

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

Krankheitslast des Hypoparathyreoidismus

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Christian Fremerey
aus Bonn

Würzburg, März 2002

Referent: Professor Dr. med. B. Allolio
Korreferent: Professor Dr. med. W. Timmermann
Dekan: Professor Dr. med. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 17.Dezember 2002

Der Promovend ist Arzt

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Dr. B. Allolio für die Überlassung des Themas und die hilfsbereite Anleitung und Unterstützung bei der Erstellung des Studienprotokolls, der Durchführung der Untersuchungen, der Auswertung der Studie und der Fertigstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. W. Arlt für die durchgehend engagierte Begleitung der Studie und viele fachliche Hinweise und konstruktive Kritik.

Herrn Professor Dr. C. Reiners und Herrn Professor Dr. W. Timmermann danke ich für den Zugang zu den Patientenakten der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg und der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg, Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Schneider für die Durchführung der Knochendichtemessungen.

Ebenso bedanke ich mich bei den ärztlichen Mitarbeitern der Abteilung Endokrinologie und Rheumatologie der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, Dr. F. Callies und Dr. U. Schröder für die Durchführung der Nierensonographien und den MTA's des Endokrinologischen Labors der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg für die Messungen der Hormonwerte.

Meinen Eltern
und
meiner Frau

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | EINLEITUNG | 1 |
| 2. | ALLGEMEINER TEIL | 2 |
| 2.1 | Parathormon und seine Funktionen | 2 |
| 2.2 | Definition und Formen des Hypoparathyreoidismus | 4 |
| 2.3 | Symptomatik des Hypoparathyreoidismus | 7 |
| 2.4 | Therapie und Nebenwirkungen | 9 |
| 2.4.1 | Calcium | 9 |
| 2.4.2 | Vitamin D | 9 |
| 2.4.3 | Ergänzende Therapie | 10 |
| 2.4.4 | Kausale Therapieansätze | 10 |
| 2.4.4.1 | PTH-Substitution | 11 |
| 2.4.4.2 | Transplantation | 11 |
| 3. | FRAGESTELLUNGEN | 13 |
| 4. | PATIENTEN UND METHODEN | 15 |
| 4.1 | PATIENTEN- UND KONTROLLKOLLEKTIV | 15 |
| 4.1.1 | Patientengruppe | 15 |
| 4.1.2 | Kontrollgruppe | 18 |
| 4.2 | STUDIENABLAUF UND UNTERSUCHUNGEN | 21 |
| 4.2.1 | Studienablauf | 21 |
| 4.2.2 | Beschwerdebögen | 21 |
| 4.2.2.1 | Symptomcheckliste SCL 90-R | 22 |
| 4.2.2.2 | Beschwerdeliste (B-L) | 23 |
| 4.2.2.3 | Gießener Beschwerdebogen (GGB-24) | 23 |
| 4.2.3 | Blut-/Urinuntersuchungen | 24 |
| 4.2.3.1 | Calcium-Phosphat-Haushalt | 24 |
| 4.2.3.2 | Hormondiagnostik | 25 |
| 4.2.3.3 | Bone-Sialoprotein | 25 |
| 4.2.4 | Nierensonographie | 27 |

| | | |
|------------|-----------------------------------|-----------|
| 4.2.5 | Osteodensitometrie | 27 |
| 4.2.6 | Augenärztliche Untersuchung | 28 |
| 4.3 | STATISTISCHE AUSWERTUNG | 30 |
| 4.4 | ETHISCHE GESICHTSPUNKTE | 30 |
| 5. | ERGEBNISSE | 31 |
| 5.1 | BEFINDLICHKEIT | 31 |
| 5.1.1 | Symptomcheckliste SCL 90-R | 31 |
| 5.1.2 | Beschwerdeliste (B-L) | 34 |
| 5.1.3 | Gießener Beschwerdebogen (GGB-24) | 35 |
| 5.2 | LABORPARAMETER | 37 |
| 5.2.1 | Calcium-Phosphat-Haushalt | 37 |
| 5.2.2 | Hormondiagnostik | 40 |
| 5.2.3 | Bone-Sialoprotein | 41 |
| 5.3 | STRUKTURELLE FOLGEN | 41 |
| 5.3.1 | Nierensonographie | 41 |
| 5.3.2 | Osteodensitometrie | 42 |
| 5.3.3 | Augenärztliche Untersuchung | 42 |
| 6. | DISKUSSION | 43 |
| 7. | ZUSAMMENFASSUNG | 52 |
| 8. | LITERATURVERZEICHNIS | 54 |
| 9. | VORABVERÖFFENTLICHUNG | 69 |
| 10. | ANHANG | 70 |
| 10.1 | Symptomcheckliste SCL 90-R | 70 |
| 10.2 | Beschwerdeliste (B-L) | 72 |
| 10.3 | Gießener Beschwerdebogen (GGB-24) | 73 |

„Die große Operation fand Ende Februar 1929 statt und endete katastrophal. Neben einer eitrigen Lungenembolie (Empyem), die eine Rippenresektion nötig machte, erkrankte ich lebenslänglich an einer schweren postoperativen Tetanie, die mir in der medizinischen Welt durch allerhand Fallbeschreibungen eine traurige Berühmtheit verschaffte. Ich verfiel in grauenvolle und schmerzhafteste Starrkrämpfe, die auf das Atemzentrum übergriffen und jedesmal dicht an den Tod führten. Die Anfälle kündigten sich jeweils durch ein kreatürliches Angstgefühl an.

Als ich später wiederholt über das Phänomen der Angst zu reden und zu schreiben hatte, haben mir diese Zustände vor Augen gestanden. Kalzium-Einspritzungen, die vorübergehend halfen, waren bald nicht mehr möglich, weil die Armvenen entzündet waren.“

Helmut Thielicke: „Zu Gast auf einem schönen Stern“ (Autobiographie) [112]

1. EINLEITUNG

Hypoparathyreoidismus (HP) bezeichnet das verminderte oder fehlende Vorhandensein von Parathormon (PTH) oder seiner Wirkung mit daraus folgender Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und Vitamin-D-Hormonmangel. Die häufigste Form ist der postoperative HP mit etwa 500 bis 1000 neuen Patienten pro Jahr alleine in Deutschland.

Im Gegensatz zu anderen Hormonmangelkrankheiten wie Hypothyreose oder Nebennierenrindeninsuffizienz besteht die heutige Standardtherapie des HP nicht in der Substitution des fehlenden Hormons, sondern in der Gabe von Calcium und Vitamin D. Damit lassen sich lebensbedrohliche Hypokalzämien und die im Vordergrund der Symptomatik stehenden tetanischen Krämpfe gut behandeln. Es wird jedoch vermutet, dass mit dem PTH-Mangel auch Beeinträchtigungen des Wohlbefindens verbunden sind, die unabhängig von der Calcium-Homöostase bestehen und sich daher durch eine bloße Aufrechterhaltung eines ausreichenden Serum-Calcium-Spiegels nicht beeinflussen lassen.

Eine umfangreiche Literaturrecherche zeigte, dass die Befindlichkeit bei HP-Patienten unter Standardtherapie bislang nicht evaluiert wurde.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Quantifizierung von psychischem und körperlichem Wohlbefinden bei Patienten mit HP unter Standardtherapie anhand von validierten Beschwerdeinventaren und apparativen Untersuchungen und der Vergleich mit einer Kontrollgruppe und Normkollektiven.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1 Parathormon und seine Funktionen

Parathormon (PTH) ist ein Peptidhormon, das in den Nebenschilddrüsen (NSD) gebildet und sezerniert wird. Es besteht in seinem intakten Zustand aus einer Kette von 84 Aminosäuren. Verantwortlich für seine biologische Wirkung sind die 27 Aminosäuren des aminoterminalen Endes [85]. Das PTH-Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 (11p15) lokalisiert [129].

Über einen Calcium-sensitiven Rezeptor, ein Polypeptid in der Zellmembran der NSD-Zelle, wird die PTH-Sekretion reguliert [12]. Bei niedrigen Serum-Calcium-Spiegeln ist sie gesteigert, bei hohen nahezu Null.

Intaktes PTH wird über Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden und besitzt eine Halbwertszeit von 2-4 Minuten [95].

Als Peptidhormon bindet PTH an einen in der Membran der Zielzelle gelegenen Rezeptor, den PTH/PTHrP-Rezeptor 1 [54]. An diesen Rezeptor bindet neben PTH auch das PTH-related Protein (PTHrP). Dieses spielt eine Rolle in der intrauterinen Regulation der Calcium-Homöostase sowie in der Entstehung der Tumorhyperkalzämie [110]. Daneben wurde kürzlich der PTH2-Rezeptor kloniert, an den neben PTH jedoch auch ein hypothalamisches Neuropeptid (Tip39) bindet. Er findet sich in hoher Konzentration in verschiedenen Regionen des Gehirns sowie in Pankreas, Hoden und Plazenta [49,117,118].

Die Rezeptoren sind an ein Guanin-Nukleotid-bindendes Protein (G-Protein) gekoppelt, das wiederum aus den drei Untereinheiten α , β und γ besteht (Abb.1). Die Bindung zwischen PTH und dem Rezeptor führt im G-Protein zum Austausch von Guanosin-Diphosphat (GDP) gegen Guanosin-Triphosphat (GTP) und dadurch zur Spaltung des Proteins in $G_s\alpha$ -GTP und ein $G\text{-}\beta\gamma$ -Dimer. $G_s\alpha$ -GTP stimuliert eine Adenylatzyklase und somit die Bildung von zyklischem AMP (cAMP). cAMP führt seinerseits als intrazellulärer 'second messenger' im Rahmen einer Kettenreaktion über die Aktivierung von Proteinkinase A und die Phosphorylierung von Enzymen zur Übermittlung der physiologischen PTH-Wirkung [68].

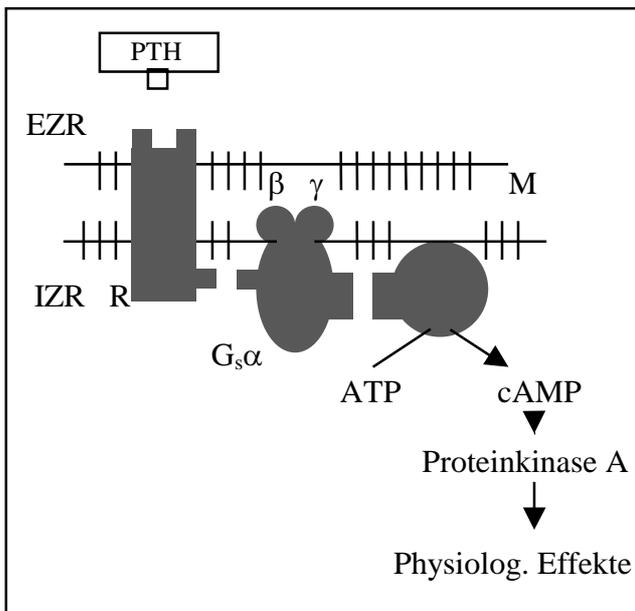


Abb. 1:
Schematische Darstellung
der PTH-Rezeptor-Kinetik

EZR = Extrazellulärraum
 IZR = Intrazellulärraum
 R = PTH-Rezeptor
 M = Zellmembran
 G_sα+β+γ = G-Protein
 AC = Adenylatcyclase

Im Knochen aktiviert PTH die Osteoklasten und stimuliert damit den Knochenabbau und die Freisetzung von Calcium und Phosphat in den Blutkreislauf. Über die Aktivierung der Osteoblasten fördert PTH in niedrigen Konzentrationen auch den Knochenauf- und -umbau ('bone remodeling') [1,30].

An der Niere steigert PTH die Rückresorption von Calcium und Magnesium im proximalen Tubulus. Gleichzeitig wird die Rückresorption von Phosphat vermindert und seine Ausscheidung dadurch gesteigert [2]. Über die Stimulation des Enzyms 1 α -Hydroxylase bewirkt PTH die Umwandlung von 25-OH-Vitamin D₃ (Calcifediol) zu 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) [56]. Calcitriol seinerseits stimuliert die enterale Resorption von Calcium und Phosphat und unterstützt ihre Freisetzung aus dem Knochen.

PTH-Mangel führt also über mindestens drei Mechanismen zur Hypokalzämie: Verminderte Calcium-Mobilisation aus dem Knochen, verminderte intestinale Calcium-Resorption und erhöhte renale Calcium-Ausscheidung. Zudem fördert die renale Phosphat-Retention die Bildung von Calcium-Phosphat-Kristallen und trägt dadurch zur Verminderung des freien Calciums bei.

Eine Funktion von PTH im Gehirn konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Jedoch scheint eine zentralnervöse Wirkung seit der Entdeckung des PTH2-Rezeptors und dem Nachweis des Enzyms 25-OH-Vitamin D-1 α -Hydroxylase im ZNS wahrscheinlich [32].

2.2 Definition und Formen des Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus (HP) ist biochemisch gekennzeichnet durch Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und verminderte Vitamin-D-Hormon-Bildung. Die Ursache hierfür liegt entweder in einer Fehlfunktion der Nebenschilddrüsen selbst mit verminderter PTH-Produktion (primärer HP) oder in einer Endorganresistenz gegenüber PTH (Pseudo-Hypoparathyreoidismus, PHP). Zu unterscheiden sind idiopathische, angeborene und erworbene Formen. Tab.1 zeigt mögliche Ursachen für die Entstehung eines HP.

Tabelle 1: Ursachen für die Entstehung des Hypoparathyreoidismus

1) **Idiopathisch**

2) **Angeboren**

→ NSD-Aplasie: Isoliert oder im Rahmen von Syndromen

→ Pseudo-HP: Typen Ia, Ib, II

→ Genmutationen: PTH, Calcium-Rezeptor

3) **Erworben**

→ Parathyreopriver HP: **Postoperativ** oder nach Bestrahlung

→ Autoimmunologisch: Isoliert oder im Rahmen von Syndromen (z.B. Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ I)

→ Funktionell: z.B. bei schwerer Hypomagnesiämie oder neonatal bei unreifen Frühgeborenen, maternalem Hyperparathyreoidismus od. maternalem Diabetes

Die Gruppe des idiopathischen HP umfasst sowohl familiäre, erbliche Formen (autosomal dominant/rezessiv und x-chromosomal) als auch solche mit sporadischem Auftreten [9].

Eine isolierte Aplasie der NSD ist sehr selten. Etwas häufiger findet sie sich im Rahmen von Syndromen. Beim autosomal dominant vererbten DiGeorge-Syndrom ist der HP vergesellschaftet mit einer Thymusaplasie und damit verbundener Infektanfälligkeit, sowie z.T. mit Herz-, Gefäß- und Gesichtsmisbildungen. Zeichen der Hypokalzämie finden sich bereits beim Neugeborenen. Ursache ist eine intrauterine Fehlentwicklung der dritten und vierten Kiementasche.

Weitere Syndrome, die mit einem HP einhergehen können, sind das Kenney-Caffey-Syndrom (Kleinwuchs, Osteosklerose, kortikale Verdickung der langen Röhrenknochen, verspäteter Fontanellenschluss, Basalganglien-Verkalkungen, Nanophthalmos und Weitsichtigkeit) und die mitochondrialen Zytopathien Kearns-Sayre- und MELAS-Syndrom. Beim Kearns-Sayre-Syndrom finden sich neben dem HP eine Myopathie mit Bulbusmotilitätsstörungen, eine Ataxie, kardiale Reizleitungsstörungen und eine Retinadegeneration. MELAS steht für 'mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes', daneben kommen HP und Diabetes mellitus vor.

Die Beschreibung einer Endorganresistenz auf PTH, des Pseudo-Hypoparathyreoidismus (PHP), geht zurück auf Albright, der im Jahr 1942 Patienten vorstellte, die neben den Zeichen eines HP körperliche Charakteristika zeigten. Das Gesamtbild wurde als 'Albright's hereditary osteodystrophy' (AHO) bezeichnet [3]. Die äußeren Merkmale sind Kleinwuchs, Brachydaktylie und disseminierte Verkalkungen des Bindegewebes. Sie sind jedoch nicht generell beim PHP vorhanden. Darüber hinaus kann eine geistige Retardierung bestehen.

Im Gegensatz zum echten HP mit absoluter NSD-Unterfunktion besteht beim PHP keine Störung in der PTH-Bildung, sondern in der peripheren Ansprechbarkeit auf das Hormon. Die PTH-Produktion in den NSD und der Serum-PTH-Spiegel sind gesteigert. Man unterscheidet im Wesentlichen zwei Typen [68].

Dem Typ I liegt ein Defekt des PTH-Rezeptors zugrunde. Beim Typ Ia bestehen Mutationen in der $G_s\alpha$ -Untereinheit, die in einer verminderten cAMP-Produktion resultieren. Der Defekt betrifft nicht nur den PTH-Stoffwechsel, sondern alle Hormone, die ihre Wirkung über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren entfalten. Die Folgen, z.B. Hypothyreose und Oligomenorrhoe, sind jedoch klinisch meist weniger evident [69].

Auch dem Typ Ib liegt ein Defekt des PTH-Rezeptors zugrunde, jedoch ist das G-Protein intakt und die Störung beschränkt sich auf die PTH-Wirkung [106].

Beim Typ II-PHP kommt es trotz intakten Rezeptors zu einer fehlerhaften cAMP-vermittelten intrazellulären Signalübertragung [26].

Über einen Rückkopplungsmechanismus kommt es sowohl beim Typ I als auch beim Typ II zu einer vermehrten PTH-Ausschüttung aus den NSD. Die Unterscheidung er-

folgt über die Bestimmung von cAMP und Phosphat im Urin nach parenteraler Gabe von PTH (Ellsworth-Howard-Test). Bei beiden Typen fehlt die Steigerung der Phosphat-Ausscheidung. Beim Typ II kommt es jedoch im Gegensatz zum Typ I zu einer Erhöhung des cAMP. Insgesamt ist der PHP eine seltene Erkrankung.

Neben Abnormitäten im PTH-Gen, die zur Bildung von funktionslosem PTH führen können [9], beeinflussen auch Mutationen im Calcium-Rezeptor den Calcium-Stoffwechsel. Sogenannte 'gain-of-function'-Mutationen führen zur Suppression der PTH-Sekretion bereits bei niedrigen Serum-Calcium-Werten und dadurch zum HP [20,21,76,77,91].

Die häufigste HP-Form ist der postoperative HP nach Operationen an der Schilddrüse [4,10,13] oder den Nebenschilddrüsen [123].

Bei fünf bis zwanzig Prozent der Patienten kommt es nach einer Struma-Operation zu einer bis zu mehreren Wochen dauernden Hypokalzämie (transienter HP). Abhängig vom Ausmaß der Operation, der Operationstechnik und der Erfahrung des Operateurs kommt es bei 1-4% der Patienten zur dauerhaften Schädigung der NSD [5,89,98]. Bei einer Strumaprävalenz von mindestens 30% in der Gesamtbevölkerung [41] und ca. 100.000 Struma-Operationen pro Jahr ergibt sich bereits bei einem HP-Risiko von 1% eine Inzidenz von jährlich 1000 neuen Fällen von postoperativem HP in Deutschland. Bei komplizierteren Eingriffen im Halsbereich und operativen Revisionen steigt das HP-Risiko deutlich an [38,42].

Eine Schädigung der NSD durch Strahlen, beispielsweise nach Radiojodtherapie einer Hyperthyreose ist selten [126].

Der HP im Rahmen des Polyglandulären Autoimmun-Syndroms (PGA) Typ I ist teilweise kombiniert mit einer Nebennierenrinden-Unterfunktion (M.Addison), Hypogonadismus, Hashimoto-Thyreoiditis, mukokutaner Candidiasis, Vitiligo, Alopezie oder einer megaloblastären Anämie.

Der Serummagnesiumspiegel spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation der Calcium-Homöostase. Unter Magnesiummangel kommt es sowohl zur Drosselung der PTH- und Vitamin D-Hormon-Synthese, als auch zu einer verminderten Ansprechbar-

keit der Zielzellen auf diese Hormone [29,132].

2.3 Symptomatik des Hypoparathyreoidismus

Die Symptome des HP lassen sich in funktionelle und strukturelle Manifestationen einteilen (Tab. 2). Die Unterscheidung ist klinisch relevant, da die funktionellen Störungen durch eine Therapieoptimierung meist reversibel sind, während sich die strukturellen Folgen nur in geringem Maße therapeutisch beeinflussen lassen.

Tabelle 2: Funktionelle und strukturelle Folgen des Hypoparathyreoidismus

| | |
|----------------------------|---|
| <u>Funktionelle Folgen</u> | |
| ZNS | → Tetanisches Syndrom, Angstzustände, Psychose (selten) |
| Auge | → Papillenödem bzw. Pseudotumor cerebri (selten) |
| Niere | → Hyperkalziurie, Hypophosphaturie |
| Haut | → Psoriasisexazerbation |
| Herz | → QT-Verlängerung, reversible Kardiomyopathie (selten) |
| <u>Strukturelle Folgen</u> | |
| ZNS | → Basalganglienverkalkungen (M. Fahr) |
| Auge | → Katarakt |
| Niere | → Nephrokalzinose, Nephrolithiasis |
| Haut | → subkutane Verkalkungen |
| Knochen | → Hyperostose, Wachstumsstörungen (Kinder) |

Im Vordergrund der Klinik stehen die akuten und chronischen Folgen der Hypokalzämie. Sinkt die Serumkonzentration des ionisierten (freien) Calciums, steigt die Neigung zu tetanischen Krämpfen. Latente Krampfneigung lässt sich mit dem Chvostek-Zeichen (Auslösung von perioralen Zuckungen durch Beklopfen des Facialis-Stammes mandibulär bzw. mental) und dem Trousseau-Zeichen (Pfötchenstellung der Hand nach Aufpumpen einer RR-Manschette auf einen Wert zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) nachweisen [19].

Ausgeprägte Krampfneigung äußert sich in tetanischen Anfällen mit perioralen und akralen Kribbelparästhesien, Karpopedalspasmen und Fischmaulmund. Auch die inneren Organe können betroffen sein. Abdominelle Spasmen führen zu Dysphagie sowie

Darm- und Gallenkoliken. Laryngo- und Bronchialspasmen führen zu expiratorischem Giemen und Dyspnoe [30]. Im Extremfall kommt es zu generalisierten muskulären Krämpfen, die sich im klinischen Bild mitunter nur durch das erhaltene Bewusstsein von einem Grand-mal-Anfall unterscheiden [8]. Zudem senkt die Hypokalzämie die Krampfschwelle bei vorbestehender Epilepsie [39].

Am Herz kommt es zu einer Beeinträchtigung der Erregungsleitung mit QT-Verlängerung im EKG. In ausgeprägten Fällen kann dies zur Herzinsuffizienz führen [70]. Nach Korrektur der Hypokalzämie lässt sich eine Steigerung der Auswurfleistung beobachten [127].

Aufgrund ihrer Ausscheidungsfunktion sind die Nieren besonders gefährdet für Verkalkungen bei einer Imbalance des Calcium-Stoffwechsels. Nephrokalzinose (Verkalkungen im Nierenparenchym) und Nephrolithiasis (Steine in den Hohlsystemen der Niere oder den ableitenden Harnwegen) können sowohl durch den HP selbst [47,91], als auch durch eine Übersubstitution mit Calcium oder Vitamin D entstehen [108,119].

Verkalkungen der Basalganglien führen zum Morbus Fahr, der mit epileptischen Anfällen, Demenz, Psychosen, Stauungspapillen sowie pyramidalen, extrapyramidalen und zerebellären Symptomen einhergehen kann [18,57,120].

Weitere extraossäre Verkalkungsherde können in der Augenlinse (Katarakt) [53,92], im Bindegewebe [62,87] und selten unter der Haut [62] auftreten.

Während die Dichte von trabekulärem Knochen sowohl bei PTH-Mangel als auch bei erhöhtem Serum-PTH zunimmt, verhält sich die Dichte von kortikalem Knochen umgekehrt proportional zum Serum-PTH-Spiegel [28]. Der HP führt also zu einer Zunahme sowohl des trabekulären, als auch des kortikalen Knochens. Die altersbedingte Abnahme der Knochendichte ist bei HP-Patienten nachweisbar verlangsamt [36,105,114]. Wesentlicher Grund hierfür ist die verminderte Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch die Substitutionstherapie mit Calcium und Vitamin D zu einer Erhöhung der Knochendichte beiträgt [1].

2.4 Therapie und Nebenwirkungen

Ziel der Therapie des HP ist in erster Linie die Anhebung des Serum-Calcium-Spiegels in den unteren Normbereich bei gleichzeitig angestrebter Normokalziurie, um funktionelle Störungen zu beseitigen und möglichen Folgeschäden vorzubeugen.

In der Regel soll dies durch die kombinierte Gabe von Calcium und Vitamin D oder seiner Metabolite erreicht werden. Zur Ergänzung der Therapie bieten sich darüber hinaus Thiaziddiuretika und Magnesium an.

Nicht alle Symptome des HP lassen sich jedoch mit diesem Regime optimal therapieren und die Gefahr der Unter- bzw. Überdosierung ist aufgrund der engen therapeutischen Grenzen groß.

2.4.1 Calcium

Milch und Milchprodukte als alleinige Calcium-Quelle verstärken durch ihren Phosphat-Reichtum die beim HP ohnehin bestehende Hyperphosphatämie.

Calcium wird daher meist in Form von Salzen wie Calciumgluconat und Calciumcarbonat substituiert. Dadurch wird auch ein gleichmäßiges Calcium-Angebot gewährleistet.

Therapieziel ist die Anhebung des Serum-Calcium-Spiegels in den unteren Normbereich (2,0-2,35 mmol/l). Eine weitere Anhebung bedingt eine deutliche Verstärkung der Kalziurie (>300 mg/24h) mit der Gefahr der Nephrokalzinose.

Eine Substitution von mehr als 2000 mg Calcium pro Tag ist nicht ratsam, da sie meist zu abdominalen Beschwerden (insbesondere Diarrhoe) führt.

2.4.2 Vitamin D

Entsprechend der stufenweisen Umwandlung von Vitamin D₃ (Colecalciferol) über 25-OH-Vitamin D₃ (Calcifediol) in der Leber zu 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) in der Niere steht für die therapeutische Substitution sowohl das fertige Calcitriol zur Verfügung, als auch seine Vorstufen bzw. Metaboliten Colecalciferol, Calcifediol und 1 α -Caldiol (1-OH-Vitamin D₃), die noch in Leber und/oder Niere hydroxyliert werden müssen. Darüber hinaus gibt es synthetische Vitamin D-Analoga wie Dihydrotachyeste-

rol (DHT). Zwischen den einzelnen Präparaten bestehen deutliche Unterschiede in Potenz, Wirkungsbeginn und Halbwertszeit und dadurch in der Steuerbarkeit sowie im Preis [86,99,101].

Da Vitamin D nicht die Calcium-retinierende Wirkung des PTH am Tubulus besitzt, kann es unter der Therapie selbst bei niedrigen Serum-Calcium-Werten zur Hyperkalzurie kommen [81,100,119].

2.4.3 Ergänzende Therapie

Thiazid-Diuretika wie Hydrochlorothiazid steigern die renale Calcium-Reabsorption. Dadurch kommt es zur Erhöhung des Serum-Calcium-Spiegels bei gleichzeitiger Verminderung der Calcium-Ausscheidung im Urin. Komplikationen wie Nephrokalzinose, Nephrolithiasis und Nierenfunktionsstörungen wird dadurch vorgebeugt [6,60,90].

Ein unerwünschter Nebeneffekt der Thiazid-Anwendung ist die gesteigerte Magnesium-Ausscheidung [90]. Der sinkende Magnesiumspiegel im Serum verstärkt die hypokalzämiebedingten tetanischen Symptome. Besonders bei Patienten mit tetanischen Beschwerden bietet sich daher zusätzlich die Gabe von Magnesium an. Dieses fördert zudem eine möglicherweise vorhandene PTH-Restsekretion in den Nebenschilddrüsen und erhöht gleichzeitig die PTH-Sensitivität der Zielzellen [29,132].

2.4.4 Kausale Therapieansätze

Erfahrungen aus der klinischen Praxis werfen die Frage auf, ob eine solche Substitutionstherapie ausreichend ist. Es wird angenommen, dass mit dem Fehlen von PTH noch weitere, über den Calcium-Stoffwechsel hinausgehende Probleme verbunden sind. Neue Therapiemodelle verfolgen daher einen kausalen Ansatz. Dazu gehören die Gabe von synthetischem PTH und die Transplantation von Nebenschilddrüsengewebe.

2.4.4.1 PTH-Substitution

Nachdem erste Anwendungsversuche mit bovinem PTH wegen rascher Resistenzentwicklung fehlschlagen [78] besteht heute eine Therapiemöglichkeit in der Gabe von

gentechnisch hergestelltem humanem PTH (1-84) [71] bzw. seiner Fragmente PTH(1-34) [124,125], PTH(1-38) [50], PTH(1-31) [122] und PTHrP(1-36) [107]. Die Kosten dieser Behandlungsform sind jedoch noch sehr hoch und die bisherige Notwendigkeit der subkutanen Applikation mit den entsprechenden Nebenwirkungen gefährdet die Compliance. An Nebenwirkungen wurden bislang Rötung an der Injektionsstelle, leichter Blutdruckabfall und leichte Temperaturerhöhung [109] sowie Knochenschmerzen, leichte Kopfschmerzen, Übelkeit nach der Injektion, Erschöpfung und Nykturie [124,125] beschrieben.

Offene Fragen sind mögliche Langzeiteffekte der Substitution z.B. auf den Knochenstoffwechsel und die Nieren, die Sicherheit der Anwendung außerhalb der klinischen Überwachung, die Bildung von Antikörpern auch gegen humanes PTH sowie die Höhe des anzustrebenden Serum-Calcium-Spiegels [124].

2.4.4.2 Transplantation

Therapieansätze für die Transplantation von Nebenschilddrüsengewebe umfassen die Allo-, Xeno- und Autotransplantation.

Die Allotransplantation wird dadurch erschwert, dass es durch das Einbringen von körperfremdem Gewebe zu Abstoßungsreaktionen kommen kann. Eine systemische Immunsuppression mit ihren Nebenwirkungen ist nicht zu rechtfertigen, da es sich beim HP in der Regel nicht um einen lebensbedrohlichen Zustand handelt. In den letzten Jahren wurde versucht, das Problem durch verschiedene Methoden zu umgehen. Dazu gehören die lokale Immunsuppression mit Cyclosporin [48,115], die Vorkultivierung des Gewebes in speziellen Medien [113,128] und die Mikroenkapsulierung des Gewebes mit Alginat [33,43,44,45,46,93]. Diese Methoden befinden sich jedoch noch im experimentellen Stadium.

Die Autotransplantation besitzt gegenüber der Allotransplantation den Vorteil, dass keine Immunantwort im Sinne einer Abstoßungsreaktion zu erwarten ist. Besonders bei absehbar hohem Operationsrisiko bezüglich der Entstehung eines HP (radikale und totale Thyreoidektomie, Neck Dissection und operative Revision) wird heutzutage versucht,

intraoperativ identifiziertes Nebenschilddrüsengewebe simultan in die Unterarmmuskulatur oder den M. sternocleidomastoideus zu transplantieren [72,104]. Klinische Studien zeigen ein deutlich vermindertes Risiko für die Entstehung eines permanenten HP unter dieser Methode [73,74]. Alternativ kann das Gewebe nach der Entnahme kryokonserviert und erst bei Bedarf reimplantiert werden [14]. Bei der Autotransplantation handelt es sich jedoch naturgemäß nur um eine prophylaktische, nicht um eine therapeutische Maßnahme.

3. FRAGESTELLUNGEN

Aufgabe der Studie ist die Beantwortung der Frage: Gelingt es mit der heute bei HP-Patienten angewandten Standardtherapie mit Calcium und Vitamin D, einen ausgeglichenen Zustand sowohl im Calcium-Phosphat-Haushalt als auch im Befinden der Patienten herzustellen?

Im Mittelpunkt steht dabei die Evaluation der Befindlichkeit anhand dreier Beschwerde-Inventare. Die Ergebnisse werden mit denen einer Kontrollgruppe von an der Schilddrüse operierten Personen mit intakter Nebenschilddrüsenfunktion sowie mit Daten von Normkollektiven verglichen.

Gleichzeitig wird laborchemisch und klinisch überprüft, ob die Patienten therapeutisch ausreichend eingestellt sind. Laborchemisch gilt als gut eingestellt ein Serum-Calcium-Wert im unteren Normbereich und ein Serum-Phosphat-Wert im Normbereich bei gleichzeitiger Normokalziurie. Klinische Kriterien für eine Untersubstitution sind Kribbelparästhesien, Tetanien, Erhöhung der Knochendichte, Katarakt und Hyperkalziurie mit Nephrokalzinose und Nephrolithiasis. Für eine Übersubstitution sprechen Zeichen der Hyperkalzämie oder Vitamin D-Intoxikation wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Herzrhythmusstörungen, Hyperkalziurie mit entsprechenden Verkalkungen im Bereich der Nieren und ableitenden Harnwege und Verkalkungen in anderen Geweben ausserhalb des Knochens. Die Bestimmung von intaktem PTH i.S. in der Kombination mit dem Calcium i.S. dient zur Verifikation der Diagnose HP bzw. PHP. Ergänzt werden die Laboruntersuchungen durch die Bestimmung des Bone Sialoprotein (BSP), einem Marker für den Knochenstoffwechsel.

Nach organischen Manifestationen bei den Patienten wird mit Nierenultraschall, Knochendichtemessung und augenärztlicher Untersuchung gesucht.

Im Einzelnen ergeben sich für die Studie folgende Fragen:

- Entspricht das Befinden der Patienten mit HP unter Standardtherapie dem eines gematchten Vergleichskollektivs?
- Korreliert das Ausmaß der Beeinträchtigung des Wohlbefindens mit der Dauer der Erkrankung?

- Unterscheiden sich die Parameter der Calcium-Phosphat-Homöostase zwischen den beiden Gruppen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen den Parametern der Calcium-Phosphat-Homöostase und den Ergebnissen der Befindlichkeits-Scores?
- Wie hoch ist die Inzidenz von strukturellen Folgen bei den HP-Patienten?
 - Gibt es sonographische Anzeichen für eine Nephrokalzinose oder Nephrolithiasis?
 - Bestehen Abweichungen in der Knochendichte im Vergleich zu Normwerten?
 - Korrelieren Knochendichte und Dauer der Erkrankung?
 - Wie hoch ist die Katarakt-Prävalenz im Patientenkollektiv?

4. PATIENTEN UND METHODEN

4.1 PATIENTEN- UND KONTROLLKOLLEKTIV

4.1.1 Patientengruppe

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Endokrinologische Ambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg und die Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg. Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt.

Einschlusskriterien:

- Männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren
- Gesicherte Diagnose des HP (erniedrigtes intaktes PTH i.S. und erniedrigtes Calcium i.S.) oder PHP (erhöhtes intaktes PTH i.S. und erniedrigtes Calcium i.S.)

Ausschlusskriterien:

- Stationäre Behandlungsbedürftigkeit
- Maligne Erkrankungen
- Sonstige endokrinologische Erkrankungen mit Ausnahme einer Schilddrüsenerkrankung unter stabiler Substitution
- Schwere chronische Erkrankungen mit möglicher Beeinträchtigung der Befindlichkeit
- Die Befindlichkeit stark beeinträchtigende psychische Belastungssituationen
- Sonstige den Knochenstoffwechsel beeinträchtigende Erkrankungen
- Drogenabhängigkeit, inklusive chronischem Alkohol-Abusus
- Signifikante Abweichung biochemischer und hämatologischer Laborparameter unabhängig von HP oder PHP

Es wurden zunächst alle nach den Aufzeichnungen in den Ambulanzakten in Frage kommenden Patienten angeschrieben und daraufhin telefonisch kontaktiert. Von den 36 so erreichten Patienten konnten 29 für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden (1 Mann und 25 Frauen mit postoperativem HP, 2 Frauen mit Pseudo-HP Typ Ia und 1 Frau mit idiopathischem HP). Alle Teilnehmer erfüllten die o.g. Kriterien. 7 der angeschriebenen Patienten lehnten eine Studienteilnahme ab, 5 wegen Zeitmangel und 2 wegen Krankheit.

Tabelle 3: Patientengruppe

| Nr | G | Alter | Dauer | Ätiologie | Klinik | Medikation (Tagesdosen) |
|----|---|-------|-------|-----------|--------|--|
| 1 | w | 35 | 9 | SD | E | Calcium (500mg), DHT (0,5mg), L-Thyroxin(125µg) |
| 2 | w | 31 | 1,5 | SN | E | Calcium (3000mg), DHT (0,5mg), Magnesium (364,5mg) L-Thyroxin (100µg) |
| 3 | w | 37 | 10 | NSD | E | Calcium (1000-2000mg), DHT (0,5mg) |
| 4 | w | 55 | 3,5 | SD | E | Calcium (500mg), DHT (0,5mg), L-Thyroxin (100µg), Kliogest N® (1x1, s.u.) |
| 5 | w | 60 | 38 | SN | E | Calcium (500mg), DHT (0,27mg), Jodid (200µg), Neo-Eunomin® (1x1) |
| 6 | w | 46 | 2 | SN | E | Calcium (500mg), Calcitriol (1,25µg), Magnesium (121,5mg), L-Thyroxin (100µg) |
| 7 | w | 53 | 3 | SN | E | Calcium (3000mg), Calcitriol (0,5µg/ 0,25µg im Wechsel) |
| 8 | w | 33 | 1 | SN | E | Calcium (2000), Calcitriol (0,25µg), Magnesium (243mg), L- Thyroxin (25µg) |
| 9 | w | 49 | 18 | SN | E | Calcium (1500 mg), α-Calcidol (2µg), L-Thyroxin (100µg), Preso- men® (1x1,s.u.) |
| 10 | w | 55 | 2,5 | SN | E | Calcium (1000mg), Magnesium (unregelmäßig), Calcitriol (0,25µg), L-Thyroxin (100µg), Accuzide® (s.u.) |
| 11 | w | 66 | 3 | SN | E | Calcium (1000mg), DHT (0,5mg), L-Thyroxin (200µg) |
| 12 | w | 24 | 5 | SN | E | Calcium (3000mg), Calcitriol (1µg), L-Thyroxin (200µg) |
| 13 | w | 35 | 3 | SD | E | Calcium (500mg), α-Calcidol (1µg), Jod (150µg), L-Thyroxin (150µg), Neo-Eunomin® (1x1,s.u.) |
| 14 | w | 64 | 4 | SN | E | Calcium (500mg), Calcitriol (0,5µg), L-Thyroxin (100µg) |
| 15 | w | 55 | 1 | SD | E | Calcium (500mg), Calcitriol (0,5µg), L-Thyroxin (75µg) |
| 16 | w | 62 | 11 | SN | E | Calcium (750mg), Calcitriol (0,75µg), L-Thyroxin (100µg) |
| 17 | w | 62 | 14 | SN | E | Calcium (2000mg), Calcitriol (0,25µg), Esidrix® (s.u.) |
| 18 | w | 46 | 1,5 | SN | E | Calcium (500mg), Calcitriol (0,75µg), Magnesium (243mg), L- Thyroxin (100µg) |
| 19 | w | 48 | 4,5 | SN | E | Calcium (1500mg), DHT (0,5mg), L-Thyroxin (100µg) |
| 20 | w | 59 | 8 | SN | N | Calcium (1500mg), Calcitriol (0,25µg), L-Thyroxin (100µg) |
| 21 | w | 65 | 3 | SD | N | Calcium (1000mg), Colecalciferol (10.000 IE), DHT (0,33mg), L-Thyroxin (100µg) |
| 22 | w | 65 | 0,5 | NSD | E | Calcium (1000mg), Colecalciferol (500 IE), Jodid (200µg), Fosamax® (s.u.) |
| 23 | w | 51 | 0,5 | SD/SN | E | Calcium (1000mg), α-Calcidol (1µg), L-Thyroxin (37.5mg) |
| 24 | w | 25 | 11 | SD | E | Calcium (500mg), Calcitriol (0,25µg), L-Thyroxin (100µg) |
| 25 | w | 29 | 2,5 | SN | E | Calcium (1500mg), Calcitriol (0,25µg), L-Thyroxin (125µg) |
| 26 | w | 33 | 33 | PHP | N | Calcium (1000mg), Colecalciferol (10.000 IE), L-Thyroxin (250µg) |
| 27 | w | 35 | 6 | IHP | N | Calcium (500mg), Colecalciferol (40.000 IE) |
| 28 | w | 29 | 9 | PHP | E | Calcium (500mg), Colecalciferol (15.000 IE) |
| 29 | m | 53 | 9 | SN | E | Calcium (1000 mg), α-Calcidol (0,5/0,25µg im Wechsel), L-Thyroxin (100µg), Phosphonorm® (3x1,s.u.) |

G = Geschlecht (w = weiblich, m = männlich)

Dauer = Dauer der Erkrankung in Jahren

SD = Struma diffusa, SN = Struma nodosa, NSD = Nebenschilddrüsenadenom

PHP = Pseudo-Hypoparathyreoidismus, iHP = idiopathischer Hypoparathyreoidismus

E = Endokrinologische Ambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

N = Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg

DHT = Dihydrotachysterol

Fosamax® = Alendronsäure (10mg), Phosphonorm® = Aluminium-Chlorid-Hydroxid-Komplex

Accuzide® = Quinapril (10mg) + Hydrochlorothiazid (12,5 mg), Esidrix® = Hydrochlorothiazid (25mg)

Presomen® = Konjugierte Estrogene, Kliogest N® = Estradiol (2mg)

Neo-Eunomin® = Ethinylestradiol (0.05mg) + Chlormadinonacetat (1mg/2mg)

Tabelle 4: Charakteristika der Patientengruppe (n=29)

| | |
|---------------------|---|
| Lebensalter: | 46.9 ± 13.4 Jahre (24-66 Jahre) |
| Erkrankungsdauer: | 7.5 ± 8.9 Jahre (0,5-38 Jahre) |
| Erkrankungsursache: | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Postoperativer HP</u> (n=26) <ul style="list-style-type: none"> – Struma diffusa (n=6) – Struma nodosa (n=17) – Struma diffusa et nodosa (n=1) – Nebenschilddrüsenadenom (n=2) • <u>Pseudohypoparathyreoidismus</u> (n=2) • <u>Idiopathischer HP</u> (n=1) |
| Medikation: | <ul style="list-style-type: none"> • Calcium 0,5-3,0 g/d (n=29) • Vitamin D₃ (Colecalciferol) 500-40000 IE/d (n=5) • 1-OH-Vitamin D₃ (α-Calcidol) 0.25-2.0 µg/d (n=4) • 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) 0.25-1.25 µg/d (n=13) • Dihydrotachysterol 0.27-0.5 mg/d (n=8) • L-Thyroxin 25-250 µg/d (n=22) |
| Menopause: | <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopausal (n=15) • Östrogensubstitution (n=2) |

Zur Gewährleistung einer ausreichenden Beurteilbarkeit wurden für den Vergleich mit der Kontrollgruppe nur die Ergebnisse der 25 weiblichen Patienten mit postoperativem HP (Patientinnen 1-25) und ihre 25 gematchten Kontrollen verwendet.

4.1.2 Kontrollgruppe

Die Teilnehmer der Kontrollgruppe sind Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg, die an der Schilddrüse operiert wurden, ohne dass es zur Manifestation eines HP kam.

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte über das Archiv der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg. Pro Patient wurden zunächst zwei geeignete Kontrollpatienten angeschrieben und dann telefonisch um ihre Teilnahme gebeten. Der erste der beiden potentiellen Kontrollpatienten, der bereit war, an der Studie teilzunehmen wurde einbezogen. Willigte keiner der beiden ein, wurden ggf. weitere Personen angeschrieben.

Von den so kontaktierten Personen lehnten insgesamt 10 die Teilnahme ab, 4 davon aus Zeitmangel, 3 wegen zu großer örtlicher Entfernung und 3 ohne Angabe von Gründen. 27 Kontrollpatienten konnten für die Studie gewonnen werden, 25 wurden für den Vergleich mit der Patientengruppe einbezogen.

Einschlusskriterien:

- Gleiches Alter (± 2 J.)
- Gleiches Geschlecht
- Gleicher OP-Zeitpunkt (± 1 J.; Patienten mit OP vor 1990 \rightarrow Match mit Kontrollen, die 1990 operiert wurden)

Die Ausschlusskriterien entsprechen denen der Patientengruppe.

Tabelle 5:
Kontrollgruppe

| Nr | Alter | Dauer | Match | Medikation (Tagesdosen) |
|----|-------|-------|-------|---|
| 1 | 37 | 7,5 | 1 | L-Thyroxin (150µg) |
| 2 | 32 | 3 | 2 | ∅ |
| 3 | 40 | 7 | 3 | ∅ |
| 4 | 56 | 5,5 | 4 | L-Thyroxin (50µg) |
| 5 | 60 | 7,5 | 5 | Jodthyrox® (100µg) |
| 6 | 46 | 3 | 6 | L-Thyroxin (100µg) |
| 7 | 54 | 7 | 7 | L-Thyroxin (150µg) |
| 8 | 32 | 2 | 8 | ∅ |
| 9 | 50 | 7,5 | 9 | L-Thyroxin (100µg) |
| 10 | 54 | 4 | 10 | L-Thyroxin (100µg), Ossofortin® (s.u.) |
| 11 | 67 | 5,5 | 11 | L-Thyroxin (50µg) |
| 12 | 24 | 5,5 | 12 | L-Thyroxin (100µg) |
| 13 | 36 | 4,5 | 13 | L-Thyroxin (75µg) |
| 14 | 65 | 5 | 14 | L-Thyroxin (100µg), Lomir® (s.u.) |
| 15 | 56 | 2 | 15 | L-Thyroxin (150µg), Presomen® (s.u.) |
| 16 | 63 | 7,5 | 16 | L-Thyroxin (150µg), Cynt®, Arelix ACE® (s.u.) |
| 17 | 63 | 7,5 | 17 | L-Thyroxin (100µg) |
| 18 | 47 | 2,5 | 18 | L-Thyroxin (50µg) |
| 19 | 49 | 5,5 | 19 | L-Thyroxin (100µg) |
| 20 | 57 | 4,5 | 20 | L-Thyroxin (100µg) |
| 21 | 65 | 5 | 21 | L-Thyroxin (100µg) |
| 22 | 66 | 1 | 22 | L-Thyroxin (75µg), Norvasc® (s.u.) |
| 23 | 57 | 2 | 23 | L-Thyroxin (150µg), Estradiol (2mg) |
| 24 | 29 | 7 | 24 | L-Thyroxin (100µg) |
| 25 | 33 | 7 | 25 | L-Thyroxin (75µg) |

Match = Nr. der entsprechenden Teilnehmerin aus der Patientengruppe (s.o.)

Dauer = Dauer seit OP in Jahren

Ossofortin® = Calcium (119mg) + Colecalciferol (100 IE)

Lomir® = Isradipin 2,5mg, Arelix ACE® = Piretanid (6mg) + Ramipril (5mg)

Norvasc® = Amlodipin (5mg), Presomen® = Konjugierte Estrogene

Jodthyrox® = L-Thyroxin (100µg) + Iod (100µg), Cynt® = Moxonidin (0,2mg)

Tabelle 6: Charakteristika der Kontrollgruppe (n=25)

| | |
|----------------|---|
| Lebensalter: | 49.5 ± 13.2 Jahre (24-67 Jahre) |
| Dauer seit OP: | 5.0 ± 2.1 Jahre (1-7.5 Jahre) |
| Medikation: | <ul style="list-style-type: none"> • L-Thyroxin 50-150 µg/d (n=22) |
| Menopause: | <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopausal (n=15) • Östrogensubstitution (n=2) |

Tabelle 7: Charakteristika der Patientinnen für den Vergleich mit der Kontrollgruppe (n=25)

| | |
|---------------------|---|
| Lebensalter: | 48.4 ± 13.6 Jahre (24-66 Jahre) |
| Erkrankungsdauer: | 6.4 ± 8.0 Jahre (0.5-18 Jahre) |
| Erkrankungsursache: | <ul style="list-style-type: none"> • <u>postoperativer HP</u> (n=25) <ul style="list-style-type: none"> – Struma diffusa (n=6) – Struma nodosa (n=16) – Struma diffusa et nodosa (n=1) – Nebenschilddrüsenadenom (n=2) |
| Medikation: | <ul style="list-style-type: none"> • Calcium 0,5-3,0 g/d (n=25) • Vitamin D₃ (Colecalciferol) 500-10000 IE/d (n=2) • 1-OH-Vitamin D₃ (α-Calciol) 1.0-2.0 µg/d (n=1) • 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) 0.25-1.25 µg/d (n=13) • Dihydrotachysterol (DHT) 0.27-0.5 mg/d (n=8) • L-Thyroxin 25-200 µg/d (n=20) |
| Menopause: | <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopausal (n=15) • Östrogensubstitution (n=4) |

4.2 STUDIENABLAUF UND UNTERSUCHUNGEN

4.2.1 Studienablauf

Der folgende Ablauf wurde in strenger Reihenfolge bei allen Teilnehmern eingehalten. Rechtzeitig bevor die Teilnehmer in die Klinik kamen, wurde ihnen ein Sammelbehälter für den 24h-Urin zugesandt, der dann zum Termin mitgebracht wurde. Die Sammlung erfolgte am Tag davor: Der Morgenurin am Tag der Sammlung wurde verworfen, im Anschluss wurde 24 Stunden gesammelt, inklusive dem Morgenurin am folgenden Tag. Der erste Termin begann mit der Aufklärung der Teilnehmer über Zweck und Ablauf der Studie. Sie erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

Die Teilnehmer wurden noch einmal anhand der Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Studientauglichkeit hin überprüft.

Daraufhin füllten sie nach eingehender Erklärung in einem ruhigen Raum ungestört die Beschwerdebögen aus.

Nach der Kontrolle auf Vollständigkeit und Korrektheit wurde das Blut für die labor-technischen Untersuchungen entnommen.

Bei der Patientengruppe folgte zum Abschluss noch die Nierensonographie.

Die Teilnehmer bekamen einen zweiten Satz Beschwerdebögen ausgehändigt, den sie nach genau sechs Wochen ausfüllten und zurücksandten.

Die augenärztliche Untersuchung und die Osteodensitometrie bei der Patientengruppe erfolgten zu gesonderten Zeitpunkten.

4.2.2 Beschwerdebögen

Die Beschwerdelast der Teilnehmer wurde mit drei Beschwerdebögen erfasst. Die *Symptomcheckliste SCL 90-R* konzentriert sich dabei vorwiegend auf die psychischen Beschwerden, während die *Beschwerdeliste (B-L)* und der *Gießener Beschwerdebogen (GBB)* eher körperlich orientiert sind. Alle drei Bögen basieren auf 'self-rating'-Skalen, auf denen der Teilnehmer seine Beschwerden selbst quantifizieren kann. Dadurch wird die Bedeutsamkeit der Beschwerden im Erleben der betreffenden Person erfasst.

Die Ergebnisse der Patientengruppe lassen sich sowohl mit denen der Kontrollgruppe als auch mit Werten aus der Normalbevölkerung vergleichen.

Zur Validierung der Ergebnisse und um kurzfristige Störfaktoren weitgehend auszuschalten wurden die Bögen nach 6 Wochen zu Hause erneut ausgefüllt, die Rücklaufquote betrug 100%. Die Berechnung der Beschwerdelast erfolgte mit den Mittelwerten aus beiden Durchgängen.

4.2.2.1 Symptomcheckliste SCL 90-R

Die *SCL 90-R* der Beltz-Test-Gesellschaft [25] (s. Anhang 1) misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch 90 vorgegebene körperliche und psychische Symptome (Items). Der Proband hat auf einer Skala von 0 (= 'überhaupt nicht') bis 4 (= 'sehr stark') anzugeben, in welcher Ausprägung die einzelnen Symptome in den letzten 7 Tagen bei ihm auftraten. Die Bearbeitungszeit des Inventars beträgt ca. 15 Minuten.

Die Summe aller Itemwerte wird als GS ('global score') zusammengefasst. GS geteilt durch die Summe der beantworteten Fragen ergibt den GSI ('global severity index'), den Durchschnittswert pro Item. Dieser Wert ist genauer, weil er ausgelassene Items berücksichtigt. GS und GSI sind Parameter für die allgemeine Beschwerdelast.

Die 90 Items sind weiterhin in 9 Skalen gegliedert:

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1) Somatisierung | 6) Aggressivität / Feindseligkeit |
| 2) Zwanghaftigkeit | 7) Phobische Angst |
| 3) Unsicherheit im Sozialkontakt | 8) Paranoides Denken |
| 4) Depressivität | 9) Psychotizismus |
| 5) Ängstlichkeit | |

Für jede Skala lässt sich der Skalenwert (G1-G9) bestimmen. Er errechnet sich aus der Summe der Itemwerte der Skala, geteilt durch die Anzahl der Items der Skala. Zur Einstufung der Ergebnisse liefert das Test-Manual die Werte eines Normkollektivs (505 Frauen).

Zunächst wurden mittels t-Test die Ergebnisse von Patienten- und Kontrollgruppe mit diesen Normwerten verglichen. Die resultierenden T-Werte können dabei zwischen 30 und 80 liegen, ein Wert von 50 entspräche dem Durchschnitt des Vergleichskollektivs.

Der Normbereich liegt zwischen 40 und 60 (entsprechend Mittelwert \pm Standardabweichung).

Die T-Werte von Patienten- und Kontrollgruppe für die einzelnen Skalen und den GSI-Wert wurden wiederum mit dem t-Test verglichen.

4.2.2.2 Beschwerdeliste (B-L)

Die *B-L* der Beltz-Test-Gesellschaft [131] (s. Anhang 2) umfasst 24 körperliche Beschwerden, die auf einer Viererskala von 'gar nicht' (0 Punkte) bis 'stark' (3 Punkte) quantifiziert werden können. Die Bearbeitungszeit beträgt ca. 2 Minuten.

Die Gesamtpunktzahl wird als 'Rohwert' bezeichnet und ist wiederum ein Parameter für die allgemeine Beschwerdelast. Als Vergleichsgröße dienen die Werte von 1761 gesunden Erwachsenen, die in eine Normtabelle eingeflossen sind. Der Rohwert der Studienteilnehmer kann über diese Tabelle in einen Perzentilwert und einen T-Wert transformiert werden.

Es wurde untersucht, ob es zwischen den Rohwerten, Perzentilwerten und T-Werten der Patienten- und der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede gibt.

4.2.2.3 Gießener Beschwerdebogen (GBB-24)

Bei der hier verwendeten Ausgabe handelt es sich um eine Kurzform des *Gießener Beschwerdebogens (GBB)* [11] (s. Anhang 3). Mit insgesamt 24 Items dient sie zur Ergänzung der *B-L* bei der Erfassung körperlicher Symptome. Die Items gliedern sich in 4 Skalen mit je 6 Items:

- | | |
|------------------------|---------------------|
| 1) Erschöpfungsneigung | 3) Gliederschmerzen |
| 2) Magenbeschwerden | 4) Herzbeschwerden |

Die Einzelfragen beantwortet der Teilnehmer auf einer Fünferskala von 0 (=nicht) bis 4 (=stark), je nach Intensität der von ihm erlebten Beeinträchtigung. Die Bearbeitungszeit beträgt ebenfalls ungefähr 2 Minuten.

Die 4 Beschwerdeskalen werden als Summenwerte dargestellt. Durch Addition der Summenwerte erhält man den Beschwerdedruck (BD). Die 4 Summenwerte und der BD

können mit Hilfe von Normtabellen in alters- und geschlechtsspezifische Quartile Q1 bis Q4 eingestuft werden (1 Quartil = 25% Intervall).

Der statistische Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe erfolgte mit den Quartilwerten. Dabei erhielt ein Patient mit einem Wert im 1.Quartil (0-25%) 1 Punkt, im 2.Quartil 2 Punkte, im 3.Quartil 3 Punkte und im 4.Quartil 4 Punkte. Die Mittelwerte der beiden Gruppen wurden ebenfalls mit dem t-Test verglichen.

4.2.3 Blut-/Urinuntersuchungen

4.2.3.1 Calcium-Phosphat-Haushalt

Die allgemeinen Laboruntersuchungen wurden im Hauptlabor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg durchgeführt.

Die Bestimmung von Calcium und Phosphat im Serum und im 24-Stunden-Sammelurin diente zur labortechnischen Überprüfung der therapeutischen Einstellung bei der Patientengruppe, dem Vergleich der Homöostase bei Patientinnen und Kontrollgruppe sowie dem Nachweis einer möglichen Abhängigkeit der Beschwerdelast vom Calcium-Phosphat-Haushalt. Der untere Normbereich für das Serum-Calcium wurde definiert mit 2.0-2.35 mmol/l.

Da die Serum-Konzentration des freien (ionisierten) Calciums vom Eiweißgehalt abhängt, wurde zusätzlich der Serum-Eiweiß-Gehalt gemessen.

Die Bestimmung von Kreatinin i.S. diente dem Ausschluss einer Niereninsuffizienz.

Eine der Kontrollpatientinnen (Nr.10) wurde wegen der Einnahme von Calcium und Co-lecalciferol bei der Berechnung der Calcium-Ausscheidung nicht berücksichtigt.

Referenzwerte:

| | |
|-----------------|-----------------|
| Calcium i.S.: | 2.0-2.7 mmol/l |
| -Ther. Bereich: | 2.0-2.35 mmol/l |
| Phosphat i.S.: | 0.8-1.5 mmol/l |
| Kreatinin i.S.: | 0.7-1.3 mg/d |

| | |
|----------------|----------------|
| Calcium i.U.: | 3.0-8.0 mmol/d |
| Phosphat i.U.: | 10-32 mmol/d |

4.2.3.2 Hormondiagnostik

Die Messung des intakten PTH i.S. diene in Kombination mit der Bestimmung des Calcium i.S. zur Verifizierung der Diagnose HP oder PHP. Daneben wurden zur Sicherstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage T3, fT4 und TSH bestimmt. Euthyreose wurde über den TSH-Wert definiert (Normbereich 0,3-4,0 mU/l).

Die Messungen erfolgten mit dem Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay Immulite[®] der Firma DPC Biermann, Wiesbaden (PTH, fT4 und T3) und mit dem Mikropartikel-Enzymimmunoassay IMx[®]-System der Firma Abbott Laboratories, IL, USA (TSH) im Endokrinologischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg.

| | | | | |
|-----------------------|------|--------------|--------------|------------------|
| <u>Referenzwerte:</u> | PTH: | 12-72 pg/ml | fT4: | 10,8-24,4 pmol/l |
| | TSH: | 0,3-4,0 mU/l | T3 (gesamt): | 1,3-2,9 nmol/l |

4.2.3.3 Bone-Sialoprotein

Bone-Sialoprotein (BSP) ist ein nichtkollagenes Protein, das fast ausschließlich in der Knochenmatrix vorkommt. Es besitzt eine hohe Bindungsaffinität zu Calcium und Hydroxyapatit [16,51], und es wird angenommen, dass es eine wichtige Rolle in der Osteogenese spielt [51]. Da seine Konzentration mit dem Ausmaß der Neubildung von Knochen zunimmt, gilt BSP als Marker für den Knochenmetabolismus [37].

Für die Bestimmung von BSP im Serum wurde ein Radioimmunoassay entwickelt, das von der Firma Immundiagnostik in Bensheim durchgeführt wird [55]. In einer klinischen Studie mit dieser Methode lag der mittlere Serumwert bei 133 gesunden Erwachsenen zwischen 20 und 80 Jahren bei 11.5 ± 4.8 ng/ml, der Normbereich bei 5.0-21.6 ng/ml (5.-95.Perzentile) mit signifikant höheren Werten bei postmenopausalen Frauen. In der gleichen Studie war das BSP bei 26 Patienten mit Hyperparathyreoidismus ebenfalls signifikant erhöht [103]. Eine Bestimmung des BSP bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus wurde in der Literatur bislang nicht beschrieben.

Die Werte der Patientengruppe werden mit denen der Kontrollgruppe sowie mit den Normwerten der o.g. Studie verglichen.

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch einen präoperativ bestehenden Hyperparathyreoidismus zu vermeiden, wurden für die BSP-Bestimmung die entsprechenden 2 Patientinnen (Nr.3 und 22) und ihre Kontrollpatientinnen nicht miteinbezogen.

Tabelle 8: Charakteristika der Patientengruppe für die Bestimmung des Bone Sialoprotein (n=23)

| | |
|---------------------|---|
| Lebensalter: | 47.4 ± 14.1 Jahre (24-66 Jahre) |
| Erkrankungsdauer: | 6.5 ± 8.3 Jahre (0.5-38 Jahre) |
| Erkrankungsursache: | <ul style="list-style-type: none"> • <u>postoperativer HP</u> (Z.n. Struma-Op., n=23) |
| Medikation: | <ul style="list-style-type: none"> • Calcium 0,5-3,0g /die (n=23) • Vitamin D₃ (Colecalciferol) 10000 IE/d (n=1) • 1-OH-Vitamin D₃ (α-Calcidol) 1.0-2.0 µg/d (n=3) • 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) 0.25-1.25 µg/d (n=13) • Dihyrotachysterol 0.27-0.5 mg/d (n=7) • L-Thyroxin 25-200 µg/d (n=20) |
| Menopause: | <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopausal (n=13) • Östrogensubstitution (n= 4) |

Tabelle 9: Charakteristika der Kontrollgruppe für die Bestimmung des Bone Sialoprotein (n=23)

| | |
|----------------|---|
| Lebensalter: | 49.2 ±13.2 Jahre (24-67 Jahre) |
| Dauer seit OP: | 5.1 ± 2.0 Jahre (2-7.5 Jahre) |
| Medikation: | <ul style="list-style-type: none"> • L-Thyroxin 50-150 µg/d (n=21) |
| Menopause: | <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopausal (n=14) • Östrogensubstitution (n=2) |

4.2.4 Nierensonographie

Die Sonographie der Nieren bei der Patientengruppe erfolgte in der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg durch Ärzte der Arbeitsgruppe. Es wurde der Längsdurchmesser beider Nieren gemessen und nach Anzeichen für eine Verkalkung gesucht.

Die Nierensonographie wurde bei allen 29 Patienten durchgeführt.

4.2.5 Osteodensitometrie

Die Messung der Knochendichte bei den Patienten erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg.

Bestimmt wurden die Dichte von Wirbelsäule (L1/L2 bis L4) und Femur (Hals und Trochanter) mittels Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) mit dem DPX-Scanner (Lunar Corporation, Madison, USA) und die Dichte des distalen Radius (Gesamt und Spongiosa) mit der Peripheren Quantitativen Computertomographie (pQCT) mit dem XCT900-Tomograph (Stratec Medizintechnik, Pforzheim). Die DXA misst die flächenprojizierte (g/cm^2), die pQCT die volumenbezogene Knochendichte (mg/cm^3).

Die Messwerte der Patienten werden als Absolutwerte und Z-Scores angegeben. Der Z-Score gibt die Abweichung des Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert einer Vergleichsgruppe altersgleicher Gesunder an. Die Referenzwerte wurden im Rahmen von Studien in westeuropäischen bzw. deutschen Normalkollektiven erhoben [23,24,66,102].

Die Messung der Knochendichte erfolgte nur bei der Patientengruppe. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden nur die Ergebnisse von 19 weiblichen Patienten mit postoperativem HP verwendet, die zuvor nicht an einem Hyperparathyreoidismus erkrankt waren (Nr.1,4,5,7-14,16,17,19-21,23-25).

Tabelle 10: Charakteristika der Patientengruppe für die Knochendichtemessung (n=19)

| | |
|---------------------|---|
| Lebensalter: | 48.9 ± 14.3 Jahre (24-66 Jahre) |
| Erkrankungsdauer: | 7.6 ± 8.7 Jahre (0.5-38 Jahre) |
| Erkrankungsursache: | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Postoperativer HP</u> (n=19) <ul style="list-style-type: none"> – Struma diffusa (n=5) – Struma nodosa (n=13) – Struma diffusa et nodosa (n=1) |
| Medikation: | <ul style="list-style-type: none"> • Calcium 0,5-3,0g /die (n=19) • Vitamin D₃ (Colecalciferol) 10000 IE/d (n=1) • 1-OH-Vitamin D₃ (α-Calcidol) 1.0-2.0 µg/d (n=3) • 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) 0.25-1.0 µg/d (n=10) • Dihydrotachysterol 0.27-0.5 mg/d (n=6) • L-Thyroxin 25-200 µg/d (n=16) |
| Menopause: | <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopausal (n=12) • Östrogensubstitution (n= 4) |

Die Fragen an die Knochendichtemessung sind:

- Ist die Knochendichte bei den Patienten gegenüber dem Normkollektiv erhöht?
- Gibt es Unterschiede zwischen der Dichte in Regionen mit vornehmlich trabekulärem und Regionen mit vorwiegend kortikalem Knochen?
- Gibt es Unterschiede in der Knochendichte zwischen den beiden Messmethoden?

4.2.6 Augenärztliche Untersuchung

Für die augenärztliche Untersuchung wurden die Patienten zu einem niedergelassenen Augenarzt überwiesen. Dieser führte eine Spaltlampen-Untersuchung durch und füllte einen vorgefertigten Fragebogen nach folgenden Gesichtspunkten aus:

- Besteht eine Katarakt ?
- Einseitig / beidseitig ?
- Beginnend / fortgeschritten ?

- Lokalisation der Katarakt: Kortikal, vordere/hintere Schale, subkapsulär, Kern ?
- Visusminderung: Ausmaß, kataraktbedingt ?

Die Spaltlampenuntersuchung wurde bei 23 der 29 Patienten (Nr.1-8,10-17,21-24,26,27 und 29) durchgeführt.

Tabelle 11: Charakteristika der Patientengruppe für die Spaltlampenuntersuchung (n=23)

| | |
|---------------------|--|
| Lebensalter: | 47.8 ± 14.1 Jahre (24-66 Jahre) |
| Erkrankungsdauer: | 7.6 ± 9.7 Jahre (0,5-38 Jahre) |
| Erkrankungsursache: | <ul style="list-style-type: none"> • <u>postoperativer HP</u> (n=21) <ul style="list-style-type: none"> – Struma diffusa (n=6) – Struma nodosa (n=12) – Struma diffusa et nodosa (n=1) – Nebenschilddrüsenadenom (n=2) • <u>Pseudohypoparathyreoidismus</u> (n=1) • <u>idiopathischer HP</u> (n=1) |
| Medikation: | <ul style="list-style-type: none"> • Calcium 0,5-3,0 g/d (n=23) • Vitamin D₃ (Colecalciferol) 500-40000 IE/d (n=4) • 1-OH-Vitamin D₃ (α-Calcidol) 0.25-1.0 μg/d (n=3) • 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) 0.25-1.25 μg/d (n=10) • Dihydrotachysterol 0.27-0.5 mg/d (n=7) • L-Thyroxin 25-250 μg/d (n=17) |
| Menopause: | <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopausal (n=13) • Östrogensubstitution (n=3) |

Daten zur Kataraktprävalenz in Deutschland oder Europa sind in der Literatur nicht zu finden. In einer großen australischen Studie wurden 3654 Menschen mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren (49-96 J.) untersucht. Kortikale Katarakte fanden sich dort bei 26% der untersuchten Frauen [79].

4.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Alle statistischen Berechnungen, d.h. die Ermittlung von Mittelwerten, Standardabweichungen, Signifikanzniveau p und Korrelationskoeffizient r , erfolgten mit dem Statistikprogramm *statview* von Macintosh.

Zur Frage nach signifikanten Unterschieden wurde, ebenfalls mit dem Programm *statview*, der t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Es wurde definiert, dass ab einem Signifikanzniveau $p < 0.05$ ein signifikanter Unterschied besteht.

4.4 ETHISCHE GESICHTSPUNKTE

Die Teilnehmer wurden zunächst schriftlich über Sinn und Ablauf der Studie unterrichtet und darüber informiert, dass die Untersuchungen jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die eigene Person vom Teilnehmer abgebrochen werden können.

Voraussetzung für die Durchführung der Tests war die Einverständniserklärung des Teilnehmers, die in schriftlicher Form vorliegt.

Die für die Blutuntersuchung notwendige Entnahme von 25ml Vollblut übersteigt nicht die für eine im Rahmen der Nachsorge ohnehin benötigte Menge.

Die Messung der Knochendichte betraf nur die Patientengruppe und ist zusammen mit der Nierenultraschalluntersuchung und der augenärztlichen Untersuchung ebenfalls Bestandteil der Routinekontrolle.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Julius-Maximilians-Universität Würzburg akzeptiert.

5. ERGEBNISSE

5.1 BEFINDLICHKEIT

5.1.1 Symptomcheckliste SCL 90-R

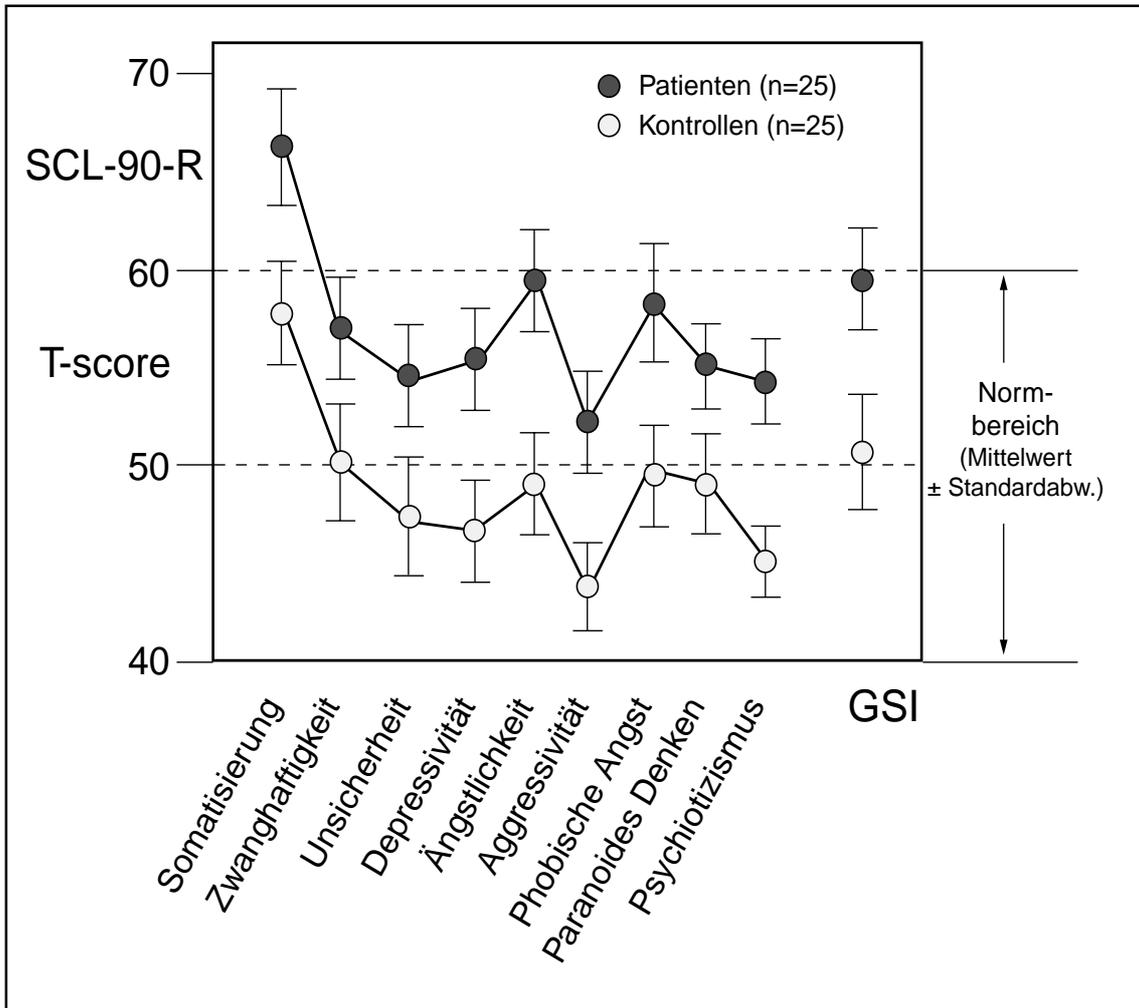
Die Skalenwerte und T-Werte (Vergleich mit dem Normkollektiv von 505 Frauen) für die 9 Skalen und den GSI (Itemwerte/Anzahl der Items) bei Patienten- und Kontrollgruppe zeigt Tab.12, jeweils als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Tabelle 12: Symptomcheckliste SCL 90-R: Skalenwerte und GSI für Patienten (n=25), Kontrollgruppe (n=25) und Normkollektiv (n=505) [25]

| | Normkollektiv | Patientengruppe | | Kontrollgruppe | |
|----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| | Skalenwert | Skalenwert | T-Wert | Skalenwert | T-Wert |
| 1: Somatisierung | 0,41 \pm 0,31 | 1,02 \pm 0,69 | 64,44 \pm 12,23 | 0,65 \pm 0,40 | 57,40 \pm 10,16 |
| 2: Zwanghaftigkeit | 0,51 \pm 0,39 | 0,81 \pm 0,55 | 56,56 \pm 11,50 | 0,57 \pm 0,56 | 50,08 \pm 14,15 |
| 3: Unsicherheit | 0,47 \pm 0,41 | 0,60 \pm 0,47 | 53,52 \pm 10,56 | 0,43 \pm 0,56 | 48,28 \pm 12,48 |
| 4: Depressivität | 0,49 \pm 0,42 | 0,70 \pm 0,46 | 54,72 \pm 10,02 | 0,42 \pm 0,46 | 47,16 \pm 11,31 |
| 5: Ängstlichkeit | 0,35 \pm 0,35 | 0,76 \pm 0,58 | 59,76 \pm 11,13 | 0,33 \pm 0,35 | 49,20 \pm 10,42 |
| 6: Aggressivität | 0,38 \pm 0,36 | 0,44 \pm 0,35 | 52,20 \pm 9,51 | 0,18 \pm 0,23 | 44,00 \pm 8,29 |
| 7: Phobische Angst | 0,17 \pm 0,26 | 0,49 \pm 0,59 | 57,88 \pm 12,14 | 0,21 \pm 0,43 | 49,92 \pm 10,50 |
| 8: Paranoides Denken | 0,38 \pm 0,38 | 0,54 \pm 0,40 | 54,16 \pm 9,63 | 0,41 \pm 0,57 | 49,44 \pm 11,46 |
| 9: Psychotizismus | 0,21 \pm 0,26 | 0,28 \pm 0,28 | 53,20 \pm 9,19 | 0,11 \pm 0,20 | 45,40 \pm 8,19 |
| GSI | 0,39 \pm 0,26 | 0,67 \pm 0,38 | 59,12 \pm 11,17 | 0,44 \pm 0,36 | 51,24 \pm 11,90 |

Aus Abb.2 wird ersichtlich, dass bei der Patientengruppe die T-Werte der Skalen 'Somatisierung', 'Ängstlichkeit' und 'Phobische Angst' sowie des GSI an oder über der Obergrenze des Normbereichs liegen. Bei der Kontrollgruppe liegt der T-Wert der Skala 'Somatisierung' ebenfalls im oberen Normbereich. Die T-Werte der Skalen 'Aggressivität/Feindseligkeit' und 'Psychotizismus' liegen im unteren Normbereich.

Abb.2 : SCL 90-R: Skalenwerte und GSI (T-Scores). Grafischer Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe



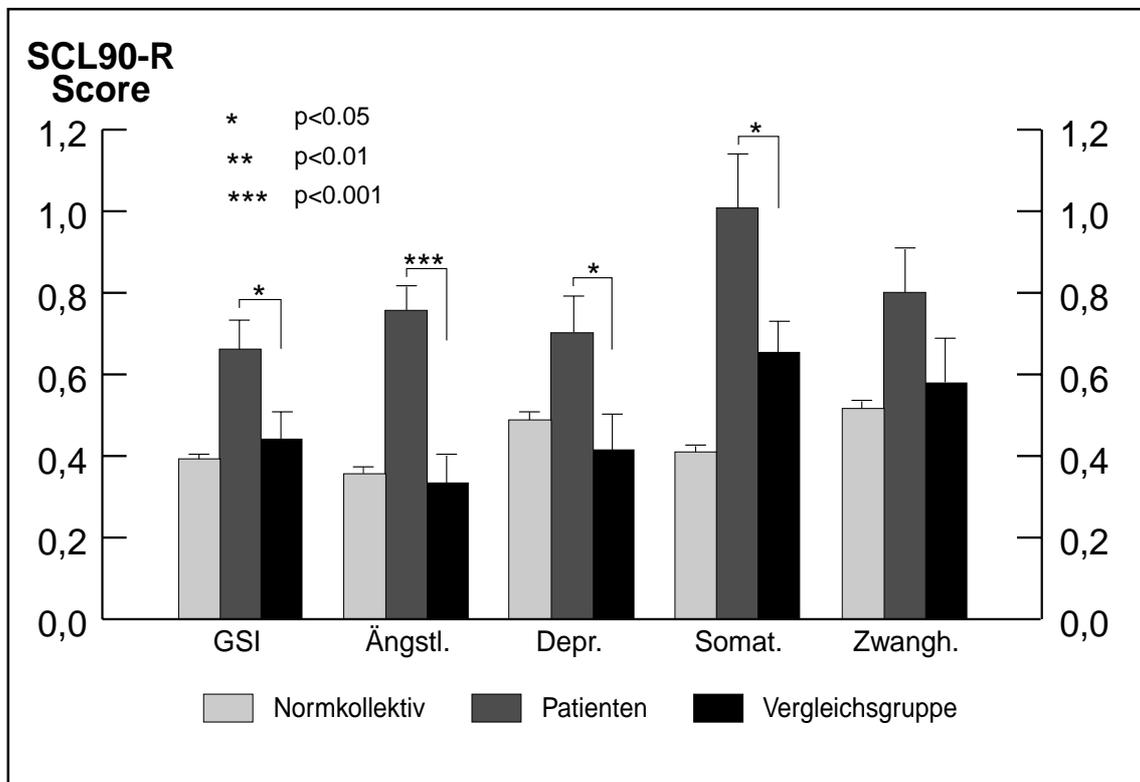
Tab.13 zeigt die p-Werte (Signifikanzniveau) des statistischen Vergleichs der Skalenwerte und T-Werte von Patienten- und Kontrollgruppe mit dem t-Test.

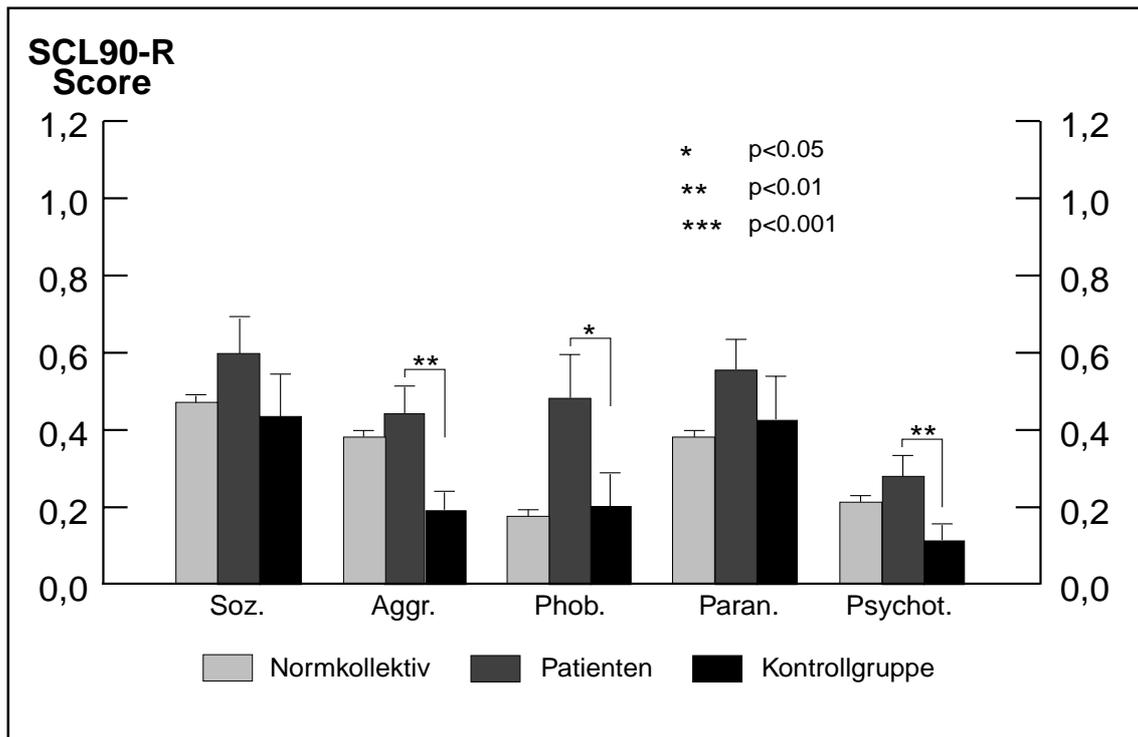
Tabelle 13: SCL 90-R: Skalenwerte und GSI. Statistischer Vergleich von Patienten- (n=25) und Kontrollgruppe (n=25) mit dem t-Test

| | p-Wert (Skalenwerte) | p-Wert (T-Werte) |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------|
| 1: Somatisierung | 0,023 | 0,032 |
| 2: Zwanghaftigkeit | 0,138 | 0,082 |
| 3: Unsicherheit im Sozialkontakt | 0,244 | 0,116 |
| 4: Depressivität | 0,037 | 0,016 |
| 5: Ängstlichkeit | 0,003 | 0,001 |
| 6: Aggressivität / Feindseligkeit | 0,004 | 0,002 |
| 7: Phobische Angst | 0,063 | 0,017 |
| 8: Paranoides Denken | 0,357 | 0,122 |
| 9: Psychotizismus | 0,023 | 0,003 |
| GSI ('global severity index') | 0,034 | 0,020 |

Abb.3 zeigt den grafischen Vergleich der Skalenwerte von Patientengruppe und Kontrollgruppe zum Normkollektiv für die 9 Skalen und den GSI.

Abb.3 : SCL 90-R: GSI u. Skalenwerte: Patienten, Kontrollen und Normkollektiv





In 6 der 9 Skalen sind die T-Werte der Patientengruppe signifikant größer ($p < 0.05$) als die der Kontrollgruppe: 'Somatisierung' ($p = 0.032$), 'Depressivität' ($p = 0.016$), 'Ängstlichkeit' ($p = 0.001$), 'Aggressivität/Feindseligkeit' ($p = 0.002$), 'Phobie' ($p = 0.017$) und 'Psychotizismus' ($p = 0.003$). Auch der GSI-Wert als Globalwert für die SCL 90-R ist bei der Patientengruppe signifikant erhöht ($p = 0.020$).

Lässt man die Skalen 'Aggressivität/Feindseligkeit' und 'Psychotizismus' beiseite, weil die Werte der Kontrollgruppe die des Normkollektivs deutlich unterschreiten (s. Abb.2) bleibt ein signifikanter Unterschied für die Skalen 'Somatisierung', 'Depressivität', 'Ängstlichkeit' und 'Phobie' sowie den GSI-Wert.

5.1.2 Beschwerdeliste (B-L)

Tab.14 zeigt Rohwert, Perzentilwert und T-Wert (Vergleich zum Normkollektiv) für Patienten- und Kontrollgruppe sowie den statistischen Vergleich dieser Werte mit dem t-Test.

Der p-Wert zeigt für alle drei Maßeinheiten eine signifikant höhere Beschwerdelast bei der Patientengruppe: Rohwert ($p = 0,002$), Perzentilwert ($p = 0,010$), T-Wert ($p = 0,002$).

Tabelle 14: Beschwerdeliste (B-L): Rohwert, Perzentilwert und T-Wert. Vergleich von Patienten- (n=25) und Kontrollgruppe (n=25).

| | Patientengruppe | Kontrollgruppe | t-Test (p-Wert) |
|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| Rohwert | 29.6 ± 14.0 | 18.7 ± 9.5 | 0,002 |
| Perzentilwert | 79.7 ± 22.5 | 62.0 ± 24.2 | 0,009 |
| T-Wert | 62.3 ± 10.6 | 53.8 ± 7.7 | 0,002 |

5.1.3 Gießener Beschwerdebogen (GGB-24)

Die Quartilwerte der 4 Skalen und des Beschwerdedrucks (Mittelwert ± Standardabweichung) für Patienten- und Kontrollgruppe zeigt Tab.15. Aufgeführt ist auch der p-Wert aus dem statistischen Vergleich beider Gruppen mit dem t-Test.

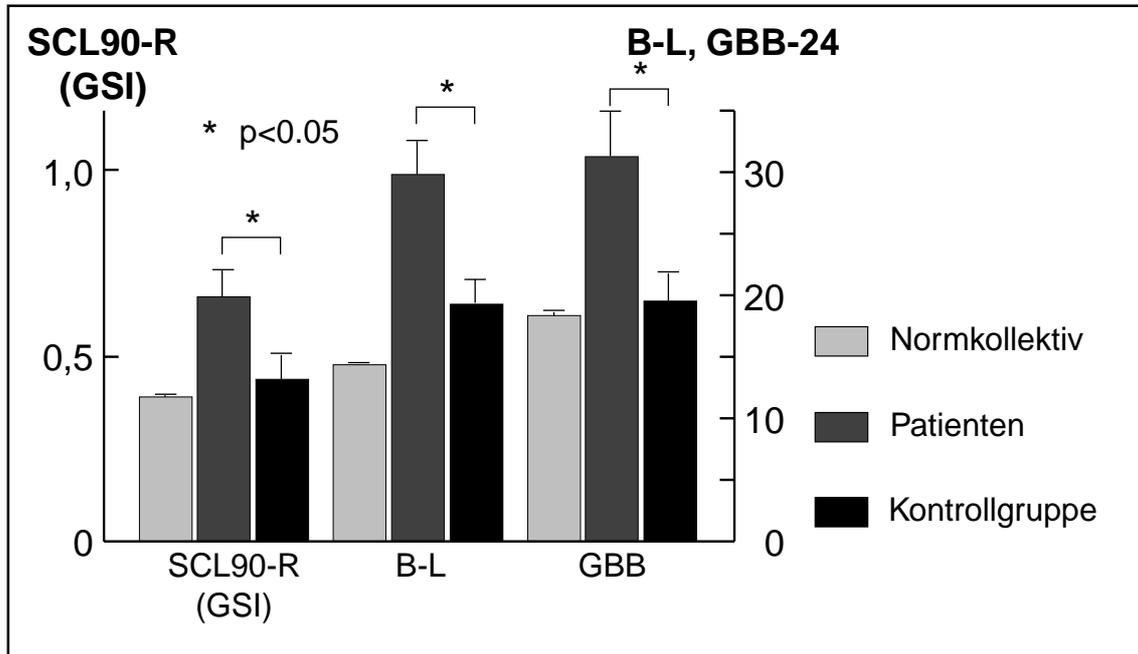
Neben dem BD als Globalwert ($p < 0,05$) zeigt sich auch in Skala 4 (Herzbeschwerden, $p < 0,05$) eine signifikant höhere Beschwerdelast bei der Patientengruppe. In den anderen 3 Skalen unterscheiden sich die Quartilwerte der beiden Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 15: Gießener Beschwerdebogen (GGB-24): Skalenwerte und Beschwerdedruck. Vergleich von Patienten- (n=25) und Kontrollgruppe (n=25)

| | | Patienten | Kontrollen | p-Wert |
|------------------------|-------------|------------------|-------------------|---------------|
| 1: Erschöpfungsneigung | Skalenwert | 8.9 ± 5.6 | 5.6 ± 4.9 | 0.027 |
| | Quartilwert | 3.1 ± 1.1 | 2.5 ± 1.3 | 0.069 |
| 2: Magenbeschwerden | Skalenwert | 4.2 ± 3.6 | 2.6 ± 2.7 | 0.084 |
| | Quartilwert | 3.2 ± 1.1 | 2.5 ± 1.3 | 0.066 |
| 3: Gliederschmerzen | Skalenwert | 10.1 ± 6.3 | 6.9 ± 4.4 | 0.039 |
| | Quartilwert | 3.1 ± 1.0 | 2.6 ± 1.2 | 0.097 |
| 4: Herzbeschwerden | Skalenwert | 6.8 ± 5.2 | 3.8 ± 3.1 | 0.021 |
| | Quartilwert | 3.2 ± 0.8 | 2.7 ± 1.0 | 0.048 |
| Beschwerdedruck | Gesamtwert | 30.0 ± 17.5 | 18.9 ± 11.6 | 0.011 |
| | Quartilwert | 3.1 ± 1.0 | 2.5 ± 1.1 | 0.036 |

In Abb.4 sind die GSI-Werte der SCL 90-R den Globalwerten von B-L und GGB-24 gegenübergestellt.

Abb.4: Globalwerte der Beschwerdeinventare. Patienten (n=25), Kontrollen (n=25) und Normkollektive (SCL 90-R: n=505, B-L: n=1761, GBB-24: n= 834)



Bei der Korrelationsberechnung fand sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Dauer des HP und den Globalwerten der drei Inventare oder den 4 Skalen der SCL 90-R, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe besteht (Tab.16).

Tabelle 16: Korrelation von Dauer der Erkrankung und Beschwerdelast bei der Patientengruppe (n=29)

| Globalwert | r | p |
|----------------|-------|------|
| SCL 90-R (GSI) | 0.12 | 0.57 |
| B-L (Rohwert) | -0.16 | 0.46 |
| GBB-24 (BD) | -0.08 | 0.72 |

| Skalenwert (SCL 90-R) | r | p |
|-----------------------|-------|------|
| Somatisierung | -0.02 | 0.95 |
| Depression | -0.30 | 0.14 |
| Ängstlichkeit | -0.24 | 0.25 |
| Phobische Angst | -0.11 | 0.60 |

5.2 LABORPARAMETER

5.2.1 Calcium-Phosphat-Haushalt

Von den 25 Patientinnen hatten 18 Serum-Calcium-Spiegel im angestrebten unteren Normbereich zwischen 2.0 und 2.35 mmol/l. Bei 3 Patientinnen war er geringfügig erniedrigt (1.74-1.96 mmol/l), bei 4 lag er im oberen Normbereich (2.44-2.69 mmol/l). Mittelwert: 2.15 ± 0.21 mmol/l.

Der Serum-Phosphat-Spiegel lag bei 19 der 25 Patientinnen im Normbereich (0.8-1.5 mmol/l). Bei einer Patientin war er geringfügig erniedrigt (0.73 mmol/l), bei 5 Patientinnen leicht erhöht (1.53-1.96 mmol/l). Mittelwert: 1.32 ± 0.22 mmol/l.

Die Calcium-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin war bei 5 von 22 Patientinnen erhöht (9.8-18.7 mmol/d), bei 6 erniedrigt (1.08-2.57 mmol/d). Mittelwert: 5.51 ± 4.17 mmol/d.

Bei 5 Patientinnen war die Phosphat-Ausscheidung erhöht (32.25-47.65 mmol/d). Die anderen 17 Werte lagen im Normbereich, der Mittelwert bei $26.1 \pm 8,8$ mmol/d.

Bei allen 25 Kontrollpatientinnen lagen Calcium i.S. (Mittelwert: 2.27 ± 0.09 mmol/l) und anorg. Phosphat i.S. (Mittelwert: 1.03 ± 0.13 mmol/l) im Normbereich.

Die Calcium-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin war bei 1 von 23 grenzwertig erhöht (8.19 mmol/d). Mittelwert: 4.08 ± 2.03 mmol/d.

Die Phosphat-Ausscheidung war bei 5 von 24 leicht erhöht (32.45-41.7 mmol/d). Mittelwert: 24.9 ± 8.7 mmol/d.

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe findet sich bei den Patientinnen ein signifikant niedrigeres Serum-Calcium und ein signifikant höheres Serum-Phosphat (Tab.17).

Tabelle 17: Calcium-Phosphat-Haushalt bei Patienten- und Kontrollgruppe

| | Patienten (n=25) | Kontrollen (n=25) | p-Wert |
|--------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Serum-Calcium (mmol/l) | 2.15 ± 0.21 | 2.27 ± 0.09 | 0.016 |
| Serum-Phosphat (mmol/l) | 1.32 ± 0.22 | 1.03 ± 0.13 | <0.0001 |
| Urin-Calcium (mmol/d) | 5.51 ± 4.17 | 4.08 ± 2.03 | 0.150 |
| Urin-Phosphat (mmol/d) | 26.1 ± 8.8 | 24.9 ± 8.7 | 0.643 |

Die Berechnung der Abhängigkeit von Serum-Calcium-Spiegel und Serum-Phosphat-Spiegel zeigte eine negative Korrelation bei den HP-Patientinnen ($r=-0.42$, $p=0.035$, Abb.5) und eine positive Korrelation bei den Kontrollpatientinnen ($r=0.46$, $p=0.019$, Abb.6).

Abb.5: Korrelation von PO_4 i.S. und Ca i.S. bei der Patientengruppe (n=25)

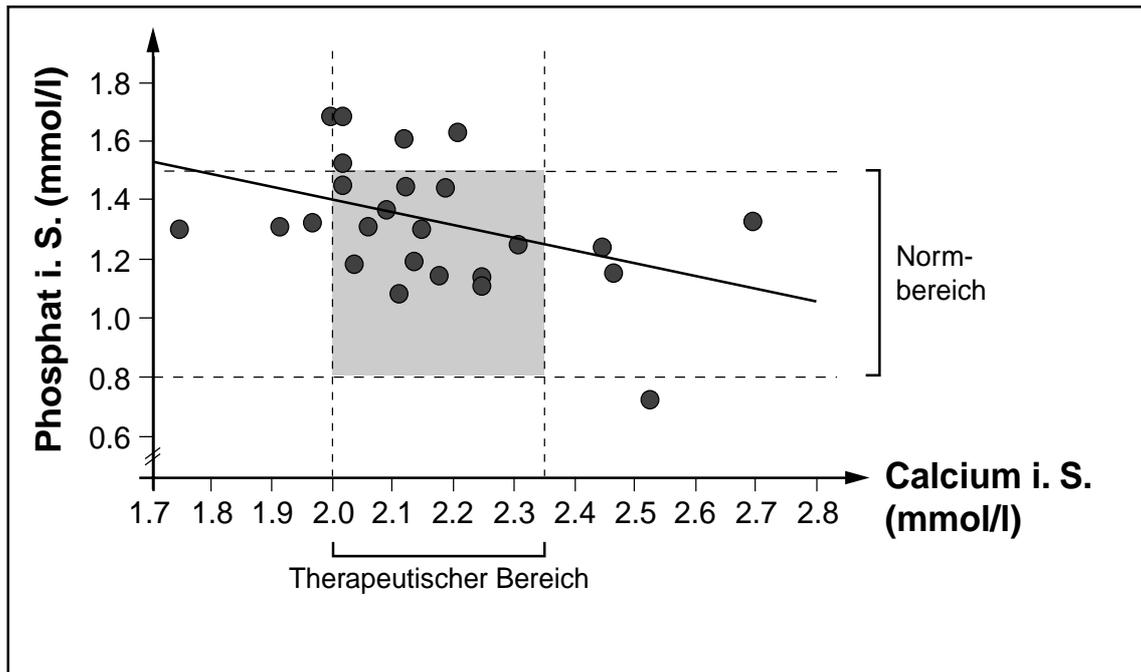
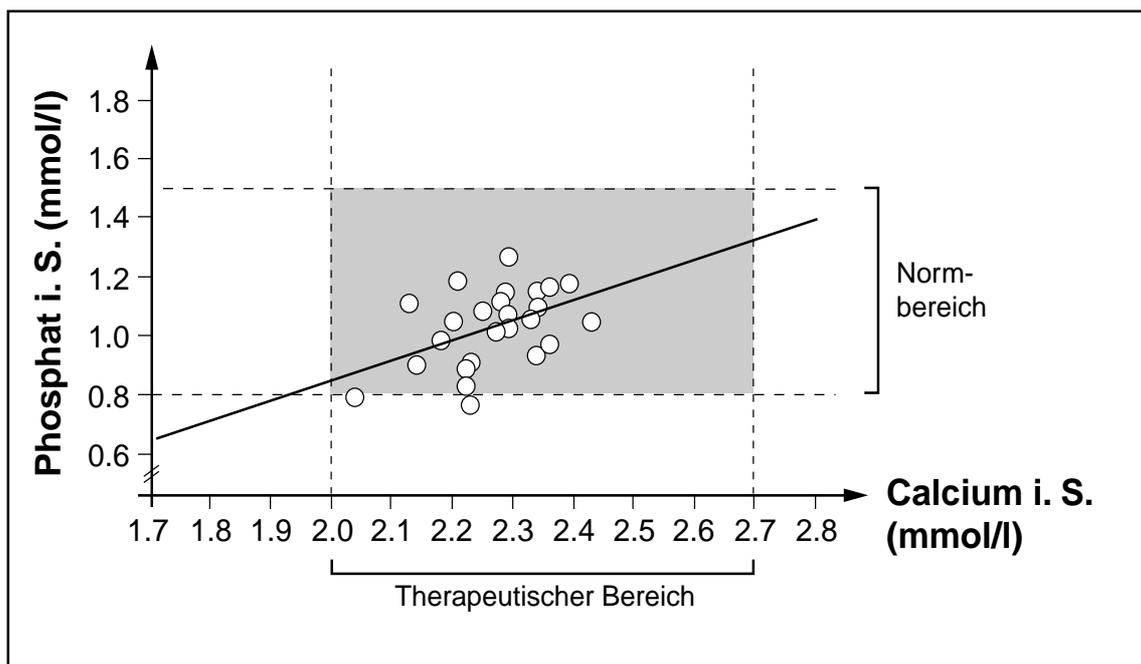
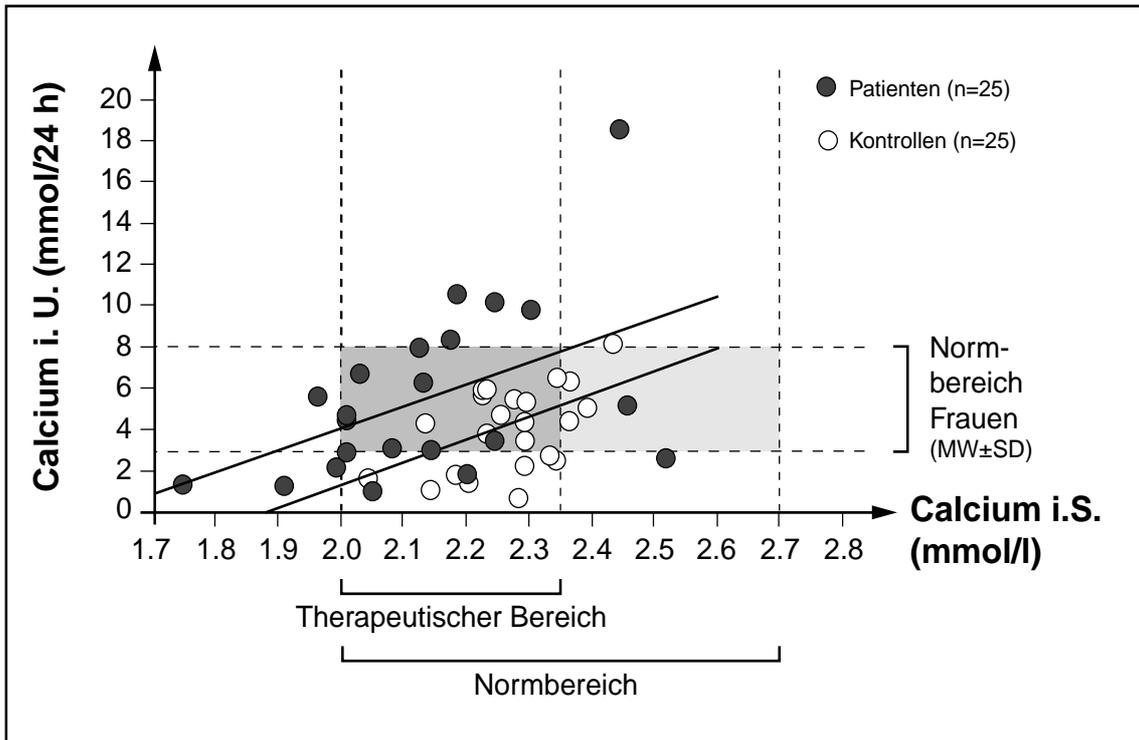


Abb.6: Korrelation von PO_4 i.S. und Ca i.S. bei der Kontrollgruppe (n=25)



Sowohl in der Patientengruppe ($r=+0.48$, $p=0.024$) als auch in der Kontrollgruppe ($r=0.49$, $p=0.016$) fand sich eine positive Korrelation zwischen dem Serum-Calcium-Spiegel und der Calcium-Ausscheidung im Urin. Die Regressionsgerade ist in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe angehoben (Abb.7).

Abb.7: Korrelation von Ca i.U. und Ca i.S. bei Patienten und Kontrollen



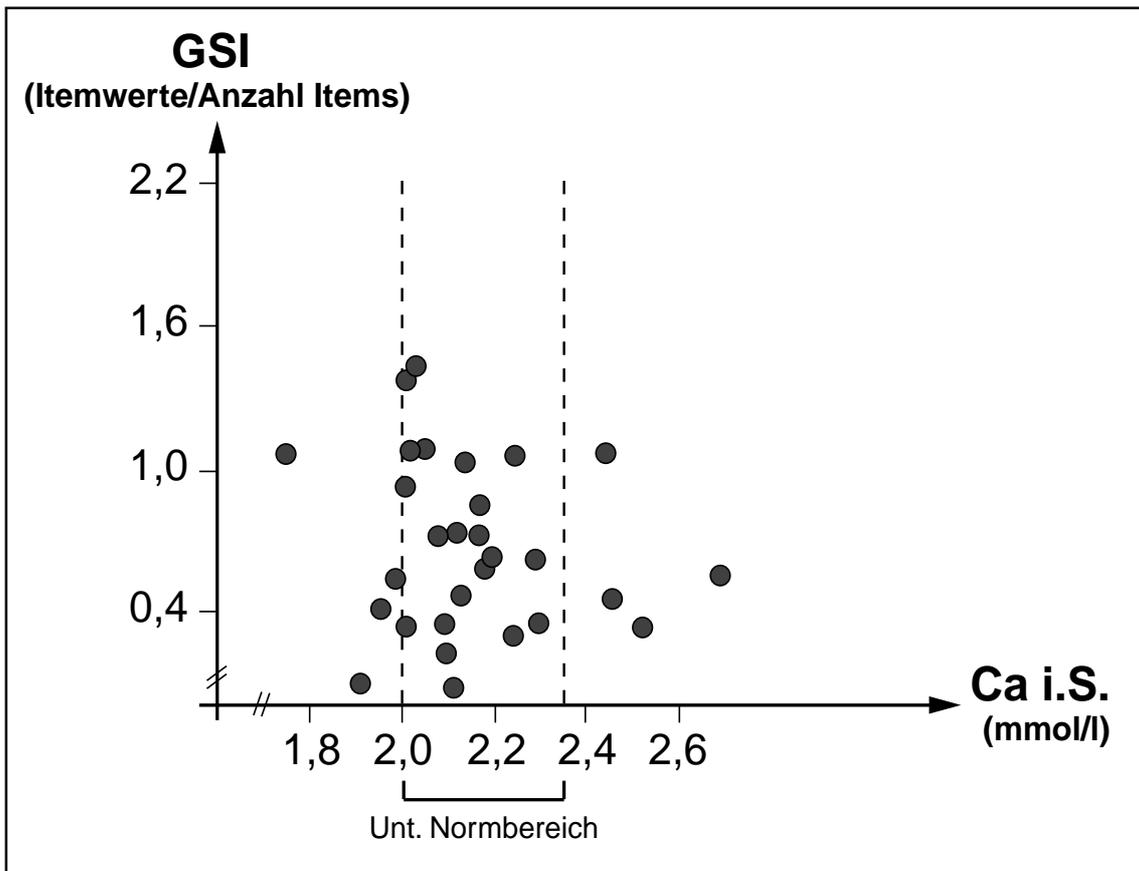
In der Patientengruppe fand sich keine Abhängigkeit der Globalwerte der 3 Beschwerdeinventare vom Serum-Calcium-Spiegel. Auch die Werte der 4 bei der Patientengruppe signifikant erhöhten Skalen der SCL 90-R korrelierten nicht mit dem Calcium i.S. (Tab.18, Abb.8).

Tabelle 18: Korrelation von Beschwerdelast und Ca i.S. bei der Patientengruppe (n=29)

| Globalwert | r | p |
|----------------|-------|------|
| SCL 90-R (GSI) | 0.11 | 0.60 |
| B-L (Rohwert) | 0.08 | 0.70 |
| GBB-24 (BD) | 0.001 | 1.0 |

| Skalenwert (SCL 90-R) | r | p |
|-----------------------|-------|------|
| Somatisierung | 0.02 | 0.92 |
| Depression | -0.22 | 0.30 |
| Ängstlichkeit | -0.08 | 0.70 |
| Phobische Angst | -0.19 | 0.38 |

Abb.8: Korrelation von GSI (SCL 90-R) und Ca i.S. bei der Patientengruppe (n=29)



Das Gesamt-Eiweiß lag bei allen Patientinnen und Kontrollen im Normbereich. Auf die Berechnung des ionisierten Calciums wurde daher verzichtet. Das Serum-Kreatinin als Parameter für eine Niereninsuffizienz war bei keiner Studienteilnehmerin erhöht.

5.2.2 Hormondiagnostik

Das intakte PTH im Serum war bei allen 27 Patienten mit postoperativem oder idiopathischem HP absolut erniedrigt (n=19) oder im Verhältnis zum Serum-Calcium-Spiegel bzw. Calcium-Bedarf zu niedrig (n=8). Mittelwert: $6,15 \pm 6,71$ ng/ml.

Bei den Patientinnen mit Pseudo-HP (n=2) war das intakte PTH i.S. mit 165 und 996 ng/ml deutlich erhöht.

Das TSH im Serum war bei 7 Patientinnen erniedrigt (0-0,21 mU/l) und bei 3 Patientinnen erhöht (4,6-11,4 mU/l). In der Kontrollgruppe war es bei 6 Teilnehmerinnen erniedrigt (0-0,1 mU/l) und bei einer Teilnehmerin erhöht (6,6 mU/l).

Mittelwerte Patienten: TSH 1.7 ± 2.3 mU/l, T3 2.8 ± 1.1 nmol/l, fT4 29.2 ± 10.1 pmol/l.

Mittelwerte Kontrollen: TSH 1.2 ± 1.5 mU/l, T3 2.7 ± 1.4 nmol/l, fT4 33.1 ± 15.1 pmol/l.

5.2.3 Bone-Sialoprotein

Die Bestimmung von BSP zeigte bei 20 der 23 Patientinnen Werte im Normbereich [103]. Bei 2 war das BSP erniedrigt ($4.3-4.5$ ng/ml), bei 1 erhöht (22.3 ng/ml). Mittelwert: 9.37 ± 4.17 ng/ml. Bei den 10 prämenopausalen Patientinnen lag der Mittelwert etwas niedriger als bei den 13 postmenopausalen (8.14 ± 2.24 vs. 9.55 ± 4.60 ng/ml), ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht ($p=0.82$).

Auch bei 2 der 23 Kontrollpatientinnen war das BSP erniedrigt ($1.8-4.6$ ng/ml). Mittelwert: 8.44 ± 3.40 ng/ml. Der Mittelwert der 9 prämenopausalen Kontrollpatientinnen lag geringfügig über dem der 14 postmenopausalen (8.56 ± 4.01 vs. 8.36 ± 3.11 ng/ml).

Der statistische Vergleich mit dem t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten von Patienten- und Kontrollgruppe ($p=0.41$).

Tabelle 19: Bone-Sialoprotein i.S.: Patientinnen (n=23), Kontrollen (n=23) und Normkollektiv (n=133) [103]

| | Patienten (n=23) | Kontrollen (n=23) | Normkollektiv (n=133) |
|-------------|------------------|-------------------|-----------------------|
| BSP (ng/ml) | 9.37 ± 4.18 | 8.44 ± 3.40 | 11.5 ± 4.8 |

5.3 STRUKTURELLE FOLGEN

5.3.1 Nierensonographie

Bei der Nierensonographie wurden bei 2 der 29 Patienten (Nr.4 und 22) geringe Anzeichen einer einseitigen Parenchymverkalkung (Nephrokalzinose) gesehen. Symptome hatten bei diesen 2 Patienten bislang nicht bestanden. Die Nierengröße lag bei allen Patienten im Normbereich.

5.3.2. Osteodensitometrie

Die Ergebnisse der Knochendichtemessung bei den 19 Patientinnen als Absolutwert, Z-Score und p-Wert zeigt Tab.20.

Tabelle 20: Knochendichtemessung bei 19 Patientinnen mit postoperativem HP (Z.n. Schilddrüsen-Op.)

| Methode | Messort | Knochendichte | Z-Score | p-Wert |
|---------|--------------------|--------------------------------|------------------|---------|
| DXA | WS L1-L4 | $1.28 \pm 0.18 \text{ g/cm}^2$ | 1.11 ± 1.14 | 0.0005 |
| | Femur (Hals) | $0.96 \pm 0.16 \text{ g/cm}^2$ | 0.69 ± 1.13 | 0.015 |
| | Femur (Trochanter) | $0.85 \pm 0.10 \text{ g/cm}^2$ | 0.88 ± 0.65 | <0.0001 |
| pQCT | Radius Gesamt | $290 \pm 56 \text{ mg/cm}^3$ | -0.21 ± 0.88 | 0.32 |
| | Radius Spongiosa | $130 \pm 42 \text{ mg/cm}^3$ | -0.27 ± 1.06 | 0.28 |

Während bei der pQCT-Messung am distalen Radius zwischen der Patientengruppe und den Normkollektiven kein signifikanter Dichteunterschied festgestellt werden konnte, fand sich bei der DXA-Messung an LWS und Femur bei den Patientinnen eine signifikant höhere Knochendichte.

5.3.3 Augenärztliche Untersuchung

Bei der Spaltlampenuntersuchung fand sich bei 11 von 20 Patienten (55%) eine Katarakt, bei 8 Patienten (40%) war sie kortikal lokalisiert:

- Einseitig (n=2), beidseitig (n=9)
- Beginnend (n=8), fortgeschritten (n=3)
- Kortikal (n=8), subkapsulär (n=1), Kern (n=2)

Die Erkrankungsdauer war bei den Patienten mit Katarakt ($7.5 \pm 11.0 \text{ J.}$) länger als bei den Patienten ohne Katarakt ($4.8 \pm 4.0 \text{ J.}$), $p=0.49$.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Katarakt ($53.6 \pm 15.3 \text{ J.}$) lag höher als das der Patienten ohne Katarakt ($43.2 \pm 11.5 \text{ J.}$), $p=0.11$.

6. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen bei den HP-Patienten unter adäquater Substitution von Calcium und Vitamin D eine deutlich erhöhte Beschwerdelast. In allen drei Beschwerdeinventaren übersteigt die Beschwerdelast signifikant die der Kontrollgruppe und der entsprechenden Normkollektive. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich neben einer ausgeprägteren Neigung zu Depressivität und Somatisierung eine deutlich stärkere Beeinträchtigung insbesondere in den Bereichen Ängstlichkeit und Phobie sowie bei den Herzbeschwerden als deren körperliche Äquivalente. Die Bestimmung der Parameter für den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel belegt bei der Patientengruppe eine eingeschränkte Fähigkeit zur renalen Calcium-Reabsorption und Phosphat-Sekretion. Körperliche Manifestationen des gestörten Calcium-Phosphat-Stoffwechsels finden ihren Ausdruck in einer hohen Kataraktinzidenz.

Die Ursache für die erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten ist nicht eindeutig geklärt. Einige Autoren beschreiben eine Zunahme von Ängstlichkeit und Panikattacken im Zustand der Hypokalzämie, jedoch wurde ein Rückgang der Beschwerden mit der Normalisierung des Serum-Calcium-Spiegels verzeichnet [15,64]. In verschiedenen Falldarstellungen wurde gezeigt, dass es bei länger bestehendem HP zu diffusen zerebralen Verkalkungen oder Verkalkungen der Basalganglien kommen kann [18,52,120], die ihrerseits in einigen Fällen zu kognitiven Funktionsstörungen und einem hirnorganischen Psychosyndrom führten [59,75,116,120]. Obwohl keine Computertomographie des Schädels durchgeführt wurde, kann aufgrund der kurzen Erkrankungsdauer in unserem Kollektiv davon ausgegangen werden, dass zerebrale Verkalkungen in der vorliegenden Studie nicht die Ursache für die beschriebenen Beschwerden sind. Nur bei 5 der 25 Patientinnen bestand der HP zum Zeitpunkt der Untersuchungen länger als 8 Jahre. Zudem fand sich keine Abhängigkeit der Beschwerden von der Dauer der Erkrankung.

Die Abhängigkeit von kontinuierlichen Medikamenteneinnahmen ist eine weitere mögliche Erklärung für die Beeinträchtigung des Wohlbefindens, jedoch umfassen andere endokrinologische Erkrankungen ein umfangreicheres Therapieregime, ohne dass bei

diesen Patienten ein vergleichbares Ausmaß an Beschwerden beobachtet werden kann [7].

Ein Einfluss des chirurgischen Eingriffs auf die Befindlichkeit konnte durch die Auswahl von Kontrollpatienten mit vergleichbarem Ausmaß der Schilddrüsenresektion ausgeschlossen werden. Zudem wäre hierbei genau wie bei den negativen Auswirkungen der erlebten postoperativen Tetanien ein Rückgang der Beschwerden mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation zu erwarten. Bei den Patienten dieser Studie konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden.

Eine Selektion von Patienten mit besonders großem Leidensdruck scheint als Erklärung für die deutlich erhöhte Beschwerdelast in der Patientengruppe ebenfalls nicht auszureichen, da aus dem uns bekannten und angeschriebenen Gesamtkollektiv mit 80% ein sehr großer Anteil für die Studie gewonnen werden konnte, der als repräsentativ angesehen werden darf.

Ein weiterer Faktor für die Beeinträchtigung des Wohlbefindens könnte eine Störung in der Calcium-Phosphat-Homöostase sein. Serum-Calcium und Serum-Phosphat lagen im angestrebten Normbereich. In der Patientengruppe war das Serum-Calcium jedoch signifikant niedriger und das Serum-Phosphat signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Das Resultat ist ein verändertes Calcium-Phosphat-Produkt, wodurch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten extraossärer Verkalkungen erhöht ist und möglicherweise auch das Wohlbefinden gestört werden kann. Bei unseren Patienten zeigte sich das erhöhte Verkalkungsrisiko in einer vergleichsweise hohen Inzidenz einer Katarakt. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Katarakt lag über dem der Patienten ohne Anzeichen einer Linsentrübung. Jedoch fand sich eine Katarakt auch bei einer 24-jährigen mit einer Erkrankungsdauer von 5 Jahren und bei einer 25-jährigen mit einer Erkrankungsdauer von 11 Jahren. Die Prävalenz einer Katarakt bei 55% der untersuchten Patientinnen ist sehr hoch. Die größten der Literatursuche zugänglichen Studien zur Kataraktprävalenz in der allgemeinen Bevölkerung sind die Beaver Dam Eye Study (BDES) [58] in den USA und die Blue Mountains Eye Study (BMES) [79] in Australien. Dort wurden 4926 bzw. 3654 Personen auf das Vorliegen einer Katarakt untersucht und altersbezogene Häufigkeiten dargestellt. In der Altersgruppe von 55 bis 64 Jahren

fanden sich für die kortikale Katarakt Prävalenzen von 10,9% (BDES) und 13,1% (BMES). In beiden Studien zeigte sich bei den Frauen eine höhere Prävalenz. Für alle Altersgruppen (49-96 Jahre) fand sich in der BMES eine kortikale Katarakt bei 25,9% der untersuchten Frauen. Demgegenüber wurde in unserer Studie eine kortikale Linsen-trübung vergleichbaren Ausmaßes bei 40% der untersuchten Patientinnen diagnostiziert. Das Durchschnittsalter lag hier mit 48 Jahren zudem deutlich unter dem der Vergleichs-studien.

Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe fand sich eine positive Korrela-tion zwischen den Serum- und Urin-Calciumwerten, jedoch war die Regressionsgerade bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen eindeutig verschoben. Trotz intaktem Rückkopplungsmechanismus zeigt dies eine verminderte renale Calcium-Reabsorptionsrate mit der Folge eines erhöhten Verkalkungsrisikos in den ableitenden Harnwegen und deckt sich mit den Erkenntnissen von Mortensen et al., die bei Patienten mit HP unter Vitamin D-Therapie die gleiche Beobachtung machten [81]. Dass Vitamin D in Bezug auf einen Schutz der ableitenden Harnwege vor Verkalkungen nicht die gleiche Potenz wie PTH besitzt, wurde zuvor auch in anderen Studien gezeigt [100,119]. Obwohl sich eine Nephrolithiasis nur bei zwei unserer Patienten fand, sollte in der Therapie des HP dieses Risiko berücksichtigt werden. Eine Möglichkeit wäre die Steigerung der renalen Calcium-Reabsorption durch eine generelle Gabe von Thiaziden. Hierdurch lassen sich die Calcium-Ausscheidung und somit das Verkalkungsrisiko in den ableitenden Harnwegen senken, bei gleichzeitiger Anhebung des Serum-Calcium-Spiegels. Der erfolgreiche Einsatz von Thiaziden in der Therapie des HP wurde bereits Anfang der 70er Jahre unter Anderem durch Parfitt [90] und Arata et. al. [6] beschrie-ben. Während Parfitt die Erhöhung des Serum-Calcium-Spiegels auf eine verstärkte Freisetzung aus dem Knochen zurückführte, konnten spätere Studien zeigen, dass Thia-zide bei Patienten mit PTH-Mangel über einen direkten Effekt auf die renale Calcium-Reabsorption wirken [6,17,83,94]. Bei der Substitutionsbehandlung mit Calcium und Vitamin D wurde bislang eine Einstellung des Serum-Calciums im unteren Normbereich angestrebt, um die Hyperkalziurie und die damit verbundene Wahrscheinlichkeit von Verkalkungen im Bereich der ableitenden Harnwege möglichst gering zu halten. Mögli-

cherweise trägt dieser niedrig-normale Serum-Calcium-Spiegel jedoch auch zu der Erhöhung der Beschwerdelast bei, sodass durch eine standardisierte Thiazid-Gabe, ggf. kombiniert mit einer Magnesium-Substitution, neben der Verhinderung von Verkalkungen auch eine Verbesserung der Befindlichkeit erreicht werden könnte.

Die Osteodensitometrie zeigte bei den Patienten eine normale bis erhöhte Knochendichte. Während bei der pQCT-Messung am distalen Radius kein signifikanter Unterschied zum Normkollektiv bestand, lagen die Werte bei der DXA-Messung an LWS und proximalem Femur deutlich über den Normwerten. Damit bestätigt die vorliegende Studie die Ergebnisse anderer Studien, die einen Zusammenhang zwischen HP und erhöhter Knochendichte aufzeigten [1,105]. Duan et al. fanden in einer Studie mit zehn HP-Patienten ebenfalls eine höhere Knochendichte am Stamm (LWS und Hüfte) als am distalen Radius [28]. Inwieweit auch die Substitutionstherapie mit Calcium und Vitamin D zu einer Erhöhung der Knochendichte beiträgt, wie in früheren Studien vermutet, lässt sich nicht sicher beurteilen. Langzeitstudien haben jedoch keinen einschneidenden Effekt einer Vitamin D-Substitution auf die Knochendichte nachweisen können [1]. Langdahl et al. untersuchten Knochenbiopsate von zwölf HP-Patienten unter Vitamin-D-Therapie und verglichen diese mit Proben von gesunden Kontrollen [63]. In allen Bereichen des Knochenmetabolismus zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Sinne einer Drosselung des Knochenstoffwechsels bei den HP-Patienten. In dieser Gruppe fand sich eine signifikante Verlängerung der Resorptionsperiode von Mononukleären Zellen und Osteoblastenvorstufen und eine dadurch signifikant verminderte resorbierte Knochenmasse. Die Aktivierungshäufigkeit der den Knochenstoffwechsel bestimmenden Zellen lag signifikant niedriger und die Ruhephase dieser Zellen, d.h. die Zeit zwischen zwei Phasen des bone-remodelings, war ebenfalls signifikant verlängert. Insgesamt war der Knochenaufbau weniger beeinträchtigt als der Knochenabbau, woraus eine Erhöhung der Knochendichte resultierte. Langdahl et al. erbrachten dadurch einen weiteren Hinweis dafür, dass Vitamin D in Abwesenheit von PTH einen normalen Knochenstoffwechsel nicht aufrecht erhalten kann.

Die Bestimmung des Bone Sialoprotein (BSP) als Parameter für den Knochenmetabo-

lismus zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patientengruppe einerseits und der Kontrollgruppe und den Normwerten gesunder Erwachsener andererseits. Die Ergebnisse von Seibel et al., die bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus signifikant erhöhte Werte fanden [103], lassen im Umkehrschluss eine BSP-Erniedrigung bei HP-Patienten vermuten, was in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestätigt werden konnte.

Zusammenfassend zeigte sich bei den untersuchten Patienten, dass die Substitution von Calcium und Vitamin D nicht ausreicht, um alle Aspekte des PTH-Mangels zu kompensieren. Obwohl der Serum-Calcium-Spiegel bei der großen Mehrheit innerhalb des definierten Normbereichs lag fanden sich schwere psychische Störungen. Der Theologe Helmut Thielicke, der selbst an einem postoperativen HP erkrankt war, beschreibt in seiner Autobiographie eindrucksvoll die Zustände der Angst, wie sie in teils ähnlicher und teils abgeschwächter Form auch bei den Patienten dieser Studie auftraten [112]. Vorstellbar ist eine direkte Auswirkung des PTH-Mangels auf das Wohlbefinden. 1997 gelang Fu et al. im menschlichen Gehirn der molekulargenetische Nachweis des Enzyms 1α -Hydroxylase, welches die Umwandlung von 25-OH-Vitamin D zu $1,25\text{-(OH)}_2$ -Vitamin D katalysiert [32]. Da dessen Enzymaktivität unter Anderem durch PTH reguliert wird [31], stellt sich die Frage nach einer zentralnervösen Funktion des Hormons. Obwohl die Erforschung der funktionellen Zusammenhänge damit erst begonnen hat, wäre denkbar, dass PTH über seine Aktivität im ZNS auch einen direkten Einfluss auf die Befindlichkeit hat.

Ziel einer zufriedenstellenden Therapie ist die Wiedererlangung von körperlichem und seelischem Wohlbefinden, also das Erreichen einer weitgehenden Beschwerdefreiheit. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass dieses Ziel mit einer Substitution von Calcium und Vitamin D nicht erreicht wird und belegen damit die Notwendigkeit, nach neuen Therapiemöglichkeiten zu suchen. Die aktuelle Entwicklung auf den Gebieten der Transplantation von Nebenschilddrüsengewebe und der Substitution von PTH macht eine kausale Therapie möglich.

Die selektive und zunehmend auch die routinemäßige Autotransplantation im Rahmen

von Operationen an Schilddrüse oder Nebenschilddrüsen hat sich als präventive Maßnahme bereits etabliert. Das Prinzip der Autotransplantation von NSD-Gewebe wurde bereits vor mehr als 90 Jahren beschrieben [40]. Lahey stellte 1926 die erste Serie von erfolgreichen Autotransplantationen im Rahmen von Schilddrüsenoperationen vor [61]. 1975 wurde von Wells et al. erstmals laborchemisch und histologisch nachgewiesen, dass das autotransplantierte Gewebe über ein Jahr funktionsfähig bleibt [121]. Shaha et al. führten über einen Zeitraum von 11 Jahren selektiv bei 27 Patienten im Rahmen von 600 Schilddrüsenoperationen unterschiedlichen Ausmaßes eine direkte Autotransplantation von NSD-Gewebe in den M. sternocleidomastoideus durch [104]. Bei diesen Patienten waren entweder die Epithelkörperchen selbst oder ihre Gefäßversorgung beschädigt worden. Postoperativ kam es bei keinem der 600 Patienten zur Ausbildung eines permanenten HP. Bei einem Kollektiv von 104 bzw. 144 nach ähnlichen Kriterien selektiv autotransplantierten Patienten konnten Olson et al. [88] und Lo et al. [72] vergleichbare Ergebnisse erzielen. Angesichts der guten Erfolge stellt sich die Frage nach einer großzügigeren Indikationsstellung. Die in der vorliegenden Studie aufgezeigten schweren Befindlichkeitsstörungen und die beschriebenen therapeutischen Schwierigkeiten rechtfertigen die Autotransplantation möglicherweise auch als grundsätzliche Maßnahme bei jeder Operation an Schilddrüse oder NSD.

Die therapeutische Transplantation von körperfremdem NSD-Gewebe befindet sich dagegen noch im experimentellen Stadium. Ihre Möglichkeiten waren bislang im Wesentlichen durch Probleme mit der Immuntoleranz beschränkt. Eine systemische Immunsuppression ist aufgrund ihrer gravierenden Nebeneffekte im Falle des HP nicht zu rechtfertigen, da HP-Patienten zwar in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigt, unter der Substitutionstherapie jedoch im Allgemeinen nicht vital bedroht sind. Wozniewicz et al. entwickelten eine Methode der Vorkultivierung von NSD-Zellen zur Transplantation ohne Immunsuppression [128]. Das Gewebe wird dafür so verarbeitet, dass es frei von Antigen-präsentierenden Zellen ist, ohne dass dadurch die endokrine Funktion der Zellen verloren geht. Probleme bereitete das limitierte Wachstum dieser Zellen in vitro. Tolloczo et al. führten Transplantationen von mit derselben Methode vorbereiteten Zellsuspensionen bei HP-Patienten durch, jedoch verloren die Transplantate aufgrund von

Abstoßungsreaktionen nach 14 Monaten ihre Funktion [113]. Mit Hilfe der Mikroenkapsulierung des zu transplantierenden Gewebes, wie sie bereits früher bei der Transplantation von Pankreasinselgewebe verwendet wurde, gelang es Hasse et al. im Tierversuch, die Abstoßung des mit Barium-Alginat verkapselten Gewebes zu umgehen [45,46]. Später wurden jedoch mitogene Eigenschaften dieser Substanz erkannt, was ihre Verwendung beim Menschen unmöglich machte. Im weiteren Verlauf wurde ein amitogenes Alginat im Tierversuch mit der mitogenen Substanz verglichen und seine Wirksamkeit belegt [43]. Der Arbeitsgruppe gelang daraufhin bei zwei Patienten mit postoperativem HP die Transplantation von mit amitogenem Alginat verkapseltem NSD-Gewebe, welches zuvor Antigen-depletiert wurde [44]. Obwohl hierdurch ein vielversprechender Ansatz für eine kausale Therapie des HP geschaffen wurde, gibt es noch verschiedene Bedenken. Da es in vielen Fällen von postoperativem HP noch nach längerer Zeit zu einer Remission kommen kann, hat eine Therapie, die gegebenenfalls abgesetzt werden kann, Vorteile gegenüber einer endgültigen Therapie in Form einer Transplantation. Darüber hinaus besteht noch Unsicherheit bezüglich der Übertragung von Infektionen und der hyper- und metaplastischen Potenz des transplantierten Gewebes [27,65].

Die ersten Erfahrungen mit PTH in der Therapie der Osteoporose liegen bereits mehr als 20 Jahre zurück. Reeve et. al. berichteten 1976 über vier Patientinnen, denen sechs Monate lang täglich PTH(1-34) verabreicht wurde, worunter es zu einer deutlichen Zunahme der Knochendichte gekommen war [97]. Weitere Studien, teilweise mit PTH (1-34), aber auch mit anderen Derivaten des natürlicherweise aus 84 Aminosäuren bestehenden Peptidhormons, bestätigten den Erfolg [50,71,107,122]. An Nebenwirkungen wurden geringe Rötungen an der Injektionsstelle, vereinzelt leichter Blutdruckabfall und leichte Temperaturerhöhungen beschrieben. Es zeigte sich im Tiermodell, dass die kontinuierliche Gabe des Hormons zu einer Abnahme der Knochendichte führte [22], während eine intermittierende Gabe den in der Therapie der Osteoporose gewünschten anabolen Effekt brachte [111]. Die in den therapeutischen Intervallen für eine signifikante Zunahme der Knochendichte bzw. Abnahme des Frakturrisikos nötigen Dosen variierten in den einzelnen Studien zwischen 15µg [34] und 100µg [71] täglich bis wöchentlich. Die mi-

nimal notwendige Dosis und das optimale Intervall müssen in weiteren Studien noch umgrenzt werden [35].

Im Gegensatz zur Osteoporose-Therapie muss das Hormon beim HP vollständig substituiert werden. Stögmann et al. untersuchten 1987 bei zwei Kindern mit HP erstmals im Belastungstest das Ansprechen auf eine intravenöse und subkutane Verabreichung von PTH(1-38) [109]. Bei einem der beiden Patienten (Autoimmun-HP) kam es zur Resistenzentwicklung, im zweiten Fall (idiopathischer HP) gelang mit $0,67\mu\text{g}/\text{kgKG}$ subkutan jeden zweiten Tag über insgesamt sechs Monate eine gute Einstellung der Patientin, gemessen an Calcium, Phosphat und PTH im Serum sowie Calcium im Urin. Die vorher notwendigen Vitamin D-Gaben mussten nicht weitergeführt werden. 1994 behandelten Winer et al. in einer randomisierten Doppelblindstudie 15 HP-Patienten einmal täglich mit PTH(1-34) und konnten im Vergleich zur Behandlung mit Vitamin D (Calcitriol) eine signifikante Verringerung der Calcium-Ausscheidung im Urin feststellen [124]. Da bei einigen Patienten vor der nächsten Gabe Hypokalzämien auftraten, verglich die Arbeitsgruppe in einer weiteren Studie über einen Zeitraum von zwei Wochen die zweimal tägliche Gabe mit der einmal täglichen Gabe von PTH(1-34) [125]. Es zeigte sich bei zwei subkutanen Gaben eine bessere Einstellung des Serum-Calciums ohne nächtliche Hypokalzämien. Darüberhinaus konnte die Gesamt-Tagesdosis von $0,7\mu\text{g}/\text{kgKG}$ PTH(1-34) in dieser Gruppe nahezu halbiert werden.

Eine orale Therapie mit PTH war wegen einer unzureichenden intestinalen Resorption des Hormons bislang nicht möglich. Leone-Bay et al. ist es jedoch kürzlich im Tierversuch gelungen, PTH in Kombination mit einer resorptionsfördernden Substanz (4-MOAC) auch oral ausreichend verfügbar zu machen [67]. Sollte künftig die enterale Verabreichung von PTH in der Behandlung des HP möglich werden, so könnten injektionsbedingte Nebenwirkungen vermieden und die Compliance verbessert werden. Dadurch würde der Stellenwert der PTH-Substitution zusätzlich erhöht.

Die Fragestellung für diese Arbeit war das Ausmaß der Beeinträchtigung von Patienten mit permanentem HP. Es konnte gezeigt werden, dass eine adäquat durchgeführte Therapie mit Calcium und Vitamin D die Patienten nicht vor körperlichen und psychischen Beschwerden bewahren kann. Eine Umstellung auf eine kausale Therapie erscheint da-

her dringend geboten. Weitere Bemühungen auf den Gebieten der Transplantation und der Substitution von PTH sind notwendig. So sollten in Transferstudien die Ergebnisse mit PTH in der Osteoporosetherapie auf die Substitutionsbehandlung beim HP übertragen und entsprechend modifiziert werden. Insbesondere fehlen bei HP-Patienten bislang Erfahrungen mit einer längeren Therapiedauer und ihren Auswirkungen auf Knochendichte, Nierenkomplikationen und Resistenzentwicklung und mit der oralen PTH-Therapie. Schließlich ist zu überprüfen, ob die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Probleme der Patienten durch eine Verbesserung der Therapie beseitigt werden können.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus (HP) sind durch die Unterfunktion der Nebenschilddrüsen und den resultierenden Mangel an Parathormon (PTH) nicht in der Lage, einen ausreichenden Serum-Calcium-Spiegel aufrecht zu erhalten. Die aktuelle Therapie umfasst die Substitution von Calcium und Vitamin D, als Therapiekontrolle dient der Serum-Calcium-Wert. Erfahrungen aus der Betreuung der Patienten legen jedoch den Verdacht nahe, dass es damit nicht möglich ist, eine ausreichende Beschwerdefreiheit zu erlangen.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 29 Patienten (28 Frauen, 1 Mann) untersucht, die als Folge einer Operation an einem HP erkrankt sind oder bei denen ein idiopathischer oder Pseudo-HP besteht. 25 Patientinnen wurden mit einer Kontrollgruppe von 25 Schilddrüsenoperierten verglichen, bei denen es postoperativ nicht zur Ausbildung eines HP gekommen war. Mit Beschwerdeinventaren wurden Befindlichkeitsstörungen quantifiziert und anhand von Nierensonographie, Osteodensitometrie und augenärztlicher Untersuchung nach körperlichen Manifestationen gesucht.

In den Beschwerdeinventaren zeigte sich bei den Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte generelle Beschwerdelast (SCL 90-R: $p=0.02$, B-L: $p=0.002$, GBB-24: $p=0.011$) und eine signifikant stärkere Ausprägung von Somatisierungsneigung ($p=0.032$), Depressivität ($p=0.016$), Ängstlichkeit ($p=0.001$) und Phobie ($p=0.017$).

Obwohl sonographisch nur bei zwei Patientinnen eine Nephrokalzinose nachgewiesen werden konnte, spricht die negative Korrelation von Serum-Calcium und Serum-Phosphat bei der Patientengruppe ($r=-0.42$, $p=0.035$) für ein erhöhtes Verkalkungsrisiko.

Die Osteodensitometrie mittels DXA ergab im Vergleich zum Normkollektiv eine signifikant erhöhte Knochendichte an der Lendenwirbelsäule ($p=0.0005$) und den Messpunkten des proximalen Femurs (Hals: $p=0.015$, Trochanter: $p<0.0001$). Die Messung mit pQCT am Radius zeigte keinen signifikanten Unterschied (Gesamt:

p=0.32, Spongiosa: p=0.28).

Die augenärztliche Untersuchung ergab eine Katarakthäufigkeit von 55% bei den untersuchten Patienten, 40% davon hatten kortikale Trübungen. In der einzigen vergleichbaren Studie fand sich bei einem Normkollektiv mit höherem Durchschnittsalter bei 26% eine kortikale Katarakt [79].

Die Ergebnisse zeigen, dass es mit der heute durchgeführten alleinigen Substitution von Calcium und Vitamin D nicht gelingt, Patienten mit HP zufriedenstellend zu therapieren. Trotz guter Einstellung des Serum-Calciums bestehen sowohl funktionelle als auch strukturelle Störungen. Eine ausreichende Verfügbarkeit von PTH selbst erscheint also aus mehreren Gründen unabdingbar zu sein. Die vorliegende Studie belegt die Notwendigkeit der weiteren Erforschung von kausalen Therapieansätzen wie der Transplantation von NSD-Gewebe und der Substitution von PTH. Während sich die therapeutische Transplantation noch im experimentellen Stadium befindet [27,43,44,45,46,65,84] wird die Behandlung mit PTH(1-34) bei Osteoporose-Patienten bereits erfolgreich durchgeführt [35,82]. Es bedarf weiterer Studien, um die PTH-Substitution auch in der Behandlung des HP zu etablieren.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABUGASSA S., NORDENSTRÖM J., ERIKSSON S., SJÖDÉN G.
Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993;76: 1617-1621
2. AGUS Z.S., WASSERSTEIN A., GOLDFARB S.
PTH, calcitonin, cyclic mononucleotides and the kidney
Annu. Rev. Physiol. 1981;43: 583-595
3. ALBRIGHT F., BURNETT C.H., SMITH P.H.
Pseudohypoparathyroidism - an example of the 'Seabright-Bantam syndrome'
Endocrinology 1942;30: 922-932
4. AL-FAKHRI N., SCHWARTZ A., RUNKEL N., BUHR H.-J.
Die Komplikationsrate bei systematischer Darstellung des Nervus recurrens und
der Epithelkörperchen für Operationen benigner Schilddrüsenerkrankungen
Zentralbl. Chir. 1998;123: 21-24
5. AL-SULIMAN N.N., RYTTOV N.F., QVIST N., BLICHERT TOFT M.,
GRAVERSEN H.P.
Experience in a specialist thyroid surgery unit: A demographic study, surgical
complications, and outcome
Eur J Surg, 1997 Jan, 163:1, 13-20
6. ARATA R.O., MAUTALEN C.A., GEFFNER D.
Effects of hydrochlorothiazide upon serum and urinary calcium in patients with
hypo-parathyroidism
Medicina. 1974;34: 463-470
7. ARLT W., CALLIES F., VAN VLIJMEN J.C., KOEHLER I., REINCKE M.,
BIDLINGMAIER M., HUEBLER D., OETTEL M., ERNST M., SCHULTE
H.M., ALLOLIO B.
Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency
N. Engl. J. Med. 1999;341(14): 1073-1074
8. BASSER L.S., NEALE F.C., IRELAND A.W., POSEN S.
Epilepsy and electroencephalographic abnormalities in chronic surgical hypopara-
thyroidism
Ann. Intern. Med. 1969;71: 507-515

9. BASSETT J.H.D., THAKKER R.V..
Molecular genetics of disorders of calcium homeostasis
Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism 1995;9(3): 581-608
10. BERGAMASCHI R., BECOUARN G., RONCERAY J., ARNAUD J.-P.
Morbidity of thyroid surgery
Am. J. Surgery 1998;176: 71-75
11. BRAEHLER E., SCHEER J.W.
Skalierung psychosomatischer Beschwerdekompexe mit dem Gießener Be-
schwerdebogen (GBB)
Psychother. Med. Psychol. 1979;29: 14-27
12. BROWN E.M., POLLAK M., SEIDMAN C.E., SEIDMAN J.G., CHOU Y.H.,
RICCARDI D., HEBERT S.C.
Calcium-ion-sensing cell-surface receptors
N. Engl. J. Med. 1995;333: 234-240
13. BURGE M.R., ZEISE T.-M., JOHNSEN M.W., CONWAY M.J., QUALLS C.R.
Risks of complication following thyroidectomy
J. Gen. Intern. Med. 1998;13: 24-31
14. CACCITOLO J.A., FARLEY D.R., VAN HEERDEN J.A., GRANT C.S.,
THOMPSON G.B., STERIOFF S.
The current role of parathyroid cryopreservation and autotransplantation in para-
thyroid surgery
Surgery 1997;122: 1062-1067
15. CARLSON R.J.
Longitudinal observations of two cases of organic anxiety syndrome
Psychosomatics 1986;27(7): 529-531
16. CHEN Y., BAL B.S., GORSKI J.P.
Calcium and collagen binding properties of osteopontin, bone sialoprotein and
bone acidic glycoprotein-75 from bone
J. Biol. Chem. 1992;267: 24871-24878
17. COSTANZO L.S., MOSES A.M., RAO K.J., WEINER I.M.
Dissociation of calcium and sodium clearances in patients with hypoparathyroid-
ism by infusion of chlorothiazide
Metabolism 1975;24(12): 1367-1373

18. DANOWSKI T.S., LASSER E.G., WECHSLER R.L.
Calcification of the basal ganglia in postthyroidectomy hypoparathyroidism
Metabolism 1960;9: 1064-1065
19. DEGOWIN E.L., DEGOWIN R.L.
In: *Bedside Diagnostic Examination* (ed.4). Macmillan, New York 1981
20. DE LUCA F., BARON J.
Molecular biology and clinical importance of the Ca^{2+} -sensing receptor
Curr. Opin. Pediatr. 1998,10: 435-440
21. DE LUCA F., RAY K., WINER K., GORE P., SPIEGEL A.M., BARON J.
Sporadic hypoparathyroidism caused by de novo gain-of-function mutations of the Ca^{2+} -sensing receptor
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997,82: 2710-2715
22. DEMPSTER D.W., COSMAN F., PARSINIEN M., SHEN V., KINDSAY R.
Anabolic actions of parathyroid hormone on bone
Endocr. Rev. 1993;14: 690-709
23. DEQUEKER J., PEARSON J. REEVE J., HENLEY M., BRIGHT J. et al.
Dual x-ray absorptiometry - cross-calibration and normative reference-ranges for the spine: Results of a European Community concerted action
Bone 1995;17: 247-254
24. DEQUEKER J., REEVE J., PEARSON J. et al.
Multicenter european COMAC-BME study on the standardisation of bone densitometry procedures
Technol. Health Care 1993;1: 127-131
25. DEROGATIS L.R., LIPMAN R.S., COVIL L.
SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale - preliminary report
Psychopharmacol. Bull. 1973;9: 13-28
26. DREZNER M.K., NEELON F.A., LEBOVITZ H.E.
Pseudohypoparathyroidism type II: A possible defect in the reception of the cyclic AMP signal
N. Engl. J. Med. 1973;280: 1056-1060
27. DRÜEKE T.B., CATTAN P., ZINGRAFF J., SARFATI E.
Comment in : *Lancet* 1998;351(Feb.21): 597

28. DUAN Y., DE LUCA V., SEEMAN E.
Parathyroid hormone deficiency and excess: Similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999;84: 718-722
29. DURAN M.J., BORST G.C., OSBURNE R.C., EIL C.
Concurrent renal hypomagnesemia and hypoparathyroidism with normal parathormone responsiveness
Am. J. Med. 1984;76:151-154
30. FITZPATRICK L.A., ARNOLD A.
Hypoparathyroidism
In: L.J. DeGroot: *Endocrinology*, 3rd Ed. 1995, Vol.2, Saunders, Ch. 66, 1123 ff
31. FRASER D.R.
Regulation of the metabolism of vitamin D
Physiol. Rev. 1980;60(2): 551-613
32. FU G.K., LIN D., ZHANG MY., BIKLE D.D., SHACKLETON C.H., MILLER W.L., PORTALE A.A.
Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1
Mol. Endocrinol. 1997;11(13): 1961-1970
33. FU X.W., SUN A.M.
Microencapsulated parathyroid cells as a bioartificial parathyroid
Transplantation 1989;47: 432-435
34. FUJITA T., INOUE T., MORII H., MORITA R., NORIMATSU H., ORIMO H., TAKASHI H.E., YAMAMOTO K., FUKUNAGA M.
Effect of intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: A randomized double-masked prospective study using three dose levels
Osteoporos. Int. 1999;9(4): 296-306
35. FUJITA T.
Parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis
Bio. Drugs 2001;15(11): 721-728
36. FUJIYAMA K., KIRIYAMA T., ITO M., NAKATA K., YAMASHITA S., YOKOYAMA N., NAGATAKI S.
Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995;80: 2135-2138

37. GANSS B., KIM R.H., SODEK J.
Bone sialoprotein
Crit. Rev. Oral Biol. Med. 1999;10(1): 79-98
38. GRANT C.S., CHARBONEAU J.W., JAMES E.M., READING CC.
Reoperative parathyroid surgery
Wien. Klin. Wochenschr. 1988;100(11): 360-363
39. HAAS H.G., OLAH A.J., DAMBACHER M.
Hypoparathyreoidismus - Gelöste und ungelöste pathophysiologische Fragen
Dtsch. Med. Wochenschr. 1968;93(29): 1383-1389
40. HALSTED W.S.
Hypoparathyreosis, status parathyreoprivus, and transplantation of the parathyroid glands
Am. J. Med. Sci. 1907;134: 1
41. HAMPEL R., KÜLBERG T., KLEIN K., JERICHOW J.U., PICHMANN E.G.,
CLAUSEN V., SCHMIDT I.
Strumaprävalenz in Deutschland größer als bisher angenommen
Med Klin, 1995 Jun, 90:6; 324-329
42. HARNESS J.K., FUNG L., THOMPSON N.W., BURNEY R.E., MC LEOD
M.K.
Total thyroidectomy: Complications and technique
World J. Surg. 1986;10(5): 781-786
43. HASSE C., KLÖCK G., ZIELKE A., BARTH P., ZIMMERMANN U.,
ROTHMUND M.
Amitogenes Alginat - Schlüssel zum ersten klinischen Einsatz der Microencapsu-
lierungstechnologie
Langenbecks Arch. Chir. I (Forumband 1997) 755-759
44. HASSE C., KLÖCK G., SCHLOSSER A., ZIMMERMANN U., ROTHMUND
M.
Parathyroid allotransplantation without immunosuppression
Lancet 1997;350(Nov.1): 1296-1297
45. HASSE C., SCHREZENMEIR J., STINNER B., SCHARK C., WAGNER P.,
NEUMANN K., ROTHMUND M.
Successful allotransplantation of microencapsulated parathyroids in rats
World J. Surg. 1994;18: 630-634

46. HASSE C., BOHRER T., BARTH P., STINNER B., COHEN R., CRAMER H., ZIMMERMANN U., ROTHMUND M.
Parathyroid xenotransplantation without immunosuppression in experimental hypoparathyroidism: Long-term in vivo function following microencapsulation with a clinically suitable alginate
World J. Surg. 2000 Nov;42(11): 1361-1366
47. HESS B., CASEZ J.-P., TAKKINEN R., ACKERMANN D., JAEGER P.
Relative hypoparathyroidism and calcitriol up-regulation in hypercalciuric calcium renal stone formers - impact of nutrition
Am. J. Nephrol. 1993;13: 18-26
48. HEWITT C.W., BLACK K.S.
Overview of a 10-year experience on methods and compositions for inducing site-specific immunosuppression with topical immunosuppressants
Transplant. Proc. 1996;28(2): 922-923
49. HOARE S.R., USDIN T.B.
Molecular mechanisms of ligand recognition by parathyroid hormone 1 (PTH1) and PTH2 receptors
Curr. Pharm. Des. 2001;7(8): 689-713
50. HODSMAN A.B., FRAHER L.J.
Biochemical response to synthetic human parathyroid hormone (1-38) and calcitonin in osteoporotic subjects
Bone Miner. 1990;9: 137-152
51. HUNTER G.K., GOLDBERG H.A.
Nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993;90: 8562-8565
52. ILLUM F., DUPONT E.
Prevalences of CT-detected calcification in the basal ganglia in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism
Neuroradiology 1985;27(1): 32-37
53. IRELAND A.W., HORNBROOK J.W., NEALE F.C., POSEN S.
The crystalline lens in chronic surgical hypoparathyroidism
Arch. Intern. Med. 1968;122: 408-411
54. JÜPPNER H.
Functional properties of the PTH/PTHrP receptor
Bone 1995;17: 39S-42S

55. KARMATSCHEK M., MAIER I., SEIBEL M.J., WOITKE H.W., ZIEGLER R., ARMBRUSTER F.P.
Improved purification of human bone sialoprotein and development of a homologous radioimmunoassay
Clin. Chem. 1997;43(11): 2076-2082
56. KAWASHIMA H., JORIKA S., KUROKAWA K.
Localization of 25-hydroxyvitamin D3-1-alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981;78: 1199-1203
57. KECK E., SCHUIER F.J., THÖRNER G., ISCHEBECK W., DURDEL R., WIEGELMANN W.
Symmetrische, intrakranielle Verkalkungen bei gestörter Nebenschilddrüsenfunktion
Med. Klin. 1978;73: 1507-1512
58. KLEIN B.E., KLEIN R. LINTON K.L.
Prevalence of age-related lens opacities in a population. The Beaver Dam Eye Study
Ophthalmology 1992;99(4): 546-552
59. KOWDLEY K.V., COULL B.M., ORWOLL E.S.
Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism
Am. J. Med. Sci. 1999;317(5): 273-277
60. KURZEL R.B., HAGEN G.A.
Use of thiazide diuretics to reduce the hypercalciuria of hypoparathyroidism during pregnancy
Am. J. Perinat. 1990;7(4): 333-337
61. LAHEY F.H.
The transplantation of parathyroids in partial thyroidectomy
Surg. Gynecol. Obstet. 1926;62: 508-509
62. LAMBERT R.G.W., BECKER E.J.
Diffuse skeletal hyperostosis in idiopathic hypoparathyroidism
Clin. Radiol. 1989;40: 212-215
63. LANGDAHL B.L., MORTENSEN L., VESTERBY A., ERIKSEN E.F., CHARLES P.
Bone histomorphometry in hypoparathyroid patients treated with vitamin D
Bone 1996;18(2): 103-108

64. LAWLOR B.A.
Hypocalcemia, hypoparathyroidism, and organic anxiety syndrome
J. Clin. Psychiatry 1988;49(8): 317-318
65. LEE M.K., BAE Y.H.
Cell transplantation for endocrine disorders
Adv. Drug Deliv. Rev. 2000;42(1-2); 103-120
66. LEHMANN R., WAPNIARZ M., RANDEPATH O., KVASNICKA H.M.,
JOHN W., REINCKE M., KUTNAR S., KLEIN K., ALLOLIO B.
Dual energy x-ray absorptiometry at the lumbar spine in german men and women:
A cross-sectional study
Calcif. Tissue Int. 1995;56: 350-354
67. LEONE-BAY A., SATO M., PATON D., HUNT A.H., SARUBBI D.,
CAROZZA M., CHOU J., McDONOUGH J., BAUGHMAN R.A.
Oral delivery of biologically active parathyroid hormone
Pharm. Res. 2001;18(7): 964-970
68. LEVINE M.A.
Parathyroid hormone resistance syndromes
In: *Primer on Metabol. Bone Dis. and Disorders of Min. Metabol.* 1996: 131-134
69. LEVINE M.A., DOWNS R.W.JR., MOSES A.M., BRESLAU N.A., MARX S.J.,
LASKER R.D., RIZZOLI R.E., AURBACH G.D., SPIEGEL A.M.
Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. As-
sociation with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein
Am. J. Med. 1983;47(4): 545-556
70. LEVINE S.N.; RHEAMS C.N.
Hypocalcemic heart failure
Am. J. Med. 1985;78(6): 1033-1035
71. LINDSAY R., HODSMAN A., GENANT H.K.
A randomized controlled multicenter study of 1-84 hPTH for treatment of post-
menopausal osteoporosis
Bone 1998;23: S175
72. LO C.-Y., LAM K.-Y.
Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Is frozen section
necessary?
Arch. Surg. 1999;134: 258-260

73. LO C.-Y., LAM K.-Y.
Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: A comparative study
Surgery 1998;124: 1081-1087
74. LO C.-Y., LAM K.-Y.
Routine parathyroid autotransplantation during thyroidectomy
Surgery 2001 Mar;129(3): 318-323
75. LOPEZ-VILLEGAS D., KULISEVSKY J., DEUS J., JUNQUE C., PUJOL J., GUARDIA E., GRAU J.M.
Neuropsychological alterations in patients with computed tomography-detected basal ganglia calcification
Arch. Neurol. 1996;53(3): 251-256
76. MANCILLA E.E., DE LUCA F., BARON J.
Activating mutations of the Ca^{2+} -sensing receptor
Mol. Genet. Metabol. 1998;64: 198-204
77. MANCILLA E.E., DE LUCA F., RAY K., WINER K., FAN G.F., BARON J.
A Ca^{2+} -sensing receptor mutation causes hypoparathyroidism by increasing receptor sensitivity to Ca^{2+} and maximal signal transduction
Pediatr. Res. 1997;42: 443-447
78. MELICK R.A., GRILL J.R., BERSON S.A., YALOW R.S., BARTLER F.C., POTTS J.T., AURBACH G.D.
Antibodies and Clinical Resistance to Parathyroid Hormone
N. Engl. J. Med. 1967;276: 144-147
79. MITCHELL P., CUMMING R.G., ATTEBO K., PANCHAPAKESAN J.
Prevalence of cataract in Australia: The Blue Mountains Eye Study
Ophthalmology 1997;104(4): 581-588
80. MORLEY P., WHITFIELD J.F., WILLICK G.E.
Parathyroid hormone: An anabolic treatment for osteoporosis
Curr. Pharm. Des. 2001;7(8): 671-687
81. MORTENSEN L., HYLDSTRUP L., CHARLES P.
Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: A study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis
Eur. J. Endocrinol. 1997;136(1): 52-60

82. NEER R.M., ARNAUD C.D., ZANCHETTA J.R., PRINCE R., GAICH G.A., REGINSTER J.Y., HODSMAN A.B., ERIKSEN E.F., ISH-SHALOM S., GENANT H.K., WANG O., MITLAK B.H.
Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis
N. Engl. J. Med. 2001;344(19): 1434-1441

83. NEWMAN G.H., WADE M., HOSKING D.J.
Effect of benzofluazide on calcium reabsorption in hypoparathyroidism
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1984;27(1): 41-46

84. NIIMI M., TAKASHINA M., TAKAMI H., SHIRASUGI N., HAMANO K., ESATO K., MATSUMOTO K., IKEDA Y., SHATARI T., KODAIRA S., KAMEYAMA K.
Experimental parathyroid transplantation: Human parathyroid grafts survived and functioned in mice treated with anti-CD4 monoclonal antibody
Biomed. Pharmacother. 2000 Jun;54 Suppl.1: 80s-82s

85. NUSSBAUM S.R., ROSENBLATT M., POTTS J.T. Jr.
Parathyroid hormone / renal receptor interactions. Demonstration of two receptor-binding domains
J. Biol. Chem. 1980;255: 10183-10187

86. OKANO K., FURUKAWA Y., MORII H., FUJITA T.
Comparative efficacy of various vitamin D metabolites in the treatment of various types of hypoparathyroidism
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982;55: 238-243

87. OKAZAKI T., TAKUWA Y., YAMAMOTO M., MATSUMOTO T., IGARASHI T., KUROKAWA T., OGATA E.
Ossification of the paravertebral ligaments: A frequent complication of hypoparathyroidism
Metabolism 1984;33(8) 710-713

88. OLSON J.A. Jr, DE BENEDETTI M.K., BAUMANN D.S., WELLS S.A. Jr
Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. results of long-term follow-up
Ann. Surg. 1996;223: 472-480

89. PAPPALARDO G., GUADALAXARA A., FRATTAROLI F.M., ILLOMEI G., FALASCHI P.
Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: Personal series and review of published reports
Eur J Surg, 1998;164:7: 501-506

90. PARFITT A.M.
The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D.
Studies in patients with hypoparathyroidism
J. Clin. Invest. 1972;51: 1879-1888
91. PEARCE S.H.C., WILLIAMSON C., KIFOR O., MEI BAI, COULTHARD M.G.,
DAVIES M., LEWIS-BARNED N., McCREDIE D., POWELL H., KENDALL-
TAYLOR P., BROWN E.M., THAKKER R.V.
A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in
the calcium-sensing receptor
N. Engl. J. Med. 1996;335: 1115-1122
92. PHILIPSON B., ANGELIN B., CHRISTENSSON T., EINARSSON K., LEJJD B.
Hypocalcaemia with zonular cataract due to idiopathic hypoparathyroidism
Acta Med. Scand. 1978;203: 223-226
93. PICARIELLO L., BENVENUTI S., RECENTI R., FORMIGLI L., FALCHETTI
A., MORELLI A., MAS L., TONELLI F., CICCHI P., BRANDI M.L.
Microencapsulation of human parathyroid cells: An „in vitro“ study
J. Surg. Res. 2001;96(1): 81-89
94. PORTER R.H., COX B.G., HEANY D., HOSTETTER T.H., STINEBAUGH
B.J., SUKI W.N.
Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone
N. Engl. J. Med. 1978;298(11): 577-581
95. POTTS J.T. JR., BRINGHURST F.R., GARDELLA T., NUSSBAUM S.,
SEGRE G., KRONENBERG H.
Parathyroid hormone: Physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism,
and mode of action (chapter 56, 920ff)
In: L.J. DeGroot: *Endocrinology*, 3rd Ed. 1995, Vol.2, W.B. Saunders Co.
96. REEVE J., MITCHELL A., TELLEZ M., HULME P., GREEN J.R., WARDLEY-
SMITH B., MITCHELL R.
Treatment with parathyroid peptides and estrogen replacement for severe post-
menopausal vertebral osteoporosis: Prediction of long-term responses in spine and
femur
J. Bone Miner. Metab. 2001;19(2): 102-114
97. REEVE J., TREGEAR G.W., PARSONS J.A.
Preliminary trial of low doses of human parathyroid hormone 1-34 peptide in
treatment of osteoporosis
Calcif. Tissue Res. 1976;21 Suppl.: 469-477

98. RIMPL I., WAHL R.A.
Chirurgie der Knotenstruma: Postoperative Hypocalcaemie in Abhängigkeit von Resektionsausmaß und Handhabung der Nebenschilddrüsen
Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressband, 1998; 115: 1063-1066
99. RIZZOLI R., BONJOUR J.-P.
Vitamin D treatment of hypoparathyroid patients
Eur. J. Endocrinol. 1997;136: 25-27
100. SANTOS F., SMITH J.V., CHAN J.C.M.
Hypercalciuria associated with long-term administration of calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamin D)
Am. J. Dis. Child. 1986;140: 139-142
101. SCHILLING T., ZIEGLER R.
Current therapy of hypoparathyroidism - a survey of german endocrinology centers
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 1997;105: 237-241
102. SCHNEIDER P., BUTZ S., ALLOLIO B., BÖRNER W., KLEIN K., LEHMANN R., PETERMANN K., TYSARCZIK-NIEMEYER G., WÜSTER C., ZANDER C., ZIEGLER R., REINERS C.
Multicenter german reference data base for peripheral quantitative computer tomography
Technology and Health Care 1995;3: 69-73
103. SEIBEL M.J., WOITKE H.W., PECHERSTORFER M., KARMATSCHEK M., HORN E., LUDWIG H., ARMBRUSTER F.P., ZIEGLER R.
Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996;81: 3289-3294
104. SHAHA A.R., JAFFE B.M.
Parathyroid preservation during thyroid surgery
Am. J. Otolaryngol. 1998;19(2): 113-117
105. SHUKLA S., GILLESPIE T., THOMAS W.C.
The effect of hypoparathyroidism on the aging skeleton
J. Am. Geriatr. Soc. 1990;38: 884-888
106. SILVE C., SANTORA A., BRESLAU N., MOSES A., SPIEGEL A.
Selective resistance to parathyroid hormone in cultured skin fibroblasts from patients with pseudohypoparathyroidism type 1b
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986;62: 640-644

107. STEWART A.F.
PTHrP (1-36) as a skeletal anabolic agent for the treatment of osteoporosis
Bone 1996;19: 303-306
108. STOCKER W.G.
Nil nocere. Nephrokalzinose nach langfristiger Dihydratichysterin-Medikation
(A.T.10)
Münch. Med. Wochenschr. 1972;114(14): 653-655
109. STÖGMANN W., BOHRN E., WOLOSZUK W.
Erste Erfahrungen in der Substitutionsbehandlung des Hypoparathyreoidismus mit
synthetischem humanen Parathormon
Monatsschr. Kinderheilkd. 1990;138: 141-146
110. SUVA L.J., WINSLOW G.A., WETTENHALL R.E.H.
A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia:
Cloning and expression
Science 1987;237: 893-896
111. TAM C.S., HEERSCHKE J.N., MURRAY T.M., PARSONS J.A.
Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its re-
sorptive action: Differential effects of intermittent and continuous administration
Endocrinology 1982;110(2): 506-512
112. THIELICKE H.
Zu Gast auf einem schönen Stern (Autobiographie)
Hoffmann und Campe Verlag 1984, S.70
113. TOLLOCZKO T., WOZNIEWICZ B., SAWICKI A., GÓRSKI A., NAWROT I.,
ZAWITKOWSKA T., MIGAJ M.
Clinical results of human cultured parathyroid cell allotransplantation in the
treatment of surgical hypoparathyroidism
Transplant. Proceed. 1996;28(6): 3545-3546
114. TOULIATOS J.S., SEBES J.I., HINTON A., MCCOMMON D., KARAS J.G.,
PALMIERI G.M.A.
Hypoparathyroidism counteracts risk factors for osteoporosis
Am. J. Med. Sci. 1995;310(2): 56-60
115. TRAN H.S., MALLI D., CHRZANOWSKI F.A., PUC M.M., MATTHEWS M.S.,
HEWITT C.W.
Site-specific immunosuppression using a new formulation of topical cyclosporine
A with polyethylene glycol-8 glyceryl caprylate/caprate
J. Surg. Res. 1999;83(2): 136-140

116. TRAUTNER R.J., CUMMINGS J.L., READ S.L., BENSON D.F.
Idiopathic basal ganglia calcification and organic mood disorders
Am. J. Psychiatry 1988;145(3): 350-353
117. USDIN T.B., GRUBER C, BONNER TI
Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing
parathyroid hormone, the PTH2-receptor
J. Biol. Chem. 1995;270: 15455-15458
118. USDIN T.B, HOARE S.R., WANG T., MEZEY E., KOWALAK J.A.
TIP39: A new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus
Nat. Neurosci. 1999;2(11): 941-943
119. WEBER G., CAZZUFFI MA., FRISONE F., DE ANGELIS M., PASOLINI D.,
TOMASELLI V., CHIUMELLO G.
Nephrocalcinosis in children and adolescents: sonographic evaluation during long-
term treatment with 1,25-dihydroxycholecalciferol.
Child Nephrol Urol 1988;9(5): 273-276
120. WECHSELBERG-ROTHGANG A., HOJER C., ASSHEUER J., RINGE J.D.,
JANSON R., BEWERMEYER H.
Differentialdiagnose des FAHR-Syndroms
internist. prax. 1995;35: 523-534
121. WELLS S.A., GUNNELS J.C., SHELBURNE J.D., SCHNEIDER A.B.,
SHERWOOD L.M.
Transplantation of the parathyroid glands in man: Clinical indications and results
Surgery 1975;78(1): 34-44
122. WHITFIELD J., MORLEY P., WILLICK G.
The parathyroid hormone, its fragments and analogues; potent bone-builders for
treating osteoporosis
Expert Opin. Invest. Drugs 2000;9: 1293-1315
123. WILLEKE F., SENNINGER N., HINZ U., RAUE F., LAMADÉ W., BUHR H.J.,
HERFARTH C.
Chirurgische Therapieergebnisse beim asymptomatischen primären Hyperpara-
thyreoidismus
Chirurg 1997;68: 141-146
124. WINER K.K., YANOVSKI J.A., CUTLER G.B.
Synthetic human PTH 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypopara-
thyroidism. Results of a short-term randomized crossover trial
J.A.M.A. 1996;276(8): 631-636

125. WINER K.K., YANOVSKI J.A., SARANI B., CUTLER G.B.
A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in the treatment of hypoparathyroidism
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998;83: 3480-3486

126. WINSLOW C.P., MEYERS A.D.
Hypocalcaemia as a complication of radioiodine therapy
Am. J. Otolaryngol. 1998;19(6): 401-403

127. WONG C.K., LAU C.P., CHENG C.H.
Hypocalcemic myocardial dysfunction: Short- and longterm improvement with calcium replacement
Am. Heart J. 1990;120: 381-386

128. WOZNIEWICZ B., MIGAJ M., GIERA B., PROKURAT A., TOLLOCZKO T., SAWICKI A., NAWROT I., GÓRSKI A., ZABITKOWSKA T., KOSSAKOWSKA A.E.
Cell culture preparation of human parathyroid cells for allotransplantation without immunosuppression
Transplant. Proceed. 1996;28(6): 3542-3544

129. ZABEL B.U., KRONENBERG H.M., BELL G.I., SHOWS T.B.
Chromosome mapping of genes on the short arm of human chromosome 11: parathyroid hormone gene is at 11p15 together with genes for insulin, c-harvey-ras 1, and β -haemoglobin
Cytogenet. Cell Genet. 1985;39: 200-205

130. ZEDENIUS J., WADSTROM C., DELBRIDGE L.
Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero
Aust. N.Z. J. Surg. 1999 Nov;69(11): 794-797

131. ZERSSEN D., KOELLER D.M.
Die Beschwerden-Liste (Manual). Klinische Selbstbeurteilungsskalen aus dem Münchner Psychiatrischen Informationssystem (PSYCHIS)
Beltz-Verlag, Weinheim, 1976

132. ZOFKOVA I., KANCHEVA R.L.
The relationship between magnesium and calciotropic hormones
Magnes. Res. Mar 1995;8(1): 77-84

9. VORABVERÖFFENTLICHUNG

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits vorab in den folgenden Beiträgen vorgestellt:

1. ARLT W., FREMEREY C., CALLIES F., REINCKE M., SCHNEIDER P.,
TIMMERMANN W., ALLOLIO B.
Calcium Homeostasis, quality of life, and bone mineral density in patients with hypoparathyroidism receiving standard substitution therapy - A cross-sectional controlled study
Bone 1998,23(Suppl.5), T353: 285
(ASBMR-IBMS Second Joint Meeting der American Society of Bone and Mineral Research 1998 in San Francisco, USA)
2. ARLT W., FREMEREY C., CALLIES F., REINCKE M., REINERS C.,
TIMMERMANN W., ALLOLIO B.
Impaired quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard substitution therapy
Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. 1998,106(Suppl.1): 46
(Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) 1998 in Freiburg)
3. 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.
Eur. J. Endocrinol. 2002;146(2): 215-222

10. ANHANG

10.1 Symptomcheckliste SCL 90-R

| | | |
|--|-------|---|
| CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Salarum | _____ | SCL 90-R Symptom-Checkliste 90 Items – Revised |
| | _____ | |
| | _____ | |

| | |
|---|---|
| <p>Anleitung</p> <p>Sie finden auf diesem Blatt eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und entscheiden Sie, wie sehr Sie in den letzten sieben Tagen durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind. Überlegen Sie bitte nicht erst, welche Antwort „den besten Eindruck machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es für Sie persönlich zutrifft. Machen Sie bitte hinter jeder Frage nur ein Kreuz in das Kästchen mit der für Sie am besten zutreffenden Antwort. Streichen Sie vorüberflüchtige Antworten deutlich durch und kreuzen Sie danach das richtige Kästchen an.</p> <p>Bitte beantworten Sie jede Frage!</p> | <p>Beispiel:</p> <p>Frage: Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter Rückenschmerzen?</p> <p>Stärke Ihrer Zustimmung:</p> <p>0 1 2 3 4</p> <p>Wenn bei Ihnen als Antwort auf diese Frage am besten „sehr stark“ zutrifft, dann kreuzen Sie bitte das Kästchen 4 = „sehr stark“ an.</p> <p>Alle Ihre Antworten werden selbstverständlich vertraulich behandelt.</p> |
|---|---|

| Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...? | Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...? |
|---|--|
| 0 1 2 3 4 | 0 1 2 3 4 |
| 1. Kopfschmerzen | 21. Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht |
| 2. Nervosität oder innerem Zittern | 22. der Befürchtung, erpöckelt oder anzuacht zu werden |
| 3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht mehr aus dem Kopf gehen | 23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund |
| 4. Ohnmachts- oder Schwindelgefühle | 24. Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren |
| 5. Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität | 25. Befürchtungen, wenn Sie alleine aus dem Haus gehen |
| 6. allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen | 26. Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge |
| 7. der Idee, daß irgend jemand Macht über Ihre Gedanken hat | 27. Kreuzschmerzen |
| 8. dem Gefühl, daß andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten Schuld sind | 28. dem Gefühl, daß es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen |
| 9. Gedächtnisschwierigkeiten | 29. Einsamkeitsgefühle |
| 10. Beunruhigung wegen Achlosigkeit und Nachlässigkeit | 30. Schwermut |
| 11. dem Gefühl, leicht reizbar und verägerbar zu sein | 31. dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen |
| 12. Herz- und Brustschmerzen | 32. dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren |
| 13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße | 33. Furchtsamkeit |
| 14. Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken | 34. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen |
| 15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen | 35. der Idee, daß andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen |
| 16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört | 36. dem Gefühl, daß andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind |
| 17. Zittern | 37. dem Gefühl, daß die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können |
| 18. dem Gefühl, daß man den meisten Menschen nicht trauen kann | 38. der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, daß alles richtig ist |
| 19. schlechtem Appetit | 39. Herzklopfen oder Herzjagen |
| 20. Neigung zum Weinen | 40. Übelkeit oder Magenverstimmung |

| | | |
|---|-------|---|
| CIPS Collegium Internationale Psychiatriæ Sclorum | _____ | SCL 90-R Symptom-Checkliste 90 Items – Revised |
| | _____ | |
| | _____ | |

| Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...? | Überhaupt nicht 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 | Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...? | Überhaupt nicht 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 |
|---|--|--|--|
| 41. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen | 011234 | 66. unruhigem oder gestörtem Schlaf | 011234 |
| 42. Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederwehen) | 011234 | 67. dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern | 011234 |
| 43. dem Gefühl, daß andere Sie beobachten oder über Sie reden | 011234 | 68. Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen | 011234 |
| 44. Einschlafschwierigkeiten | 011234 | 69. starker Befangenheit im Umgang mit anderen | 011234 |
| 45. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun | 011234 | 70. Abneigung gegen Menschenmengen, z. B. beim Einkaufen oder im Kino | 011234 |
| 46. Schwierigkeiten, sich zu entscheiden | 011234 | 71. einem Gefühl, daß alles sehr anstrengend ist | 011234 |
| 47. Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug | 011234 | 72. Schreck- und Panikentfällen | 011234 |
| 48. Schwierigkeiten beim Atmen | 011234 | 73. Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit | 011234 |
| 49. Hitzeempfindungen und Kälteschauern | 011234 | 74. der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten | 011234 |
| 50. der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden | 011234 | 75. Nervosität, wenn Sie alleine gelassen werden | 011234 |
| 51. Laune im Kopf | 011234 | 76. mangelnder Anerkennung Ihrer Leistungen durch andere | 011234 |
| 52. Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen | 011234 | 77. Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind | 011234 |
| 53. dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben | 011234 | 78. so starker Ruhelosigkeit, daß Sie nicht stillsitzen können | 011234 |
| 54. einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft | 011234 | 79. dem Gefühl, wertlos zu sein | 011234 |
| 55. Konzentrationschwierigkeiten | 011234 | 80. dem Gefühl, daß Ihnen etwas Schlimmes passieren wird | 011234 |
| 56. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen | 011234 | 81. dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen | 011234 |
| 57. dem Gefühl, gespannt oder aufgereggt zu sein | 011234 | 82. der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen | 011234 |
| 58. Schweregefühl in den Armen oder den Beinen | 011234 | 83. dem Gefühl, daß die Leute Sie ausnutzen, wenn Sie es zulassen würden | 011234 |
| 59. Gedanken an den Tod und ans Sterben | 011234 | 84. sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind | 011234 |
| 60. dem Drang, sich zu überlassen | 011234 | 85. dem Gedanken, daß Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten | 011234 |
| 61. einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute Sie beobachten oder über Sie reden | 011234 | 86. schreckenarregenden Gedanken und Vorstellungen | 011234 |
| 62. dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind | 011234 | 87. dem Gedanken, daß etwas amlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist | 011234 |
| 63. dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerz zuzufügen | 011234 | 88. dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können | 011234 |
| 64. frühem Erwachen am Morgen | 011234 | 89. Schuldgefühlen | 011234 |
| 65. zwingender Wiederholung derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen, Waschen | 011234 | 90. dem Gedanken, daß irgend etwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist | 011234 |

10.3 Gießener Beschwerdebogen (Kurzform)

Name: _____ Nr.: _____ Grp: _____
 männlich (1), weiblich (2) Alter: _____
 Datum: _____

Liebe(r) Patient(in)!

Auf der vorliegenden Seite ist eine größere Anzahl von Beschwerden aufgeführt. Überlegen Sie bitte, an welchen dieser Beschwerden Sie leiden. Kreuzen Sie an, wie stark Sie sich durch die Beschwerde belästigt fühlen. Wenn einige der Beschwerden für Sie nicht zutreffen, kreuzen Sie bitte '0' an.

| | nicht | kaum | einiger- maßen | erheb- lich | stark |
|-------------------------|-------|------|-------------------|----------------|-------|
| Schwächegefühl | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Schlafbedürfnis | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Erschöpfbarkeit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Müdigkeit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Benommenheit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Mattigkeit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| _____ Q=_____ | | | | | |
| Völlegefühl | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Erbrechen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Übelkeit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Aufstoßen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sodbrennen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Magenschmerzen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| _____ Q=_____ | | | | | |
| Gliederschmerzen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Rückenschmerzen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Nackenschmerzen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Kopfschmerzen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Müdigkeit in den Beinen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Druckgefühl im Kopf | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| _____ Q=_____ | | | | | |
| Herzklopfen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Schwindelgefühl | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Kloßgefühl im Hals | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Stiche in der Brust | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Atemnot | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Herzbeschwerden | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| _____ Q=_____ | | | | | |
| BD _____ Q=_____ | | | | | |

An welchen Beschwerden leiden Sie sonst noch ?

| | | | | | |
|-------|---|---|---|---|---|
| _____ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| _____ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| _____ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Wie stark sind Ihre Beschwerden...

| | nicht | etwas | zum Teil | über- wiegend | allein |
|----------------------|-------|-------|----------|------------------|--------|
| körperlich bedingt ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| seelisch bedingt ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

LEBENS LAUF

NAME: Christian Fremerey

GEBURTSDATUM: 28. September 1970

GEBURTSORT: Freiburg/Breisgau

ELTERN: Prof. Dr. Michael Fremerey
Helga Fremerey, geb. Steinmeyer

FAMILIENSTAND: verheiratet mit Stephanie Fremerey, geb. Gerhardt
1 Tochter (5 Jahre), 1 Sohn (2 Jahre)

SCHULBILDUNG: 1977 - 1981 Grundschule
1981 - 1983 Gymnasium Oberursel
1983 - 1985 Deutsche Schule Singapur
1985 - 1986 United World College of South East Asia, Singapur
1986 - 1990 Gymnasium Oberursel
06/90 Abitur

ZIVILDienst: Pflegehelfer in der 'Klinik Hohe Mark', Oberursel, Krankenhaus
für Psychiatrie und Psychotherapie

STUDIUM: 10/92 - 09/95 Vorklinik und 1.klinischer Studienabschnitt an der
Universität Ulm
08/94 Ärztliche Vorprüfung
08/95 1.Staatsexamen
10/95 - 04/98 2.klinischer Studienabschnitt an der Universität
Würzburg
04/98 2.Staatsexamen
05/99 3.Staatsexamen

PRAKTISCHES JAHR: 04/98 - 08/98 Chirurgie in der Kinderklinik St.Augustin
08/98 - 11/98 Pädiatrie in der Kinderklinik St.Augustin
11/98 - 02/99 Innere Medizin am 'University College Dublin', Irland

BERUFSTÄTIGKEIT: 10/99 - 03/01 Arzt im Praktikum und
seit 04/01 Assistenzarzt in der Klinik für Kinder- und Jugend-
medizin, St.Elisabeth-Krankenhaus, Neuwied