Darmkrämpfe, unerklärliche Angstgefühle, gesteigerte Erregbarkeit sowie Verwirrtheit. Des Weiteren konnten die Patienten in einem Freitextfeld selbst beobachtete Beschwerden, welche sie im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung sehen, nennen. Als mit Abstand am häufigsten auftretendes Symptom wurde von 71,1 % der Teilnehmer Parästhesien von Körperregionen angegeben, gefolgt von Karpopedalspasmen bei 59,8 % der Patienten. Darüber hinaus berichteten 43,6 % über Muskelschmerzen, 34,3 % über Knochenschmerzen und 28,4 % der Teilnehmer über Muskelschwäche in den vergangenen 12 Monaten. Bei 19,1 % der Patienten kam es in diesem Zeitraum zu Krämpfen des Gastrointestinaltrakts sowie bei 22,5 % zum Auftreten von Atemnot. Bezüglich psychischer Symptomatik zeigten sich bei 34,8 % eine gesteigerte Erregbarkeit sowie bei 30,9 % der Teilnehmer unerklärliche Angstgefühle im Laufe des letzten Jahres. Nur ein geringer Anteil der Patienten mit 6,9 % berichtete über das Auftreten eines Krampfanfalls und über Verwirrtheit mit 5,9 % in diesem Zeitraum. Innerhalb des letzten Jahres begaben sich aufgrund dieser Symptome 34,7 % in ambulante ärztliche Behandlung und 4,1 % in stationäre Behandlung ins Krankenhaus. Im Mittel gaben die Studienteilnehmer an in den letzten 12 Monaten 3,6 der aufgeführten Symptome wahrgenommen zu haben. Mit einem Anteil von 51,0 % zeigten sich bei über der Hälfte der Teilnehmer vier oder mehr der genannten Symptome im Laufe der letzten 12 Monate.

Unter den Mitgliedern einer SH-Gruppe gaben 96,2 % der Befragten an in den letzten 12 Monaten eines der vorher genannten Symptome verspürt zu haben verglichen zu 91,0 % unter den restlichen Studienteilnehmern. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen zeigte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,375$ ). Auch bei jedem der einzeln aufge-

fürten Symptome berichteten prozentual mehr Teilnehmer aus SH-Gruppen diese empfunden zu haben. Parästhesien wurden von 80,8 % verglichen zu 69,7 % und Karpopedalspasmen von 69,2 % verglichen zu 58,4 % angegeben. Des Weiteren berichteten 69,2 % gegenüber 39,9 % von Muskelschmerzen, 38,5 % gegenüber 33,7 % von Knochenschmerzen sowie 38,5 % gegenüber 27,0 % von Muskelschwäche. 42,3 % und 23,1 % der Mitglieder in SH-Gruppen gaben jeweils Krämpfe des Gastrointestinaltrakts bzw. Atemnot an verglichen zu 15,7 % und 22,5 % unter den restlichen Studienteilnehmern. Hinsichtlich der psychischen Symptome berichteten 46,2 % gegenüber 28,7 % über unerklärliche Angstgefühle, 38,5 % gegenüber 34,3 % über eine gesteigerte Erregbarkeit, 7,7 % gegenüber 6,7 % über Krampfanfälle sowie 15,4 % gegenüber 4,5 % über Verwirrtheit. Dabei zeigte sich bei den Mitgliedern einer SH-Gruppe ein statistisch signifikant höheres Erleben von den drei Symptomen gastrointestinale Krämpfe ( $p=0,001$ ), Verwirrtheit ( $p=0,027$ ) sowie Muskelschmerzen ( $p=0,005$ ). Bei der Anzahl der wahrgenommenen Symptome gaben wiederum signifikant mehr Mitglieder einer SH-Gruppe mit durchschnittlich 4,7 Symptomen derartige Beschwerden an als die restlichen Teilnehmer mit durchschnittlich 3,4 Symptomen ( $p=0,006$ ). Hinsichtlich der nötigen ambulanten oder stationären Interventionen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich. Tabelle 3.6 veranschaulicht die in den letzten 12 Monaten erlebten Symptome aller Teilnehmer und zudem der Teilnehmer mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der restlichen Mitglieder im Vergleich.

Tabelle 3.6: In den letzten 12 Monaten erlebte, mit dem HPT assoziierte Symptome aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder im Vergleich

Symptome in den letzten 12 Monaten	alle HPT-Patienten (n=205)	Kein Mitglied SH-Gruppe (n=179)	Mitglied SH-Gruppe (n=26)	p (Vergleich Mitglied vs. kein Mitglied)
Mind. 1 Symptom	91,7 %	91,0 %	96,2 %	0,375
Mittelwert $\pm$ SD	3,6 $\pm$ 2,3	3,4 $\pm$ 2,3	4,7 $\pm$ 1,9	<b>0,006</b>
Parästhesien	71,1 %	69,7 %	80,8 %	0,243
Karpopedalspasmen	59,8 %	58,4 %	69,2 %	0,294
Muskelschmerzen	43,6 %	39,9 %	69,2 %	<b>0,005</b>
gesteigerte Erregbarkeit	34,8 %	34,3 %	38,5 %	0,675
Knochenschmerzen	34,3 %	33,7 %	38,5 %	0,633
Angstgefühle	30,9 %	28,7 %	46,2 %	0,071
Muskelschwäche	28,4 %	27,0 %	38,5 %	0,225
Atemnot	22,5 %	22,5 %	23,1 %	0,945
Darmkrämpfe	19,1 %	15,7 %	42,3 %	<b>0,001</b>
Krampfanfall	6,9 %	6,7 %	7,7 %	0,858
Verwirrtheit	5,9 %	4,5 %	15,4 %	<b>0,027</b>

Des Weiteren wurden die Patienten bezüglich potenzieller Triggerfaktoren für das Auftreten solcher erkrankungsassoziierter Symptome befragt. Den Teilnehmern standen wiederum verschiedene Antwortmöglichkeiten von beschwerdeverstärkenden Situationen zur Auswahl: Sportliche Aktivität bzw. körperliche Anstrengungen, vermehrtes Schwitzen, Hitze, Infekte sowie Magen-Darm-Beschwerden. Zudem konnten in einem Freitextfeld sonstige selbst beobachtete Triggerfaktoren angegeben werden. Insgesamt lag der Anteil von HPT-Patienten, die symptomverstärkende Situationen kennen, bei 76,1 %. Am häufigsten wurden von 42,3 % der Teilnehmer sportliche Aktivitäten bzw. körperliche Anstrengungen als solche bekannten Auslösefaktoren genannt. Bei weiteren 29,9 % bzw. 24,9 % der Patienten waren Schwitzen bzw. Hitze mögliche Triggerfaktoren für eine Verschlechterung ihrer Symptomatik. Zudem gaben 29,4 % der Teilnehmer an bei Magen-Darm-Beschwerden sowie 23,4 % bei Infekten verstärkt Symptome wahrzunehmen. Ein Anteil von 14,4 % berichtete zudem im Freitextfeld von sich aus, bei Aufregung, Stress oder seelischer Belastung vermehrt Symptome zu verspüren. Darüber hinaus gaben 3 der 159 Patientinnen (1,9 %) die Regelblutung als bekannten Triggerfaktor an.

Im Vergleich zwischen Patienten aus einer SH-Gruppe und den übrigen Patienten gaben mit 88,5 % wiederum mehr Teilnehmer aus SH-Gruppen an Triggerfaktoren zu kennen. Demgegenüber lag der Anteil unter den restlichen Patienten bei 74,3 %, wobei sich die Gruppen nicht statistisch signifikant unterschieden ( $p=0,114$ ). Auch hier berichteten bei jedem einzelnen der aufgeführten Triggerfaktoren unter den SH-Mitgliedern im Vergleich mehr Patienten diese als Auslöser zu kennen. 69,2 % gegenüber 38,3 % gaben sportliche Aktivität oder körperliche Anstrengung, 53,8 % gegenüber 26,3 % Schwitzen sowie 38,5 % gegenüber 22,9 % Hitze als mögliche Auslöser an. Magen-Darm-Beschwerden waren bei 43,2 % verglichen zu 26,9 % und Infekte bei 42,3 % verglichen zu 20,6 % als Triggerfaktoren bekannt. 23,1 % gegenüber 13,1 % gaben von sich aus Aufregung, Stress oder seelische Belastung als verstärkende Situationen an. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Auftreten für die Auslösefaktoren Sport und körperliche Anstrengung ( $p=0,003$ ), Schwitzen ( $p=0,004$ ), Magen-Darm-Beschwerden ( $p=0,044$ ) sowie infektiöse Geschehen ( $p=0,015$ ) bei Mitgliedern aus SH-Gruppen. In Tabelle 3.7 sind die potenziell beobachteten Triggerfaktoren aller Teilnehmer und zudem der Teilnehmer mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der restlichen Mitglieder im Vergleich dargestellt.

Tabelle 3.7: Berichtete potenzielle Triggerfaktoren erkrankungsassoziierter Symptome aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder im Vergleich

<b>Triggerfaktoren</b>	<b>alle HPT-Patienten (n=205)</b>	<b>Kein Mitglied SH-Gruppe (n=179)</b>	<b>Mitglied SH-Gruppe (n=26)</b>	<b>p (Vergleich Mitglied vs. kein Mitglied)</b>
Mind. 1 bekannter Triggerfaktor	76,1 %	74,3 %	88,5 %	0,114
Körperliche Aktivität	42,3 %	38,3 %	69,2 %	<b>0,003</b>
Schwitzen	29,9 %	26,3 %	53,8 %	<b>0,004</b>
Hitze	24,9 %	22,9 %	38,5 %	0,086
Magen-Darm-Beschwerden	29,4 %	26,9 %	46,2 %	<b>0,044</b>
Infekte	23,4 %	20,6 %	42,3 %	<b>0,015</b>
Aufregung/Stress	14,4 %	13,1 %	23,1 %	0,179

### 3.2.2 Krankheitswahrnehmung

Insgesamt 65,5 % der befragten HPT-Patienten zeigten sich mit ihrer derzeitigen Behandlung der Erkrankung als „sehr gut“ oder „gut“ zufrieden, 24,5 % waren dabei „mittelmäßig“ zufrieden und 10,0 % gaben lediglich eine „schlechte“ oder „sehr schlechte“ Behandlungszufriedenheit an. Im Vergleich zwischen Mitgliedern von SH-Gruppen und den übrigen Patienten beschrieben mit 50,0 % weniger SH-Mitglieder gegenüber 67,8 % der restlichen Teilnehmer ihre Zufriedenheit mit der Behandlung als „sehr gut“ oder „gut“ und der Anteil an Patienten mit nur „schlechter“ oder „sehr schlechter“ Behandlungszufriedenheit lag unter diesen höher mit 19,2 % gegenüber 8,6 % aus dem restlichen Studienkollektiv. Dieser Vergleich zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,127$ ). Abbildung 3.2 veranschaulicht die erhobenen Werte aller Teilnehmer und zudem der Teilnehmer mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der restlichen Mitglieder bezüglich der Behandlungszufriedenheit.

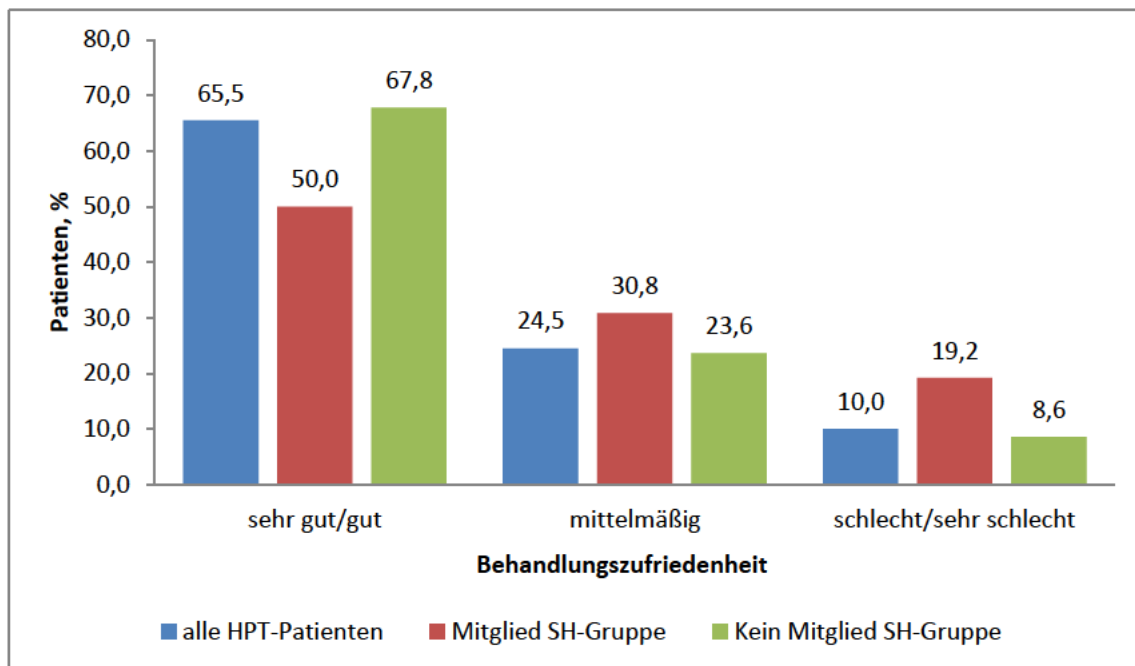


Abbildung 3.2: Behandlungszufriedenheit mit der HPT-Therapie aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder (im Vergleich  $p=0,127$ )

Hinsichtlich des Umgangs mit ihrer Erkrankung berichtete ein Großteil mit einem Anteil von 56,7 % „sehr gut“ bzw. „gut“ mit der Erkrankung des HPT zurechtzukommen, weitere 30,5 % der Patienten gaben an „mittelmäßig“ mit der Erkrankung umgehen zu können und 12,8 % charakterisierten ihr Zurechtkommen als nur „schlecht“ oder „sehr schlecht“. In der Gegenüberstellung beschrieben Mitglieder aus SH-Gruppen mit 23,1 % erneut öfter nur „schlecht“ oder „sehr schlecht“ mit der Erkrankung zurechtzukommen, wobei der Anteil unter den übrigen Teilnehmern bei 11,3 % lag. 50,0 % der Mitglieder berichteten mit der Erkrankung „sehr gut“ oder „gut“ zurechtzukommen gegenüber 57,6 % aus dem übrigen Kollektiv. Diese Unterschiede erwiesen sich jedoch als nicht statistisch signifikant ( $p=0,245$ ). In Abbildung 3.3 wird das Zurechtkommen aller Teilnehmer und zudem der Teilnehmer mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der restlichen Mitglieder dargestellt.

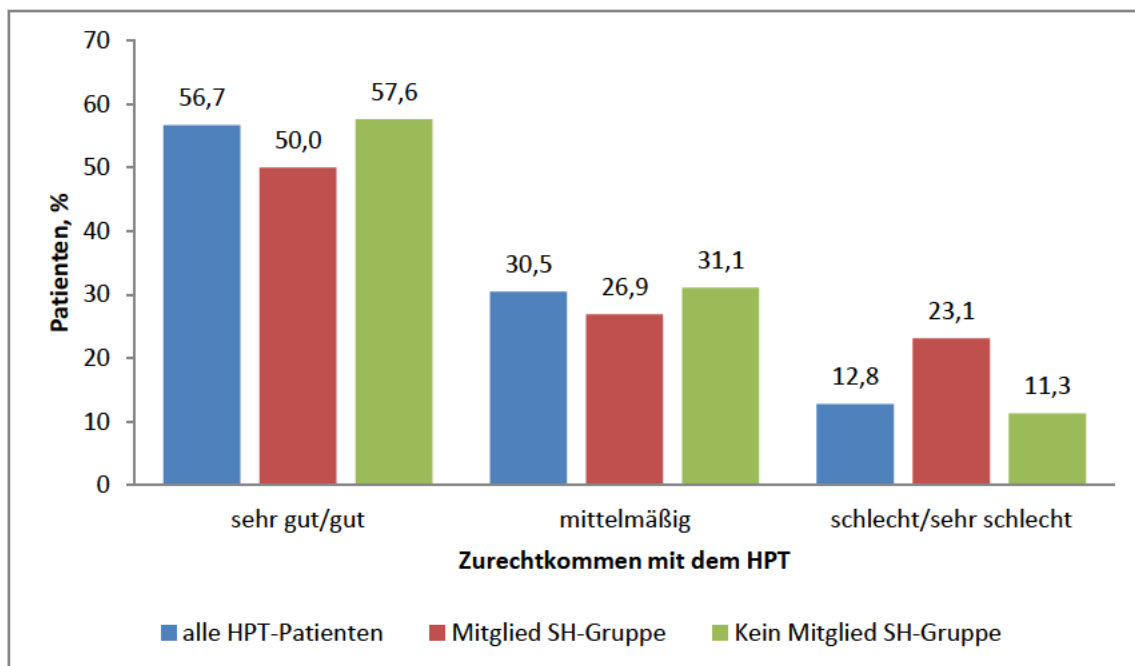


Abbildung 3.3: Zurechtkommen mit der Erkrankung des HPT aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder (im Vergleich  $p=0,245$ )

Bezüglich der nötigen Medikamenteneinnahme fühlte sich die Mehrzahl der Teilnehmer mit 63,7 % mit dieser „überhaupt nicht“ überfordert, 27,9 % gaben an „etwas“ bzw. „mäßig“ überfordert zu sein und die restlichen 8,3 % empfanden die Medikamenteneinnahme als „ziemlich“ bzw. „sehr“ überfordernd. In der Gegenüberstellung lag der Anteil unter den Mitgliedern der SH-Gruppen, welche sich mit der Einnahme „ziemlich“ oder „sehr“ überfordert fühlen, mit 23,1 % signifikant höher als im restlichen Studienkollektiv mit 6,2 %. Des Weiteren gaben signifikant weniger Mitglieder in SH-Gruppen mit lediglich 42,3 % an „überhaupt nicht“ überfordert zu sein vergleichend zu immerhin 66,9 % der restlichen Teilnehmer ( $p=0,006$ ). Die Belastung durch die Medikamenteneinnahme aller Teilnehmer und zudem der Teilnehmer mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der restlichen Mitglieder wird in Abbildung 3.4 veranschaulicht.

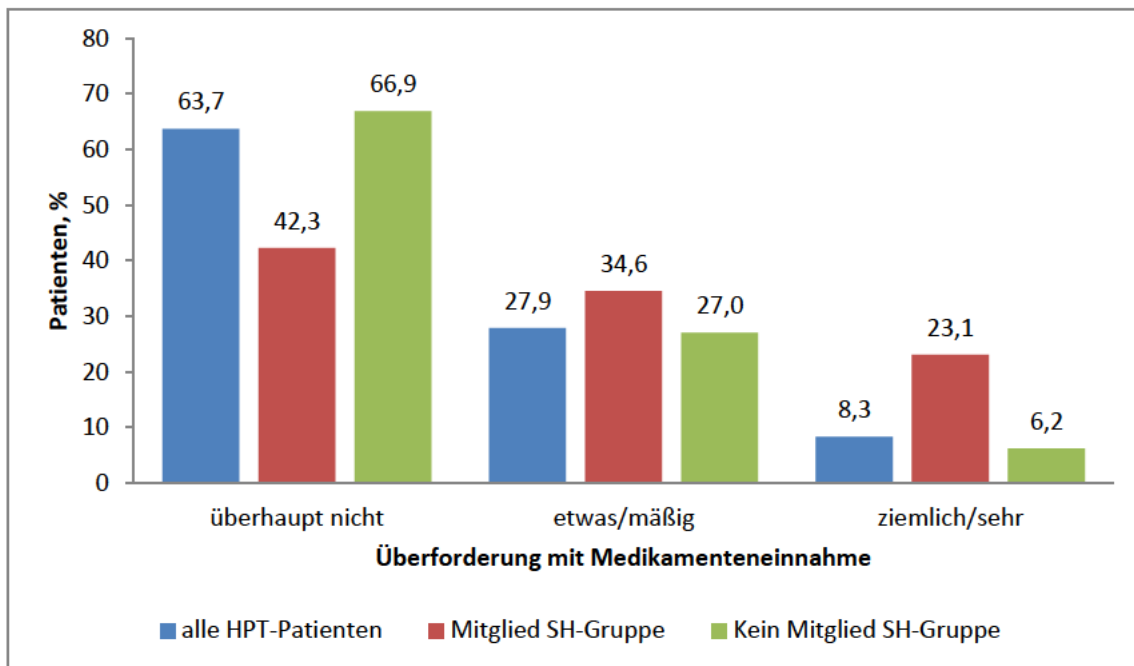


Abbildung 3.4: Überforderung mit der Medikamenteneinnahme aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder (im Vergleich  $p=0,006$ )



### 3.2.3 Therapeutische Kontrolle

Insgesamt 86,5 % der Teilnehmer hatten aufgrund ihres HPT in den letzten 12 Monaten mindestens einmal einen Arzt aufgesucht. 28,1 % der Patienten suchten ihren Arzt dabei 1- bis 2-mal und weitere 32,8 % 3- bis 4-mal auf. Bei 10,4 % der Patienten waren Arztbesuche im Rahmen der Erkrankung zwischen 5- und 9-mal und bei 12,0 % zwischen 10-bis 19-mal im letzten Jahr nötig. Weitere 3,1 % mussten ihren Arzt 20-mal oder öfter aufgrund ihrer Erkrankung aufsuchen. Abbildung 3.5 veranschaulicht die erhobenen Ergebnisse bezüglich der Arztbesuche in den letzten 12 Monaten. Die durchschnittliche Anzahl pro Patienten lag bei  $4,5 \pm 4,8$  Arztkonsultationen im Rahmen des HPT in den vergangenen 12 Monaten. Mit insgesamt  $7,5 \pm 6,8$  Arztbesuchen im letzten Jahr unter den Mitgliedern von SH-Gruppen lag diese Anzahl signifikant über der bei Patienten ohne eine solche Mitgliedschaft, von denen im Mittel  $4,0 \pm 4,2$  Arztbesuche pro Jahr angegeben wurden ( $p=0,016$ ). Die notwendigen Arztbesuche im Vergleich zwischen Mitgliedern in einer SH-Gruppen und den übrigen Teilnehmern werden in Abbildung 3.6 in Form eines Boxplot-Diagramms dargestellt.

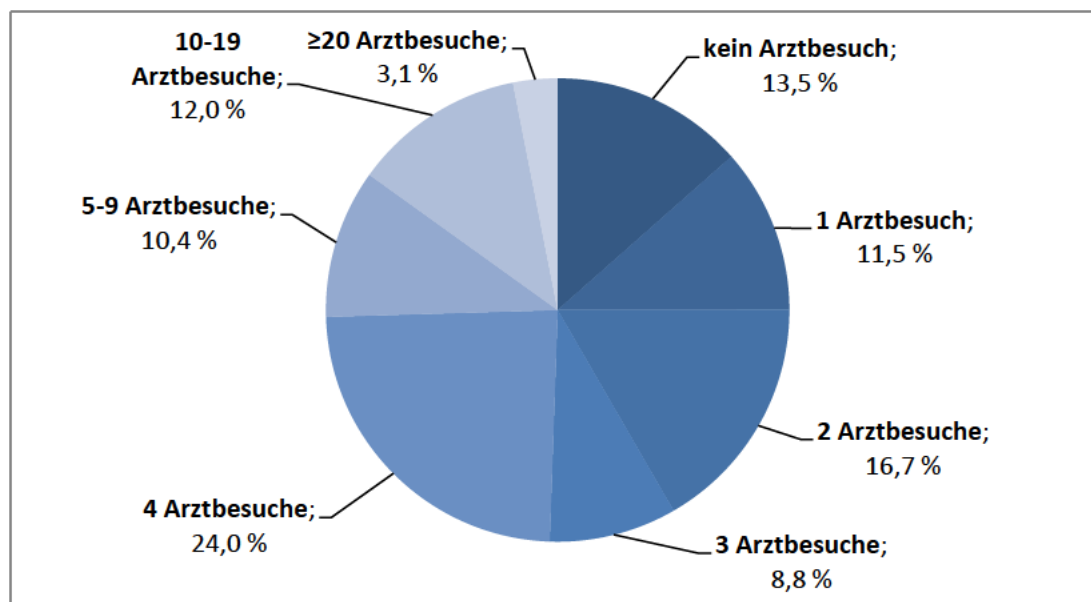


Abbildung 3.5: Arztbesuche in den letzten 12 Monaten aufgrund des HPT

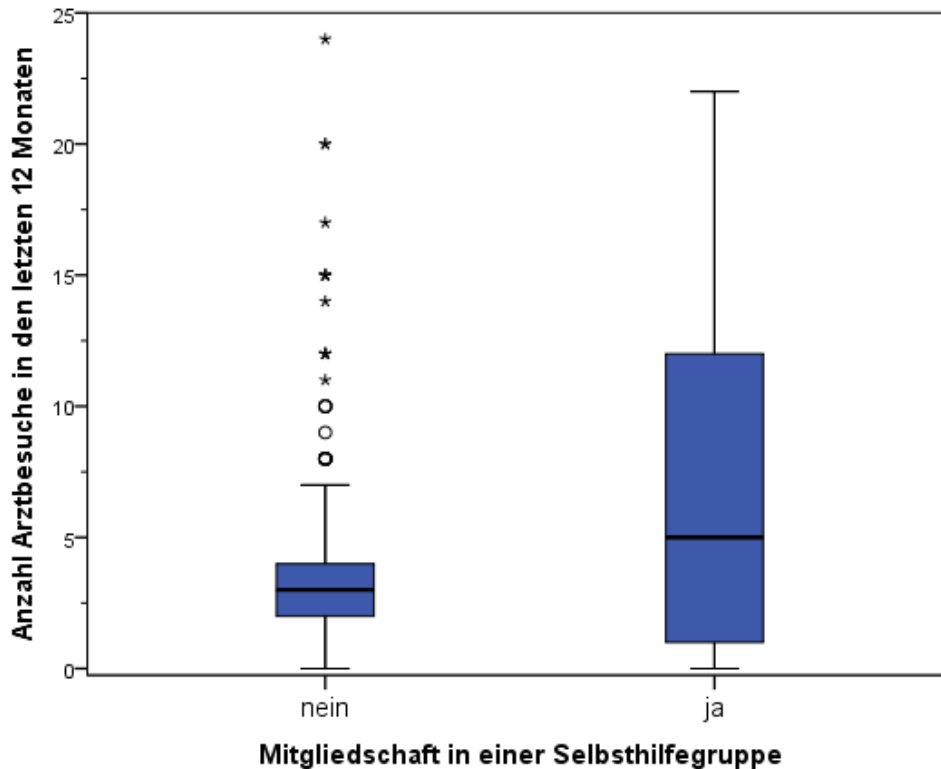


Abbildung 3.6: Median, oberes und unteres Quartil der Anzahl der Arztbesuche in den letzten 12 Monaten im Vergleich zwischen Mitgliedern einer SH-Gruppe und restlichen Teilnehmern. Der Vergleich der Mittelwerte zeigt statistische Signifikanz ( $p=0,016$ ). (○: Ausreißer, \*: Extremwerte)

Des Weiteren gaben 94,5 % der Studienteilnehmer an, dass mindestens eine Laborkontrolle des Calciumwertes im Laufe der letzten 12 Monate erfolgte. Dies war bei einem Großteil der Patienten mit 30,2 % und 33,7 % jeweils 1- bis 2-mal bzw. 3- bis 4-mal nötig gewesen, bei weiteren 19,6 % erfolgten 5-9 und bei 11,1 % 10 oder mehr Blut-Kontrollen. Abbildung 3.7 veranschaulicht die erhobenen Ergebnisse hinsichtlich der nötigen Laborkontrollen des Calciumwertes in den letzten 12 Monaten. Im Mittel wurden bei jedem einzelnen Patienten  $4,7 \pm 5,2$  Kontrollen des Calciumwertes im vergangenen Jahr durchgeführt. Die Anzahl unter Mitgliedern von SH-Gruppen lag mit  $7,0 \pm 5,7$  Kontrollen statistisch signifikant höher verglichen zu  $4,3 \pm 5,0$  Kontrollen unter den restlichen Teilnehmern ( $p=0,013$ ). Die durchgeführten Laborkontrollen im Vergleich zwischen Mitgliedern in einer SH-Gruppen und den übrigen Teilnehmern werden in Abbildung 3.8 in Form eines Boxplot-Diagramms dargestellt.

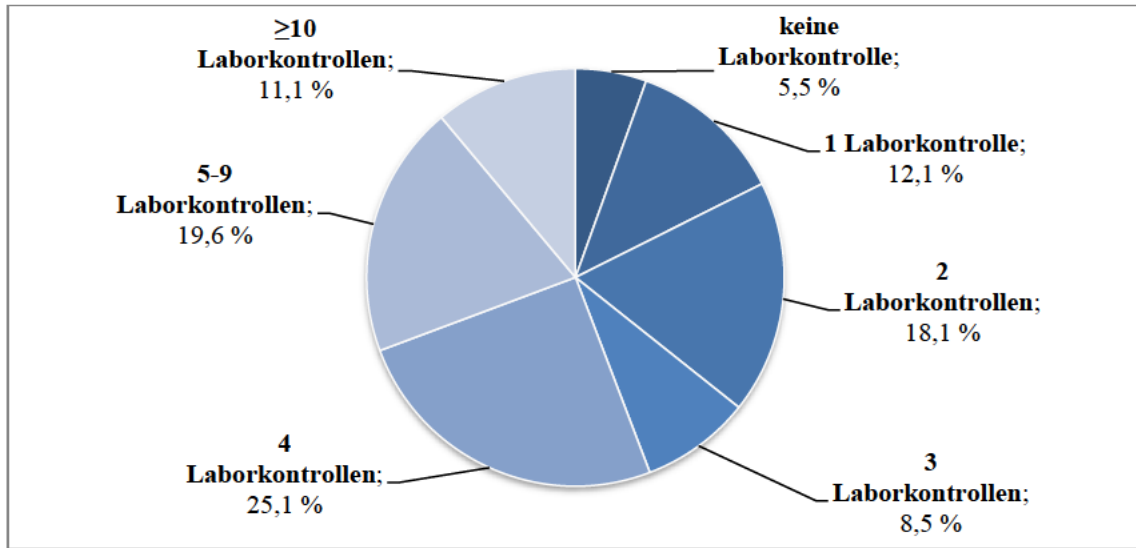


Abbildung 3.7: Laborkontrollen des Calciumwertes in den letzten 12 Monaten aufgrund des HPT

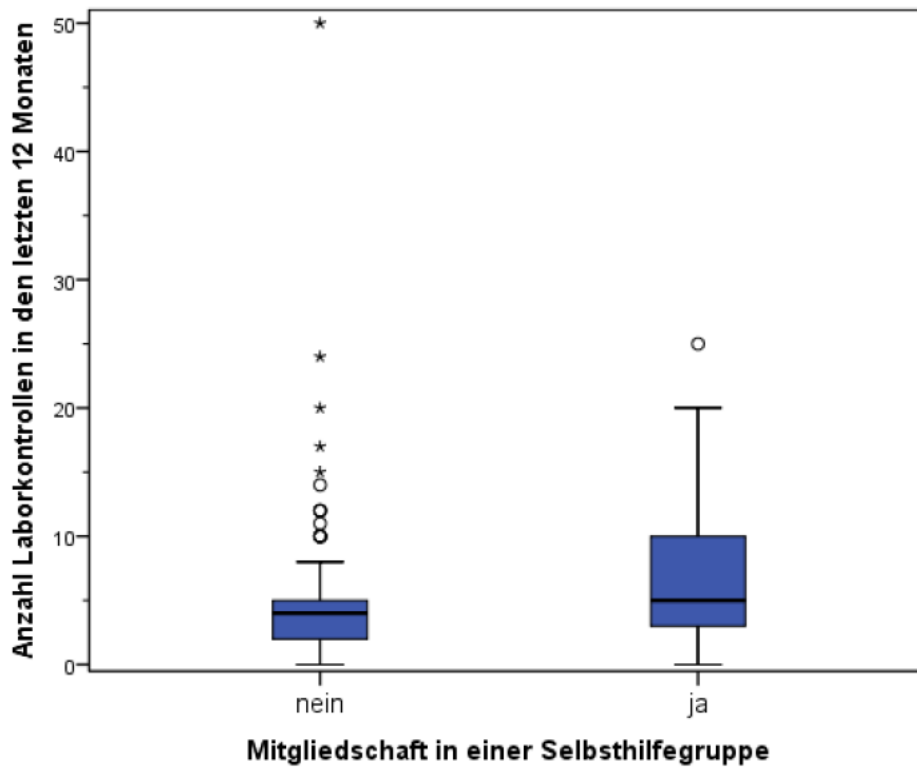


Abbildung 3.8: Median, oberes und unteres Quartil der Anzahl der Laborkontrollen in den letzten 12 Monaten im Vergleich zwischen Mitgliedern einer SH-Gruppe und restlichen Teilnehmern. Der Vergleich der Mittelwerte zeigte statistische Signifikanz ( $p=0,013$ ). (○: Ausreißer, \*: Extremwerte)

### 3.3 Gesundheitsbezogene subjektive Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene subjektive Lebensqualität bei Patienten mit chronischem HPT zeigte eine signifikante Beeinträchtigung. Im Vergleich mit der Normkohorte des BGS98 waren die SF-36 Werte signifikant in sieben der insgesamt acht Domänen bei HPT-Patienten erniedrigt (für alle  $p < 0,001$ , außer RE mit  $p = 0,007$ ). Lediglich in der Domäne für „körperliche Schmerzen“ wiesen Patienten mit HPT keine signifikante Beeinträchtigung auf, jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Werten ( $p = 0,167$ ). Darüber hinaus wiesen Patienten mit chronischem HPT im Vergleich zu Patienten mit chronischer NNRI eine signifikant stärkere Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität in vier der acht Domänen des SF-36 auf. Hierzu zählten die Domänen für „körperliche Rollenfunktion“ ( $p = 0,002$ ), „körperliche Schmerzen“ ( $p < 0,001$ ), „Vitalität“ ( $p = 0,001$ ) und „soziale Funktionsfähigkeit“ ( $p = 0,018$ ). Die folgende Abbildung 3.9 veranschaulicht die Abweichung der Werte vom BGS98 für die einzelnen Domänen von Patienten mit HPT und NNRI in Form von Z-Scores, welche basierend auf der Normkohorte des BGS98 berechnet wurden.

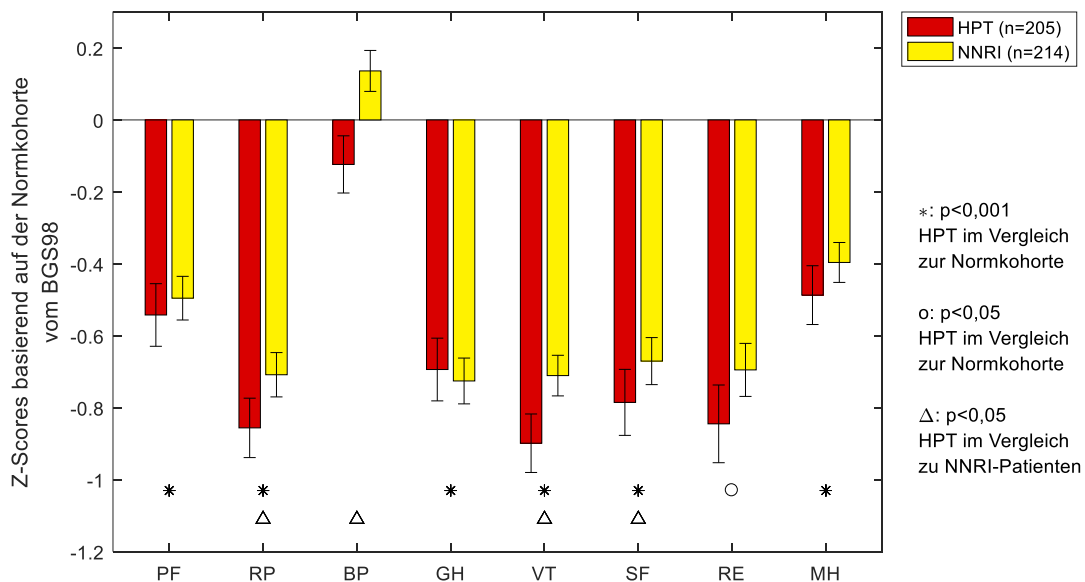


Abbildung 3.9: Vergleich der Z-Scores der SF-36-Domänen basierend auf der Normkohorte des BGS98. Patienten mit HPT ( $n = 205$ ) werden verglichen mit dem BGS98 ( $n = 7124$ ) und mit Patienten mit NNRI ( $n = 214$ ).

Bei den Patienten mit HPT zeigte sich hierbei ein positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der mit dem HPT assoziierten Symptome in den letzten 12 Monaten und einer stärkeren Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität der Teilnehmer (für alle  $p < 0,001$ , außer RE mit  $p = 0,004$ ). Weitere Parameter bezüglich dieser Korrelationen sind Tabelle 3.8 zu entnehmen. In Bezug auf die Anzahl der im Laufe der Erkrankung nötigen intravenösen Calciumgaben zeigte sich hinsichtlich der drei Domänen der „körperliche Rollenfunktion“, „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ sowie des „psychischen Wohlbefindens“ ein positiver Zusammenhang mit einer stärkeren Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität bei einer höheren Anzahl intravenöser Calciumgaben. Bei den restlichen fünf Domänen zeigte sich keine derartige Korrelation. Tabelle 3.9 sind nähere Informationen dieser Korrelationen zu entnehmen. Dahingegen zeigte sich keine Korrelation zwischen der Krankheitsdauer des HPT und den einzelnen Domänen des SF-36 (Daten nicht abgebildet).

Tabelle 3.8: Korrelation von Beschwerdelast und Beeinträchtigung in den einzelnen Domänen des SF-36 in der Patientengruppe

Domäne des SF-36	Korrelations- koeffizient r	Signifikanz- level p
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF)	-0,387	<b>&lt;0,001</b>
Körperliche Rollenfunktion (RP)	-0,415	<b>&lt;0,001</b>
Körperliche Schmerzen (BP)	-0,471	<b>&lt;0,001</b>
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH)	-0,337	<b>&lt;0,001</b>
Vitalität (VT)	-0,412	<b>&lt;0,001</b>
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	-0,391	<b>&lt;0,001</b>
Emotionale Rollenfunktion (RE)	-0,207	<b>0,004</b>
Psychisches Wohlbefinden (MH)	-0,408	<b>&lt;0,001</b>

Tabelle 3.9 Korrelation von intravenösen Calciumgaben und Beeinträchtigung in den einzelnen Domänen des SF-36 in der Patientengruppe

Domäne des SF-36	Korrelations- koeffizient r	Signifikanz- level p
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF)	-0,083	0,245
Körperliche Rollenfunktion (RP)	-0,146	<b>0,041</b>
Körperliche Schmerzen (BP)	-0,087	0,219
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH)	-0,192	<b>0,006</b>
Vitalität (VT)	-0,076	0,283
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	-0,093	0,187
Emotionale Rollenfunktion (RE)	0,033	0,653
Psychisches Wohlbefinden (MH)	-0,159	<b>0,023</b>

Obwohl die Beurteilung der subjektiven Lebensqualität bei Patienten ohne Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe leichte Verbesserungen aufwies, zeigten sowohl Mitglieder aus SH-Gruppen als auch die restlichen Teilnehmer jeweils in denselben sieben Domänen wie das gesamte HPT-Kollektiv signifikant erniedrigte SF-36-Werte (für alle  $p < 0,001$ , außer RE bei Mitgliedern und restlichen Teilnehmern jeweils  $p = 0,007$ ,  $p = 0,039$  und PF bei Mitgliedern  $p = 0,013$ ). Im direkten Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen zeigten Mitglieder aus SH-Gruppen signifikant niedrigere Domänenwerte der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ ( $p = 0,04$ ) und der „sozialen Funktionsfähigkeit“ ( $p = 0,004$ ) als die restlichen Teilnehmer. In den restlichen sechs Domänen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant, wobei Mitglieder aus SH-Gruppen in allen Domänen außer „körperliche Funktionsfähigkeit“ niedrigere Werte aufwiesen. Abbildung 3.10 veranschaulicht die erhobenen Werte der verschiedenen SF-36-Domänen von Patienten mit und ohne Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe.

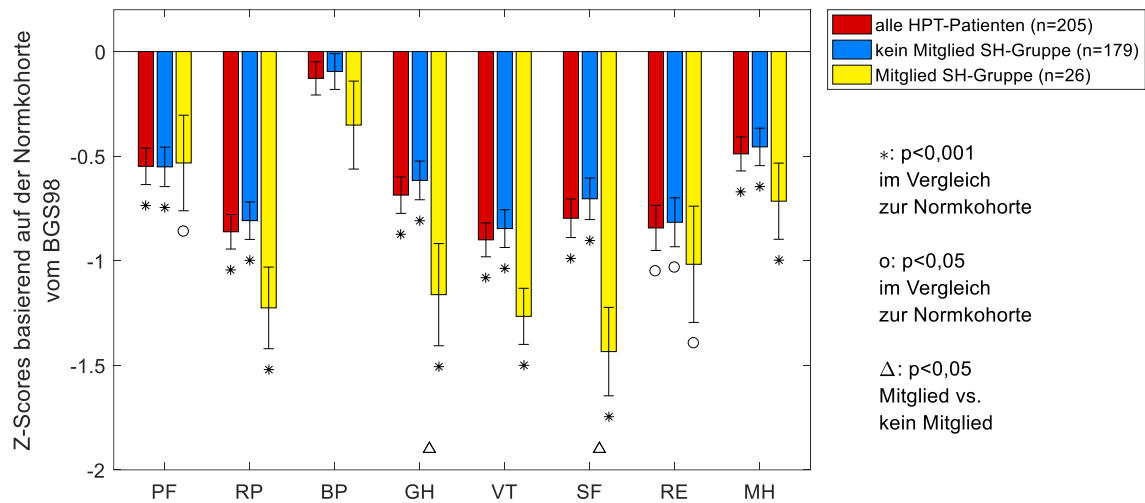


Abbildung 3.10: Vergleich der Z-Scores der SF-36-Domänen basierend auf der Normkohorte des BGS98. Alle Patienten mit HPT (n=205), Mitglieder aus SH-Gruppen (n=26) und restliche Teilnehmer (n=179) verglichen mit dem BGS98 (n=7124) sowie Mitglieder aus SH-Gruppen verglichen mit restlichen Teilnehmern.

Bei der Subgruppenanalyse der Patienten nach ihrer Herkunft in Kohorten aus universitären Zentren, ambulanten Praxen und der SH-Organisation zeigte sich auch hier jeweils in den meisten Domänen eine signifikante Beeinträchtigung im Vergleich zu der Normkohorte. Patienten aus universitären Zentren wiesen signifikant niedrigere Werte in sechs der acht Domänen (für alle  $p < 0,001$ ) und Patienten aus ambulanten Praxen in fünf der acht Domänen (RP und VT  $p < 0,001$ , PF mit  $p = 0,001$ , GH mit  $p = 0,03$  und SF mit  $p = 0,004$ ) auf, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in den Domänen „körperliche Schmerzen“, „emotionale Rollenfunktion“ sowie bei Patienten aus ambulanten Praxen im „psychischen Wohlbefinden“ zeigten. Der direkte Vergleich zwischen den beiden Kohorten aus universitären Zentren und ambulanten Praxen wies keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Domänen auf. Des Weiteren waren die SF-36 Werte von Patienten der SH-Organisation in wiederum sieben der acht Domänen signifikant niedriger gegenüber der Normkohorte (für alle  $p < 0,001$ ), wobei lediglich die Domäne „körperliche Schmerzen“ eine Tendenz zu erniedrigten Werten zeigte ( $p = 0,108$ ). Dabei zeigten die SF-36 Werte dieser Patienten eine signifikant stärkere Beeinträchtigung in sechs der acht Domänen verglichen mit Patienten aus universitären Zentren (SF mit  $p < 0,001$ , RP

und MH mit  $p=0,002$ , GH mit  $p=0,005$ , VT mit  $p=0,018$  und RE mit  $p=0,028$ ) und ebenfalls in sechs der acht Domänen verglichen mit Patienten aus ambulanten Praxen (SF und MH mit  $p<0,001$ , RP mit  $p=0,002$ , GH mit  $p=0,001$ , VT mit  $p=0,003$  und RE mit  $p=0,022$ ). Nur die Domänen „körperliche Schmerzen“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“ wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Kohorten auf. In Abbildung 3.11 werden die erhobenen Werte der verschiedenen SF-36-Domänen je nach Zentrum oder Organisation veranschaulicht.

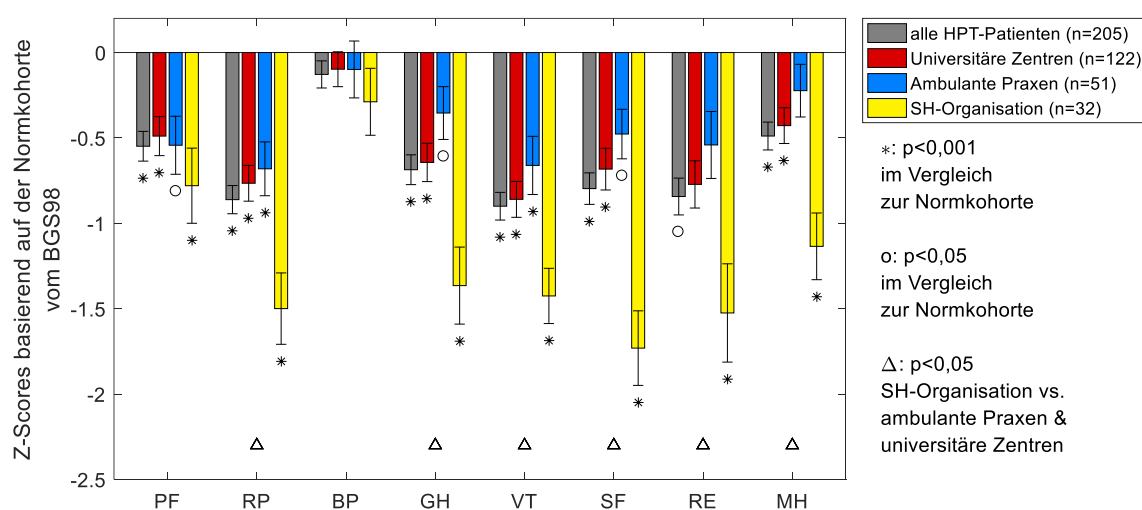


Abbildung 3.11: Vergleich der Z-Scores der SF-36-Domänen basierend auf der Normkohorte des BGS98. Alle Patienten mit HPT ( $n=205$ ), Patienten universitärer Zentren ( $n=122$ ), ambulanten Praxen ( $n=51$ ) und der SH-Organisation ( $n=32$ ) verglichen mit dem BGS98 ( $n=7124$ ) sowie Patienten der SH-Organisation verglichen mit Patienten universitärer Zentren und ambulanten Praxen.

Hinsichtlich der verschiedenen Ätiologien des HPT unterschieden sich Patienten mit postoperativem, nicht-operativem HPT und PHP nicht signifikant in den unterschiedlichen SF-36 Domänen untereinander. Im Vergleich zu der Normkohorte zeigten Patienten mit postoperativem HPT signifikant niedrigere Werte in sieben der acht Domänen (für alle  $p<0,001$ , außer RE mit  $p=0,04$ ), wiederum gab es keinen Unterschied bezüglich der Domäne „körperliche Schmerzen“. Darüber hinaus zeigten Patienten mit nicht-operativem HPT und PHP eine signifikant stärkere Beeinträchtigung von jeweils vier und fünf Domänen, einschließlich der Domänen für „körperliche Rollenfunktion“ (jeweils



p=0,001 und p=0,014), „Vitalität“ (p=0,001 in beiden Gruppen), „soziale Funktionsfähigkeit“ (jeweils p=0,013 und p=0,027), „psychisches Wohlbefinden“ (jeweils p=0,005 und p=0,006) sowie bei Patienten mit nicht-operativem HPT „emotionale Rollenfunktion“ (p=0,026). Abbildung 3.12 stellt die erhobenen Werte der verschiedenen SF-36-Domänen je nach Ätiologie des HPT dar.

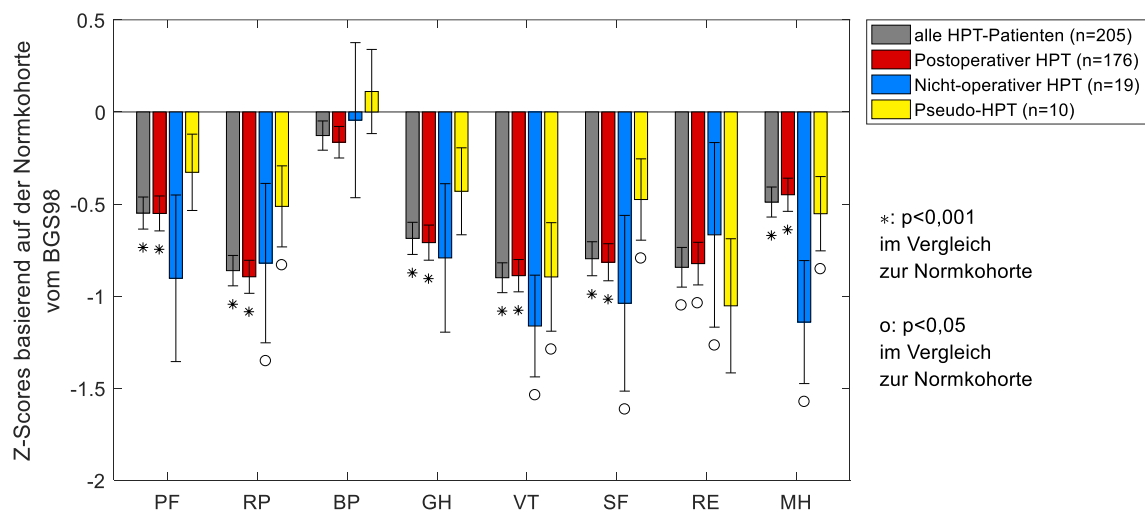


Abbildung 3.12: Vergleich der Z-Scores der SF-36-Domänen basierend auf der Normkohorte des BGS98. Alle Patienten mit HPT (n=205), Patienten mit postoperativem HPT (n=176), nicht-operativem HPT (n=19) und PHP (n=10) verglichen mit dem BGS98 (n=7124).

### 3.4 Auswirkungen auf das alltägliche Leben

#### 3.4.1 Allgemeiner Gesundheitszustand und Auswirkungen auf den Alltag

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde von Patienten mit chronischem HPT signifikant schlechter bewertet als von Personen aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung. 11,9 % der HPT-Patienten beschrieben ihren Gesundheitszustand als „schlecht“ bzw. „sehr schlecht“ verglichen zu 2,9 % innerhalb der Vergleichskohorte. Dahingegen gaben 70,9 % der Kontrollen diesen als „gut“ bzw. „sehr gut“ an, wobei dieser Anteil unter den HPT-Patienten bei nur 46,8 % lag (p<0,001). Um einen möglichen Einfluss einer Schilddrüsenunterfunktion auf diese Ergebnisse auszuschließen, wurden HPT-Patienten nach SD-OP Kontrollen nach SD-OP gegenübergestellt. Im Vergleich von diesen blieb der

signifikante Unterschied zwischen den beiden Kohorten bestehen. HPT-Patienten nach SD-OP schätzten ihren Gesundheitszustand in 10,6 % als „schlecht“ bzw. „sehr schlecht“ ein gegenüber 5,0 % der Kontrollen nach SD-OP. Ein höherer Anteil der Kontrollen mit 61,5 % verglichen zu 46,6 % unter den HPT-Patienten nach SD-OP bezeichneten ihren Gesundheitszustand als „gut“ bzw. „sehr gut“ ( $p=0,015$ ). Abbildung 3.13 veranschaulicht diese Ergebnisse bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands.

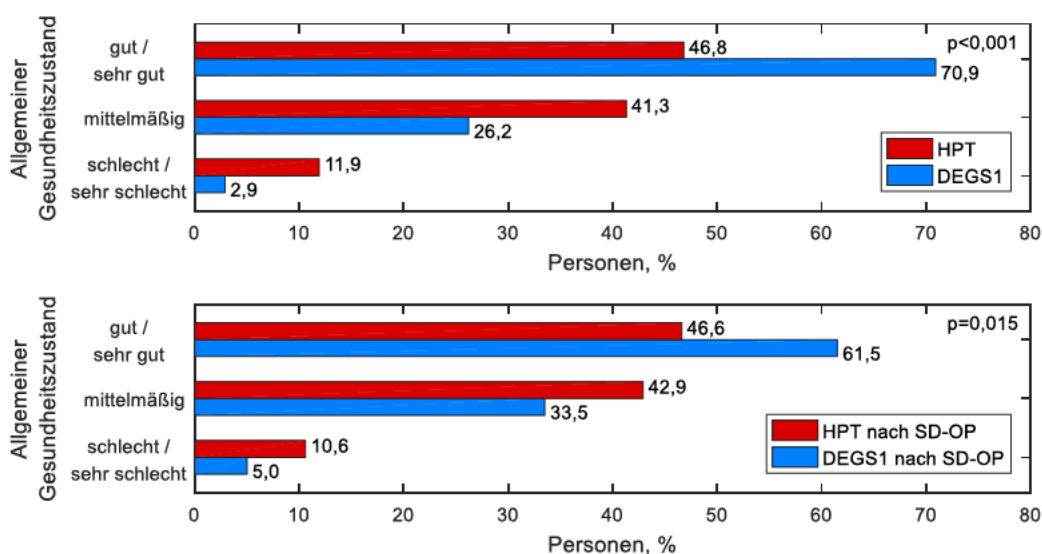


Abbildung 3.13: Einschätzung des Allgemeinen Gesundheitszustands: Oben im Vergleich zwischen der allgemeinen HPT-Kohorte (n=202) zur DEGS1-Kohorte (n=4040) und unten im Vergleich von HPT-Patienten nach SD-OP (n=162) zu Kontrollen des DEGS1 nach SD-OP (n=162)

Zudem beschrieben signifikant mehr HPT-Patienten eine Einschränkung von alltäglichen Aktivitäten aufgrund ihres Gesundheitszustands mit 58,0 % verglichen zu 31,6 % innerhalb der Kontrollkohorte ( $p < 0,001$ ). Nochmals bestätigte sich diese Beobachtung auch im Vergleich von HPT-Patienten nach SD-OP zu Kontrollen nach SD-OP. Hierbei ergab sich ein Anteil von 59,2 % der HPT-Patienten mit Einschränkung gegenüber 39,0 % unter den Kontrollen ( $p = 0,001$ ). Diese Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 3.14 veranschaulicht.

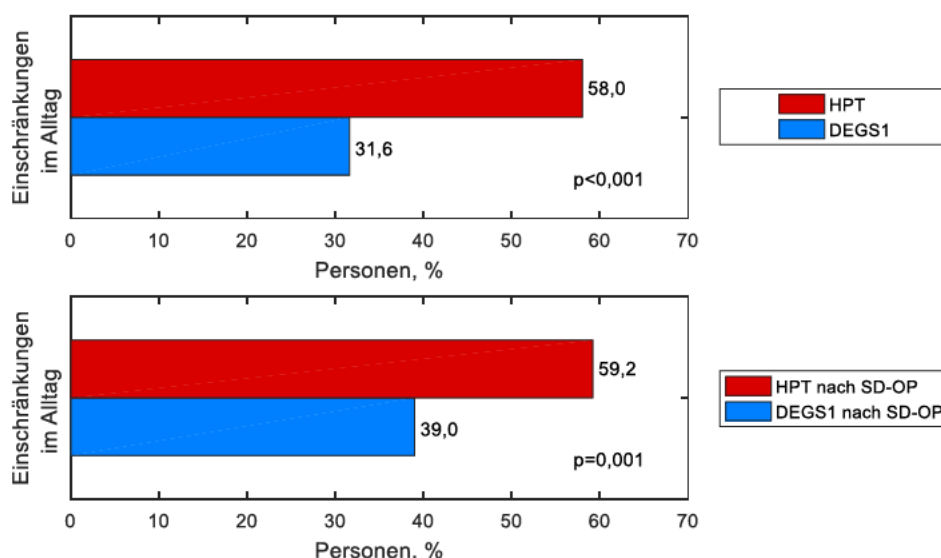


Abbildung 3.14: Selbstangabe von Einschränkungen im Alltagsleben: Oben im Vergleich zwischen der allgemeinen HPT-Kohorte (n=202) zur DEGS1-Kohorte (n=4040) und unten im Vergleich von HPT-Patienten nach SD-OP (n=162) zu Kontrollen des DEGS1 nach SD-OP (n=162)

### 3.4.2 Auswirkungen auf das Berufsleben

Insgesamt fühlten sich mit 37,0 % mehr als ein Drittel der unter 65-jährigen Studienteilnehmer durch ihre Erkrankung in jeglicher Form in ihrer beruflichen Tätigkeit eingeschränkt. Dabei ergaben sich für insgesamt 32,3 % der unter 65-Jährigen daraus berufliche Konsequenzen, wobei 14,4 % angaben, aufgrund der Erkrankung nicht mehr erwerbstätig zu sein und weitere 9,6 % angaben, ihre Stundenzahl reduziert zu haben. Des Weiteren berichteten 1,4 % über einen nötigen Berufswechsel nach der Diagnose ihrer Erkrankung. Bei weiteren 6,8 % ergaben sich anderweitige krankheitsbedingte berufliche Konsequenzen, wobei 4,8 % von sich aus berichteten nur eingeschränkt leistungsfähig zu sein bzw. unter Konzentrationsschwäche zu leiden. Insgesamt konnten 6,2 % der Teilnehmer keine Angabe bezüglich beruflicher Einschränkungen machen, da die Erkrankung bereits vor Berufsbeginn bestand. Unter den Erwerbstätigen lag der durchschnittliche Wert an krankheitsbedingten Fehltagen bei  $19,3 \pm 36,6$  im letzten Jahr. Mitglieder aus SH-Gruppen berichteten signifikant öfter von Einschränkungen jeglicher Art im Berufsalltag mit insgesamt 65,0 % als solche ohne Mitgliedschaft, welche nur in 32,5 % von Beeinträchtigungen berichteten ( $p=0,016$ ). Unter den Mitgliedern aus SH-Gruppen gaben 25,0 % an nicht mehr erwerbstätig zu sein, 30,0 % reduzierten ihre Stundenzahl und

10,0 % nannten anderweitige berufliche Konsequenzen verglichen zu jeweils 12,7 %, 6,3 % und 6,3 % der genannten Konsequenzen unter den restlichen Mitgliedern. Unter diesen berichteten zudem 1,6 % über einen nötigen Berufswechsel, wohingegen dies bei keinem Mitglied einer SH-Gruppe der Fall war. Diese Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant ( $p=0,006$ ). Tabelle 3.10 sind die Daten zu beruflichen Einschränkungen und Konsequenzen aller Teilnehmer und zudem der Mitglieder einer SH-Gruppe und der restlichen Mitglieder im Vergleich zu entnehmen. In der Gegenüberstellung hinsichtlich krankheitsbedingter Fehltage innerhalb des letzten Jahres lag der durchschnittliche Wert bei Mitgliedern von SH-Gruppen bei  $48,8 \pm 75,4$  Tagen gegenüber  $15,7 \pm 27,3$  Tagen bei den übrigen Teilnehmern, wobei dieser Unterschied keine statistische Signifikanz zeigte ( $p=0,425$ ). Die krankheitsbedingten Fehltage im Vergleich zwischen Mitgliedern in einer SH-Gruppen und den übrigen Teilnehmern werden in Abbildung 3.15 in Form eines Boxplot-Diagramms dargestellt.

Tabelle 3.10: Berufliche Einschränkungen und Konsequenzen bei allen 205 Patienten sowie bei den 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und den 179 restlichen Mitgliedern im Vergleich

	<b>alle HPT- Patienten &lt;65 Jahre (n=157)</b>	<b>Kein Mit- glied SH- Gruppe (n=135)</b>	<b>Mitglied SH- Gruppe (n=22)</b>	<b>p (Vergleich Mitglied vs. kein Mit- glied)</b>
berufliche Einschränkung	37,0 %	32,5 %	65,0 %	<b>0,016</b>
berufliche Konsequenzen	32,3 %	27,0 %	65,0 %	<b>0,006</b>
<i>Erwerbslosigkeit</i>	14,4 %	12,7 %	25,0 %	
<i>Stundenzahlreduktion</i>	9,6 %	6,3 %	30,0 %	
<i>reduzierte Leistung</i>	4,8 %	4,8 %	5,0 %	
<i>Berufswechsel</i>	1,4 %	1,6 %	0,0 %	
<i>andere Konsequenzen</i>	2,1 %	1,6 %	5,0 %	

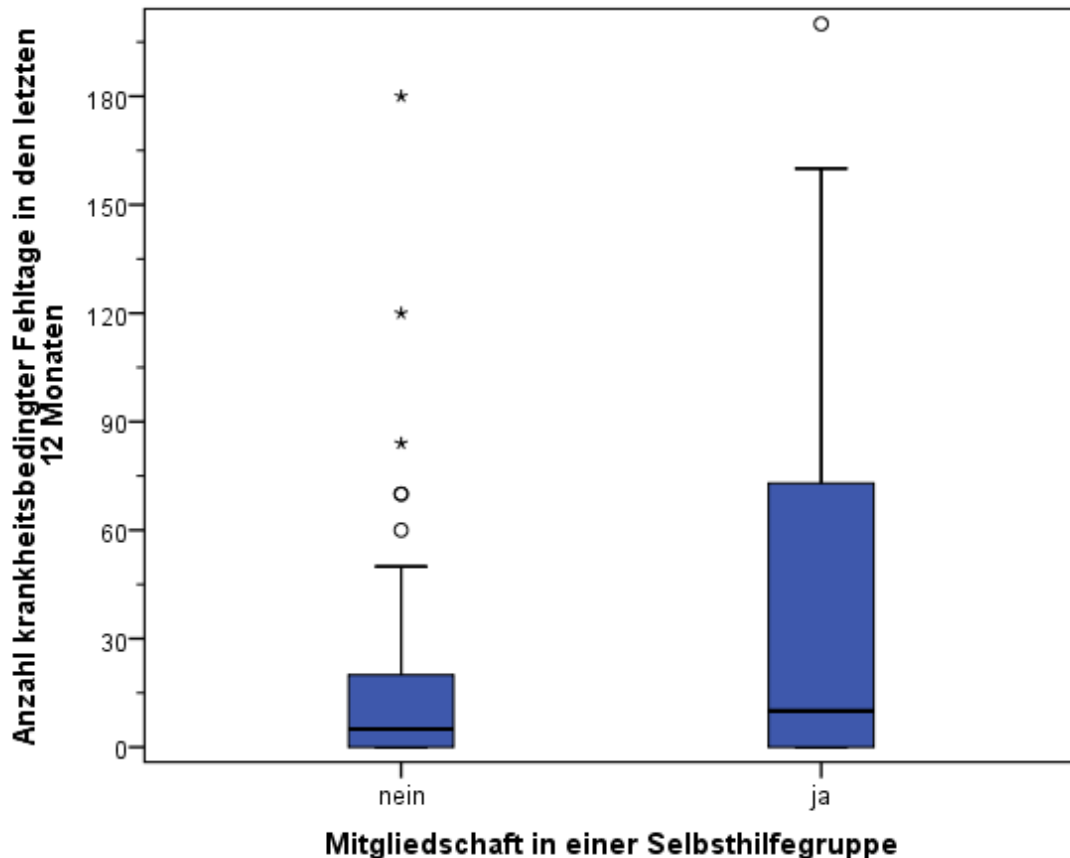


Abbildung 3.15: Median, oberes und unteres Quartil der Anzahl krankheitsbedingter Fehltage in den letzten 12 Monaten im Vergleich zwischen Mitgliedern einer SH-Gruppe und restlichen Teilnehmern. Der Vergleich der Mittelwerte zeigte keine statistische Signifikanz ( $p=0,425$ ). (○: Ausreißer, \*: Extremwerte)

Im Vergleich der Erwerbstätigkeit wurden Patienten mit HPT einer Vergleichskohorte aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung gegenübergestellt. Innerhalb dieser Kontrollkohorte waren insgesamt 42,7 % in Vollzeit und 32,4 % der Teilnehmer in Teilzeit bzw. geringfügig erwerbstätig beschäftigt, wohingegen unter den Studienteilnehmern mit HPT jeweils 35,7 % Vollzeit und 29,9 % Teilzeit bzw. geringfügig erwerbstätig waren. Der Anteil der Teilnehmer ohne Erwerbstätigkeit lag bei den Kontrollen bei 22,5 % verglichen zu 31,2 % unter den Patienten mit HPT. Diese unterschiedliche Verteilung der Erwerbstätigkeit zeigte keine statistische Signifikanz, jedoch eine Tendenz zu einer geringeren Vollzeit- und Teilzeitbeschäftigung sowie einer erhöhten Erwerbslosigkeit innerhalb der HPT-Kohorte ( $p=0,091$ ). Des Weiteren wurden die beiden Kohorten in Hinblick

auf den Rentenstatus der unter 65-Jährigen gegenübergestellt, wobei zum einen die frühzeitige Berentung und zum anderen eine Berentung aus gesundheitlichen Gründen für diesen Status maßgebend waren. Wie in Abbildung 3.16 dargestellt, gaben insgesamt 10,0 % der Vergleichskohorte an bereits unter 65 Jahren berentet zu sein vergleichend zu einem signifikant höheren Anteil von 21,0 % unter den Studienteilnehmern mit HPT ( $p < 0,001$ ).

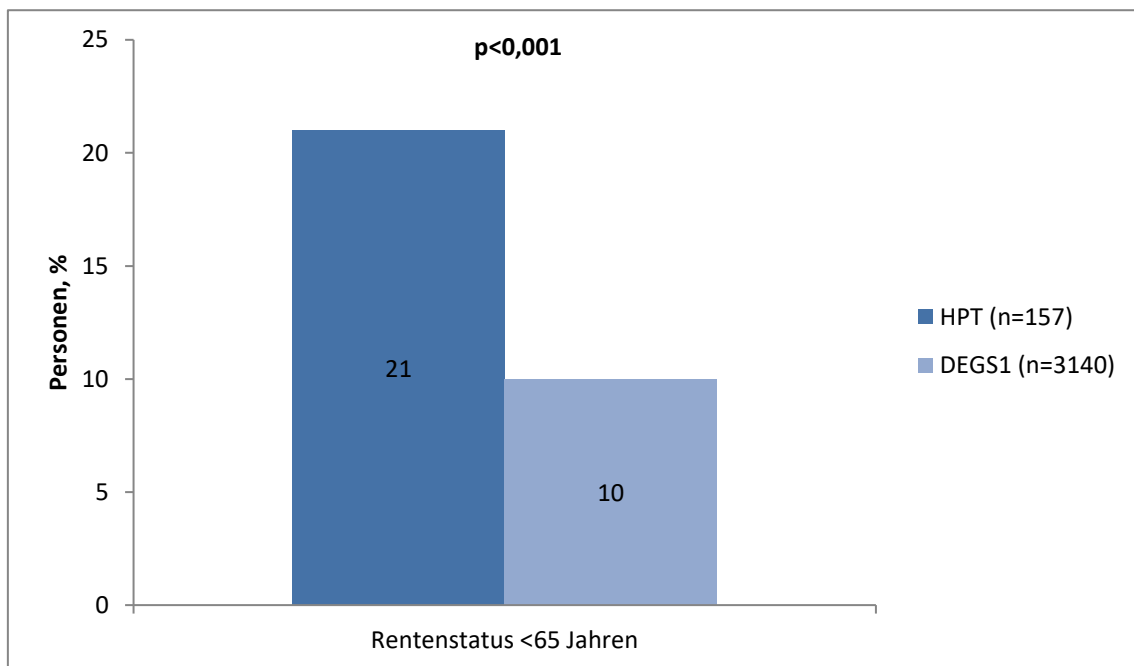


Abbildung 3.16: Vergleich des Anteils berenteter Personen unter 65 Jahren in der HPT-Kohorte und in der allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte)

Im weiteren Vergleich gaben unter den Erwerbstätigen 62,7 % der HPT-Patienten gegenüber 55,5 % der Kontrollen an im vorangegangenen Jahr mindestens einen Tag krankheitsbedingt gefehlt zu haben. Dabei lag die Anzahl der Fehltage jeweils zwischen der HPT-Kohorte und der Vergleichskohorte zwischen 1 bis 21 Fehltagen bei 40,2 % verglichen zu 42,6 %, zwischen 22 bis 49 Fehltagen bei 11,8 % verglichen zu 7,1 %, zwischen 50 bis 105 Fehltagen bei 5,9 % verglichen zu 3,2 % und bei über 105 Fehltagen bei 4,9 % verglichen zu 2,6 %. Diese Werte ließen eine Tendenz zu mehr Fehltagen unter den HPT-Patienten erkennen ( $p = 0,084$ ). Die Anzahl der Fehltage im Vergleich zwischen den beiden Kohorten ist in Abbildung 3.17 veranschaulicht.

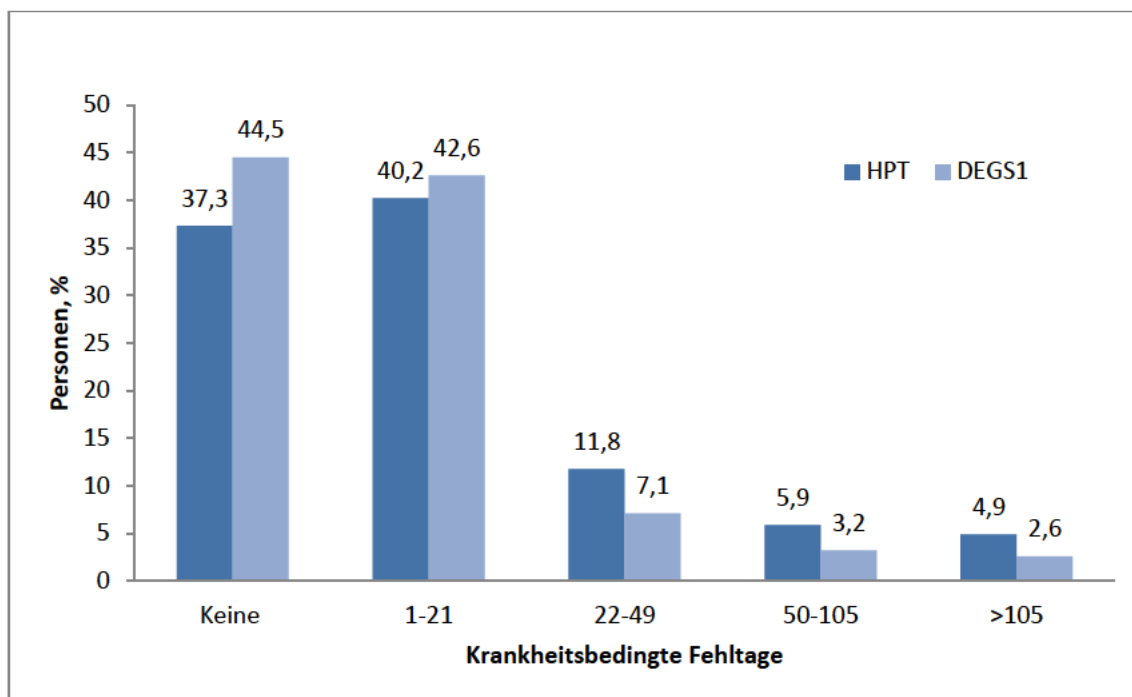


Abbildung 3.17: Vergleich krankheitsbedingter Fehltage der erwerbstätigen unter 65-Jährigen in den letzten 12 Monaten zwischen der HPT-Kohorte und der allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte)

## 3.5 Somatische und psychische Begleiterscheinungen

### 3.5.1 Komorbiditäten und medikamentöse Therapie

Einige potenziell mit dem HPT assoziierte Erkrankungen und Langzeitkomplikationen wurden in dem selbsterstellten Fragebogen erfragt und in ihrer Prävalenz teilweise Vergleichskohorten gegenübergestellt. Explizit wurden dabei die somatisch bedingten Komorbiditäten Nephrolithiasis, Niereninsuffizienz, Nephrocalcinose, Herzrhythmusstörungen und Katarakt und zudem wurden als psychisch bedingte Komorbiditäten Depressionen und Angststörungen erfragt. Darüber hinaus wurde jeweils der Anteil von Patienten ermittelt, welche mit antihypertensiven, antiepileptischen oder auf das kardiovaskuläre System wirkenden Medikamenten behandelt wurden.

Alles in allem gab mit 56,6 % über die Hälfte der Studienteilnehmer an, an einer der genannten sieben Komorbiditäten erkrankt zu sein. Im Mittel lag die Anzahl an Komorbiditäten bei  $1,0 \pm 1,1$  unter den Patienten. Dabei war bei 42,4 % mindestens eine der fünf somatischen Begleiterkrankungen bekannt und bei 29,8 % mindestens eine der beiden

psychiatrischen Komorbiditäten. Am häufigsten zeigten sich unter den Begleiterkrankungen bei jeweils 22,0 % und 20,5 % eine Depression und eine Angststörung. Unter den somatischen Begleiterkrankungen wurde am häufigsten die Katarakt von 17,6 % sowie am zweithäufigsten Herzrhythmusstörungen von 15,6 % der Studienteilnehmer angegeben. In Bezug auf renale Komorbiditäten lag der Anteil der Probanden mit bekannter Niereninsuffizienz bei 11,7 %, mit bekannter Nephrolithiasis bei 7,8 % sowie mit bestehender Nephrocalcinose bei 6,3 %. Tabelle 3.11 können die Daten zur Prävalenz der einzelnen Komorbiditäten entnommen werden. Bei der Korrelationsanalyse zwischen Erkrankungsdauer und jeder einzelnen Komorbidität zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 3.11: Prävalenz nach Selbstangabe möglicher mit dem HPT-assoziiierter somatischer und psychiatrischer Komorbiditäten bei den 205 Patienten mit HPT

HPT-assoziierte Komorbiditäten	Patienten (n=205)
Mind. 1 Komorbidität	116 (56,6 %)
Mind. 1 somatische Komorbidität	87 (42,4 %)
<i>Niereninsuffizienz</i>	24 (11,7 %)
<i>Nephrolithiasis</i>	16 (7,8 %)
<i>Nephrocalcinose</i>	13 (6,3 %)
<i>Herzrhythmusstörungen</i>	32 (15,6 %)
<i>Katarakt</i>	36 (17,6 %)
Mind. 1 psychiatrische Komorbidität	61 (29,8 %)
<i>Depression</i>	45 (22,0 %)
<i>Angststörung</i>	42 (20,5 %)

Hinsichtlich psychiatrischer Begleiterkrankungen gaben im Vergleich mit der allgemeinen deutschen Bevölkerung im HPT-Kollektiv signifikant mehr Teilnehmer mit 22,3 % an, an einer Depression erkrankt zu sein, wobei die Lebenszeit-Prävalenz einer Depression im Vergleichskollektiv bei 14,7 % lag ( $p=0,003$ , OR: 1,67, 95 % KI: 1,18 bis 2,35). Auch der Anteil an Patienten mit einer Angststörung war unter den HPT-Patienten mit 20,8 % signifikant höher als unter den Kontrollen, bei denen die Lebenszeit-Prävalenz



einer Angststörung bei 6,3 % lag ( $p < 0,001$ , OR: 3,90, 95 %KI: 2,72 bis 5,61). In der Gegenüberstellung der jeweils postoperativen Kohorten, ergab sich hingegen in Bezug auf die Depression mit einem Anteil von 21,6 % unter den HPT-Patienten nach SD-OP ein ähnlich hoher Anteil mit 20,5 % unter den Kontrollen nach SD-OP, dementsprechend besteht diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten ( $p = 0,807$ ). Hinsichtlich der Diagnose einer Angststörung lag der Anteil unter den HPT-Patienten nach SD-OP mit 22,8 % signifikant über dem Anteil unter Kontrollen nach SD-OP, bei denen die Lebenszeit-Prävalenz einer Angststörung bei 6,2 % lag ( $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 3.18 veranschaulicht.

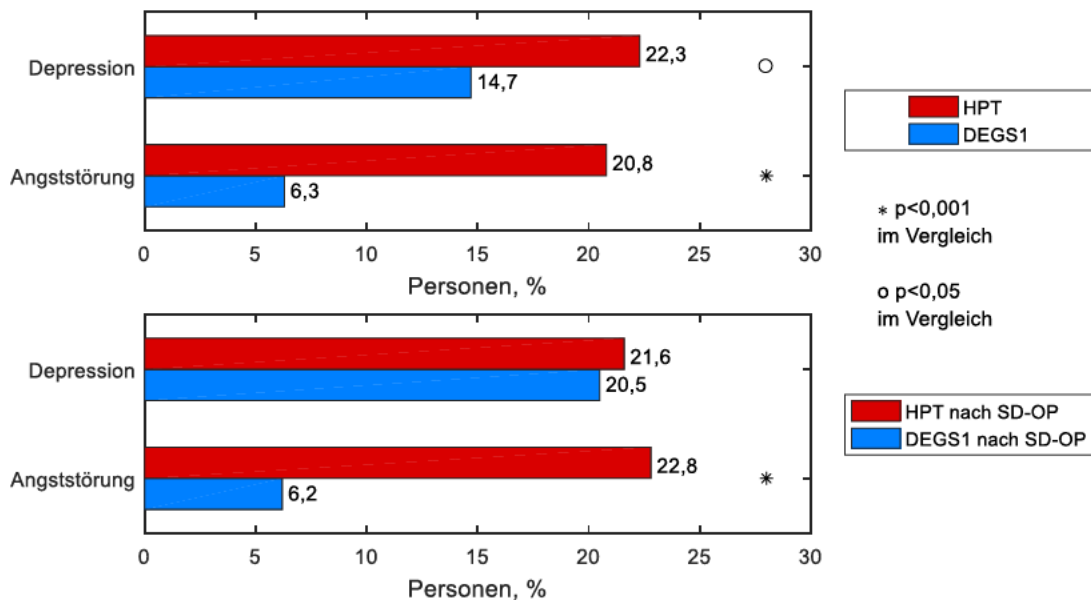


Abbildung 3.18: Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten: Oben im Vergleich zwischen der allgemeinen HPT-Kohorte ( $n = 202$ ) zur DEGS1-Kohorte ( $n = 4040$ ) und unten im Vergleich von HPT-Patienten nach SD-OP ( $n = 162$ ) zu Kontrollen des DEGS1 nach SD-OP ( $n = 162$ )

Des Weiteren zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der nötigen intravenösen Calciumgaben und dem Auftreten einer Depression ( $p = 0,777$ ,  $r = -0,021$ ) und einer Angststörung ( $p = 0,144$ ,  $r = 0,106$ ), wobei jedoch eine Tendenz zu einem erhöhten Vorkommen von Angststörungen bei steigender Anzahl intravenöser Calciumgaben zu erkennen war.

Insgesamt gaben auch im Vergleich mit der allgemeinen deutschen Bevölkerung im HPT-Kollektiv signifikant mehr Teilnehmer mit 11,4 % an, an einer Niereninsuffizienz erkrankt zu sein, wobei der Anteil der niereninsuffizienten Teilnehmer im Vergleichskollektiv bei 1,9 % lag ( $p < 0,001$ , OR: 6,80, 95 % KI: 4,16 bis 11,11). In Bezug auf antiepileptische Medikamente berichteten signifikant mehr Patienten mit HPT eine solche Therapie zu erhalten, mit insgesamt 5,0 %, als Kontrollen aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung, unter denen der Anteil lediglich bei 2,2 % lag ( $p = 0,01$ , OR: 2,36, 95 % KI 1,20 – 4,64). Darüber hinaus erfolgte in Bezug auf kardiale Beeinträchtigungen ein Vergleich der eingenommenen antihypertensiven und kardiovaskulär wirkenden Medikamente. Antihypertensive Medikamente beinhalteten hierbei die Medikamentenklassen der Betablocker, Calciumantagonisten, Diuretika, Medikamente mit Effekt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) sowie seltenere Antihypertonika. Zusätzlich zu diesen Medikamenten zählten bei kardiovaskulär wirkenden Arzneimitteln noch Herztherapeutika (Digitalisglykoside, Antiarrhythmika, etc.), periphere Vasodilatoren, Vasoprotektoren, auf den Lipidstoffwechsel wirkende Arzneien und Antihypotonika hinzu. Insgesamt war der Anteil an Teilnehmern, die eine antihypertensive Medikation oder Medikamente mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System einnahmen, im HPT-Kollektiv signifikant höher mit jeweils 44,1 % und 46,0 % verglichen zu jeweils 34,0 % und 37,7 % im Kontrollkollektiv (jeweils  $p = 0,003$ , OR: 1,53, 95 % KI: 1,15 bis 2,04 und  $p = 0,017$ , OR: 1,41, 95 % KI: 1,06 bis 1,88). Bezüglich der Anzahl der Medikamente mit kardiovaskulärer Wirkung gaben die Patienten mit HPT durchschnittlich an  $0,93 \pm 1,3$  Medikamente einzunehmen, wobei diese Anzahl unter den Kontrollen mit durchschnittlich  $0,76 \pm 1,2$  Medikamenten mit einer solchen Wirkung signifikant niedriger war ( $p = 0,017$ ). Unter individueller Betrachtung der wichtigsten Medikamentenklassen für sich, erhielten signifikant mehr HPT-Patienten eine Behandlung mit Betablockern mit 24,8 %, Diuretika mit 14,9 % und Arzneimitteln mit Wirkung auf das RAAS mit 31,2 % verglichen zu Kontrollen mit jeweils 19,0 %, 5,7 % und 23,3 % (jeweils  $p = 0,046$ ,  $p < 0,001$  und  $p = 0,01$ ). Dahingegen unterschieden sich die beiden Kohorten hinsichtlich der Behandlung mit Herztherapeutika (Digitalisglykoside, Antiarrhythmika, etc.), Calciumantagonisten und Medikamenten mit Wirkung auf den Lipidstoffwechsel nicht signifikant voneinander. Tabelle 3.12 sind die Prävalenzen von Komorbiditäten und aktueller Medikation einschließ-

lich OR und 95 %KI von HPT-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung zu entnehmen. In Tabelle 3.13 wird des Weiteren der Vergleich der aktuellen Gabe verschiedener kardiovaskulärer Therapeutika zwischen diesen Kohorten dargestellt.

Tabelle 3.12: Vergleich der Prävalenzen von Komorbiditäten und der aktuellen Medikation von Patienten mit HPT zur allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte, 1:20-Matching Befragungsprogramm sowie 1:17-Matching Untersuchungsprogramm), einschließlich Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall (95 %KI)

<b>Komorbidität/ Medikation</b>	<b>HPT (n=202)</b>	<b>DEGS (n=4040/3434)</b>	<b>Signifi- kanz- level</b>	<b>OR (95 %KI)</b>
Depression	n=45 (22,3 %)	n=586 (14,7 %)	<b>p=0,003</b>	1,67 (1,18 – 2,35)
Angststörung	n=42 (20,8 %)	n=251 (6,3 %)	<b>p&lt;0,001</b>	3,90 (2,72 – 5,61)
Niereninsuffizienz	n=23 (11,4 %)	n=74 (1,9 %)	<b>p&lt;0,001</b>	6,80 (4,16 – 11,11)
Antihypertensive Medikation	n=89 (44,1 %)	n=1163 (34,0 %)	<b>p=0,003</b>	1,53 (1,15 – 2,04)
Kardiovaskulär wirkende Medikation	n=93 (46,0 %)	n=1289 (37,7 %)	<b>p=0,017</b>	1,41 (1,06 – 1,88)
Antiepileptische Medikation	n=10 (5,0 %)	n=74 (2,2 %)	<b>p=0,01</b>	2,36 (1,20 – 4,64)

Tabelle 3.13: Vergleich der aktuellen kardiovaskulären Therapeutika von Patienten mit HPT im Vergleich zur allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte) (Antihypertensive Medikation umfasst nach ATC Code: Antihypertensiva, Diuretika, Betablocker, Calciumkanalblocker und Mittel mit Wirkung auf RAAS)

<b>Medikation</b>	<b>HPT (n=202)</b>	<b>DEGS1 (n=3434)</b>	<b>Signifi- kanzlevel</b>
Antihypertensive Medikation	n=89 (44,1 %)	n=1163 (34,0 %)	<b>p=0,003</b>
Kardiovaskulär wirkende Medikation allgemein	n=93 (46,0 %)	n=1289 (37,7 %)	<b>p=0,017</b>
<i>Betablocker</i>	<i>n=50 (24,8 %)</i>	<i>n=652 (19,0 %)</i>	<b>p=0,046</b>
<i>Calciumantagonisten</i>	<i>n=14 (6,9 %)</i>	<i>n=232 (6,8 %)</i>	<i>p=0,933</i>
<i>Diuretika</i>	<i>n=30 (14,9 %)</i>	<i>n=194 (5,7 %)</i>	<b>p&lt;0,001</b>
<i>Medikation mit Wirkung auf das RAAS</i>	<i>n=63 (31,2 %)</i>	<i>n=796 (23,3 %)</i>	<b>p=0,01</b>
<i>Herztherapeutika (z.B. Digitalisglykoside, Antiarrhythmika)</i>	<i>n=4 (2,0 %)</i>	<i>n=109 (3,2 %)</i>	<i>p=0,339</i>
<i>Medikation mit Wirkung auf den Lipidstoffwechsel</i>	<i>n=21 (10,4 %)</i>	<i>n=401 (11,7 %)</i>	<i>p=0,57</i>

### 3.5.2 Psychische Gesundheit

In dem selbsterstellten Fragebogen wurden ebenfalls Daten zur psychischen Gesundheit der Patienten erfasst, insbesondere in Hinblick auf Ängstlichkeit und depressive Stimmungslagen, und einer Vergleichskohorte aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung gegenübergestellt. Insgesamt gaben 43,3 % der HPT-Patienten an in den letzten 12 Monaten einen Angstanfall bzw. eine Panikattacke erlebt zu haben, wohingegen dies von lediglich 10,4 % der Kontrollen berichtet wurde. Des Weiteren berichteten mit 37,2 % im HPT-Kollektiv signifikant mehr Patienten sich im letzten Jahr länger als einen Monat häufig ängstlich bzw. angespannt gefühlt zu haben verglichen zum Kontrollkollektiv, in welchem von 14,3 % derartige Gefühle beschrieben wurden. Zudem gaben 33,7 % bzw. 54,7 % des HPT-Kollektivs an, mehr als 2 Wochen täglich unter Traurigkeit oder Niedergeschlagenheit bzw. Interessenverlust, Müdigkeit oder Energieverlust gelitten zu haben, verglichen zu 14,0 % bzw. 15,2 % aus dem Vergleichskollektiv. Das Signifikanzniveau lag bei allen diesen vier Fragestellungen bei der Gegenüberstellung der beiden Kohorten unter 0,001. Die Daten bezüglich des Vergleichs der psychischen Gesundheit sind folgend in Abbildung 3.19 veranschaulicht.

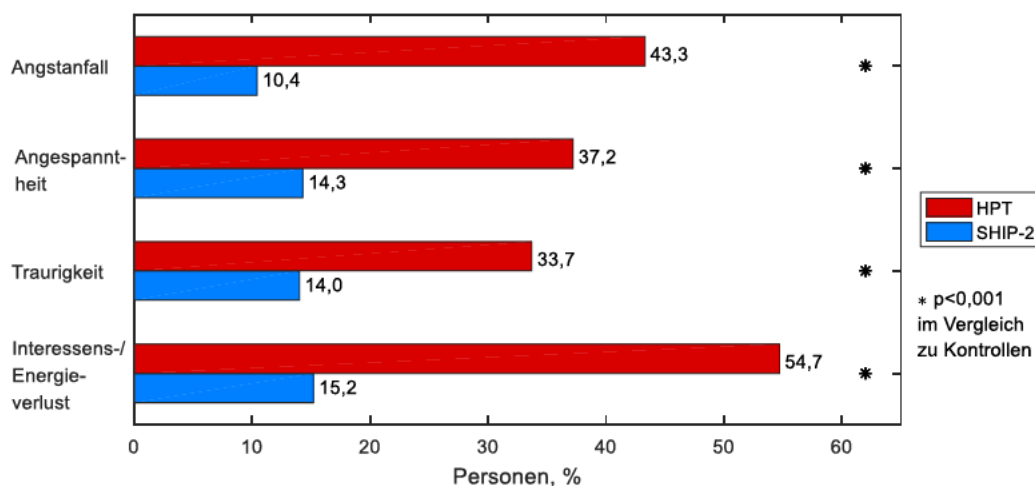


Abbildung 3.19: Vergleich der psychischen Gesundheit hinsichtlich Ängstlichkeit und depressiver Stimmungslage in den letzten 12 Monaten zwischen HPT-Patienten (n=196) und der SHIP-2-Kohorte (n=1176)

## 3.6 Notfallsituationen und Hospitalisierungen

### 3.6.1 Notfallsituationen und schwere Hypocalcämien

Hinsichtlich der Erfassung von krisenhaften Entgleisungen des Calciumstoffwechsels im Rahmen der HPT-Erkrankung wurden die Patienten zu nötigen Notaufnahmebesuchen und intravenösen Calciuminfusionen befragt. Hierbei berichteten 36,0 % über einen Notaufnahmebesuch bzw. eine stationäre Aufnahme aufgrund ihrer Erkrankung seit der Erstdiagnose. Dabei lag dies bei 28,1 % der Befragten schon mehr als 24 Monate zurück, bei 5,9 % geschah dies innerhalb der letzten 12-24 Monate und bei 2,0 % war dies innerhalb der letzten 12 Monate nötig. Im Vergleich zwischen Mitgliedern einer SH-Gruppe und den restlichen Teilnehmern gaben tendenziell mit 50,0 % mehr Mitglieder einer SH-Gruppe einen Notaufnahmebesuch bzw. eine Krankenhausaufnahme an als die restlichen Teilnehmer, unter denen dieser Anteil bei 33,9 % lag ( $p=0,11$ ). 3,8 % gegenüber 1,7 % gaben an, dass dies in den letzten 12 Monaten nötig war, bei 15,4 % und 30,8 % gegenüber 4,5 % und 27,7 % war dies in den letzten 12-24 Monaten bzw. vor mehr als 24 Monaten nötig ( $p=0,109$ ). Diese Ergebnisse sind einschließlich des Vergleichs zwischen Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und den restlichen Teilnehmern Tabelle 3.14 zu entnehmen.

Tabelle 3.14: Notaufnahmebesuche oder stationäre Einweisungen im Rahmen des HPT bei allen 205 Patienten sowie bei den 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und den 179 restlichen Mitglieder im Vergleich

	<b>alle HPT-Patienten (n=205)</b>	<b>Kein Mitglied SH-Gruppe (n=179)</b>	<b>Mitglied SH-Gruppe (n=26)</b>	<b>p (Vergleich Mitglied vs. kein Mitglied)</b>
Notaufnahmebesuch/ stationäre Einweisung aufgrund HPT	36,0 %	33,9 %	50,0 %	0,11
<12 Monate	2,0 %	1,7 %	3,8 %	
12-24 Monate	5,9 %	4,5 %	15,4 %	
>24 Monate	28,1 %	27,7 %	30,8 %	

Zudem gaben 36,5 % der gesamten Studienteilnehmer an, schon mindestens einmal seit ihrer Erstdiagnose eine intravenöse Calciumgabe erhalten zu haben, wobei eine solche Infusion bei 10,4 % einmalig und bei 4,7 % zweimal erfolgte. Bei weiteren 3,1 % war eine solche Maßnahme dreimal, bei 2,6 % viermal, bei 3,6 % fünfmal und bei 3,1 % sechsmal in ihrem Krankheitsverlauf notwendig. Immerhin ein Anteil von 8,9 % erhielt bereits mehr als sechsmal eine intravenöse Calciumtherapie. Die Anzahl der intravenösen Calciumgaben unter den Patienten ist in Abbildung 3.20 dargestellt. Insgesamt lag die Gesamthäufigkeit von hypocalcämischen Entgleisungen mit notwendiger intravenöser Calciumsubstitution bei 14,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahren.

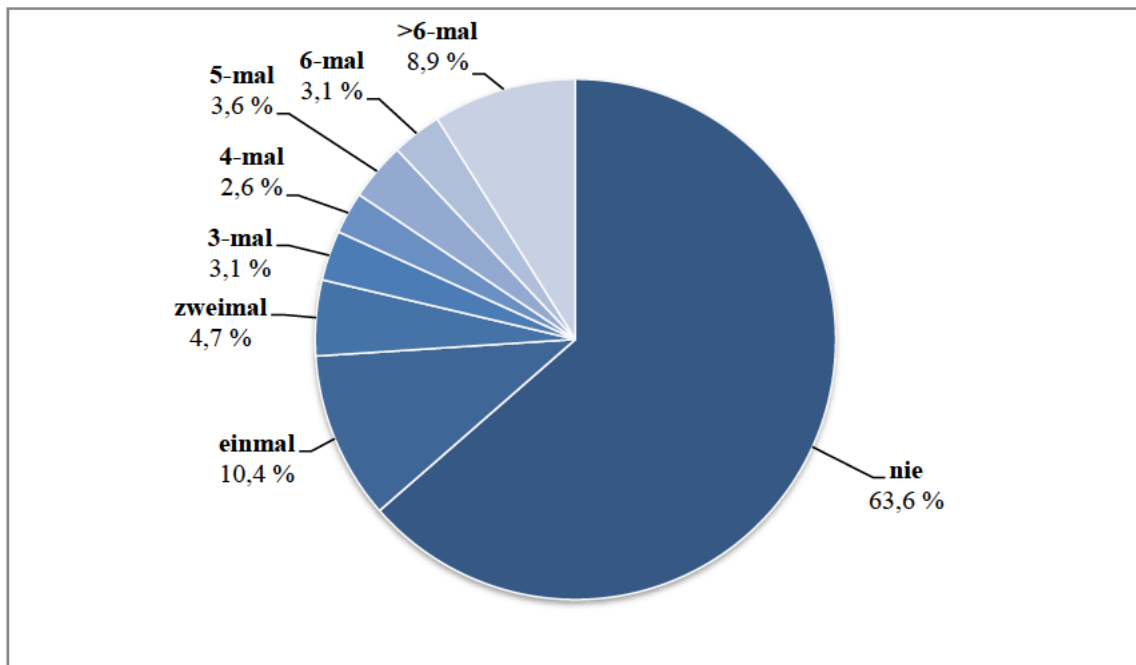


Abbildung 3.20: Häufigkeit von notwendigen intravenösen Calciumgaben aufgrund schwerer hypocalcämischer Symptomatik seit Erstdiagnose des HPT

### 3.6.2 Hospitalisierungsrate

Wie in Abbildung 3.21 zu erkennen ist, lag in Hinblick auf stationäre Aufnahmen innerhalb des letzten Jahres die Hospitalisierungsrate unter Patienten mit HPT mit 18,9 % über der Rate im Vergleichskollektiv mit 15,1 %, wobei dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz aufwies ( $p=0,145$ ). Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich der durchschnittlichen Anzahl von im Krankenhaus verbrachten Nächten in den letzten 12 Monaten, wobei Patienten mit HPT im Mittel  $2,8 \pm 11,4$  Nächte verglichen zu  $1,5 \pm 5,9$  Nächten im Kontrollkollektiv im Krankenhaus verbrachten. Abermals zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,127$ ). Dieser Vergleich der Mittelwerte wird in Abbildung 3.22 veranschaulicht.

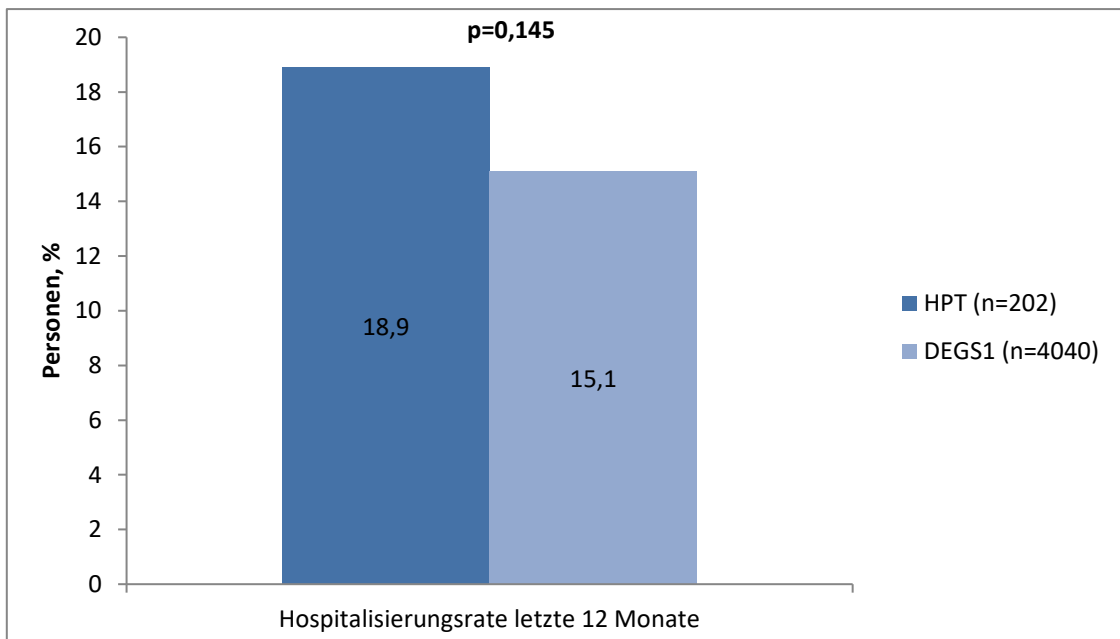


Abbildung 3.21: Vergleich der Hospitalisierungsrate in der HPT-Kohorte und in der allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte)



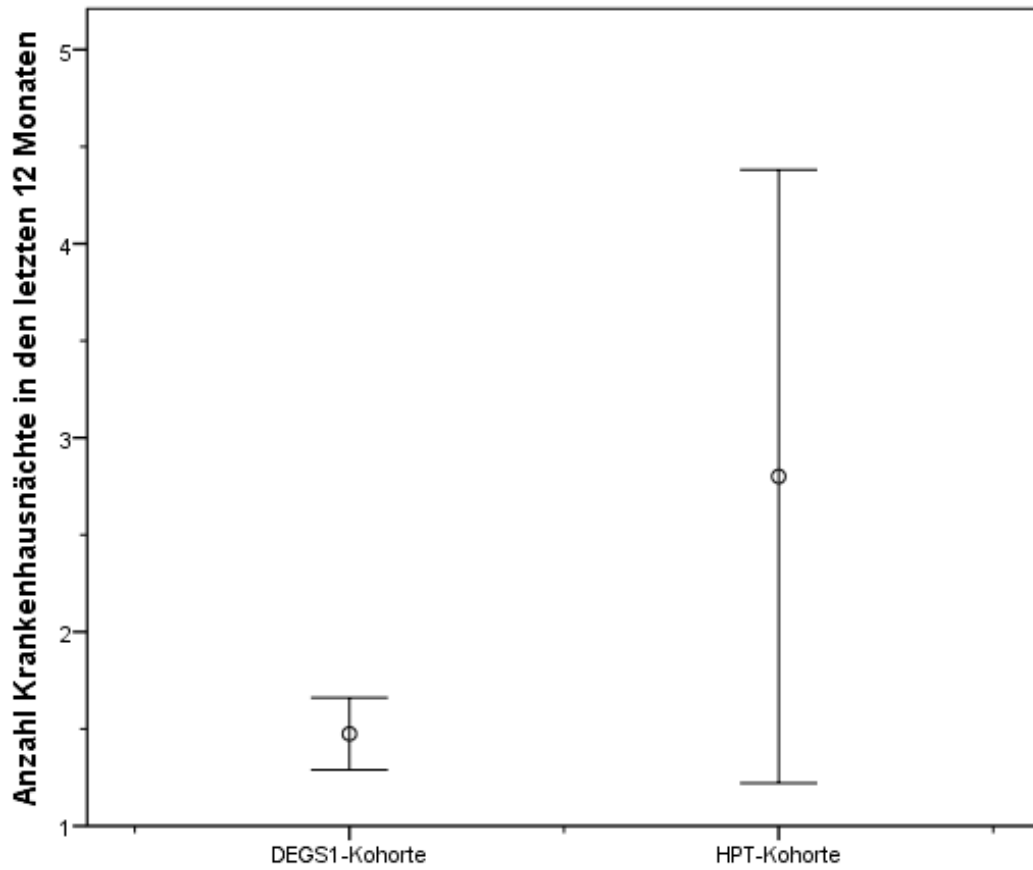


Abbildung 3.22: Mittelwerte der Anzahl der Krankenhausnächte in den letzten 12 Monaten in der HPT-Kohorte (n=202) und in der deutschen Normalbevölkerung (DEGS1-Kohorte n=4040), im Vergleich  $p=0,127$

## 4 Diskussion

Trotz etablierter Substitutionstherapie ist der chronische Hypoparathyreoidismus mit einer signifikant reduzierten Lebensqualität assoziiert. Patienten mit HPT hatten signifikant niedrigere Werte in sieben der acht Domänen des SF-36 im Vergleich zu einer deutschen Normkohorte und in vier Domänen verglichen zu Patienten mit NNRI. Signifikant mehr Patienten mit HPT fühlten sich in ihrem Alltagsleben eingeschränkt als Kontrollen aus der deutschen Bevölkerung. Auch zeigen sich Einschränkungen verschiedenster Art auf das Berufsleben durch die Erkrankung. Patienten mit HPT haben ein fast 7-fach erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz und werden signifikant häufiger mit Antihypertensiva, kardiovaskulär wirkenden Medikamenten und Antiepileptika behandelt. In Bezug auf psychiatrische Komorbiditäten gaben in ihrer Krankengeschichte signifikant mehr HPT-Patienten als Kontrollen eine Depression oder eine Angststörung an. Seit der Erstdiagnose musste über ein Drittel der Patienten mindestens einmal aufgrund schwerer Symptome im Rahmen des HPT eine Notaufnahme aufsuchen oder stationär aufgenommen werden. Die Gesamthäufigkeit hypocalcämischer Notfälle mit nötiger intravenöser Calciumgabe lag bei 14,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Dabei wurden insbesondere Situationen mit einem hohen Elektrolyt- bzw. Flüssigkeitsverlust als Triggerfaktoren für HPT-assoziierte Beschwerden beschrieben. Der vorliegende multizentrische Survey mit insgesamt 205 eingeschlossenen Patienten mit chronischem HPT gehört zu den bislang größten Studien zur Lebensqualität, Beeinträchtigung im Privat- und Berufsleben und zum Auftreten von mit der Erkrankung assoziierten Komplikationen in dieser Patientengruppe. Im Folgenden werden die einzelnen Fragestellungen ausführlich dargelegt und diskutiert.

Eines der wesentlichsten Ergebnisse dieses Surveys ist eine signifikant reduzierte Lebensqualität in einer großen deutschen HPT-Kohorte trotz etablierter Substitutionstherapie im Vergleich zur allgemeinen deutschen Bevölkerung unabhängig von der Ursache der Erkrankung und der Herkunft aus verschiedenen Behandlungszentren. Diese Ergebnisse stützen Erkenntnisse aus vorherigen Studien, welche ebenfalls Hinweise auf eine reduzierte Lebensqualität in dieser Patientengruppe geben [86, 96, 113–118]. Zwar dienten für diesen Vergleich mit dem BGS98 bereits vor relativ langer Zeit erhobene Daten, da in diesem Survey sowie im BGS98 die Version 1 des SF-36 verwendet wurde. In der relativ aktuellen DEGS1-Kohorte wurde dahingegen die Version 2 verwendet, sodass diese zum direkten Vergleich nicht herangezogen werden konnte. Jedoch zeigte sich in

der exemplarischen Gegenüberstellung der allgemeinen Gesundheit des BGS98-Kollektivs zum DEGS1-Kollektiv eine deutliche Verbesserung dieser sowie auch weiterer Auswertungsergebnisse über die Jahre, sodass bei einem direkten Vergleich der SF-36-Werte der Patienten mit HPT mit der DEGS1-Kohorte sogar von einer noch stärkeren Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität ausgegangen werden kann [169]. Patienten mit nicht-operativem HPT und PHP wiesen zwar jeweils nur in fünf bzw. vier Domänen des SF-36 signifikant niedrigere Werte als die Normkohorte auf, wobei die fehlende Signifikanz in den übrigen Domänen jedoch potenziell durch die kleinen Fallzahlen dieser beiden Ätiologien bedingt sein kann. Insgesamt zeigte sich zwischen den verschiedenen Ätiologien des HPT kein signifikanter Unterschied in den verschiedenen SF-36 Domänen. Obwohl Mitglieder aus SH-Gruppen schlechtere Werte hinsichtlich der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und der sozialen Funktionsfähigkeit aufwiesen als die restlichen Teilnehmer, unterschieden sich auch diese ohne Mitgliedschaft in insgesamt sieben Domänen des SF-36 von der Normkohorte und somit zeigten nicht nur die Mitglieder mit potentiell stärkerem Leidensdruck eine signifikant reduzierte Lebensqualität. Die teilweise schlechtere Beurteilung der einzelnen Domänen unter den Mitgliedern aus SH-Gruppen deutet auf eine schwerere Beeinträchtigung der Lebensqualität unter diesen hin. Im Vergleich zwischen Patienten universitärer Zentren und Patienten aus ambulanten Praxen fand sich kein signifikanter Unterschied in den verschiedenen Domänen, folglich ist eine wesentlich stärkere Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität von Patienten universitärer Zentren als unwahrscheinlich zu erachten. Außerdem zeigten Patienten mit HPT in vier Domänen schlechtere Werte als Patienten mit NNRI, was auf eine noch stärkere Beeinträchtigung durch den PTH-Mangel hinweist, obwohl bereits bei nebennierenrindeninsuffizienten Patienten aus früheren Arbeiten eine starke Einschränkung der subjektiven Lebensqualität bekannt ist [163, 170]. Interessanterweise ergaben sich sowohl für Teilnehmer aus diesem Survey als auch aus der für den Vergleich herangezogenen Studie mit Patienten mit NNRI keine signifikant schlechteren Werte hinsichtlich körperlicher Schmerzen jeweils im Vergleich zur Normkohorte [163]. Diese Ergebnisse stimmen nicht mit vorherigen Arbeiten überein, in denen auch in Bezug auf körperliche Schmerzen Patienten mit HPT signifikant schlechtere Werte aufwiesen als Vergleichskohorten [86, 113, 146]. In einer Interventionsstudie über 5 Jahre zeigte sich jedoch unter

PTH (1-84)-Therapie eine signifikante Verbesserung in allen Domänen außer körperlichen Schmerzen, was darauf hinweist, dass die Beeinträchtigung in dieser Domäne vor der Intervention nicht auf den PTH-Mangel zurückzuführen war [146]. Aufgrund der Berechnung von geschlechts- und altersspezifischen Z-Scores basierend auf der Normkohorte des BGS98, ist ein Bias durch eine unterschiedliche Verteilung dieser beiden Parameter zwischen den verschiedenen Kohorten nahezu ausgeschlossen. Des Weiteren fanden sich in einer Fall-Kontroll-Studie bei insgesamt 160 Patienten mit postoperativem HPT nach Schilddrüsenkarzinom oder aufgrund einer nodulären Schilddrüsenhyperplasie ähnliche Scores im SF-36-Fragebogen [114]. Entsprechend ergibt sich kein Anhalt für einen direkten Einfluss der Karzinomerkkrankung auf die eingeschränkte Lebensqualität.

Die klinische Relevanz der reduzierten subjektiven Lebensqualität spiegelt sich in einer multidimensionalen Beeinträchtigung im alltäglichen und beruflichen Leben in Form von Veränderungen im Arbeitsleben und einem um mehr als das doppelte erhöhten Anteil von frühzeitigen Berentungen im Alter unter 65 Jahren als in der Normalbevölkerung wider. Diese Resultate bestätigen Ergebnisse aus einer norwegischen Studie, in welcher 18 % der Teilnehmer berentet waren und zudem 25 % dauerhaft auf Sozialleistungen angewiesen waren [86]. Zudem berichten in einem amerikanischen web-basierten Survey an 374 Patienten mit HPT 45 % der Teilnehmer über eine signifikante Beeinträchtigung ihres alltäglichen Lebens und 20 % über eine Änderung ihres Erwerbsstatus aufgrund der Erkrankung, wobei die Fragestellungen nicht direkt zu dieser Studie vergleichbar sind [112]. In einer neueren US-amerikanischen Studie gaben 33 % der HPT-Patienten aufgrund der Symptome an nicht mehr arbeiten zu können verglichen zu weniger Patienten mit bestehender Erwerbslosigkeit mit 14,4 % in dieser Arbeit, sodass in der vorliegenden Studie am ehesten von Minimalwerten zum Vorliegen dieser auszugehen ist [171]. In einer weiteren internationalen Studie gaben 75 % der Teilnehmer an aufgrund des HPT in irgendeiner Weise berufliche Einschränkungen zu erleben verglichen zu 37 % in der vorliegenden Studie, wobei der höhere Anteil an beeinträchtigten Personen durch einen Einschluss von ausschließlich Patienten mit nicht adäquater Krankheitskontrolle erklärt werden kann [118]. Hinsichtlich der bestehenden Vollzeitbeschäftigung ergaben sich jedoch vergleichbare Werte in beiden Studien mit 34 % verglichen zu 35,7 % in dieser Arbeit. Eine weitere Stärke dieser Studie ist dabei der Vergleich zu einer Normkohorte hin-

sichtlich der Erwerbstätigkeit im Gegensatz zu den meisten für den Vergleich herangezogenen Arbeiten, wobei sich in der vorliegenden Studie ein signifikant höherer Anteil an berenteten Patienten bei jedoch lediglich einer Tendenz zu einer geringeren Vollzeitbeschäftigung nachweisen ließ. Der Vergleich von Patienten mit HPT nach SD-OP zu Kontrollpersonen nach SD-OP zeigte eine ähnlich starke Beeinträchtigung alltäglicher Tätigkeiten bei den Patienten mit HPT, weswegen der chirurgische Eingriff oder die Hypothyreose an sich für diesen erheblichen Einfluss unwahrscheinlich sind. Diese Schlussfolgerung wird durch eine dänische Studie gestützt, in welcher über eine schwerwiegendere Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität bei Patienten mit Hypothyreose und HPT berichtet wird als bei Patienten nur mit Hypothyreose [113]. Des Weiteren wird dies auch durch eine frühere deutsche Studie bestätigt, welche einen stärkeren negativen Einfluss auf das Wohlbefinden bei Patienten mit postoperativem HPT zeigte als bei Kontrollen mit einer stattgehabten SD-OP [96]. Im Gegensatz hierzu berichteten in einer neueren Studie jedoch Patienten mit HPT und Hypothyreose verglichen zu HPT-Patienten ohne Hypothyreose öfter über Beeinträchtigungen hinsichtlich ihrer beruflichen Produktivität [171]. Hierbei wurden jedoch keine Daten bezüglich der thyreoten Stoffwechsellage erhoben, sodass ein Einfluss durch eine Hypo- oder Hyperthyreose nicht ausgeschlossen werden können und zudem handelte es sich um eine kleine Studienpopulation.

Da die Lebensqualität unter einer konventionellen Substitutionstherapie mit Vitamin-D-Präparaten und Calcium nicht vollständig erhalten bleiben kann, wird diese Beeinträchtigung mutmaßlich direkt durch den Mangel an PTH hervorgerufen. In aktuellen Studien wurde der Effekt von PTH auf die subjektive Lebensqualität untersucht, wobei sich die Ergebnisse widersprechen. In manchen Interventionsstudien konnte sowohl mit PTH (1-84) als auch mit PTH (1-34) teils auch über einen langen Zeitraum von 8 Jahren ein positiver Einfluss dieser Therapie auf den subjektiven Gesundheitszustand der Patienten gezeigt werden, wobei es in diesen Studien jedoch keine Placebokontrolle gab [115, 116, 136, 146, 147]. Patienten mit niedrigeren Ausgangswerten im SF-36-Fragebogen zeigten hierbei eine ausgeprägtere Verbesserung der Werte unter PTH-Therapie [116]. Mittlerweile konnte in einer internationalen, randomisierten und placebokontrollierten Studie mit 122 HPT-Patienten unter Therapie mit PTH (1-84) über 24 Wochen in Westeuropa und Nordamerika eine signifikante Besserung der SF-36-Werte verglichen zu den Ausgangswerten gezeigt werden [117]. Hierbei konnte jedoch kein signifikanter Unterschied

zur Placebogruppe nachgewiesen werden. In der ungarischen Subpopulation fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der Baselinegruppe und der PTH-Interventionsgruppe, wohingegen sich eine Tendenz zu besseren Werten in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe zeigte mit einem signifikanten Unterschied in zwei Domänen. Entsprechend ist davon auszugehen, dass auch ethnische Faktoren Einfluss auf die subjektive Lebensqualität und das subjektive Erleben der Erkrankung beim HPT nehmen. Auch in dieser Studie fand sich bei Patienten mit initial schlechteren SF-36-Werten eine deutlichere Verbesserung dieser Werte unter PTH-Therapie als bei Patienten mit besseren Ausgangswerten. Infolgedessen sollte auch eine erniedrigte Lebensqualität unter konventioneller Therapie als Indikation für eine PTH-Substitution diskutiert werden. Während der Studie zeigten sich zudem die Schilddrüsenparameter stabil, sodass ein direkter Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf die Verbesserung der Lebensqualität ausgeschlossen werden konnte. Dahingegen konnte diese positive Wirkung von PTH (1-84) in einer placebokontrollierten, doppelblinden dänischen Studie mit 62 HPT-Patienten nicht nachgewiesen werden, jedoch wurde dieser Effekt möglicherweise durch häufig auftretende Hypercalcämien aufgrund einer fixen PTH-Dosis verschleiert [148]. In dem vorliegenden Survey war die Fallzahl mit nur drei Patienten unter subkutaner PTH-Therapie zu klein um einen aussagekräftigen Vergleich zu Patienten unter konventioneller Therapie durchzuführen. Es sind weitere placebokontrollierte PTH-Interventionsstudien mit größeren Fallzahlen insbesondere unter Einschluss einer Kontrollgruppe nötig um den genauen Effekt des PTH auf die subjektive Lebensqualität zu ermitteln.

Darüber hinaus ist eine negative Beeinflussung der subjektiven Lebensqualität aufgrund von höheren Prävalenzen psychiatrischer Komorbiditäten beispielsweise in Form von Depressionen und Angststörungen gegenüber der deutschen Normalbevölkerung denkbar. Hinsichtlich Angststörungen treten diese im Vergleich auch signifikant häufiger bei Patienten mit HPT nach SD-OP auf als bei Kontrollen lediglich nach SD-OP. Diese Gegebenheit deutet darauf hin, dass sich durch die Erkrankung des HPT vor allem das Angstempfinden der Patienten verändert. Diese Vermutung wird des Weiteren durch eine frühere deutsche Studie gestützt, in welcher Patienten mit HPT vorrangig über negative Veränderungen ihrer Stimmung vor allem in Bezug auf Ängstlichkeit, phobischer Neigung und deren physischen Äquivalenten berichten [96]. Diesen Ergebnissen widerspricht allerdings eine Studie zur Entwicklung eines krankheitsspezifischen Fragebogens

des HPT, in welcher sich Patienten nach schilddrüsenchirurgischem Eingriff und HPT-Patienten hinsichtlich des Bestehens von Ängstlichkeit und depressiver Verstimmung nicht unterschieden [172]. Es ist nicht auszuschließen, dass die klinischen Symptome des HPT insbesondere bei vulnerablen Personen Angstsymptome triggern bzw. aggravieren können und entsprechend hieraus ein pathologisches Angstepfinden resultiert. Dahingegen zeigte sich im vorliegenden Survey, wie in der zuvor erwähnten deutschen Studie, kein Unterschied hinsichtlich der Prävalenz von einer Depression zwischen den beiden Kohorten nach SD-OP. Es ist nicht auszuschließen, dass dies möglicherweise durch eine inadäquate Dosierung der Schilddrüsenhormone mit daraus folgender subklinischer Hypothyreose, welche in Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen steht [173], zu erklären ist. Um diesen Faktor ausschließen zu können, hätte bei den Patienten und Kontrollen eine Messung von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH), freiem Trijodthyronin (fT3) und freiem Thyroxin (fT4) erfolgen müssen, welche jedoch in diesem Studiendesign nicht umsetzbar war. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen zwei dänische Studien, in welchen Patienten mit postoperativem HPT und nicht-operativem HPT ein erhöhtes Risiko für Krankenhausaufenthalte aufgrund depressiver Erkrankungen hatten, jedoch nicht aufgrund von Angststörungen [84, 93]. Die Prävalenzen von Depressionen (22,0 %) und Angststörungen (20,5 %) oder mindestens einer der beiden Erkrankungen (29,8 %) waren dabei ähnlich hoch wie bei Patienten mit einer Karzinomerkrankung (Angststörung oder Depression bei 33,5 %) [174], bei Patienten mit multipler Sklerose (Angststörung bei 22,1 %, Depression bei 30,5%) [170, 175, 175] und bei Patienten nach Schlaganfall (Angststörung 20,4 %, Depression 31,1 %) [176]. Des Weiteren berichteten signifikant mehr Patienten mit HPT in den letzten 12 Monaten über eine Angstattacke, Gefühle von Anspannung oder Traurigkeit und Interessenverlust als eine weitere Kontrollkohorte aus der deutschen Bevölkerung, wodurch die negativen Auswirkungen der Erkrankung auf die psychische Gesundheit nochmals verdeutlicht wird. Ein möglicher Erklärungsansatz für eben diese Effekte liegt in der Entdeckung des PTH2-Rezeptors in verschiedenen Regionen des zentralen Nervensystems, weshalb es durch den PTH-Mangel in eben diesem Gewebe zu einer direkten Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität und psychischen Gesundheit kommen könnte [177–179]. Durch die Expression des PTH2-Rezeptors unter anderem auch in der Amygdala von Primaten ist mög-

licherweise das PTH an der Regulation von Angstempfinden involviert, wobei eine übermäßige Reaktion auf traumatische Ereignisse unter Ausschaltung des PTH2-Rezeptors bei Mäusen berichtet wurde [178, 179]. Es ist unwahrscheinlich, dass die vorliegenden Ergebnisse durch einen Selektionsbias zu erklären sind, da der Großteil der Studienteilnehmer keine Mitglieder in einer SH-Gruppe waren. Auch wenn die meisten Teilnehmer des Surveys über sekundäre oder tertiäre medizinische Versorgungseinrichtungen eingeschlossen wurden und möglicherweise schwerer durch die Erkrankung beeinträchtigt sind, kann das Fehlen von Patienten aus allgemeinmedizinischen Praxen wahrscheinlich nicht das ganze Ausmaß der Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität und der psychischen Gesundheit erklären.

Weitere wichtige Erkenntnisse aus diesem Survey sind zum einen das erhöhte Risiko für die Entwicklung potenziell HPT assoziierter Begleiterkrankungen verglichen zur allgemeinen deutschen Bevölkerung und zum anderen das hohe Auftreten symptomatischer Episoden und Notfallsituation im Rahmen der Erkrankung trotz etablierter Substitutionstherapie. Diese Komorbiditäten und Komplikationen sind wahrscheinlich entweder direkt auf Hypocalcämien oder Hyperphosphatämien im Rahmen des HPT oder indirekt auf die konventionelle Therapie zurückzuführen [87].

Durch die konventionelle Therapie des chronischen HPT mit Vitamin-D-Präparaten und Calcium kann der Calcium-Phosphat-Haushalt nicht vollständig wiederhergestellt werden und es können vermehrt Hyperphosphatämien und eine Hypercalciurie auftreten. Durch diese Gegebenheiten ist potenziell das Risiko für das Auftreten einer Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis und Nephrocalcinose erhöht. Aus diesem Grund sollte der Calciumwert im Serum im unteren Normbereich oder kurz darunter eingestellt sein um eine Hypercalciurie zu vermeiden [1]. Die Prävalenz einer Niereninsuffizienz war im Vergleich fast 7-mal so hoch bei den Studienteilnehmern mit HPT als in der deutschen Normalbevölkerung. Dieses erhöhte Risiko bestätigt frühere Studien, welche über eine beeinträchtigte Nierenfunktion bei Patienten mit HPT berichten, trotz dass meist die Calciumwerte im Serum und Urin im empfohlenen Bereich lagen [91, 98]. Außerdem konnten dänische Studien ein fast 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit postoperativem HPT und ein 6-fach erhöhtes Risiko bei Patienten mit nicht-operativem HPT und zudem jeweils ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko für



jegliche renale Erkrankung bei beiden Ätiologien zeigen verglichen zur Normalbevölkerung [83, 84]. Ein Anteil von jeweils 7,8 % und 6,3 % der Studienteilnehmer dieses Surveys berichteten über renale Kalzifikationen in Form einer Nephrolithiasis oder Nephrocalcinose in der Krankengeschichte. Diese Angaben sollten aufgrund der Selbstangabe als eine Mindestschätzung angesehen werden, da die Patienten nicht systematisch auf diese Komplikationen untersucht wurden. Wahrscheinlich hätten sich höhere Prävalenzen für renale Komorbiditäten ergeben, wenn die Patienten eine Bildgebung der Nieren sowie eine Messung der eGFR erhalten hätten. Diese Vermutung stimmt mit Prävalenzen aus weiteren Studien überein, in denen eine höhere Rate renaler Kalzifikationen bei Patienten mit HPT von 25-31 % mit renaler Bildgebung [91, 98] und zudem ein Auftreten von einer Nephrolithiasis in 8-40 % der Fällen berichtet wurde [92, 96, 97, 99]. Eine reduzierte GFR auf  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  lag in verschiedenen Studien bei HPT-Patienten mit einer Prävalenz von 14-22 % vor [86, 92, 94, 95]. Hierbei zeigten Patienten mit einer vorliegenden Niereninsuffizienz eine längere Krankheitsdauer, eine erhöhte fraktionelle Phosphatexkretion im Urin, ein höheres Calcium-Phosphat-Produkt im Serum sowie vermehrt hypercalcämische Episoden [94, 95]. Dies unterstützt die These, dass die gestörte Calcium-Phosphat-Homöostase durch die fehlende PTH-Wirkung mit einem erhöhten Auftreten renaler Komplikationen assoziiert ist. In verschiedenen Studien mit HPT-Patienten unter PTH (1-84)-Therapie konnte mittlerweile über einen Zeitraum von 5–8 Jahren eine Stabilisierung der GFR erreicht werden [143–145]. Hierunter konnte zudem eine Reduktion der Calciumexkretion im Urin erreicht werden, welche sich jedoch erst im siebten und achten Jahr als signifikant erwies, sodass wahrscheinlich eine langfristige Therapie für eine weitestgehende Normalisierung des Calcium-Phosphat-Haushalt notwendig ist [143, 144]. Auch hier konnten hypercalcämische Episoden als Prädiktoren für eine renale Funktionseinschränkung ausgemacht werden, wobei ein um 1 mg/dl höherer Serum-Calcium-Level mit einer Verminderung der eGFR um  $5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  einherging [143]. In einer Fall-Kontroll-Studie mit Patienten unter PTH (1-84)-Therapie und ohne diese konnte unter Hormonsubstitution eine jährliche Erhaltung der eGFR um  $1,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$  beobachtet werden [145]. Entsprechend stellt die langfristige PTH-Substitutionstherapie eine gute Option zur Aufrechterhaltung einer physiologischen Calcium-Phosphat-Homöostase und Verhinderung einer Nierenfunktionseinschränkung dar. In einer argentinischen Studie kamen gemäß der Expertenempfehlung aufgrund

biochemischer Parameter, hoher Substitutionsdosen sowie renaler Begleiterkrankungen immerhin 70 % der HPT-Patienten für eine PTH-Substitutionstherapie in Frage, wobei in dieser Studie eine reduzierte subjektive Lebensqualität als Indikation nicht berücksichtigt wurde [92].

Die bestehende Hyperphosphatämie aufgrund der verminderten Phosphatexkretion im Urin bei PTH-Mangel kann zu einem erhöhten Calcium-Phosphat-Produkt im Blut führen. Dieses erhöhte Produkt erklärt wahrscheinlich die Ablagerung von Calcium-Phosphat-Kristallen in verschiedenen Geweben. Dementsprechend können Kalzifikationen in der Niere, den Augen und im Gehirn entstehen und zu einer Nephrocalcinose/-lithiasis, einer Katarakt und Basalganglienverkalkungen führen. In diesem Survey war ein hoher Anteil mit fast jedem fünften Patienten von einer Katarakt betroffen, wobei die tatsächliche Prävalenz bei fehlender Untersuchung wiederum als höher einzuschätzen ist. In Übereinstimmung wurde in vorherigen Studien mit kleineren Fallzahlen ebenfalls eine hohe Prävalenz der Katarakt beobachtet, wobei in diesen die Prävalenz mit einer längeren Erkrankungsdauer stieg, wohingegen im vorliegenden Survey ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen wurde [96, 180]. In dänischen Studien wurde zwar ein 4-mal erhöhtes Auftreten der Katarakt und ein früherer Erkrankungsbeginn bei Patienten mit nicht-operativem HPT im Vergleich zur Normalbevölkerung berichtet [84], wobei Patienten mit postoperativem HPT dahingegen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Katarakt zeigten [83]. Die fehlende Prävalenzerhöhung in dieser Arbeit lässt sich jedoch möglicherweise mit der nur kurzen Erkrankungsdauer von im Mittel 8 Jahren erklären, da die Katarakt wahrscheinlich erst nach längerem Bestehen des HPT in Erscheinung tritt.

In diesen dänischen Studien wurden ebenfalls verschiedene Ergebnisse bei Patienten mit nicht-operativem und postoperativem HPT hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen beobachtet [83, 84]. Das Risiko für solche Erkrankungen zeigte sich bei der Kohorte mit nicht-operativem HPT gegenüber Kontrollen signifikant erhöht, wobei vor allem häufiger die ischämische Herzkrankheit auftrat [84]. Dahingegen war das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit postoperativem HPT gegenüber Kontrollen nicht erhöht [83]. In dem vorliegenden Survey berichtete ein großer Anteil mit fast jedem sechsten Patienten an einer Herzrhythmusstörung erkrankt zu sein. Des Weiteren nahmen Patienten mit HPT signifikant häufiger Antihypertensiva und allgemein Medikamente mit

Wirkung auf das kardiovaskuläre System ein als Kontrollen aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung. Dieser Unterschied lässt sich nicht allein auf die vermehrte Einnahme von Diuretika zurückführen, da manche Patienten wahrscheinlich aufgrund der Erkrankung Thiazid-Diuretika als Zusatztherapie erhalten um die Calciumexkretion im Urin zu reduzieren. Auch signifikant mehr Patienten mit HPT erhielten Betablocker und Medikamente mit Wirkung auf das RAAS, welche auf ein erhöhtes Vorkommen einer arteriellen Hypertonie oder aber auch kardialer Arrhythmien in dieser Kohorte hindeutet. Allerdings zeigte sich der Anteil von Patienten, welche eine Behandlung mit Antiarrhythmika oder Digitalisglykosiden erhalten, im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht trotz der unter Selbstangabe erhöhten Prävalenz von Herzrhythmusstörungen in der Patientenkohorte. Aus kürzlich durchgeführten Studien ergab sich bereits der Verdacht einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie im Rahmen des HPT, welche vor allem durch hypocalcämische Episoden verstärkt wird und mit einer erhöhten Erschöpfbarkeit der Patienten einhergeht [110, 111]. In einer dänischen Studie fand sich passend hierzu bei Patienten mit niedrigeren Serum-Calcium-Werten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [95]. Die kardiovaskuläre autonome Neuropathie kann entsprechend auch als möglicher negativer Einflussfaktor auf die verminderte subjektive Lebensqualität diskutiert werden. Um den genauen Effekt des HPT auf das kardiovaskuläre System zu verstehen sind in Zukunft weitere Studien mit systematischen Untersuchungen wie beispielsweise Blutdruckmessung, Elektro- und Echokardiografie notwendig einschließlich einer simultanen Erhebung biochemischer Parameter und einer Erfassung der subjektiven Lebensqualität zur Erfassung möglicher Zusammenhänge.

Darüber hinaus erhielten auch signifikant mehr Patienten mit HPT eine aktuelle antiepileptische Medikation im Vergleich zu Kontrollen, wodurch ein erhöhtes Vorkommen von Krampfanfällen im Rahmen von Epilepsien impliziert wird. Diese Vermutung wird durch eine dänische Studie bestärkt, in welcher jeweils eine 10-fach und 4-fach erhöhte Hospitalisierungsrate aufgrund von Krampfanfällen berichtet wird als in einer Kontrollgruppe [83, 84]. Das relativ häufige Vorkommen dieser Anfälle ist möglicherweise begründet in einer erhöhten neuromuskulären Erregbarkeit durch die bestehende Hypocalcämie, wobei der genaue Pathomechanismus jedoch bis heute nicht bekannt ist.

Es ist nochmals erwähnenswert, dass die Prävalenzen der verschiedenen Komorbiditäten als Mindestschätzwerte anzusehen sind, da die Patienten nicht systematisch auf das Bestehen der einzelnen Erkrankungen untersucht wurden. Des Weiteren ließ sich zwischen dem Vorkommen der verschiedenen Komorbiditäten und der Erkrankungsdauer der jeweiligen Patienten kein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Dies könnte jedoch in der Tatsache begründet sein, dass die Häufigkeiten der einzelnen Erkrankungen in der Kohorte zu gering waren um eine solche Korrelation herausstellen zu können.

Falls die konventionelle Therapie mit Vitamin-D-Präparaten und Calcium nicht ausreichend hoch dosiert ist oder weitere Faktoren den Calcium-Haushalt beeinflussen, kann eine Hypocalcämie in Form von einer erhöhten neuromuskulären Erregbarkeit oder tetanischen Symptomen auftreten [87]. Mit 91,7 % erlebte fast jeder Patient in den letzten 12 Monaten mögliche mit dem HPT assoziierte Symptome, wobei am häufigsten von 71,1 % der Teilnehmer Parästhesien von Körperregionen sowie von 59,8 % Karpopedalspasmen berichtet wurden. In vorherigen Studien lag dieser Anteil mit 59,4 % von HPT-assoziierten Symptomen bzw. 40,9 % von berichteten neuromuskulären Symptomen deutlich niedriger, wobei es sich jedoch hier um retrospektiv erhobene Daten handelt und entsprechend keine gezielte Erhebung der Symptomatik erfolgte [92, 181]. Hingegen fanden sich in einem globalen Survey unter Einschluss von HPT-Patienten unter konventioneller Therapie über einen Zeitraum von 7 Tagen bei 55 % Muskelkrämpfe, 47 % Muskelspasmen/-zuckungen, 51 % Kribbelparästhesien und 48 % Taubheitsgefühle in moderater bis starker Ausprägung, wobei diese Symptomatik mittels eines krankheitsspezifischen Tools erhoben wurde [118, 119]. Es ist jedoch kein direkter Vergleich zu der Kohorte der vorliegenden Studie möglich aufgrund des unterschiedlich erfragten Zeitraums, außerdem wurden in dem globalen Survey nur Patienten unter nicht adäquater Krankheitskontrolle eingeschlossen, sodass in diesem Kollektiv von einer erhöhten Prävalenz der Symptomatik auszugehen ist. Zudem gaben in einer Arbeit zur Entwicklung eines krankheitsspezifischen Fragebogens zur Symptomerhebung 88 % der Patienten Parästhesien jeglicher Form, 86 % Muskelkrämpfe und 48 % Muskelspasmen/-zuckungen über einen nicht definierten Zeitraum an, sodass bei auch teils unterschiedlicher Fragestellung wiederum kein direkter Vergleich zur vorliegenden Studienpopulation möglich ist [182]. Insgesamt erfolgt aktuell die Entwicklung verschiedener krankheitsspezifischer Fragebögen, wobei

vor allem die im Vorhinein erwähnten neuromuskulären Symptome und zudem auch kognitive Einschränkungen wie Vergesslichkeit, Ermüdbarkeit und Konzentrationsstörungen sowie weniger spezifische Symptome wie Ängstlichkeit und depressive Verstimmungen als charakteristisch hervorzuheben sind [119, 172, 182]. Zudem erfolgt in diesem Rahmen auch die Entwicklung eines krankheitsspezifischen Messinstrumentes zur Erfassung der Auswirkungen des HPT auf verschiedene Bereiche wie das Berufsleben, soziale Beziehungen, die körperliche Funktionsfähigkeit sowie das psychische Wohlbefinden [119, 171]. Diese Symptome sowie Einschränkungen in den verschiedenen Lebensbereichen werden mehrheitlich auch in den Fragebögen der vorliegenden Studie thematisiert, sodass entsprechend auch in dieser Studie eine gewisse krankheitsspezifische Erhebung der Daten angenommen werden kann. Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig um die verschiedenen entwickelten Fragebögen als zuverlässige Messinstrumente zur Erfassung der Symptomlast und des Einflusses des HPT auf die unterschiedlichen Lebensbereiche etablieren zu können.

Zudem wurden im vorliegenden Survey mögliche Triggerfaktoren dieser erkrankungsassoziierten Symptomatik erstmals nach unserem Kenntnisstand erhoben. Dabei hatte das hohe Vorkommen solcher Beschwerden wahrscheinlich einen direkten negativen Einfluss auf die subjektive Lebensqualität, da zwischen der Anzahl der angegebenen Symptome und der Stärke der Beeinträchtigung der Lebensqualität ein positiver Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Hinsichtlich der Triggerfaktoren wurden vor allem körperliche Aktivität, Hitze, infektiöse Erkrankungen und vermehrtes Schwitzen als eben solche Auslöser angegeben, dementsprechend insbesondere Situationen mit einem hohen Elektrolyt- bzw. Flüssigkeitsverlust.

In nur wenigen vorherigen Arbeiten wurden Daten zu mit der Erkrankung assoziierten Notfällen und zur Hospitalisierungsrate bei Patienten mit HPT erhoben. Seit der Erstdiagnose musste nach Selbstangabe mehr als ein Drittel der Patienten aufgrund einer ausgeprägten Symptomatik im Rahmen des HPT eine Notaufnahme aufsuchen oder stationär aufgenommen werden. In einer früheren Studie wurde über eine ähnlich hohe Rate solcher Ereignisse in 33 % der Fällen berichtet [91]. In einem web-basierten amerikanischen Survey lag der Anteil an Patienten mit Krankenhausaufenthalten und Notaufnahmebesuchen im Laufe ihrer Erkrankung dahingegen bei 79 %, wobei in diesem Survey 64 % der Teilnehmer Mitglied in einer SH-Gruppe waren und somit wahrscheinlich schwerer vom

HPT betroffen waren [112]. Des Weiteren erhielt wiederum gut ein Drittel der Patienten mindestens eine intravenöse Calciumgabe aufgrund einer schweren Hypocalcämie im Laufe der Erkrankung. In einer neueren retrospektiven Arbeit lag der Anteil von HPT-Patienten mit notwendiger Hospitalisierung aufgrund einer Hypocalcämie bei 25,7 %, wobei hier jedoch keine Daten zu einer notwendigen intravenösen Calciumsubstitution vorliegen [92]. In einer früheren Studie wurde nur über einen Anteil von 21 % der Patienten, bei welchen eine solche intravenöse Gabe nötig war, berichtet, wohingegen in dieser Arbeit die ersten 30 Tage nach der Diagnose ausgeschlossen wurden [91]. Diese Abweichung zum vorliegenden Survey kann somit möglicherweise durch eine hohe Notwendigkeit intravenöser Calciumgaben zu Beginn der Erkrankung erklärt werden. In einer neueren internationalen Studie fand sich hinsichtlich ambulanter Arztbesuche mit 87,8 % eine vergleichbare Rate zu der vorliegenden deutschen Studienpopulation mit 86,5 %, wohingegen jedoch die Rate von Notaufnahmebesuchen mit 41 % und Hospitalisierungen mit 19,5 % in den letzten 12 Monaten verglichen zu einer Rate von 2,0 % für beide Ereignisse in der vorliegenden Arbeit deutlich geringer war [181]. Hingegen zeigte sich in der deutschen Kohorte eine höhere Anzahl an ambulanten Arztbesuchen aufgrund des HPT mit durchschnittlich 4,5 Besuchen verglichen zu 3,3 Besuchen in der internationalen Kohorte, sodass möglicherweise die niedrigere Rate an notwendigen Notaufnahmebesuchen und Hospitalisierungen in der vorliegenden Studie zumindest teilweise auf eine bessere ambulante Anbindung der HPT-Patienten zurückgeführt werden kann. Zudem zeigte sich in dem internationalen Survey eine höhere Beanspruchung des Gesundheitssystems durch Patienten ohne adäquate Krankheitskontrolle trotz konventioneller Therapie verglichen zu adäquat eingestellten Patienten. Dies konnte auch durch eine weitere Studie bestätigt werden, in welcher die Hospitalisierungsrate unter Patienten ohne adäquate Krankheitskontrolle bei 35,9 % verglichen zu 10,9 % bei adäquat eingestellten Patienten lag [183]. Diese Ergebnisse betonen nochmals die Notwendigkeit einer adäquaten Einstellung des Calcium-Phosphat-Haushalts bei Patienten mit chronischem HPT. Im vorliegenden Survey wurden nicht die spezifischen Gründe für das Aufsuchen einer Notaufnahme, die stationäre Einweisung und die nötigen intravenösen Calciumgaben erfragt sowie auch nicht die Triggerfaktoren für eben diese erhoben. Diese Aspekte sollten in folgenden Studien genauer betrachtet werden und auch eine konkrete Aufschlüsselung

von hypo- sowie hypercalcämischen Notfallsituationen erfolgen. Die allgemeine Hospitalisierungsrate in den letzten 12 Monaten von Patienten mit HPT und Kontrollen aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung unterschied sich nicht signifikant voneinander, wohingegen jedoch eine Tendenz zur einer höheren Hospitalisierungsrate bei HPT-Patienten zu beobachten war ( $p=0,145$ ).

Die größten Stärken des durchgeführten Surveys liegen in dem multizentrischen Design der Erhebung und der für diese seltene Erkrankung großen Fallzahl eingeschlossener Patienten und im Vergleich zu gut gematchten, repräsentativen Kohorten aus der allgemeinen deutschen Bevölkerung mit einer hohen Anzahl an Kontrollpersonen. Außerdem war die Anzahl an Mitgliedern aus SH-Gruppen in der gesamten Studienpopulation relativ gering, wodurch ein Bias durch diese wahrscheinlich schwerer betroffenen Patienten unwahrscheinlich ist. Dahingegen hat dieses Survey auch einige Schwächen, da beispielsweise die Rücklaufquote nur 52,2 % betrug. Zudem erfolgte keine Gewichtung der Daten der DEGS1 wie sie im Public Use File Datensatz empfohlen wird, da im vorliegenden Survey ein alters- und geschlechtsadaptiertes Matching bevorzugt wurde, um diese beiden Parameter als Störvariablen zu vermeiden. Außerdem erfolgte die Erhebung der Komorbiditäten unter Selbstangabe der Patienten und diese wurden weder durch einen Arzt bestätigt noch erfolgte eine systematische Untersuchung der Patienten auf diese. Des Weiteren erfolgte keine Messung der PTH-, Calcium-, Phosphatwerte und weiterer Parameter, sodass Abweichungen dieser Werte möglicherweise unbemerkt die untersuchten Aspekte beeinflusst haben können. Auch ein Einfluss durch die unterschiedlichen Kontaktierungswege über die einzelnen Zentren und Organisationen auf die Ergebnisse kann schlussendlich nicht ausgeschlossen werden.

Diese multidimensionalen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, das Alltags- sowie Berufsleben und ein häufiges Auftreten möglicher erkrankungsassoziierter Komplikationen sowie krisenhafter Entgleisungen bestätigen die Notwendigkeit einer Verbesserung der Behandlungsstrategien in dieser Patientenkohorte. Dies ließe sich beispielsweise in Form einer breiteren Etablierung einer PTH-Substitutionstherapie verwirklichen. Dabei sollten in Zukunft weitere PTH-Interventionsstudien mit großen Fallzahlen, insbesondere unter Einschluss von Kontrollgruppen zum besseren Verständnis der Wirkung dieser Therapie sowohl auf die subjektive Lebensqualität als auch auf das Auftreten erkrankungsassoziierter Komplikationen, durchgeführt werden. Des Weiteren

sollte eine systematische Erhebung der potentiellen somatischen Komplikationen beispielweise mittels bildgebender Verfahren, laborchemischer Analysen sowie kardiologischer Untersuchungen zur genauen Quantifizierung erfolgen. Für die Erhebung krankheitsspezifischer Daten wie Symptomlast und den Einfluss auf die Lebensqualität und das Alltags- und Berufsleben ist die weitere Entwicklung und Validierung krankheitsspezifischer Fragebögen erforderlich. Idealerweise sollte hierbei die thyreote Stoffwechsellage als möglicher Störfaktor zusätzlich erhoben werden. Zudem sollte die Untersuchung des Effekts potentieller Triggerfaktoren auf die Calciumhomöostase erfolgen um somit therapeutische Strategien zu entwickeln und solchen akuten Entgleisungen entgegenwirken zu können.



## 5 Zusammenfassung

Der chronische HPT ist die einzige Hormonmangelerkrankung, welche nicht standardmäßig durch die Substitution des fehlenden Hormons therapiert wird. Unter der heute noch etablierten konventionellen Substitution mit Calcium und aktiven Vitamin-D-Präparaten kann die PTH-Wirkung nicht vollständig imitiert werden. Patienten leiden häufig unter akuten und langfristigen Beschwerden und aus einigen Studien ist eine Beeinträchtigung der subjektiven Lebensqualität bekannt.

Die Daten aus diesem Survey mit insgesamt 205 Patienten mit chronischem HPT und PHP unter etablierter Substitutionstherapie zeigen signifikant niedrigere Werte in sieben der acht Domänen des SF-36 im Vergleich zu einer deutschen Normkohorte sowie in vier Domänen im Vergleich zu Patienten mit NNRI. Patienten mit HPT schätzten ihren allgemeinen Gesundheitszustand schlechter ein und fühlten sich häufiger in ihrem Alltagsleben eingeschränkt als die Kontrollkohorte. Im Vergleich von Patienten nach SD-OP und Kontrollen nach SD-OP zeigten diese beiden Aspekte ähnliche Ergebnisse. Im Berufsleben berichtete mehr als ein Drittel der Patienten über Einschränkungen jeglicher Art, wobei fast jeder siebte Teilnehmer aufgrund des HPT nicht mehr berufstätig war und <65-Jährige mehr als doppelt so oft berentet waren als Personen aus der Normalbevölkerung. Die Lebenszeitprävalenz für eine Niereninsuffizienz, eine Angststörung oder eine Depression war höher bei HPT-Patienten als in der Kontrollkohorte. Zudem wurden mehr HPT-Patienten mit Antihypertensiva, kardiovaskulär wirkenden Medikamenten und Antiepileptika behandelt. Seit Erstdiagnose mussten über ein Drittel der Patienten mindestens einmal aufgrund schwerer Symptome im Rahmen des HPT eine Notaufnahme aufsuchen oder stationär aufgenommen werden. Hierbei wurden vorwiegend Situationen mit einem hohen Elektrolyt- bzw. Flüssigkeitsverlust als Triggerfaktoren für diese Beschwerden genannt. Die Gesamthäufigkeit hypocalcämischer Notfälle mit nötiger intravenöser Calciumgabe lag bei 14,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Die Hospitalisierungsrate zeigte sich bei HPT-Patienten im Vergleich zur Normkohorte hingegen nicht erhöht.

Diese Ergebnisse heben den Bedarf an weiteren Studien in HPT-Patientenkohorten zur systematischen Erhebung der subjektiven Lebensqualität, Komorbiditäten und krisenhaften Situationen hervor und bestätigen die Notwendigkeit einer Verbesserung der Behandlungsstrategien dieser Erkrankung.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Bilezikian, J. P.; Khan, A.; Potts, J. T.; Brandi, M. L.; Clarke, B. L.; Shoback, D.; Jüppner, H.; D'Amour, P.; Fox, J.; Rejnmark, L.; Mosekilde, L.; Rubin, M. R.; Dempster, D.; Gafni, R.; Collins, M. T.; Sliney, J.; Sanders, J.: "Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research". In: *Journal of Bone and Mineral Research* 26, Vol. 10, S. 2317–37, 2011.
- [2] Shoback, D.: "Hypoparathyroidism". In: *New England Journal of Medicine* 359, Vol. 4, S. 391–403, 2008.
- [3] Marx, S. J.: "Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders". In: *The New England journal of medicine* 343, Vol. 25, S. 1863–75, 2000.
- [4] Al-Azem, H.; Khan, A. A.: "Hypoparathyroidism". In: *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26, Vol. 4, S. 517–22, 2012.
- [5] Shoback, D. M.; Bilezikian, J. P.; Costa, A. G.; Dempster, D.; Dralle, H.; Khan, A. A.; Peacock, M.; Raffaelli, M.; Silva, B. C.; Thakker, R. V.; Vokes, T.; Bouillon, R.: "Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101, Vol. 6, S. 2300–12, 2016.
- [6] Büttner, M.; Musholt, T. J.; Singer, S.: "Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: a systematic review". In: *Endocrine* 58, Vol. 1, S. 14–20, 2017.
- [7] U.S. Food and Drug Administration: "FDA approves Natpara to control low blood calcium levels in patients with hypoparathyroidism", URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm431358> .
- [8] European Medicines Agency: "Natpar", URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/natpar> .
- [9] Potts, J. T.: "Parathyroid hormone: past and present". In: *Journal of Endocrinology* 187, Vol. 3, S. 311–25, 2005.

- [10] Bieglmayer, C.; Prager, G.; Niederle, B.: "Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy". In: *Clinical chemistry* 48, Vol. 10, S. 1731–38, 2002.
- [11] Chiavistelli, S.; Giustina, A.; Mazziotti, G.: "Parathyroid hormone pulsatility: physiological and clinical aspects". In: *Bone research* 3, S. 14049, 2015.
- [12] Bonadonna, S.; Burattin, A.; Nuzzo, M.; Bugari, G.; Rosei, E. A.; Valle, D.; Iori, N.; Bilezikian, J. P.; Veldhuis, J. D.; Giustina, A.: "Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects". In: *European Journal of Endocrinology* 152, Vol. 2, S. 199–205, 2005.
- [13] Brown, E. M.: "Clinical lessons from the calcium-sensing receptor". In: *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* 3, Vol. 2, S. 122–33, 2007.
- [14] Brandi, M. L.; Bilezikian, J. P.; Shoback, D.; Bouillon, R.; Clarke, B. L.; Thakker, R. V.; Khan, A. A.; Potts, J. T.: "Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101, Vol. 6, S. 2273–83, 2016.
- [15] Ma, Y. L.; Cain, R. L.; Halladay, D. L.; Yang, X.; Zeng, Q.; Miles, R. R.; Chandrasekhar, S.; Martin, T. J.; Onyia, J. E.: "Catabolic Effects of Continuous Human PTH (1–38) in Vivo Is Associated with Sustained Stimulation of RANKL and Inhibition of Osteoprotegerin and Gene-Associated Bone Formation". In: *Endocrinology* 142, Vol. 9, S. 4047–54, 2001.
- [16] Locklin, R. M.; Khosla, S.; Turner, R. T.; Riggs, B. L.: "Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone". In: *Journal of Cellular Biochemistry* 89, Vol. 1, S. 180–90, 2003.
- [17] Costa, A. G.; Cremers, S.; Rubin, M. R.; McMahon, D. J.; Sliney, J.; Lazaretti-Castro, M.; Silverberg, S. J.; Bilezikian, J. P.: "Circulating Sclerostin in Disorders of Parathyroid Gland Function". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96, Vol. 12, S. 3804–10, 2011.
- [18] Khan, M.; Waguespack, S.; Hu, M.: "Medical Management of Postsurgical Hypoparathyroidism". In: *Endocrine Practice* 17, Vol. Supplement 1, S. 18–25, 2011.

- [19] Powers, J.; Joy, K.; Ruscio, A.; Lagast, H.: "Prevalence and Incidence of Hypoparathyroidism in the United States Using a Large Claims Database". In: *Journal of Bone and Mineral Research* 28, Vol. 12, S. 2570–76, 2013.
- [20] Reeve, T.; Thompson, N. W.: "Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient". In: *World journal of surgery* 24, Vol. 8, S. 971–75, 2000.
- [21] Page, C.; Strunski, V.: "Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases". In: *The Journal of laryngology and otology* 121, Vol. 3, S. 237–41, 2007.
- [22] Thomusch, O.; Machens, A.; Sekulla, C.; Ukkat, J.; Brauckhoff, M.; Dralle, H.: "The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients". In: *Surgery* 133, Vol. 2, S. 180–85, 2003.
- [23] Zarnegar, R.; Brunaud, L.; Clark, O. H.: "Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma". In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 32, Vol. 2, S. 483–502, 2003.
- [24] Falk, S. A.; Birken, E. A.; Baran, D. T.: "Temporary postthyroidectomy hypocalcemia". In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 114, Vol. 2, S. 168–74, 1988.
- [25] Percival, R. C.; Hargreaves, A. W.; Kanis, J. A.: "The mechanism of hypocalcaemia following thyroidectomy". In: *Acta endocrinologica* 109, Vol. 2, S. 220–26, 1985.
- [26] See, A. C.; Soo, K. C.: "Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis". In: *The British journal of surgery* 84, Vol. 1, S. 95–97, 1997.
- [27] Asari, R.; Passler, C.; Kaczirek, K.; Scheuba, C.; Niederle, B.: "Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study". In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 143, Vol. 2, 132-7; discussion 138, 2008.
- [28] Eisenbarth, G. S.; Gottlieb, P. A.: "Autoimmune polyendocrine syndromes". In: *The New England journal of medicine* 350, Vol. 20, S. 2068–79, 2004.

- [29] Thakker, R. V.: "Genetic developments in hypoparathyroidism". In: *Lancet* 357, Vol. 9261, S. 974–76, 2001.
- [30] Ahonen, P.; Myllärniemi, S.; Sipilä, I.; Perheentupa, J.: "Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients". In: *The New England journal of medicine* 322, Vol. 26, S. 1829–36, 1990.
- [31] Blizzard, R. M.; Chee, D.; Davis, W.: "The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism". In: *Clinical and experimental immunology* 1, Vol. 2, S. 119–28, 1966.
- [32] Li, Y.; Song, Y. H.; Rais, N.; Connor, E.; Schatz, D.; Muir, A.; Maclaren, N.: "Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism". In: *The Journal of clinical investigation* 97, Vol. 4, S. 910–14, 1996.
- [33] Kifor, O.; McElduff, A.; LeBoff, M. S.; Moore, F. D.; Butters, R.; Gao, P.; Cantor, T. L.; Kifor, I.; Brown, E. M.: "Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89, Vol. 2, S. 548–56, 2004.
- [34] Roszko, K. L.; Bi, R. D.; Mannstadt, M.: "Autosomal Dominant Hypocalcemia (Hypoparathyroidism) Types 1 and 2". In: *Frontiers in physiology* 7, S. 458, 2016.
- [35] Egbuna, O. I.; Brown, E. M.: "Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations". In: *Best practice & research. Clinical rheumatology* 22, Vol. 1, S. 129–48, 2008.
- [36] Yamamoto, M.; Akatsu, T.; Nagase, T.; Ogata, E.: "Comparison of hypocalcemic hypercalciuria between patients with idiopathic hypoparathyroidism and those with gain-of-function mutations in the calcium-sensing receptor: is it possible to differentiate the two disorders?". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85, Vol. 12, S. 4583–91, 2000.

- [37] Lienhardt, A.; Bai, M.; Lagarde, J. P.; Rigaud, M.; Zhang, Z.; Jiang, Y.; Kottler, M. L.; Brown, E. M.; Garabédian, M.: "Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86, Vol. 11, S. 5313–23, 2001.
- [38] Pidasheva, S.; D'Souza-Li, L.; Canaff, L.; Cole, David E C; Hendy, G. N.: "CAS-Rdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia". In: *Human mutation* 24, Vol. 2, S. 107–11, 2004.
- [39] Hannan, F. M.; Babinsky, V. N.; Thakker, R. V.: "Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis". In: *Journal of Molecular Endocrinology* 57, Vol. 3, R127-R142, 2016.
- [40] Nesbit, M. A.; Hannan, F. M.; Howles, S. A.; Babinsky, V. N.; Head, R. A.; Cranston, T.; Rust, N.; Hobbs, M. R.; Heath, H.; Thakker, R. V.: "Mutations affecting G-protein subunit  $\alpha 11$  in hypercalcemia and hypocalcemia". In: *The New England journal of medicine* 368, Vol. 26, S. 2476–86, 2013.
- [41] Li, D.; Opas, E. E.; Tuluc, F.; Metzger, D. L.; Hou, C.; Hakonarson, H.; Levine, M. A.: "Autosomal dominant hypoparathyroidism caused by germline mutation in GNA11: phenotypic and molecular characterization". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99, Vol. 9, E1774-83, 2014.
- [42] Mannstadt, M.; Harris, M.; Bravenboer, B.; Chitturi, S.; Dreijerink, Koen M A; Lambright, D. G.; Lim, E. T.; Daly, M. J.; Gabriel, S.; Jüppner, H.: "Germline mutations affecting G $\alpha 11$  in hypoparathyroidism". In: *The New England journal of medicine* 368, Vol. 26, S. 2532–34, 2013.
- [43] Parkinson, D. B.; Thakker, R. V.: "A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene is associated with autosomal recessive hypoparathyroidism". In: *Nature genetics* 1, Vol. 2, S. 149–52, 1992.
- [44] Sunthornthepvarakul, T.; Churesigaew, S.; Ngowngarmratana, S.: "A novel mutation of the signal peptide of the preproparathyroid hormone gene associated with

- autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 84, Vol. 10, S. 3792–96, 1999.
- [45] Arnold, A.; Horst, S. A.; Gardella, T. J.; Baba, H.; Levine, M. A.; Kronenberg, H. M.: "Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism". In: *The Journal of clinical investigation* 86, Vol. 4, S. 1084–87, 1990.
- [46] Ding, C.; Buckingham, B.; Levine, M. A.: "Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB". In: *The Journal of clinical investigation* 108, Vol. 8, S. 1215–20, 2001.
- [47] Baumber, L.; Tufarelli, C.; Patel, S.; King, P.; Johnson, C. A.; Maher, E. R.; Trembath, R. C.: "Identification of a novel mutation disrupting the DNA binding activity of GCM2 in autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism". In: *Journal of medical genetics* 42, Vol. 5, S. 443–48, 2005.
- [48] Thomée, C.; Schubert, S. W.; Parma, J.; Lê, P. Q.; Hashemolhosseini, S.; Wegner, M.; Abramowicz, M. J.: "GCMB mutation in familial isolated hypoparathyroidism with residual secretion of parathyroid hormone". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90, Vol. 5, S. 2487–92, 2005.
- [49] Bowl, M. R.; Mirczuk, S. M.; Grigorieva, I. V.; Piret, S. E.; Cranston, T.; Southam, L.; Allgrove, J.; Bahl, S.; Brain, C.; Loughlin, J.; Mughal, Z.; Ryan, F.; Shaw, N.; Thakker, Y. V.; Tiosano, D.; Nesbit, M. A.; Thakker, R. V.: "Identification and characterization of novel parathyroid-specific transcription factor Glial Cells Missing Homolog B (GCMB) mutations in eight families with autosomal recessive hypoparathyroidism". In: *Human molecular genetics* 19, Vol. 10, S. 2028–38, 2010.
- [50] Mannstadt, M.; Bertrand, G.; Muresan, M.; Weryha, G.; Leheup, B.; Pulusani, S. R.; Grandchamp, B.; Jüppner, H.; Silve, C.: "Dominant-negative GCMB mutations cause an autosomal dominant form of hypoparathyroidism". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93, Vol. 9, S. 3568–76, 2008.
- [51] Thakker, R. V.; Davies, K. E.; Whyte, M. P.; Wooding, C.; O'Riordan, J. L.: "Mapping the gene causing X-linked recessive idiopathic hypoparathyroidism to

- Xq26-Xq27 by linkage studies". In: *The Journal of clinical investigation* 86, Vol. 1, S. 40–45, 1990.
- [52] Bowl, M. R.; Nesbit, M. A.; Harding, B.; Levy, E.; Jefferson, A.; Volpi, E.; Rizzoti, K.; Lovell-Badge, R.; Schlessinger, D.; Whyte, M. P.; Thakker, R. V.: "An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism". In: *The Journal of clinical investigation* 115, Vol. 10, S. 2822–31, 2005.
- [53] Kobrynski, L. J.; Sullivan, K. E.: "Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes". In: *Lancet* 370, Vol. 9596, S. 1443–52, 2007.
- [54] McDonald-McGinn, D. M.; Sullivan, K. E.: "Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome)". In: *Medicine* 90, Vol. 1, S. 1–18, 2011.
- [55] Parvari, R.; Diaz, G. A.; HersHKovitz, E.: "Parathyroid development and the role of tubulin chaperone E". In: *Hormone research* 67, Vol. 1, S. 12–21, 2007.
- [56] Albaramki, J.; Akl, K.; Al-Muhtaseb, A.; Al-Shboul, M.; Mahmoud, T.; El-Khateeb, M.; Hamamy, H.: "Sanjad Sakati syndrome: a case series from Jordan". In: *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 18, Vol. 5, S. 527–31, 2012.
- [57] Sanjad, S. A.; Sakati, N. A.; Abu-Osba, Y. K.; Kaddoura, R.; Milner, R. D.: "A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features". In: *Archives of disease in childhood* 66, Vol. 2, S. 193–96, 1991.
- [58] Bilous, R. W.; Murty, G.; Parkinson, D. B.; Thakker, R. V.; Coulthard, M. G.; Burn, J.; Mathias, D.; Kendall-Taylor, P.: "Brief report: autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia". In: *The New England journal of medicine* 327, Vol. 15, S. 1069–74, 1992.



- [59] Ali, A.; Christie, P. T.; Grigorieva, I. V.; Harding, B.; van Esch, H.; Ahmed, S. F.; Bitner-Glindzicz, M.; Blind, E.; Bloch, C.; Christin, P.; Clayton, P.; Gecz, J.; Gilbert-Dussardier, B.; Guillen-Navarro, E.; Hackett, A.; Halac, I.; Hendy, G. N.; Lalloo, F.; Mache, C. J.; Mughal, Z.; Ong, Albert C M; Rinat, C.; Shaw, N.; Smitson, S. F.; Tolmie, J.; Weill, J.; Nesbit, M. A.; Thakker, R. V.: "Functional characterization of GATA3 mutations causing the hypoparathyroidism-deafness-renal (HDR) dysplasia syndrome: insight into mechanisms of DNA binding by the GATA3 transcription factor". In: *Human molecular genetics* 16, Vol. 3, S. 265–75, 2007.
- [60] El-Hattab, A. W.; Adesina, A. M.; Jones, J.; Scaglia, F.: "MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options". In: *Molecular genetics and metabolism* 116, Vol. 1-2, S. 4–12, 2015.
- [61] Labarthe, F.; Benoist, J. F.; Brivet, M.; Vianey-Saban, C.; Despert, F.; de Baulny, Hélène Ogier: "Partial hypoparathyroidism associated with mitochondrial trifunctional protein deficiency". In: *European journal of pediatrics* 165, Vol. 6, S. 389–91, 2006.
- [62] Khambatta, S.; Nguyen, D. L.; Beckman, T. J.; Wittich, C. M.: "Kearns-Sayre syndrome: a case series of 35 adults and children". In: *International journal of general medicine* 7, S. 325–32, 2014.
- [63] Turan, S.; Bastepe, M.: "GNAS Spectrum of Disorders". In: *Current Osteoporosis Reports* 13, Vol. 3, S. 146–58, 2015.
- [64] Singh, A.; Grewal, H.; Kumar, G.; Goswami, M.; Verma, M.: "Albright hereditary osteodystrophy: A rare case report". In: *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 27, Vol. 3, S. 184, 2009.
- [65] Weinstein, L. S.; Yu, S.; Warner, D. R.; Liu, J.: "Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting". In: *Endocrine reviews* 22, Vol. 5, S. 675–705, 2001.
- [66] Liu, J.; Nealon, J. G.; Weinstein, L. S.: "Distinct patterns of abnormal GNAS imprinting in familial and sporadic pseudohypoparathyroidism type IB". In: *Human molecular genetics* 14, Vol. 1, S. 95–102, 2005.

- [67] Chase, L. R.; Melson, G. L.; Aurbach, G. D.: "Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone". In: *The Journal of clinical investigation* 48, Vol. 10, S. 1832–44, 1969.
- [68] Hofer, A. M.; Brown, E. M.: "Extracellular calcium sensing and signalling". In: *Nature reviews. Molecular cell biology* 4, Vol. 7, S. 530–38, 2003.
- [69] Koontz, S. L.; Friedman, S. A.; Schwartz, M. L.: "Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine". In: *American journal of obstetrics and gynecology* 190, Vol. 6, S. 1773–76, 2004.
- [70] Cholst, I. N.; Steinberg, S. F.; Tropper, P. J.; Fox, H. E.; Segre, G. V.; Bilezikian, J. P.: "The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects". In: *The New England journal of medicine* 310, Vol. 19, S. 1221–25, 1984.
- [71] Angelopoulos, N. G.; Goula, A.; Rombopoulos, G.; Kaltzidou, V.; Katounda, E.; Kaltsas, D.; Tolis, G.: "Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia". In: *Journal of bone and mineral metabolism* 24, Vol. 2, S. 138–45, 2006.
- [72] Sèze, S. de; Solnica, J.; Mitrovic, D.; Miravet, L.; Dorfmann, H.: "Joint and bone disorders and hypoparathyroidism in hemochromatosis". In: *Seminars in arthritis and rheumatism* 2, Vol. 1, S. 71–94, 1972.
- [73] Toumba, M.; Sergis, A.; Kanaris, C.; Skordis, N.: "Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major". In: *Pediatric endocrinology reviews : PER* 5, Vol. 2, S. 642–48, 2007.
- [74] Bordbar, M.; Omrani, G. R.; Haghpanah, S.; Saki, F.; Karimi, M.; Zekavat, O.: "Bone mineral density in transfusion-dependent thalassemia patients and its associated factors in Southern Iran". In: *Archives of osteoporosis* 15, Vol. 1, S. 148, 2020.
- [75] Al-Agha, A. E.; Bawahab, N. S.; Nagadi, S. A.; Alghamdi, S. A.; Felemban, D. A.; Milyani, A. A.: "Endocrinopathies complicating transfusion-dependent hemoglobinopathy". In: *Saudi medical journal* 41, Vol. 2, S. 138–43, 2020.

- [76] Carpenter, T. O.; Carnes, D. L.; Anast, C. S.: "Hypoparathyroidism in Wilson's disease". In: *The New England journal of medicine* 309, Vol. 15, S. 873–77, 1983.
- [77] Fatima, J.; Karoli, R.; Jain, V.: "Hypoparathyroidism in a case of Wilson's disease: Rare association of a rare disorder". In: *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 17, Vol. 2, S. 361, 2013.
- [78] Winslow, C. P.; Meyers, A. D.: "Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy". In: *American journal of otolaryngology* 19, Vol. 6, S. 401–03, 1998.
- [79] Goddard, C. J.; Mbewu, A.; Evanson, J. M.: "Symptomatic hypocalcaemia associated with metastatic invasion of the parathyroid glands". In: *British journal of hospital medicine* 43, Vol. 1, S. 72, 1990.
- [80] Bai, X.; Lin, X.; Zheng, K.; Chen, X.; Wu, X.; Huang, Y.; Zhuang, Y.: "Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase". In: *Endocrine* 69, Vol. 3, S. 670–81, 2020.
- [81] Iwama, S.: "Endocrine Dysfunction Associated with Immune Checkpoint Blockade". In: *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy* 47, Vol. 2, S. 203–06, 2020.
- [82] Kroiß, M.; Schilling, B.; Deutschbein, T.: "Endokrine Nebenwirkungen onkologischer Immuntherapien". In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 145, Vol. 24, S. 1736–41, 2020.
- [83] Underbjerg, L.; Sikjaer, T.; Mosekilde, L.; Rejnmark, L.: "Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study". In: *Journal of Bone and Mineral Research* 28, Vol. 11, S. 2277–85, 2013.
- [84] Underbjerg, L.; Sikjaer, T.; Mosekilde, L.; Rejnmark, L.: "The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study". In: *Journal of Bone and Mineral Research*, n/a, 2015.
- [85] Underbjerg, L.; Sikjaer, T.; Mosekilde, L.; Rejnmark, L.: "Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications". In: *Clinical Endocrinology* 84, Vol. 6, S. 904–11, 2016.

- [86] Astor, M. C.; Løvås, K.; Debowska, A.; Eriksen, E. F.; Evang, J. A.; Fossum, C.; Fougner, K. J.; Holte, S. E.; Lima, K.; Moe, R. B.; Myhre, A. G.; Kemp, E. H.; Nedrebø, B. G.; Svartberg, J.; Husebye, E. S.: "Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101, Vol. 8, S. 3045–53, 2016.
- [87] Clarke, B. L.; Brown, E. M.; Collins, M. T.; Jüppner, H.; Lakatos, P.; Levine, M. A.; Mannstadt, M. M.; Bilezikian, J. P.; Romanischen, A. F.; Thakker, R. V.: "Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101, Vol. 6, S. 2284–99, 2016.
- [88] Cianferotti, L.; Parri, S.; Gronchi, G.; Marcucci, G.; Cipriani, C.; Pepe, J.; Raglianti, M.; Minisola, S.; Brandi, M. L.: "Prevalence of Chronic Hypoparathyroidism in a Mediterranean Region as Estimated by the Analysis of Anonymous Healthcare Database". In: *Calcified Tissue International* 103, Vol. 2, S. 144–50, 2018.
- [89] European Society of Endocrinology: "Clinical Guideline on treatment of chronic hypoparathyroidism in adults".
- [90] Bilezikian, J. P.; Brandi, M. L.; Cusano, N. E.; Mannstadt, M.; Rejnmark, L.; Rizzoli, R.; Rubin, M. R.; Winer, K. K.; Liberman, U. A.; Potts, J. T.: "Management of Hypoparathyroidism: Present and Future". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101, Vol. 6, S. 2313–24, 2016.
- [91] Mitchell, D. M.; Regan, S.; Cooley, M. R.; Lauter, K. B.; Vrla, M. C.; Becker, C. B.; Burnett-Bowie, S.-A. M.; Mannstadt, M.: "Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97, Vol. 12, S. 4507–14, 2012.
- [92] Zanchetta, M. B.; Robbiani, D.; Oliveri, B.; Giacoia, E.; Frigeri, A.; Kallsbrum, S.; Salerni, H.; Lucas, S.; Diaz, A.; Perez, B.; Pieroni, L.; Arce Lange, M. A.; Tormo, S.; Kitaigrodsky, A.; Galich, A. M.: "Hipopara-Red, Real Life Experience in 322 Patients With Hypoparathyroidism". In: *Journal of the Endocrine Society* 5, Vol. 2, bvaa181, 2021.

- [93] Underbjerg, L.; Sikjaer, T.; Mosekilde, L.; Rejnmark, L.: "Postsurgical Hypoparathyroidism-Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections". In: *Journal of Bone and Mineral Research* 29, Vol. 11, S. 2504–10, 2014.
- [94] Saha, S.; Kandasamy, D.; Sharma, R.; Bal, C.; Sreenivas, V.; Goswami, R.: "Nephrocalcinosis, Renal Dysfunction, and Calculi in Patients With Primary Hypoparathyroidism on Long-Term Conventional Therapy". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 105, Vol. 4, 2020.
- [95] Underbjerg, L.; Sikjaer, T.; Rejnmark, L.: "Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 33, Vol. 5, S. 822–31, 2018.
- [96] Arlt, W.; Fremerey, C.; Callies, F.; Reincke, M.; Schneider, P.; Timmermann, W.; Allolio, B.: "Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D". In: *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 146, Vol. 2, S. 215–22, 2002.
- [97] Winer, K. K.; Ko, C. W.; Reynolds, J. C.; Dowdy, K.; Keil, M.; Peterson, D.; Gerber, L. H.; McGarvey, C.; Cutler, G. B.: "Long-Term Treatment of Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Study Comparing Parathyroid Hormone-(1–34) Versus Calcitriol and Calcium". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88, Vol. 9, S. 4214–20, 2003.
- [98] Lopes, M. P.; Kliemann, B. S.; Bini, I. B.; Kulchetscki, R.; Borsani, V.; Savi, L.; Borba, Victoria Z. C.; Moreira, C. A.: "Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications". In: *Archives of Endocrinology and Metabolism* 60, Vol. 6, S. 532–36, 2016.
- [99] Rubin, M. R.; Dempster, D. W.; Zhou, H.; Shane, E.; Nickolas, T.; Sliney, J.; Silverberg, S. J.; Bilezikian, J. P.: "Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 23, Vol. 12, S. 2018–24, 2008.

- [100] Goswami, R.; Sharma, R.; Sreenivas, V.; Gupta, N.; Ganapathy, A.; Das, S.: "Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism". In: *Clinical endocrinology* 77, Vol. 2, S. 200–06, 2012.
- [101] Lorente-Poch, L.; Rifà-Terricabras, S.; Sancho, J. J.; Torselli-Valladares, D.; González-Ortiz, S.; Sitges-Serra, A.: "Prevalence of basal ganglia and carotid artery calcifications in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy". In: *Endocrine connections* 9, Vol. 10, S. 955–62, 2020.
- [102] Huang, Q. L.: "[Clinical observations and calcium determinations in hypocalcemic cataract]". In: [*Zhonghua yan ke za zhi*] Chinese journal of ophthalmology 25, Vol. 5, S. 268–70, 1989.
- [103] Lawlor, B. A.: "Hypocalcemia, hypoparathyroidism, and organic anxiety syndrome". In: *The Journal of clinical psychiatry* 49, Vol. 8, S. 317–18, 1988.
- [104] Bohrer, T.; Krannich, J.-H.: "Depression as a manifestation of latent chronic hypoparathyroidism". In: *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 8, Vol. 1, S. 56–59, 2007.
- [105] Velasco, P. J.; Manshadi, M.; Breen, K.; Lippmann, S.: "Psychiatric aspects of parathyroid disease". In: *Psychosomatics* 40, Vol. 6, S. 486–90, 1999.
- [106] Levine, S. N.; Rheams, C. N.: "Hypocalcemic heart failure". In: *The American journal of medicine* 78, Vol. 6 Pt 1, S. 1033–35, 1985.
- [107] Vlot, M.; Jong, M. de; Ronde, P. de; Tukkie, R.: "A surprising cause of reversible dilated cardiomyopathy". In: *BMJ case reports* 2014, 2014.
- [108] Kudoh, C.; Tanaka, S.; Marusaki, S.; Takahashi, N.; Miyazaki, Y.; Yoshioka, N.; Hayashi, M.; Shimamoto, K.; Kikuchi, K.; Iimura, O.: "Hypocalcemic cardiomyopathy in a patient with idiopathic hypoparathyroidism". In: *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 31, Vol. 4, S. 561–68, 1992.
- [109] Válek, M.; Roblová, L.; Raška, I.; Schaffelhoferová, D.; Paleček, T.: "Hypocalcemic cardiomyopathy: a description of two cases and a literature review". In: *ESC heart failure* 7, Vol. 3, S. 1291–301, 2020.

- [110] Tabacco, G.; Naciu, A. M.; Maggi, D.; Santonati, A.; Pedone, C.; Cesareo, R.; Bosco, D.; Gaspa, G.; Napoli, N.; Pozzilli, P.; Manfrini, S.; Palermo, A.: "Cardiovascular Autonomic Neuropathy as a New Complication of Postsurgical Chronic Hypoparathyroidism". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 34, Vol. 3, S. 475–81, 2019.
- [111] Tabacco, G.; Naciu, A. M.; Cesareo, R.; Maggi, D.; Pedone, C.; Lelli, D.; Santonati, A.; Bosco, D.; Di Tommaso, A. M.; Pozzilli, P.; Manfrini, S.; Palermo, A.: "Cardiovascular autonomic neuropathy as a cause of fatigue in chronic hypoparathyroidism". In: *Endocrine* 67, Vol. 1, S. 198–203, 2020.
- [112] Hadker, N.; Egan, J.; Sanders, J.; Lagast, H.; Clarke, B.: "Understanding the Burden of Illness Associated with Hypoparathyroidism Reported Among Patients in the Paradox Study". In: *Endocrine Practice* 20, Vol. 7, S. 671–79, 2014.
- [113] Sikjaer, T.; Moser, E.; Rolighed, L.; Underbjerg, L.; Bislev, L. S.; Mosekilde, L.; Rejnmark, L.: "Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism". In: *Journal of Bone and Mineral Research* 31, Vol. 7, S. 1440–48, 2016.
- [114] Hepsen, S.; Akhanli, P.; Sakiz, D.; Sencar, M. E.; Ucan, B.; Unsal, I. O.; Cakal, E.; Ozbek, M.: "The effects of patient and disease-related factors on the quality of life in patients with hypoparathyroidism". In: *Archives of osteoporosis* 15, Vol. 1, S. 75, 2020.
- [115] Cusano, N. E.; Rubin, M. R.; McMahon, D. J.; Irani, D.; Tulley, A.; Sliney, J.; Bilezikian, J. P.: "The Effect of PTH(1–84) on Quality of Life in Hypoparathyroidism". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98, Vol. 6, S. 2356–61, 2013.
- [116] Tabacco, G.; Tay, Y.-K. D.; Cusano, N. E.; Williams, J.; Omeragic, B.; Majeed, R.; Almonte, M. G.; Rubin, M. R.; Bilezikian, J. P.: "Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1-84) Throughout 8 Years of Therapy". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 104, Vol. 7, S. 2748–56, 2019.

- [117] Vokes, T. J.; Mannstadt, M.; Levine, M. A.; Clarke, B. L.; Lakatos, P.; Chen, K.; Piccolo, R.; Krasner, A.; Shoback, D. M.; Bilezikian, J. P.: "Recombinant Human Parathyroid Hormone Effect on Health-Related Quality of Life in Adults With Chronic Hypoparathyroidism". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 103, Vol. 2, S. 722–31, 2018.
- [118] Siggelkow, H.; Clarke, B. L.; Germak, J.; Marelli, C.; Chen, K.; Dahl-Hansen, H.; Glenister, E.; Bent-Ennakhil, N.; Judge, D.; Mycock, K.; Bollerslev, J.: "Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey". In: *Clinical endocrinology* 92, Vol. 2, S. 159–68, 2020.
- [119] Coles, T.; Chen, K.; Nelson, L.; Harris, N.; Vera-Llonch, M.; Krasner, A.; Martin, S.: "Psychometric evaluation of the hypoparathyroidism symptom diary". In: *Patient related outcome measures* 10, S. 25–36, 2019.
- [120] Rathod, A.; Bonny, O.; Guessous, I.; Suter, P. M.; Conen, D.; Erne, P.; Binet, I.; Gabutti, L.; Gallino, A.; Muggli, F.; Hayoz, D.; Pechere-Bertschi, A.; Paccaud, F.; Burnier, M.; Bochud, M.: "Association of Urinary Calcium Excretion with Serum Calcium and Vitamin D Levels". In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 10, Vol. 3, S. 452–62, 2015.
- [121] Coe, F. L.; Evan, A.; Worcester, E.: "Pathophysiology-Based Treatment of Idiopathic Calcium Kidney Stones". In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6, Vol. 8, S. 2083–92, 2011.
- [122] Cooper, M. S.; Gittoes, N. J L: "Diagnosis and management of hypocalcaemia". In: *BMJ* 336, Vol. 7656, S. 1298–302, 2008.
- [123] Carroll, R.; Matfin, G.: "Endocrine and metabolic emergencies: hypocalcaemia". In: *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 1, Vol. 1, S. 29–33, 2010.
- [124] Straub, D. A.: "Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications". In: *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 22, Vol. 3, S. 286–96, 2007.



- [125] Heaney, R. P.; Smith, K. T.; Recker, R. R.; Henders, S. M.: "Meal effects on calcium absorption". In: *The American journal of clinical nutrition* 49, Vol. 2, S. 372–76, 1989.
- [126] Recker, R. R.: "Calcium Absorption and Achlorhydria". In: *New England Journal of Medicine* 313, Vol. 2, S. 70–73, 1985.
- [127] Harvey, J. A.; Zobitz, M. M.; Pak, C. Y.: "Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 3, Vol. 3, S. 253–58, 1988.
- [128] Neer, R. M.; Holick, M. F.; DeLuca, H. F.; Potts, J. T.: "Effects of 1alpha-hydroxy-vitamin D3 and 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on calcium and phosphorus metabolism in hypoparathyroidism". In: *Metabolism: clinical and experimental* 24, Vol. 12, S. 1403–13, 1975.
- [129] Haussler, M. R.; Cordy, P. E.: "Metabolites and analogues of vitamin D. Which for what?". In: *JAMA* 247, Vol. 6, S. 841–44, 1982.
- [130] Höbaus, J.; Thiem, U.; Hummel, D. M.; Kallay, E.: "Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis". In: *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 13, Vol. 1, S. 20–35, 2013.
- [131] Porter, R. H.; Cox, B. G.; Heaney, D.; Hostetter, T. H.; Stinebaugh, B. J.; Suki, W. N.: "Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone". In: *The New England journal of medicine* 298, Vol. 11, S. 577–81, 1978.
- [132] Santos, F.; Smith, M. J.; Chan, J. C.: "Hypercalciuria associated with long-term administration of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3). Action of hydrochlorothiazide". In: *American journal of diseases of children (1960)* 140, Vol. 2, S. 139–42, 1986.
- [133] Winer, K. K.; Yanovski, J. A.; Cutler, G. B.: "Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism". In: *JAMA* 276, Vol. 8, S. 631–36, 1996.
- [134] Winer, K. K.; Yanovski, J. A.; Sarani, B.; Cutler Jr., Gordon B.: "A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34

- in Treatment of Hypoparathyroidism". In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 83, Vol. 10, S. 3480–86, 1998.
- [135] Winer, K. K.; Zhang, B.; Shrader, J. A.; Peterson, D.; Smith, M.; Albert, P. S.; Cutler, G. B.: "Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy: A Randomized Crossover Trial Comparing Pump Versus Injections in the Treatment of Chronic Hypoparathyroidism". In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 97, Vol. 2, S. 391–99, 2012.
- [136] Palermo, A.; Santonati, A.; Tabacco, G.; Bosco, D.; Spada, A.; Pedone, C.; Raggiunti, B.; Doris, T.; Maggi, D.; Grimaldi, F.; Manfrini, S.; Vescini, F.: "PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A 2-Year Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life". In: The Journal of clinical endocrinology and metabolism 103, Vol. 1, S. 271–80, 2018.
- [137] Sikjaer, T.; Rejnmark, L.; Rolighed, L.; Heickendorff, L.; Mosekilde, L.: "The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: A randomized, placebo-controlled study". In: Journal of Bone and Mineral Research 26, Vol. 10, S. 2358–70, 2011.
- [138] Cusano, N. E.; Rubin, M. R.; McMahon, D. J.; Zhang, C.; Ives, R.; Tulley, A.; Sliney, J.; Cremers, S. C.; Bilezikian, J. P.: "Therapy of Hypoparathyroidism with PTH(1–84): A Prospective Four-Year Investigation of Efficacy and Safety". In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 98, Vol. 1, S. 137–44, 2013.
- [139] Mannstadt, M.; Clarke, B. L.; Vokes, T.; Brandi, M. L.; Ranganath, L.; Fraser, W. D.; Lakatos, P.; Bajnok, L.; Garceau, R.; Mosekilde, L.; Lagast, H.; Shoback, D.; Bilezikian, J. P.: "Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study". In: The Lancet Diabetes & Endocrinology 1, Vol. 4, S. 275–83, 2013.
- [140] Rubin, M. R.; Cusano, N. E.; Fan, W.-W.; Delgado, Y.; Zhang, C.; Costa, A. G.; Cremers, S.; Dworakowski, E.; Bilezikian, J. P.: "Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1–84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety". In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 101, Vol. 7, S. 2742–50, 2016.

- [141] Clarke, B. L.; Vokes, T. J.; Bilezikian, J. P.; Shoback, D. M.; Lagast, H.; Mannstadt, M.: "Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study". In: *Endocrine* 55, Vol. 1, S. 273–82, 2017.
- [142] Lakatos, P.; Bajnok, L.; Lagast, H.; Valkusz, Z.: "AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF PARATHYROID HORMONE RHPATH(1-84) IN ADULTS WITH HYPOPARATHYROIDISM". In: *Endocrine Practice* 22, Vol. 5, S. 523–32, 2016.
- [143] Tay, Y.-K. D.; Tabacco, G.; Cusano, N. E.; Williams, J.; Omeragic, B.; Majeed, R.; Gomez Almonte, M.; Bilezikian, J. P.; Rubin, M. R.: "Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 104, Vol. 11, S. 5601–10, 2019.
- [144] Mannstadt, M.; Clarke, B. L.; Bilezikian, J. P.; Bone, H.; Denham, D.; Levine, M. A.; Peacock, M.; Rothman, J.; Shoback, D. M.; Warren, M. L.; Watts, N. B.; Lee, H.-M.; Sherry, N.; Vokes, T. J.: "Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 104, Vol. 11, S. 5136–47, 2019.
- [145] Chen, K. S.; Gosmanova, E. O.; Curhan, G. C.; Ketteler, M.; Rubin, M.; Swallow, E.; Zhao, J.; Wang, J.; Sherry, N.; Krasner, A.; Bilezikian, J. P.: "Five-year Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Hypoparathyroidism Treated With and Without rhPTH(1-84)". In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 105, Vol. 10, 2020.
- [146] Cusano, N. E.; Rubin, M. R.; McMahon, D. J.; Irani, D.; Anderson, L.; Levy, E.; Bilezikian, J. P.: "PTH(1–84) Is Associated With Improved Quality of Life in Hypoparathyroidism Through 5 Years of Therapy". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99, Vol. 10, S. 3694–99, 2014.
- [147] Santonati, A.; Palermo, A.; Maddaloni, E.; Bosco, D.; Spada, A.; Grimaldi, F.; Raggiunti, B.; Volpe, R.; Manfrini, S.; Vescini, F.: "PTH(1–34) for Surgical Hy-

- poparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life". In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100, Vol. 9, S. 3590–97, 2015.
- [148] Sikjaer, T.; Rolighed, L.; Hess, A.; Fuglsang-Frederiksen, A.; Mosekilde, L.; Rejnmark, L.: "Effects of PTH(1–84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial". In: *Osteoporosis International* 25, Vol. 6, S. 1717–26, 2014.
- [149] Vahle, J. L.; Sato, M.; Long, G. G.; Young, J. K.; Francis, P. C.; Engelhardt, J. A.; Westmore, M. S.; Linda, Y.; Nold, J. B.: "Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety". In: *Toxicologic pathology* 30, Vol. 3, S. 312–21, 2002.
- [150] Jolette, J.; Wilker, C. E.; Smith, S. Y.; Doyle, N.; Hardisty, J. F.; Metcalfe, A. J.; Marriott, T. B.; Fox, J.; Wells, D. S.: "Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats". In: *Toxicologic pathology* 34, Vol. 7, S. 929–40, 2006.
- [151] Andrews, E. B.; Gilseman, A. W.; Midkiff, K.; Sherrill, B.; Wu, Y.; Mann, B. H.; Masica, D.: "The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27, Vol. 12, S. 2429–37, 2012.
- [152] Cipriani, C.; Capriani, C.; Irani, D.; Bilezikian, J. P.: "Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27, Vol. 12, S. 2419–28, 2012.
- [153] Holten-Andersen, L.; Pihl, S.; Rasmussen, C. E.; Zettler, J.; Maitro, G.; Baron, J.; Heinig, S.; Hoffmann, E.; Wegge, T.; Krusch, M.; Faltinger, F.; Killian, S.; Sprogø, K.; Karpf, D. B.; Breinholt, V. M.; Cleemann, F.: "Design and Preclinical Development of TransCon PTH, an Investigational Sustained-Release PTH Re-

- placement Therapy for Hypoparathyroidism". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 34, Vol. 11, S. 2075–86, 2019.
- [154] Guo, J.; Khatri, A.; Maeda, A.; Potts, J. T.; Jüppner, H.; Gardella, T. J.: "Prolonged Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Actions of a Pegylated Parathyroid Hormone (1-34) Peptide Fragment". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 32, Vol. 1, S. 86–98, 2017.
- [155] Shimizu, M.; Joyashiki, E.; Noda, H.; Watanabe, T.; Okazaki, M.; Nagayasu, M.; Adachi, K.; Tamura, T.; Potts, J. T.; Gardella, T. J.; Kawabe, Y.: "Pharmacodynamic Actions of a Long-Acting PTH Analog (LA-PTH) in Thyroparathyroidectomized (TPTX) Rats and Normal Monkeys". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 31, Vol. 7, S. 1405–12, 2016.
- [156] Bi, R.; Fan, Y.; Lauter, K.; Hu, J.; Watanabe, T.; Craddock, J.; Yuan, Q.; Gardella, T.; Mannstadt, M.: "Diphtheria Toxin- and GFP-Based Mouse Models of Acquired Hypoparathyroidism and Treatment With a Long-Acting Parathyroid Hormone Analog". In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 31, Vol. 5, S. 975–84, 2016.
- [157] Krishnan, V.; Ma, Y. L.; Chen, C. Z.; Thorne, N.; Bullock, H.; Tawa, G.; Javella-Cauley, C.; Chu, S.; Li, W.; Kohn, W.; Adrian, M. D.; Benson, C.; Liu, L.; Sato, M.; Zheng, W.; Pilon, A. M.; Yang, N. N.; Bryant, H. U.: "Repurposing a novel parathyroid hormone analogue to treat hypoparathyroidism". In: *British journal of pharmacology* 175, Vol. 2, S. 262–71, 2018.
- [158] Noda, H.; Okazaki, M.; Joyashiki, E.; Tamura, T.; Kawabe, Y.; Khatri, A.; Jüppner, H.; Potts, J. T.; Gardella, T. J.; Shimizu, M.: "Optimization of PTH/PTHrP Hybrid Peptides to Derive a Long-Acting PTH Analog (LA-PTH)". In: *JBMR plus* 4, Vol. 7, e10367, 2020.
- [159] Karpf, D. B.; Pihl, S.; Mourya, S.; Mortensen, E.; Kovoov, E.; Markova, D.; Leff, J. A.: "A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled First-In-Human Phase 1

- Trial of TransCon PTH in Healthy Adults". In: Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 35, Vol. 8, S. 1430–40, 2020.
- [160] Tamura, T.; Noda, H.; Joyashiki, E.; Hoshino, M.; Watanabe, T.; Kinoshita, M.; Nishimura, Y.; Esaki, T.; Ogawa, K.; Miyake, T.; Arai, S.; Shimizu, M.; Kitamura, H.; Sato, H.; Kawabe, Y.: "Identification of an orally active small-molecule PTHR1 agonist for the treatment of hypoparathyroidism". In: Nature communications 7, S. 13384, 2016.
- [161] Hannan, F. M.; Walls, G. V.; Babinsky, V. N.; Nesbit, M. A.; Kallay, E.; Hough, T. A.; Fraser, W. D.; Cox, R. D.; Hu, J.; Spiegel, A. M.; Thakker, R. V.: "The Calcilytic Agent NPS 2143 Rectifies Hypocalcemia in a Mouse Model With an Activating Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Mutation: Relevance to Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1 (ADH1)". In: Endocrinology 156, Vol. 9, S. 3114–21, 2015.
- [162] Hannan, F. M.; Gorvin, C. M.; Babinsky, V. N.; Olesen, M. K.; Stewart, M.; Wells, S.; Cox, R. D.; Nemeth, E. F.; Thakker, R. V.: "Calcilytic NPS795 Increases Plasma Calcium and PTH in an Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1 Mouse Model". In: JBMR plus 4, Vol. 10, e10402, 2020.
- [163] Hahner, S.; Loeffler, M.; Fassnacht, M.; Weismann, D.; Koschker, A.-C.; Quinkler, M.; Decker, O.; Arlt, W.; Allolio, B.: "Impaired Subjective Health Status in 256 Patients with Adrenal Insufficiency on Standard Therapy Based on Cross-Sectional Analysis". In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92, Vol. 10, S. 3912–22, 2007.
- [164] Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring (2015): "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1): Public Use File 1. Version., URL: <http://dx.doi.org/10.7797/16-200812-1-1-1>.
- [165] Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald: "Daten der zweiten Erhebungswelle der Study of health in Pomerania (SHIP-2), Finanzierung durch BMBF, 01ZZ9603, 01ZZ0103, 01ZZ0701.

- [166] Ware, J. E.; Sherbourne, C. D.: "The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection". In: *Medical care* 30, Vol. 6, S. 473–83, 1992.
- [167] Mingardi, G.; Cornalba, L.; Cortinovis, E.; Ruggiata, R.; Mosconi, P.; Apolone, G.: "Health-related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. DIA-QOL Group". In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 14, Vol. 6, S. 1503–10, 1999.
- [168] Bullinger, M.; Kirchberger, I.: "SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handanweisung", Hogrefe, Göttingen, 1998.
- [169] Ellert, U.; Kurth, B. M.: "Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland". In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, Vol. 5-6, S. 643–49, 2013.
- [170] Aulinas, A.; Webb, S. M.: "Health-related quality of life in primary and secondary adrenal insufficiency". In: *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 14, Vol. 6, S. 873–88, 2014.
- [171] Brod, M.; Waldman, L. T.; Smith, A.; Karpf, D.: "Living with hypoparathyroidism: development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Impact (HPES-Impact)". In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2020.
- [172] Wilde, D.; Wilken, L.; Stamm, B.; Heppner, C.; Leha, A.; Blaschke, M.; Herrmann-Lingen, C.; Siggelkow, H.: "Quantification of Symptom Load by a Disease-Specific Questionnaire HPQ 28 and Analysis of Associated Biochemical Parameters in Patients With Postsurgical Hypoparathyroidism". In: *JBMR plus* 4, Vol. 7, e10368, 2020.
- [173] Demartini, B.; Ranieri, R.; Masu, A.; Selle, V.; Scarone, S.; Gambini, O.: "Depressive Symptoms and Major Depressive Disorder in Patients Affected by Subclinical Hypothyroidism". In: *The Journal of Nervous and Mental Disease* 202, Vol. 8, S. 603–07, 2014.

- [174] Gopalan, M. R.; Karunakaran, V.; Prabhakaran, A.; Jayakumar, K. L.: "Prevalence of psychiatric morbidity among cancer patients - hospital-based, cross-sectional survey". In: *Indian journal of psychiatry* 58, Vol. 3, S. 275–80, 2016.
- [175] Boeschoten, R. E.; Braamse, Annemarie M J; Beekman, Aartjan T F; Cuijpers, P.; van Oppen, P.; Dekker, J.; Uitdehaag, Bernard M J: "Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis". In: *Journal of the neurological sciences* 372, S. 331–41, 2017.
- [176] Schöttke, H.; Giabbiconi, C.-M.: "Post-stroke depression and post-stroke anxiety: prevalence and predictors". In: *International psychogeriatrics* 27, Vol. 11, S. 1805–12, 2015.
- [177] Usdin, T. B.; Bonner, T. I.; Hoare, S R J: "The parathyroid hormone 2 (PTH2) receptor". In: *Receptors & channels* 8, Vol. 3-4, S. 211–18, 2002.
- [178] Bagó, A. G.; Dimitrov, E.; Saunders, R.; Seress, L.; Palkovits, M.; Usdin, T. B.; Dobolyi, A.: "Parathyroid hormone 2 receptor and its endogenous ligand tuberoinfundibular peptide of 39 residues are concentrated in endocrine, viscerosensory and auditory brain regions in macaque and human". In: *Neuroscience* 162, Vol. 1, S. 128–47, 2009.
- [179] Tsuda, M. C.; Yeung, H.-M.; Kuo, J.; Usdin, T. B.: "Incubation of Fear Is Regulated by TIP39 Peptide Signaling in the Medial Nucleus of the Amygdala". In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35, Vol. 35, S. 12152–61, 2015.
- [180] Ireland, A. W.; Hornbrook, J. W.; Neale, F. C.; Posen, S.: "The crystalline lens in chronic surgical hypoparathyroidism". In: *Archives of internal medicine* 122, Vol. 5, S. 408–11, 1968.
- [181] Chen, K.; Krasner, A.; Li, N.; Xiang, C. Q.; Totev, T.; Xie, J.: "Clinical burden and healthcare resource utilization among patients with chronic hypoparathyroidism, overall and by adequately vs not adequately controlled disease: a multi-country chart review". In: *Journal of medical economics* 22, Vol. 11, S. 1141–52, 2019.



- [182] Brod, M.; Waldman, L. T.; Smith, A.; Karpf, D.: "Assessing the Patient Experience of Hypoparathyroidism Symptoms: Development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Symptom (HPES-Symptom)". In: *The patient* 13, Vol. 2, S. 151–62, 2020.
- [183] Díez, J. J.; Anda, E.; Sastre, J.; Pérez Corral, B.; Álvarez-Escolá, C.; Manjón, L.; Paja, M.; Sambo, M.; Santiago Fernández, P.; Blanco Carrera, C.; Galofré, J. C.; Navarro, E.; Zafón, C.; Sanz, E.; Oleaga, A.; Bandrés, O.; Donnay, S.; Megía, A.; Picallo, M.; Sánchez Ragnarsson, C.; Baena-Nieto, G.; Fernández-García, J. C.; Lecumberri, B.; La Sahún de Vega, M.; Romero-Lluch, A. R.; Iglesias, P.: "Permanent postoperative hypoparathyroidism: an analysis of prevalence and predictive factors for adequacy of control in a cohort of 260 patients". In: *Gland surgery* 9, Vol. 5, S. 1380–88, 2020.

## **Appendix**

## Appendix 1 - Selbsterstellter Fragebogen

Patientenfragebogen – BOHEME-HP



Seite 1/7

05.08.2014

Studienleitung PD Dr. S. Hahner

### **Patientenfragebogen zur Krankheitslast und zum Auftreten von hypocalcämischen Krisen bei Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus**

Datum der Befragung: \_\_ / \_\_ / 20\_\_

<p>1. Bitte geben Sie Ihre Personalien an:</p>	<p>Vorname _____                  Nachname _____                  Geburtsdatum _____ (tt.mm.jjjj)                  Geschlecht <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich                  Straße _____                  PLZ, Ort _____                  Telefonnr. _____                  E-Mail-Adresse _____</p>
<p>2. Bei welchem Institut sind Sie aufgrund Ihres Hypoparathyreoidismus in Behandlung?</p>	<p><input type="radio"/> Universitätsklinikum Würzburg  <input type="radio"/> Sonstiges: _____</p>
<p>3. Bei welchem Arzt befinden Sie sich aufgrund Ihres Hypoparathyreoidismus in Behandlung?</p>	<p>Vorname _____                  Nachname _____                  Straße _____                  PLZ, Ort _____                  Telefonnr. _____</p>
<p>4. Wann wurde die Diagnose eines Hypoparathyreoidismus gestellt?</p>	<p>_____ (Monat/ Jahr)</p>
<p>5. Sind Sie Mitglied in einer Selbsthilfegruppe aufgrund Ihres Hypoparathyreoidismus ?</p>	<p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p>
<p>6. An welcher Form des Hypoparathyreoidismus leiden Sie?</p>	<p><input type="radio"/> erworben (nach Operation, bestrahlungsinduziert, autoimmunes polyglanduläres Syndrom, Hämochromatose)  <input type="radio"/> angeboren (isolierte/ syndromale Nebenschilddrüsen-Aplasie)  <input type="radio"/> Pseudohypoparathyreoidismus  <input type="radio"/> unbekannt</p>



<p>7. Auf welche der folgenden Ursachen ist Ihr Hypoparathyreoidismus zurückzuführen?</p>	<p><input type="radio"/> Nach Operation, aufgrund</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Struma (Kropf)                             <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> mit Knoten</li> <li><input type="radio"/> ohne Knoten</li> </ul> </li> <li><input type="radio"/> Schilddrüsen-Krebs</li> <li><input type="radio"/> Morbus Basedow</li> <li><input type="radio"/> Nebenschilddrüsen-Adenom</li> <li><input type="radio"/> Nebenschilddrüsen-Hyperplasie</li> <li><input type="radio"/> Nebenschilddrüsen-Krebs</li> <li><input type="radio"/> Neck-dissection</li> <li><input type="radio"/> Sonstiges: _____</li> </ul> <p><input type="radio"/> Isolierte Nebenschilddrüsen-Aplasie</p> <p><input type="radio"/> Syndromale genetische Erkrankung</p> <p><input type="radio"/> autoimmunes polyglanduläres Syndrom</p> <p><input type="radio"/> Hämochromatose</p> <p><input type="radio"/> Bestrahlung</p> <p><input type="radio"/> Parathormon-Resistenz (Pseudohypoparathyreoidismus)</p> <p><input type="radio"/> unbekannt</p> <p><input type="radio"/> Sonstiges: _____</p>
<p>8. Sind Sie berufstätig?</p>	<p><input type="radio"/> ja                      <input type="radio"/> nein                      <input type="radio"/> berentet</p> <p><input type="radio"/> Sonstiges: _____</p> <p><b>Wenn ja,</b></p> <p>1) An wie vielen Arbeitstagen <b>in den letzten 12 Monaten</b> waren Sie durch einen Arzt arbeitsunfähig geschrieben? <i>(Bitte auch die Tage berücksichtigen, die Sie im Krankenhaus gelegen haben)</i></p> <p><input type="radio"/> ungefähr _____ Arbeitstage</p> <p><input type="radio"/> an keinem Tag</p> <p>2) Welche Art der Erwerbstätigkeit trifft zu?</p> <p><input type="radio"/> Vollzeit (&gt;35 Stunden)</p> <p><input type="radio"/> Teilzeit (15-34 Stunden)</p> <p><input type="radio"/> Teilzeit (&lt;15 Stunden)</p>
<p>9. Sind Sie durch Ihren Hypoparathyreoidismus beruflich eingeschränkt?</p>	<p><input type="radio"/> ja    <input type="radio"/> nein</p> <p><input type="radio"/> nicht bekannt, da Krankheit bereits vor Berufsbeginn bestand</p> <p><b>Wenn ja,</b> welche beruflichen Konsequenzen haben sich dadurch ergeben?</p> <p><input type="radio"/> keine</p> <p><input type="radio"/> Ich arbeite nicht mehr.</p> <p><input type="radio"/> Ich arbeite mit reduzierter Stundenzahl.</p> <p><input type="radio"/> Ich musste meinen Beruf wechseln. Neuer Beruf: _____</p> <p><input type="radio"/> Sonstiges: _____</p>



<p>10. Kam es <b>in den letzten 12 Monaten</b> zu einem oder mehreren der nachfolgend aufgeführten Beschwerden?</p>	<p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p><b>Wenn ja</b>, bitte näher erläutern:</p> <p>1) <u>Beschwerden</u> (Mehrfachnennungen möglich)</p> <p><input type="checkbox"/> Kribbeln, Taubheitsgefühl, Kälte-/ Wärmewahrnehmungsstörung in Körperregionen (z.B.: der Hände, im Bereich des Mundes)</p> <p><input type="checkbox"/> Muskelkrämpfe der Hände und Füße</p> <p><input type="checkbox"/> Krampfanfall</p> <p><input type="checkbox"/> Muskelschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Muskelschwäche</p> <p><input type="checkbox"/> Knochenschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Atemnot</p> <p><input type="checkbox"/> Darmkrämpfe</p> <p><input type="checkbox"/> unerklärliche Angstgefühle</p> <p><input type="checkbox"/> gesteigerte Erregbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Verwirrtheit</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstiges: _____</p> <p>2) <u>Welche Behandlung</u> wurde daraufhin veranlasst? (Bitte nur eine Angabe)</p> <p><input type="radio"/> keine ärztliche Behandlung <input type="radio"/> ambulante ärztliche Behandlung</p> <p><input type="radio"/> stationäre Behandlung im Krankenhaus <input type="radio"/> Aufnahme auf Intensivstation</p>
<p>11. Mussten Sie schon einmal aufgrund Ihres Hypoparathyreoidismus in die <b>Notaufnahme</b> oder in das <b>Krankenhaus</b> aufgenommen werden?</p>	<p><input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein</p> <p><b>Wenn ja</b>,</p> <p>Wann war dies <b>das letzte Mal</b> nötig gewesen?</p> <p><input type="radio"/> In den <b>letzten 12 Monaten</b></p> <p><input type="radio"/> In den <b>letzten 24 Monaten</b> (aber nicht in den letzten 12 Monaten)</p> <p><input type="radio"/> Vor mehr als 24 Monaten</p>
<p>12. Wie oft mussten Sie <b>seit der Erstdiagnose</b> des Hypoparathyreoidismus aufgrund einer Verschlechterung intravenös (Infusion) mit Calcium behandelt werden?</p>	<p><input type="radio"/> noch nie <input type="radio"/> einmal <input type="radio"/> zweimal</p> <p><input type="radio"/> dreimal <input type="radio"/> viermal <input type="radio"/> fünfmal</p> <p><input type="radio"/> sechsmal <input type="radio"/> häufiger, bitte Anzahl angeben: _____</p>
<p>13. Wie viele Stunden pro Tag verspüren Sie Symptome Ihres Hypoparathyreoidismus ?</p>	<p>_____ Stunden pro Tag</p>



<p>14. Wie viele Arztbesuche waren aufgrund Ihres Hypoparathyreoidismus <b>in den letzten 12 Monaten</b> nötig?</p>	<p>_____ Anzahl der Arztbesuche in den letzten 12 Monaten</p>																
<p>15. Wie viele Blut-Kontrollen des Calciumwertes waren <b>in den letzten 12 Monaten</b> nötig?</p>	<p>_____ Calciumwert-Kontrollen in den letzten 12 Monaten</p>																
<p>16. Gibt es Situationen, in denen sich die <b>Symptome</b> Ihres Hypoparathyreoidismus <b>verstärken</b>?</p>	<p><input type="radio"/> ja <span style="margin-left: 150px;"><input type="radio"/> nein</span></p> <p><b>Wenn ja,</b></p> <p>1) in welchen Situationen geschieht dies? <i>(Mehrfachnennungen möglich)</i></p> <p><input type="checkbox"/> Sportliche Aktivität</p> <p><input type="checkbox"/> Vermehrtes Schwitzen</p> <p><input type="checkbox"/> Hitze</p> <p><input type="checkbox"/> Infekte</p> <p><input type="checkbox"/> Magen-Darm-Beschwerden</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstige: _____</p>																
<p>17. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer derzeitigen Behandlung des Hypoparathyreoidismus ?</p>	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>sehr gut</td> <td>gut</td> <td>mittelmäßig</td> <td>schlecht</td> <td>sehr schlecht</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table>	sehr gut	gut	mittelmäßig	schlecht	sehr schlecht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
sehr gut	gut	mittelmäßig	schlecht	sehr schlecht													
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>													
<p>18. An welchen der folgend genannten Erkrankungen leiden Sie? <i>(gegebenenfalls bitte auch das ungefähre Datum der Erstdiagnose angeben)</i></p>	<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 80%;"><input type="checkbox"/> Nierensteine</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">Erstdiagnose <i>(Monat/ Jahr)</i></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz</td> <td style="text-align: right;">_____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Verkalkung der Nieren (Nephrocalcinose)</td> <td style="text-align: right;">_____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Herzrhythmusstörungen</td> <td style="text-align: right;">_____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Krampfanfälle</td> <td style="text-align: right;">_____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Grauer Star (Katarakt)</td> <td style="text-align: right;">_____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Depression</td> <td style="text-align: right;">_____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Angststörung</td> <td style="text-align: right;">_____</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Nierensteine	Erstdiagnose <i>(Monat/ Jahr)</i>	<input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz	_____	<input type="checkbox"/> Verkalkung der Nieren (Nephrocalcinose)	_____	<input type="checkbox"/> Herzrhythmusstörungen	_____	<input type="checkbox"/> Krampfanfälle	_____	<input type="checkbox"/> Grauer Star (Katarakt)	_____	<input type="checkbox"/> Depression	_____	<input type="checkbox"/> Angststörung	_____
<input type="checkbox"/> Nierensteine	Erstdiagnose <i>(Monat/ Jahr)</i>																
<input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz	_____																
<input type="checkbox"/> Verkalkung der Nieren (Nephrocalcinose)	_____																
<input type="checkbox"/> Herzrhythmusstörungen	_____																
<input type="checkbox"/> Krampfanfälle	_____																
<input type="checkbox"/> Grauer Star (Katarakt)	_____																
<input type="checkbox"/> Depression	_____																
<input type="checkbox"/> Angststörung	_____																



19. Leiden Sie an sonstigen chronischen Erkrankungen?  
(gegebenenfalls bitte auch das ungefähre Datum der Erstdiagnose angeben)

ja  nein

**Wenn ja, bitte erläutern:**

Erkrankung	Erstdiagnose (Monat/ Jahr)
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

20. Welche Medikamente nehmen Sie ein? (Bitte **alle** auflisten, einschließlich Medikamenten für andere Erkrankungen, Calcium, Magnesium und sonstige Nahrungsergänzungsmitteln)

Medikamentenname	Dosis pro Portion (z.B. je 1 Tablette)	Art der Einnahme (z.B. als Tablette, Spritze, etc.)	Einnahmeschema (z.B. 1-0-2-0, wenn Sie eine Tablette morgens und 2 Tabletten abends einnehmen)				Bei Bedarf
			morgens	mittags	abends	nachts	
1) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
2) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
3) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
4) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
5) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
6) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
7) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
8) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
9) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
10) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
11) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>
12) _____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/>



21. Sind Sie <b>während der letzten 12 Monate</b> zur stationären Behandlung im Krankenhaus gewesen?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <b>Wenn ja, bitte näher erläutern</b> 1) Wie oft waren Sie <b>in letzten 12 Monaten</b> im Krankenhaus? _____ Anzahl Krankenhausaufenthalte 2) Wie viele Tage haben Sie insgesamt <b>in den letzten 12 Monaten</b> im Krankenhaus zugebracht? _____ Tage										
22. Wie gut kommen Sie mit dem Hypoparathyreoidismus zurecht?	<table border="0"> <tr> <td>sehr gut</td> <td>gut</td> <td>mittelmäßig</td> <td>schlecht</td> <td>sehr schlecht</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table>	sehr gut	gut	mittelmäßig	schlecht	sehr schlecht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
sehr gut	gut	mittelmäßig	schlecht	sehr schlecht							
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
23. Fühlen Sie sich mit der Medikamenteneinnahme überfordert?	<table border="0"> <tr> <td>überhaupt nicht</td> <td>etwas</td> <td>mäßig</td> <td>ziemlich</td> <td>sehr</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table>	überhaupt nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
überhaupt nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr							
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
24. In welchem Ausmaß sind Sie durch Ihre Krankheit in der Ausübung Ihrer alltäglichen Tätigkeiten eingeschränkt?	<input type="radio"/> erheblich eingeschränkt <input type="radio"/> eingeschränkt <input type="radio"/> nicht eingeschränkt <input type="radio"/> weiß ich nicht										
25. Wie ist Ihr Gesundheitszustand im Allgemeinen?	<table border="0"> <tr> <td>sehr gut</td> <td>gut</td> <td>mittelmäßig</td> <td>schlecht</td> <td>sehr schlecht</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table>	sehr gut	gut	mittelmäßig	schlecht	sehr schlecht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
sehr gut	gut	mittelmäßig	schlecht	sehr schlecht							
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>							
26. Hatten Sie <b>in den letzten 12 Monaten</b> schon einmal einen Angstanfall- manche nennen es auch Panikattacke oder Angstattacke-, bei dem Sie ohne Grund plötzlich von einem Gefühl starker Angst, Beklommenheit oder Unruhe überfallen wurden?  <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein											
27. Gab es <b>in den letzten 12 Monaten</b> schon einmal eine Zeitspanne <b>von einem Monat oder länger</b> , in der Sie sich häufig ängstlich, angespannt und voller Besorgnis gefühlt haben?  <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein											
28. Haben Sie <b>in den letzten 12 Monaten</b> über <b>mehr als 2 Wochen</b> fast täglich unter Gefühlen von Traurigkeit oder Niedergeschlagenheit gelitten?  <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein											
29. Litten Sie <b>in den letzten 12 Monaten</b> über <b>mehr als 2 Wochen</b> fast täglich unter Interessenverlust, Müdigkeit oder Energieverlust?  <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein											







30. Wie oft hatten Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> aufgrund Ihrer <b>körperlichen Gesundheit</b> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?					
	immer	meistens	manchmal	selten	nie
1) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2) Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31. Wie oft hatten Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> aufgrund <b>seelischer Probleme</b> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?					
	immer	meistens	manchmal	selten	nie
1) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2) Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?					
	überhaupt nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

***Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!***



	<b>Lebensqualität</b> Seite 2 von 3		<b>LQ-2</b>
<b>BOHEME-HP</b>			SF-36
<p>4. Hatten Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause ?</p> <p>         Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein          Ich habe weniger geschafft als ich wollte      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein          Ich konnte nur bestimmte Dinge tun      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein          Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein          (z. B. ich musste mich besonders anstrengen)       </p> <p>5. Hatten Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?</p> <p>         Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein          Ich habe weniger geschafft als ich wollte      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein          Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten      <input type="radio"/> ja      <input type="radio"/> nein       </p> <p>6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder Ihre seelischen Probleme in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?</p> <p> <input type="radio"/> überhaupt nicht  <input type="radio"/> etwas  <input type="radio"/> mäßig  <input type="radio"/> ziemlich  <input type="radio"/> sehr       </p> <p>7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den <b>vergangenen 4 Wochen</b>?</p> <p> <input type="radio"/> Ich hatte keine Schmerzen  <input type="radio"/> sehr leicht  <input type="radio"/> leicht  <input type="radio"/> mäßig  <input type="radio"/> stark  <input type="radio"/> sehr stark       </p> <p>8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <b>vergangenen 4 Wochen</b> bei der Ausübung Ihrer Alltags-tätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?</p> <p> <input type="radio"/> überhaupt nicht  <input type="radio"/> ein bisschen  <input type="radio"/> mäßig  <input type="radio"/> ziemlich  <input type="radio"/> sehr       </p>			

	<b>Lebensqualität</b> Seite 3 von 3				<b>LQ-3</b>
<b>BOHEME-HP</b>					SF-36

9. In diesen Fragen geht es darum wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur die Antwort an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht. Wie oft waren Sie in den **vergangenen 4 Wochen**:

	immer	meistens	oft	manchmal	selten	nie
... voller Schwung ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... sehr nervös ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... so niedergeschlagen, dass nichts Sie aufheitern konnte ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... ruhig und gelassen ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... voller Energie ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... entmutigt und traurig ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... erschöpft ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... glücklich ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
... müde ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den **vergangenen 4 Wochen** Ihre normalen Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

immer  
 meistens  
 manchmal  
 selten  
 nie

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ? Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an.

	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## I Abkürzungsverzeichnis

ADH	Autosomal dominante Hypocalcämie
AHO	Albrightsche hereditäre Osteodystrophie
APS	Autoimmunes polyglanduläres Syndrom
BGS98	Bundesgesundheitsurvey 1998
BP	Körperliche Schmerzen (bodily pain)
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CaSR	Calciumsensitiver Rezeptor
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomerular filtration rate
GH	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (general health perception)
HPT	Hypoparathyreoidismus
KI	Konfidenzintervall
MH	Psychisches Wohlbefinden (mental health index)
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
NSD	Nebenschilddrüse
OR	Odds Ratio
PF	Körperliche Funktionsfähigkeit (physical functioning)
PHP	Pseudohypoparathyreoidismus
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RE	Emotionale Rollenfunktion (role limitations due to emotional problems)
RKI	Robert Koch-Institut

## I Abkürzungsverzeichnis

---

RP	Körperliche Rollenfunktion (role limitations due to physical problems)
SD-OP	Schilddrüsenoperation
SF	Soziale Funktionsfähigkeit (social functioning)
SF-36	Short Form 36 Lebensqualitätsfragebogen
SHIP	Study of health in Pomerania
SH	Selbsthilfe
VT	Vitalität (vitality)

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Verteilung der 205 eingeschlossenen Patienten auf die verschiedenen Zentren und Organisationen .....	35
Abbildung 3.2: Behandlungszufriedenheit mit der HPT-Therapie aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder (im Vergleich $p=0,127$ ) .....	48
Abbildung 3.3: Zurechtkommen mit der Erkrankung des HPT aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder (im Vergleich $p=0,245$ ).....	49
Abbildung 3.4: Überforderung mit der Medikamenteneinnahme aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder (im Vergleich $p=0,006$ ).....	50
Abbildung 3.5: Arztbesuche in den letzten 12 Monaten aufgrund des HPT.....	51
Abbildung 3.6: Median, oberes und unteres Quartil der Anzahl der Arztbesuche in den letzten 12 Monaten im Vergleich zwischen Mitgliedern einer SH-Gruppe und restlichen Teilnehmern. Der Vergleich der Mittelwerte zeigte statistische Signifikanz ( $p=0,016$ ). (○: Ausreißer, *: Extremwerte) .....	52
Abbildung 3.7: Laborkontrollen des Calciumwertes in den letzten 12 Monaten aufgrund des HPT .....	53
Abbildung 3.8: Median, oberes und unteres Quartil der Anzahl der Laborkontrollen in den letzten 12 Monaten im Vergleich zwischen Mitgliedern einer SH-Gruppe und restlichen Teilnehmern. Der Vergleich der Mittelwerte zeigte statistische Signifikanz ( $p=0,013$ ). (○: Ausreißer, *: Extremwerte) .....	53
Abbildung 3.9: Vergleich der Z-Scores der SF-36-Domänen basierend auf der Normkohorte des BGS98. Patienten mit HPT ( $n=205$ ) werden verglichen mit dem BGS98 ( $n=7124$ ) und mit Patienten mit NNRI ( $n=214$ ). .....	54
Abbildung 3.10: Vergleich der Z-Scores der SF-36-Domänen basierend auf der Normkohorte des BGS98. Alle Patienten mit HPT ( $n=205$ ), Mitglieder aus SH-Gruppen ( $n=26$ ) und restliche Teilnehmer ( $n=179$ ) verglichen mit dem BGS98 ( $n=7124$ ) sowie Mitglieder aus SH-Gruppen verglichen mit restlichen Teilnehmern.....	57
Abbildung 3.11: Vergleich der Z-Scores der SF-36-Domänen basierend auf der Normkohorte des BGS98. Alle Patienten mit HPT ( $n=205$ ), Patienten universitärer Zentren ( $n=122$ ), ambulanter Praxen ( $n=51$ ) und der SH-Organisation ( $n=32$ ) verglichen mit dem BGS98 ( $n=7124$ ) sowie Patienten der SH-Organisation verglichen mit Patienten universitärer Zentren und ambulanter Praxen. ....	58
Abbildung 3.12: Vergleich der Z-Scores der SF-36-Domänen basierend auf der Normkohorte des BGS98. Alle Patienten mit HPT ( $n=205$ ), Patienten mit postoperativem HPT ( $n=176$ ), nicht-operativem HPT ( $n=19$ ) und PHP ( $n=10$ ) verglichen mit dem BGS98 ( $n=7124$ ). ....	59

Abbildung 3.13: Einschätzung des Allgemeinen Gesundheitszustands: Oben im Vergleich zwischen der allgemeinen HPT-Kohorte (n=202) zur DEGS1-Kohorte (n=4040) und unten im Vergleich von HPT-Patienten nach SD-OP (n=162) zu Kontrollen des DEGS1 nach SD-OP (n=162).....	60
Abbildung 3.14: Selbstangabe von Einschränkungen im Alltagsleben: Oben im Vergleich zwischen der allgemeinen HPT-Kohorte (n=202) zur DEGS1-Kohorte (n=4040) und unten im Vergleich von HPT-Patienten nach SD-OP (n=162) zu Kontrollen des DEGS1 nach SD-OP (n=162).....	61
Abbildung 3.15: Median, oberes und unteres Quartil der Anzahl krankheitsbedingter Fehltage in den letzten 12 Monaten im Vergleich zwischen Mitgliedern einer SH-Gruppe und restlichen Teilnehmern. Der Vergleich der Mittelwerte zeigte keine statistische Signifikanz (p=0,425). (○: Ausreißer, *: Extremwerte) .....	63
Abbildung 3.16: Vergleich des Anteils berenteter Personen unter 65 Jahren in der HPT-Kohorte und in der allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte).....	64
Abbildung 3.17: Vergleich krankheitsbedingter Fehltage der erwerbstätigen unter 65-Jährigen in den letzten 12 Monaten zwischen der HPT-Kohorte und der allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte) ..	65
Abbildung 3.18: Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten: Oben im Vergleich zwischen der allgemeinen HPT-Kohorte (n=202) zur DEGS1-Kohorte (n=4040) und unten im Vergleich von HPT-Patienten nach SD-OP (n=162) zu Kontrollen des DEGS1 nach SD-OP (n=162).	67
Abbildung 3.19: Vergleich der psychischen Gesundheit hinsichtlich Ängstlichkeit und depressiver Stimmungslage in den letzten 12 Monaten zwischen HPT-Patienten (n=196) und der SHIP-2-Kohorte (n=1176) .....	71
Abbildung 3.20: Häufigkeit von notwendigen intravenösen Calciumgaben aufgrund schwerer hypocalcämischer Symptomatik seit Erstdiagnose des HPT.....	73
Abbildung 3.21: Vergleich der Hospitalisierungsrate in der HPT-Kohorte und in der allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte) .....	74
Abbildung 3.22: Mittelwerte der Anzahl der Krankenhausnächte in den letzten 12 Monaten in der HPT-Kohorte (n=202) und in der deutschen Normalbevölkerung (DEGS1-Kohorte n=4040), im Vergleich p=0,127 .....	75



### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Inhaltliche Bedeutung der acht SF-36-Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [167] .....	31
Tabelle 3.1: Charakteristika der 205 eingeschlossenen Probanden.....	38
Tabelle 3.2: Charakteristika der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder im Vergleich.....	39
Tabelle 3.3: Charakteristika der 176 Patienten mit postoperativem HPT, 19 Patienten mit nicht-operativem und 10 Patienten mit PHP .....	40
Tabelle 3.4: Charakteristika der 122 Patienten universitärer Zentren, der 51 Patienten aus ambulanten Praxen und der 10 Patienten der SH-Organisation .....	41
Tabelle 3.5: Aufschlüsselung der Medikation des HPT und der Schilddrüsen substitutionstherapie mit L-Thyroxin bei 205 Patienten mit HPT .....	42
Tabelle 3.6: In den letzten 12 Monaten erlebte, mit dem HPT assoziierte Symptome aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder im Vergleich	45
Tabelle 3.7: Berichtete potenzielle Triggerfaktoren erkrankungsassoziierter Symptome aller 205 Patienten sowie der 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und der 179 restlichen Mitglieder im Vergleich .....	47
Tabelle 3.8: Korrelation von Beschwerdelast und Beeinträchtigung in den einzelnen Domänen des SF-36 in der Patientengruppe .....	55
Tabelle 3.9 Korrelation von intravenösen Calciumgaben und Beeinträchtigung in den einzelnen Domänen des SF-36 in der Patientengruppe .....	56
Tabelle 3.10: Berufliche Einschränkungen und Konsequenzen bei allen 205 Patienten sowie bei den 26 Patienten mit Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und den 179 restlichen Mitgliedern im Vergleich.....	62
Tabelle 3.11: Prävalenz nach Selbstanzeige möglicher mit dem HPT-assoziierter somatischer und psychiatrischer Komorbiditäten bei den 205 Patienten mit HPT .....	66
Tabelle 3.12: Vergleich der Prävalenzen von Komorbiditäten und der aktuellen Medikation von Patienten mit HPT zur allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte, 1:20-Matching Befragungsprogramm sowie 1:17-Matching Untersuchungsprogramm), einschließlich Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall (95 % KI) .....	69
Tabelle 3.13: Vergleich der aktuellen kardiovaskulären Therapeutika von Patienten mit HPT im Vergleich zur allgemeinen deutschen Bevölkerung (DEGS1-Kohorte) (Antihypertensive Medikation umfasst nach ATC Code: Antihypertensiva, Diuretika, Betablocker, Calciumkanalblocker und Mittel mit Wirkung auf RAAS).....	70
Tabelle 3.14: Notaufnahmebesuche oder stationäre Einweisungen im Rahmen des HPT bei allen 205 Patienten sowie bei den 26 Patienten mit	

Mitgliedschaft in einer SH-Gruppe und den 179 restlichen Mitglieder im Vergleich .....	72
---	----

## IV Danksagung

Erst durch die Unterstützung zahlreicher Personen konnte meine Doktorarbeit in dieser Form realisiert werden. Für die vielfältig erfahrene Hilfe bei dieser Herausforderung möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Zunächst möchte ich mich besonders bei Prof. Dr. Stefanie Hahner für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit bedanken, angefangen bei der Erstellung des Fragebogens und Ethikantrages über die Datenerfassung und -auswertung und schließlich bis hin zur Fertigstellung dieser Arbeit. Ohne ihre vielen wissenschaftlichen Anregungen und ihre stete Hilfsbereitschaft wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. Nicole Reisch, Prof. Dr. Holger Willenberg, Prof. Dr. Nada Rayes, Dr. Michael Droste und Prof. Dr. Marcus Quinkler für die tatkräftige Unterstützung bei der Patientenrekrutierung bedanken. Ohne diese Unterstützung wäre der Einschluss einer derartig großen Patientenkohorte nicht realisierbar gewesen. An dieser Stelle gilt auch mein besonderer Dank dem Bundesverband Schilddrüsenkrebs „Ohne Schilddrüse leben e.V.“, über welchen ebenfalls ein nicht unerheblicher Anteil des Patientenkollektives rekrutiert werden konnte. Zudem motivierte mich das große Interesse der Mitglieder an dieser Studie stets.

Auch möchte ich Dr. Stephanie Burger-Stritt und Dr. Carmina Fuß meinen Dank aussprechen, die mir im Rahmen der Dissertation mit Rat und Tat bereitwillig zur Seite standen.

Des Weiteren möchte ich dem Konsortium des Bundesgesundheits surveys, der DEGS-Kohorte sowie der SHIP-Kohorte danken. Erst durch die Daten dieser Vergleichskohorten konnte eine derartige Aussagekraft dieser Arbeit erreicht werden. Bei dieser Gelegenheit gilt ein besonderer Dank Dr. Anke Hannemann der SHIP-Arbeitsgemeinschaft.

Zuletzt möchte ich noch herzlich meinem Ehemann Stefan für die stets tatkräftige Unterstützung im Kampf gegen jegliche EDV-Probleme und gegen gelegentlich auftretenden emotionalen Unmut danken. Ohne dich wäre diese Arbeit wahrscheinlich niemals fertig geworden. Auch meinen Eltern, Geschwistern und Freunden danke ich für ihre Ermutigungen und positiven Zusprüche während der Arbeit an meiner Dissertation.

## **V Lebenslauf**

## **VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen**

- 06.2018** SAE/DGAE Tagung 2018 in Lüneburg,  
Vortrag: “Subjective Health Status, life performance, comorbidities and complications in 205 patients with chronic hypoparathyroidism compared to population based control cohorts - a multicenter survey”
- 03.2017** DGE-Kongress in Würzburg,  
Posterpräsentation: “Co-Morbidity and hypocalcemic complications in 205 patients with chronic hypoparathyroidism - a multicenter survey”
- 03.2017** DGE-Kongress in Würzburg,  
Vortrag: “Quality of life and daily life performance in 205 patients with chronic hypoparathyroidism compared to population based control cohorts - a multicenter survey”
- 03.2015** DGE-Kongress in Lübeck,  
Posterpräsentation: “Disease burden and hypocalcaemic emergencies in chronic hypoparathyroidism”