

Aus der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie
(kommissarische Direktorin Prof. Dr. med. C. Binder)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Analyse der Beschwerden von Patienten mit iatrogenem
Hypoparathyreoidismus

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Victoria Grätz
aus
Dessau

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. M. P. Schön

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. med H. Siggelkow

II. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. König

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Zerr

Tag der mündlichen Prüfung: 03.04.2013

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Parathyreoidhormon (PTH) und PTH-Mangel	1
1.2	Nebenschilddrüsenfunktion	2
1.3	Hypoparathyreoidismus	3
1.3.1	Formen des Hypoparathyreoidismus	4
1.3.1.1	Der kongenitale Hypoparathyreoidismus	4
1.3.1.2	Der Pseudohypoparathyreoidismus	5
1.3.1.3	Der postoperative Hypoparathyreoidismus	6
1.3.2	Symptome des Hypoparathyreoidismus	8
1.3.2.1	Akute Symptomatik	9
1.3.2.2	Spätfolgen	9
1.3.3	Therapie des Hypoparathyreoidismus	12
1.4	Ziele und Fragestellung	16
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1	Studiendesign	17
2.2	Probandenrekrutierung	17
2.2.1	Anzahl der Patienten und Dauer der Studie	17
2.2.2	Auswahl der Patienten	17
2.2.2.1	Hypoparathyreoidismus-Gruppe	17
2.2.2.2	Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus	20
2.3	Ablauf der Aufnahmeuntersuchung	21
2.3.1	Fragebogen	21
2.3.2	Klinische Untersuchung	24
2.3.3	Laboruntersuchungen von Blut und Urin	24
2.3.3.1	Allgemeine Parameter	24
2.3.3.2	Calcium- und Phosphathaushalt	24

2.3.3.3	Vitamin D 3	25
2.3.3.4	Hormondiagnostik	25
2.4	Statistische Auswertung	26
3	ERGEBNISSE	27
3.1	Patientenkollektiv	27
3.2	Laborparameter	30
3.2.1	Calcium-Phosphat-Haushalt	30
3.2.1.1	Hypoparathyreoidismus-Gruppe	30
3.2.1.2	Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus	32
3.2.1.3	Vergleich beider Gruppen	33
3.2.2	Hormondiagnostik	42
3.2.2.1	Hypoparathyreoidismus-Gruppe	42
3.2.2.2	Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus	43
3.2.2.3	Beide Gruppen im Vergleich	44
3.2.3	Weitere Laborparameter	45
3.3	Beschwerden	45
4	DISKUSSION	72
5	ZUSAMMENFASSUNG	84
6	LITERATURVERZEICHNIS	86
7	ANHANG	91
7.1	Abbildungsverzeichnis	91
7.2	Tabellenverzeichnis	94
7.3	Fragebogen des Endokrinologikums Göttingen	96

Abkürzungsverzeichnis

AHO	Albright's hereditäre Osteodystrophie
ANOVA	Analysis of Variance = Varianzanalyse
ATP	Adenosintriphosphat
BAP	bone-specific alkaline phosphatase (= knochenspezifische Alkalische Phosphatase)
BMI	Body-Mass-Index
CCK	Cholezystokinin
DGE	Deutsche Gesellschaft der Endokrinologen
DPD	Deoxypyridinolin (Knochenabbau-Marker)
FT3	freies Thyroxin 3
FT4	freies Thyroxin 4
GDP	Guanosindiphosphat
GIT	gastrointestinale Symptome
GTP	Guanosintriphosphat
HP	Hypoparathyreoidismus
KPL	kardiopulmonal
MELAS	mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes
NSD	Nebenschilddrüse
PTH	Parathormon, Parathyreoidhormon
SCL-90-R	Symptomcheckliste (90 Fragen)
SCL-K-9	Kurzversion der Symptomcheckliste
SCL-R14	Kurzversion der Symptomcheckliste
TSH	Thyreotropin
V.a.	Verdacht auf

1 Einleitung

Der Hypoparathyreoidismus ist eine Stoffwechselstörung, welche durch einen Mangel an Parathormon gekennzeichnet ist. Die häufigste Ursache für einen Hypoparathyreoidismus sind Schilddrüsenoperationen, die zu einer Schädigung der Nebenschilddrüsenfunktion führen können. Jährlich kommt es bei circa 500 bis 1000 Personen in Deutschland zu einem postoperativen Hypoparathyreoidismus. Es sind in etwa zehn Prozent aller, die sich einer Schilddrüsenoperation unterziehen, betroffen. Bei 0,4 bis 4,0 Prozent bleibt dieser weitgehend bestehen, beim übrigen Teil ist er nur transient (Bohrer et al. 2007; Demeester-Mirkiné et al. 1992).

Im folgenden Fallbeispiel von Adorni wird von einem Beschwerdekomples berichtet, wie er häufig bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus vorkommt. Eine 72-jährige Patientin mit progressiver Demenz und Verhaltensstörungen wie Psychose, gesteigerter Erregbarkeit und Schlaflosigkeit wird 41 Jahre nach einer totalen Thyreoidektomie auf ihre Calcium-Werte untersucht. Es stellt sich heraus, dass sie eine Hypokalzämie (1,92 mmol/l Calcium im Serum (Normwert: 2,15 - 2,55 mmol/l)), eine Hyperphosphatämie (1,66 mmol/l Calcium im Serum (Normwert: 0,87 -1,47 mmol/l)) und ein PTH im Serum hat, welches sich unterhalb des Referenzwertes befindet ($< 0,105$ pmol/l (Normwert: 1,8 – 7,7 pmol/l)). In ihrer Vergangenheit hatte die Patientin des Öfteren Stimmungsschwankungen und Synkopen (Adorni et al. 2005).

Der bei diesem Krankheitsbild vorliegende Mangel an Parathormon führt zu den beschriebenen Elektrolytverschiebungen wie Hypokalzämie und Hyperphosphatämie sowie einem Vitamin-D-Defizit, welche ernstzunehmende Symptome und weitreichende Komplikationen mit sich führen können.

Die Symptome und die sich daraus ergebenden Probleme sollen im folgenden Theorieteil näher erläutert werden.

1.1 Parathyreoidhormon (PTH) und PTH-Mangel

PTH ist ein Polypeptid, welches aus 84 Aminosäuren zusammengesetzt ist (Komaba et al. 2009). Das aus 27 Aminosäuren bestehende aminoternale Ende vermittelt dessen biologische Wirkung (Gardella et al. 1995). Die PTH-Sekretion wird über einen Calcium-sensitiven Rezeptor reguliert, der sich in der Zellmembran der Nebenschilddrüsen-Zelle befindet. Jener bewirkt eine erhöhte Sekretion bei niedrigen Calcium-Spiegeln (Kantham et al. 2009). Im Normalzustand kann somit eine

Hypokalzämie verhindert werden.

Die Wirkungen des PTH werden über einen Guanin-Nukleotid-bindendes-Protein (G-Protein)-gekoppelten Rezeptor vermittelt, der PTH bindet, wodurch GDP zu GTP phosphoryliert wird, wonach die Untereinheiten des G-Proteins dissoziieren. Diese aktivieren ihrerseits die unterschiedlichen Effektoren, was zur charakteristischen Signalkaskade über cAMP führt (Levine et al. 2003).

Die Wirkungen des PTH auf den Calcium-Stoffwechsel erfolgen über mehrere Mechanismen. In der Niere bewirkt PTH einen Anstieg der $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin-D₃-Synthese und somit eine Steigerung der intestinalen Calcium-Absorption. Wenn Calcium benötigt wird, wird durch den erhöhten PTH-Spiegel über den Rezeptor an der Zielzelle Calcium aus dem Knochen in das Blut freigesetzt. Des Weiteren wird bei diesem Geschehen die Phosphatexkretion gefördert, indem die Phosphat-Reabsorption gehemmt wird (Potts 2005). Das von Osteozyten gebildete Protein Sklerostin wird durch das SOST-Gen codiert und bewirkt den Abbau des Knochens. In einer Studie von Costa et al. konnte gezeigt werden, dass Hypoparathyreoidismus-Patienten höhere Sklerostin-Spiegel als Hyperparathyreoidismus-Patienten haben. Sklerostin-Expression wird durch PTH herunterreguliert, wodurch der anabole Knochenumbau gefördert wird (Costa et al. 2011).

Zusammenfassend lassen sich die Effekte des PTH als Calcium-freisetzend, Phosphat-eliminierend und Osteoklasten-stimulierend bezeichnen.

Die inadäquate PTH-Sekretion bei einer Destruktion der Nebenschilddrüse verursacht eine Hypokalzämie, indem Calcium nicht mehr aus dem Knochen mobilisiert wird, die Reabsorption aus dem distalen Anteil des Nephrons verhindert ist und die renale Stimulation der 1α -Hydroxylase-Aktivität nicht gewährleistet werden kann (Shoback 2008). Phosphat wird nicht mehr ausgeschieden. Da Vitamin D die Funktion von Parathormon im Sinne der Phosphatexkretion nicht übernehmen kann, resultiert ein Ungleichgewicht im Phosphatstoffwechsel.

1.2 Nebenschilddrüsenfunktion

Die Glandulae parathyreoideae sind drei bis sechs Millimeter kleine, braune, runde bis ovale, weiche Strukturen, die abgeflacht oder zweilappig sein können. Jede der vier Drüsen hat eine dünne fibröse Kapsel, die das netzartig verzweigte, fetthaltige Gewebe, die Blutgefäße und das Drüsenparenchym umgibt. Die Menge an

fibroadipösem Gewebe vermehrt sich von der Pubertät an bis zur fünften Lebensdekade mit einer Bilanz von 50 Prozent des glandulären Volumens. Die adulte Nebenschilddrüse besteht vorwiegend aus Hauptzellen und oxyphilen Zellen, die mitochondrienreich sind, und übergangsweise oxyphilen Zellen, welche eine Reifungsstufe zwischen Haupt- und oxyphilen Zellen darstellen (Carlson D 2010).

1.3 Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus beschreibt eine Stoffwechselstörung, die durch einen Mangel an Parathormon (PTH) gekennzeichnet ist (Rubin MR 2009). Der PTH-Mangel führt zu Elektrolytverschiebungen, die sich in Form einer Hypokalzämie, einer Hyperphosphatämie und einem verminderten 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Spiegel äußern (Rubin und Bilezikian 2010).

Ein Hypoparathyreoidismus kann idiopathischen, kongenitalen oder erworbenen Ursprungs sein (Ebert 2010), letzteres z.B. durch eine Operation im Halsbereich. Die verschiedenen Formen des Hypoparathyreoidismus werden als Überblick in Tabelle 1 dargestellt.

Die häufigste Ursache ist der Verlust der PTH-bildenden Nebenschilddrüsen, der iatrogen durch eine totale Thyreoidektomie, eine Parathyreoidektomie oder eine radikale Neck-Dissection bedingt sein kann (Shoback 2008).

Formen des Hypoparathyreoidismus (HP)	
idiopathischer HP	<ul style="list-style-type: none"> - familiär gehäuft - sporadisch
kongenitaler HP	<ul style="list-style-type: none"> - NSD-Aplasie als Teil eines komplexen Syndroms: <ul style="list-style-type: none"> • angeborene Entwicklungsanomalie (DiGeorge-, Kenney-Caffey- oder Barakat-Syndrom) • mitochondrial: Kearns-Sayer-Syndrom - Pseudohypoparathyreoidismus
postoperativer HP	<ul style="list-style-type: none"> - nach NSD-Operation - nach Schilddrüsen-Operation - nach Neck-Dissection

Tabelle 1: Auflistung möglicher Formen und Ursachen des Hypoparathyreoidismus (NSD = Nebenschilddrüse)

1.3.1 Formen des Hypoparathyreoidismus

Der Entität des idiopathischen Hypoparathyreoidismus können sowohl die familiär gehäuften Formen, als auch jene mit sporadischem Auftreten zugeordnet werden (Bassett und Thakker 1995).

Bei isolierten familiären Formen des Hypoparathyreoidismus gibt es sowohl autosomal-dominante, autosomal-rezessive als auch X-chromosomal-rezessive Erbgänge. Die Ursache für den Defekt scheint in einer Migrationsstörung oder einer verringerten Anzahl der Neuralleistenzellen zu liegen, welche bedingen, dass die dritte und vierte Schlundtasche und der vierte Kiemenbogen defekt angelegt werden (Kruse 1988).

1.3.1.1 *Der kongenitale Hypoparathyreoidismus*

Der kongenitale Hypoparathyreoidismus kann im Rahmen einer Nebenschilddrüsen-Aplasie als Teil eines komplexen Syndroms auftreten, welches entweder mit einem Autoimmunsyndrom, einer mitochondrialen Störung oder einer angeborenen Entwicklungsanomalie, wie dem DiGeorge-, dem Kenney-Caffey- oder dem Barakat-Syndrom, einhergehen oder mit Syndromen assoziiert sein kann, die von Lymphödemen, einer renalen Dysplasie, Gehörlosigkeit oder dysmorphem Wachstum begleitet werden. Zu den mitochondrialen Dysfunktionen gehören zwei Syndrome, die gemeinsam mit insulinabhängigem Diabetes mellitus und Hypoparathyreoidismus auftreten, wobei das Kearns-Sayer-Syndrom, welches durch eine progressive äußere Ophthalmoplegie und eine Pigment-Retinopathie bei unter 20-Jährigen charakterisiert ist, zusätzlich mit Kleinwüchsigkeit, primärer Gonadendysfunktion und sensorineuronaler Taubheit einhergeht. Das MELAS-Syndrom, dessen Abkürzung für „mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes“ steht, beinhaltet somit typischerweise eine Enzephalopathie, Laktatazidose und infarktähnliche Episoden als Symptome (Bassett und Thakker 1995). Eine isolierte Nebenschilddrüsen-Aplasie findet sich selten.

Das DiGeorge-Syndrom, welches auch Velocardialfacial-Syndrom genannt wird, bezeichnet eine autosomal dominant vererbte Mutation mit einer Deletion an dem Chromosom 22q11.2. Es wurde 1968 von DiGeorge als Assoziation zur Thymus-Aplasie, Hypoparathyreoidismus durch Nebenschilddrüsenhypoplasie (Kruse 1988) und angeborener Herzerkrankung bei Kindern beschrieben, die selten bis zum Erwachsenwerden überlebt haben, sodass die Gesamtheit der klinischen Merkmale,

insbesondere Verhaltensweisen und kognitive Manifestationen, nicht beobachtet werden konnten (Gothelf et al. 2009). Weitere Symptome sind Missbildungen der großen Gefäße und Gesichtsmisbildungen, zu welchen Hypertelorismus, eine breite Nasenwurzel, ein kurzes Philtrum, Mikrostomie, Mikrogenie, dysmorphe Ohren und hypoplastische Nasenflügel gehören (Kruse 1988).

Das Kenney-Caffey-Syndrom ist durch intrauterine und postnatale Wachstumsstörungen, einheitlich schwache und schlanke Röhrenknochen mit medullärer Stenose und kortikaler Verdickung der Diaphyse, Hypokalzämie und Hyperphosphatämie charakterisiert (Lee et al. 1983).

Als weiteres sehr seltenes kongenitales Syndrom ist das Barakat-Syndrom zu werten, welches eine Kombination aus Hypoparathyreoidismus, renaler Dysfunktion und sensorineuraler Gehörlosigkeit ist (Ranjbar-Omrani et al. 2008).

1.3.1.2 *Der Pseudohypoparathyreoidismus*

Eine weitere kongenitale Ursache für Hypoparathyreoidismus ist der Pseudohypoparathyreoidismus. Dieser ist durch die Veränderungen im Serum, die sich wie beim Hypoparathyreoidismus verhalten, charakterisiert. Jedoch ist die PTH-Sekretion gesteigert, wobei das Zielgewebe der Knochen und Nieren resistent gegen die Wirkung von PTH ist.

Es wird im Allgemeinen zwischen drei Hauptformen des Pseudohypoparathyreoidismus unterschieden. Der Typ I ist durch einen Defekt des PTH-Rezeptors charakterisiert. Beim Typ Ia liegt eine G_{α} -Untereinheit-Mutation vor, die zu einer verminderten Aktivität des G_{α} führt (Folster-Holst et al. 2006). Patienten mit einem Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1a zeigen eine auffällige Konstellation an Wachstumsdefekten und körperlichen Veränderungen, die unter dem Begriff „Albright’s hereditäre Osteodystrophie“ (AHO) zusammengefasst werden. Die Klinik der AHO äußert sich in Kleinwuchs, einem runden Gesicht, Adipositas, Brachydaktylie und subkutanen Verkalkungen. Des Weiteren können Zahndefekte und sensorineurale Anomalien auftreten (Levine et al. 2003).

Bei vielen dieser Patienten sind Endokrinopathien, insbesondere eine primäre Hypothyreose, ein primärer Hypogonadismus und ähnliche Störungen assoziiert (Kruse 1988).

Der Patient mit Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1b dagegen verfügt über ein intaktes G-Protein. Oft ist als einzige Manifestation der Hormonresistenz die fehlende

PTH-Wirkung auf die Niere zu bemerken. Die meisten Fälle dieser Form treten sporadisch auf, es sind aber auch Familienfälle beschrieben, die ein autosomal dominantes Muster aufzeigen (Levine et al. 2003).

Der Pseudohypoparathyreoidismus Typ II, der mit weniger als 20 dokumentierten Fällen sehr selten vorkommt (Kruse 1988), ist dadurch charakterisiert, dass der PTH-Rezeptor intakt, die Signalkaskade jedoch fehlerhaft ist.

Bei den Typen Ib und II kommt die AHO nicht vor. Der dritte Typ des Pseudohypoparathyreoidismus, der Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus, weist klinische Zeichen der AHO auf und geht mit einer Defizienz des Gs α -Proteins einher, ohne hormonresistent zu sein. Da trotz fehlender Calcium-Phosphat-Stoffwechselstörungen die Gs α -Aktivität eingeschränkt ist, können nicht alle Veränderungen mit den Mängeln der Signaltransduktoren erklärt werden (Folster-Holst et al. 2006).

1.3.1.3 *Der postoperative Hypoparathyreoidismus*

Die häufigste Ursache des Hypoparathyreoidismus stellt die iatrogene Form dar. Durch Operationen sowohl an den Nebenschilddrüsen als auch an der Schilddrüse und Neck-Dissectionen wird die Funktion der Nebenschilddrüsen gestört, was eine Reduktion der Parathormon-Sekretion verursacht (Miron et al. 2009).

Beispielsweise bei der totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation wird von den vier explorierten Epithelkörperchen ein Drüsenanteil von 40 bis 80 mg in den Musculus brachioradialis oder in den Musculus sternocleidomastoideus reimplantiert. Bei einer anderen Operationstechnik, der subtotalen Parathyreoidektomie, verbleibt das kleinste Epithelkörperchen in situ. Hierbei wird vorzugsweise eines gewählt, was anterior und inferior lokalisiert ist. Die Gefahr der Hypokalzämie ist bei dieser Variante geringer als nach vollständiger Entfernung und Reimplantation der Drüsen (Yen und Wang 2011). Es ist bekannt, dass eine Autotransplantation der Nebenschilddrüse prädisponierend für eine postoperative Hypokalzämie ist. Es lässt sich ein progressiver Anstieg der Hypokalzämie-Rate mit der zunehmenden Anzahl der autotransplantierten Nebenschilddrüsen verzeichnen (Sitges-Serra et al. 2010).

In einer Studie von Chou im Jahr 2010 wurden bei Hyperparathyreoidismus-Patienten der Untersuchungsgruppe der Thymus und die Nebenschilddrüsen untersucht und entnommen und 120 mg diffuses hyperplastisches Nebenschilddrüsen-Gewebe in das subkutane Gewebe des Unterarms transplantiert.

Trotz Autotransplantation kam es bei 8,5 Prozent der Patienten zu einem Hypoparathyreoidismus (Chou et al. 2010). Sieht man sich Schilddrüsenoperierte an, sind die PTH-Spiegel nach bilateralen zentralen und lateralen Neck-Dissectionen bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom signifikant erniedrigt. Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft wird eine prophylaktische Halslymphknoten-Dissection für papilläre Schilddrüsenkarzinome nicht empfohlen. Wird eine therapeutische Neck-Dissection durchgeführt, erbringen das Monitoring von Calcium und Parathormon im Serum ebenso wie das Erhalten der Nebenschilddrüsen und die routinemäßige Autotransplantation der Nebenschilddrüse einen Vorteil in Bezug auf die Risikoeindämmung einer postoperativen Hypokalzämie (Roh et al. 2007).

Chirurgisch exaktes Arbeiten, eine Vergrößerung der Optik und eine Autotransplantation einer Nebenschilddrüse sollen die Inzidenz von transienter Hypokalzämie senken (Testini et al. 2007a). Diese ist eine effektive Prozedur zur Reduzierung der Inzidenz von permanentem Hypoparathyreoidismus, der transiente Hypoparathyreoidismus jedoch scheint dadurch nicht beeinflusst zu werden (Testini et al. 2007b). Dagegen argumentiert Sitges-Serra mit der Aussage, eine Autotransplantation würde nicht vor einem permanenten Hypoparathyreoidismus schützen mit der Begründung, dass zwar in situ verbleibende Nebenschilddrüsen mit einem besseren Outcome, aber Autotransplantationen und anfallende Parathyreodektomien an sich mit einem höheren Hypokalzämie-Risiko einhergehen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Autotransplantation die Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion nicht signifikant verbessert (Sitges-Serra et al. 2010).

Zusammenfassend sind als Risikofaktoren für eine postoperative Hypokalzämie die Reduktionen von Calcium- und PTH-Konzentrationen nach der Operation zu nennen. Obwohl diese Parameter leicht bestimmt werden können, ist es nicht immer einfach vorauszusagen, welche Patienten nach Hause entlassen werden können und welche eine Calcium- und Vitamin-D-Supplementation benötigen. Durch frühe orale Substitution können Symptome einer Hypokalzämie und einer hypokalzämischen Krise nach totaler Thyreoidektomie und zentraler Neck-Dissection verhindert werden. Hierbei wird bei Kombination von Calcium- und Vitamin-D-Supplementation ein besseres Ergebnis erzielt als bei alleiniger Calcium-Gabe. Die adäquate Therapiedauer beträgt zwei Wochen postoperativ. Jedoch wird die PTH-Sekretion nach Thyreoidektomie selbst nicht durch eine Vitamin-D-Gabe beeinflusst (Roh et al. 2009).

Ob der Hypoparathyreoidismus transient oder permanent ist, hängt von der Funktion der verbleibenden oder autotransplantierten Nebenschilddrüsen ab. Oft kommt es nach Destruktion der Vaskularisation des Nebenschilddrüsen-Gewebes zu einem transienten Hypoparathyreoidismus (Yen und Wang 2011). Dieser tritt in zehn Prozent aller Fälle nach einer durchgeführten totalen Thyreoidektomie auf. In weniger als der Hälfte dieser Fälle persistiert der Hypoparathyreoidismus (Bilezikian et al. 2011; Khan et al., 2010).

Ein weiterer möglicher Faktor für die Entstehung der PTH-Insuffizienz ist der präoperative Vitamin-D-Mangel, wie Professor Hermann beim DGE-Kongress in Hamburg in einem Übersichtsvortrag zum Thema „Nebenschilddrüse“ berichtet. Die Zahl der intraoperativ dargestellten Epithelkörperchen ist nicht ausschlaggebend für die Entwicklung des Hypoparathyreoidismus. Jedoch könnte eine falsche Identifizierung der Epithelkörperchen möglicherweise eine Ursache sein (Hermann 2011).

1.3.2 Symptome des Hypoparathyreoidismus

Bei herabgesetztem PTH-Spiegel werden eine Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und ein verminderter Serumspiegel von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 beobachtet.

Atypische Symptome sind neuromuskuläre Irritabilität, Laryngo- und Bronchospasmen, Polymyositis, ektodermale Veränderungen wie Psoriasis oder neurologische Zeichen wie Choreoathetosis (Bohrer et al. 2007). Epilepsie, Xerosis cutis und Alopezie werden in einem Fallbericht von Bohrer als einzige Symptome eines postoperativen Hypoparathyreoidismus beschrieben (Bohrer et al. 2007). In einem Fall von einem Patienten mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus war das Chvostekzeichen auslösbar und Symptome wie Muskelspasmen und Stottern traten auf (Carlson RJ 1986). Wenige Patienten haben leichte Frakturen, die vor allem in kleineren Knochen von Erwachsenen auftreten. Die Knochendichte ist bei Hypoparathyreoidismus-Patienten höher als bei den Kontrollen (Cusano et al. 2012; Rubin und Bilezikian 2010; Sikjaer et al. 2012). Sowohl das Spongiosavolumen als auch die Trabekeldicke sind höher (Cusano et al. 2012; Rubin et al. 2009).

1.3.2.1 Akute Symptomatik

In der akuten Hypokalzämie dominieren neuromuskulär, neuropsychiatrisch und kardiovaskulär abnorme Zustände. Durch den Anstieg der neuromuskulären Erregung kommt es zu Parästhesien, Krämpfen, Myalgie und Muskelschwäche. Leichte Muskelspasmen können intestinale Krämpfe, Dysphagie, Brochospasmus, laryngealen Stridor und eine Detrusor-Muskel-Dysfunktion zur Folge haben. Eine schwere Hypokalzämie manifestiert sich in einer plötzlichen Tetanie und seltener in Laryngospasmen. Neuropsychiatrisch treten Verwirrtheit, Angst, psychotische Symptome, Halluzinationen, Symptome der Demenz und Depression als Äußerung der Hypokalzämie auf. Schwerwiegende kardiale Symptome können ebenfalls durch Hypokalzämie verursacht werden. Darunter zählen Bradykardie, ventrikuläre Arrhythmien, kardiogener Schock und ein therapierefraktärer Hypotonus (Maeda et al. 2006).

Bei betroffenen Patienten führt der Hypoparathyreoidismus jedoch hauptsächlich zu perioraler Taubheit, Parästhesien, Muskelzuckungen an den kleinen Hand- und Fußmuskeln, Krämpfen, laryngealen Spasmen und Tetanie (Rubin und Bilezikian 2010).

1.3.2.2 Spätfolgen

Die spätmanifesten Komplikationen sind vielfältig und betreffen fast alle Organsysteme. Als kardiale Symptomatik lässt sich beispielsweise ein verlängertes QT-Intervall konstatieren, welches in seltenen Fällen Ausdruck in einer verminderten systolischen Herzleistung oder Herzinsuffizienz findet. Des Weiteren treten neben ophthalmologischen Erkrankungen, wie Katarakte, auch neurologische Komplikationen, wie beispielsweise eine Kalzifikation der Basalganglien oder Pseudotumoren im Gehirn auf (Shoback 2008). Ebenso führt ein lang bestehender Hypoparathyreoidismus zu einer Kalzifizierung der Hirngefäße, wodurch es zu einer Minderdurchblutung kommen kann. Die Ischämie führt zu einem neuronalen Verlust, welcher eine neurologische Dysfunktion bedingen kann (Kowdley et al. 1999). Als psychische Komplikation stellt ein chronischer Hypoparathyreoidismus einen relevanten Faktor für die Entwicklung depressiver Symptome dar (Bohrer und Krannich 2007). In einer Untersuchung von Lucae et al. kann eine Assoziation zwischen dem P2RX7-Gen, welches für einen ATP-bindenden Calcium-Kanal im Gehirn kodiert, und depressiven Symptomen, sowie kombiniert in bipolaren

Störungen, gefunden werden (Hejjas et al. 2009; Lucae et al. 2006; McQuillin et al. 2009). Später wird auch ein Zusammenhang mit Angststörungen erkannt (Erhardt et al. 2007). In einer früheren Publikation wird von einem funktionellen Hypoparathyreoidismus mit Hypokalzämie nach Ablation eines Nebenschilddrüsenadenoms berichtet, bei dem ein organisches Angst-Syndrom festgestellt werden kann (Lawlor 1988).

Jedoch gibt es auch spätmanifeste Komplikationen für den Knochen. Rubin und Bilezikian zeigen in einer Studie, dass Patienten mit Hypoparathyreoidismus ein höheres trabekuläres Knochenvolumen haben und die Knochenmineralisierung positiv mit der Schwere der Erkrankung korreliert (Rubin und Bilezikian 2010).

Auch das Intestinum gehört zu den betroffenen Organen. Ein Hypoparathyreoidismus ist häufig mit Steatorrhoe assoziiert (Abboud et al. 2011; Heubi et al. 1983), wobei erhöhte Phosphat-Spiegel konkomitierend sind. Die Steatorrhoe kommt dadurch zustande, dass bei Hypokalzämie endogenes Cholezystokinin ungenügend ausgeschüttet wird. Die folgende Abbildung 1 zeigt diesen Sachverhalt schematisch.

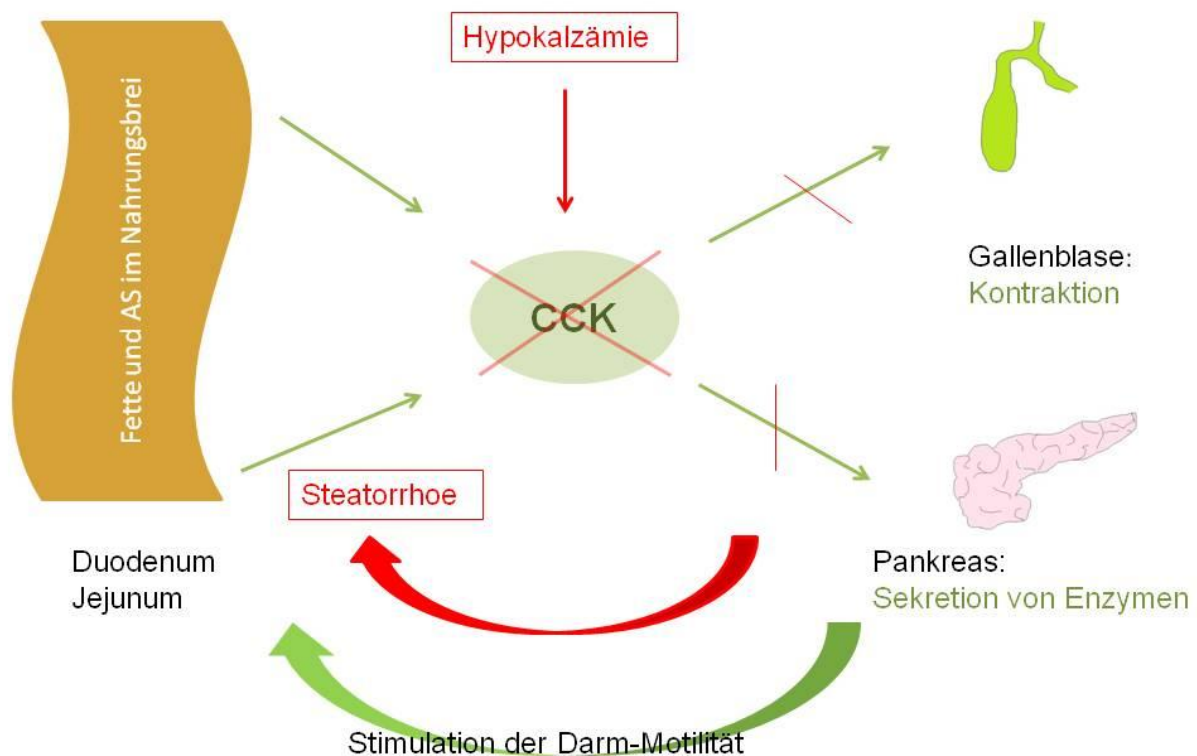


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Sekretion von Cholezystokinin (CCK): Fette und Aminosäuren (AS) im Nahrungsbrei regen die Sekretion von CCK in Duodenum und Jejunum an. Dies führt zu einer Stimulation von Gallenblase und Pankreas und damit zu einer suffizienten Digestion der Nahrung. Bei einer Hypokalzämie besteht ein Mangel der CCK-Sekretion. Die Folge ist eine Steatorrhoe.

Wenn langkettige Fettsäuren durch mittelkettige ersetzt werden, kann der fäkale Fettanteil reduziert, der Calcium-Verlust, der durch den Prozess der Verseifung entsteht, eingedämmt und eine positive Calcium-Bilanz erreicht werden. Andersherum kann die Therapie des Hypoparathyreoidismus eine Malabsorption mildern. Hypoparathyreoidismus kann mit Diarrhoe verbunden sein, welche durch die Normalisierung des Serum-Calcium-Gehaltes behoben werden kann. Des Weiteren findet man bei Hypoparathyreoidismus gelegentlich eine Assoziation mit Sprue, entweder allein oder kombiniert mit einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung. Auch ein Vitamin-B12-Mangel oder eine daraus resultierende perniziöse Anämie können gemeinsam mit Hypoparathyreoidismus auftreten. In diesem Fall führt eine Substitution von Vitamin D zu einer Besserung (Ebert 2010). Ob dieser Zusammenhang auch auf den iatrogenen Hypoparathyreoidismus zutrifft, kann derzeit nicht belegt werden.

1.3.3 Therapie des Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus wird konventionell mit oraler Calcium- und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Gabe behandelt (Rubin und Bilezikian 2010; Rubin et al., 2010). Oft gibt es hierbei hohe individuelle Schwankungen, die zu hyper- oder hypokalzämischen Symptomen führen können.

In der Akuttherapie in der Krise oder bei Tetanie kann es notwendig sein, dass Calcium intravenös verabreicht wird. Es sollte Calcium-Gluconat genutzt und Calcium-Chlorid wegen Irritationen und potenzieller Venenschädigung durch Sklerosierung vermieden werden. Die optimale Gabe ist eine Lösung aus zehn Milliliter zehnprozentigem Calcium-Gluconat und 100 Milliliter fünfprozentiger Dextrose, die über fünf bis zehn Minuten infundiert wird (Bilezikian et al. 2011).

Die Langzeittherapie chronischer Hypokalzämie besteht in der Verabreichung von ein bis drei Gramm elementarem Calcium pro Tag. Bei Hypoparathyreoidismus-Patienten wird dieses immer mit Vitamin D kombiniert, welches in unterschiedlichen Darreichungsformen vorhanden ist. Calcitriol wird von zweimal täglich 0,25 µg bis hin zu 0,5 µg viermal täglich eingenommen, Cholecalciferol, welches über eine hohe Halbwertszeit verfügt und deshalb Intoxikationen herbeiführen kann, wird in Dosierungen von 50.000 bis 150.000 UI pro Tag gegeben (Maeda et al. 2006).

Es existieren gemäß den physiologischen Vitamin-D-Formen das Vitamin D3 (Cholecalciferol), das 25-OH-Vitamin D3 (Calcifediol) und das 1,25-(OH)₂-Vitamin D3

(Calcitriol) als therapeutische Substitutionsformen, welche durch 1α -Calcidol (1-OH-Vitamin D3) ergänzt werden.

Die Aktivierung von Cholecalciferol, das entweder in der Haut mithilfe von UVB-Strahlung synthetisiert, mit der Nahrung in Form von fettigem Meeresfisch, Ei oder Leber aufgenommen oder supplementiert wird, erfolgt durch eine Konvertierung in der Leber und anschließender Hydroxylierung in der Niere. Die biologische Wirkung vollzieht dieses Produkt vorzugsweise im Dünndarm, wo es die Calcium-Absorption steigert. Des Weiteren stimuliert es die Osteoblasten und Osteoklasten zur Mobilisierung von Calcium (Thacher und Clarke, 2011).

Synthetische Präparate wie Dihydrotachysterol können, ebenso wie die physiologischen, eine Hyperkalziurie als unerwünschte Arzneimittelwirkung zur Folge haben. Weitere Nebenwirkungen, die abhängig vom Präparat sind, sind Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Pruritus und Urtikaria. Die Routine-Supplementation erreicht eine Minderung der Hypokalzämie-Inzidenz, erfordert jedoch eine unnötige Behandlung für den Großteil an Patienten, mit dem Resultat eines erhöhten Hypercalcämie-Risikos (Sabour et al. 2009). Durch den Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels erhöht sich ebenfalls die renale Exkretion von Calcium. Dies kann auf Dauer zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, sowie zu Nephrokalzinose und renaler Insuffizienz führen (Winer et al. 2003).

Eine Alternative ist die Behandlung mit PTH, die in der Osteoporose-Therapie in einen neuen Focus getreten ist. Vorteile sind ein niedrigeres Risiko für Calcium-Stoffwechsel-Krisen und eine schonende Wirkung auf Weichgewebe, welche sich darin zeigt, dass weniger Nephrokalzinose und Nephrolithiasis durch erhöhte Calcium-Werte im Serum verursacht werden. Der Bedarf an Calcium- und Vitamin-D-Supplementation kann unter der PTH-Therapie signifikant gesenkt werden, während normale stabile Calcium-Konzentrationen im Blut gemessen werden können. Des Weiteren wird die Knochendichte in lumbalen Wirbeln erhöht und im distalen Drittel des Radius verringert, während diese sich im Femurhals nicht verändert (Bilezikian et al. 2011; Rubin und Bilezikian, 2010). Hierdurch kann die Menge des substituierten Calciums in gleichem Maße reduziert werden wie die des Vitamin D und zwar unabhängig von der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus. Durch eine Parathormon-Gabe wird die Calcium-Exkretion nicht angeregt, sodass signifikant höhere Calcium-Werte im Blut erreicht werden können, ohne das Risiko eines Nierenschadens zu erhöhen. Dieser Effekt wurde in einer Studie von Rubin et al. über einen Zeitraum

von sechs Monaten beobachtet (Rubin et al. 2010). Es kann in dieser Studie nicht belegt werden, dass eine frühe Parathormon-Supplementation im Aufwachraum genauso effektiv ist wie eine routinemäßige Calcium-Supplementation. Eine intraoperative PTH-Gabe verursacht eine erhöhte Hypokalzämie-Rate im Vergleich zur Routine-Supplementation mit Calcium, während die Hyperkalzämie-Rate niedriger ist (Sabour et al. 2009).

Eine Studie von Winer im Jahr 2003 beschreibt eine Therapie von Hypoparathyreoidismus-Patienten, die über eine Dauer von drei Jahren entweder eine routinemäßige Calcium- und Vitamin-D-Therapie oder PTH-Injektionen erhalten. Die erste Gruppe erhielt zweimal täglich $0,91 \pm 0,2 \mu\text{g}$ Calcitriol und viermal täglich 250 mg Calcium. In der PTH-Gruppe erfolgte zweimal pro Tag eine Injektion mit $0,5 \mu\text{g}$ pro Kilogramm Körpergewicht. Es kann bestätigt werden, dass die Calcium-Ausscheidung unter PTH-Gabe normalisiert und sie absolut geringer ist als unter der Routinetherapie. Jedoch ist über die Dauer von drei Jahren kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der renalen Funktion nachweisbar. Die Veränderungen der Knochenmineralisation sind bei beiden Therapieformen gleich, wohingegen die PTH-Therapie eine Zunahme der Knochenumbau-Marker bewirkt, was zu den bereits geschilderten Knochendichteveränderungen führt. Der PTH-Effekt verschwindet unter der Routine-Supplementation bereits nach sechs Monaten, wohingegen die Knochenstruktur unter PTH-Therapie erhöht bleibt (Winer et al. 2003).

Die PTH-Substitution wäre folglich eine adäquate Therapieform bei Hypoparathyreoidismus. Es hat jedoch Nachteile in Form der relativ hohen Kosten (606 €/Monat) und einer schlechten Compliance aufgrund der subkutanen Applikationsform. Als Nebenwirkungen werden Kopfschmerzen, Schwindel, Palpitationen, Müdigkeit, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Diarrhoe und auch wirkungsbedingte Elektrolytverschiebungen (Hyperkalzämie, Hyperkalziurie) in der Roten Liste genannt. In der Studie von Winer et al. fühlten sich PTH-Substituierte jedoch weniger müde und dafür ausdauernder als Kontrollen unter Calcitriol-Therapie. Ein Patient dieser Studie entwickelte unter der PTH-Therapie eine Nephrolithiasis. Sonst gab es zwischen diesen Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Winer et al. 2003). Die bei Ratten nachgewiesene Osteosarkom-Entwicklung unter der PTH-Therapie kann bislang nicht auf den Menschen übertragen werden (Neer et al. 2001; Potts 2005), steht jedoch einer Zulassung für

die Therapie mit der Indikation Hypoparathyreoidismus eindeutig im Weg. Sie ist auch für die Osteoporose-Therapie aus diesem Grund nur für zwei Jahre zugelassen.

1.4 Ziele und Fragestellung

Als Kontrolle für den Therapieerfolg bei Hypoparathyreoidismus wird üblicherweise der Serum-Calcium-Spiegel genutzt. Es wird jedoch vermutet, dass eine erhöhte generelle Beschwerdelast mit einer stärker ausgeprägten Somatisierungslast bei den Betroffenen trotz Standardtherapie im Vordergrund steht. Dieser Sachverhalt konnte in der Studie von Arlt und Fremerey im Jahr 2002 nachgewiesen werden (Fremerey 2002).

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Krankheitslast von Patienten, die seit 2006 in der Behandlung im Endokrinologikum Göttingen sind, anhand eines Routinefragebogens nachzuweisen.

Im Einzelnen sollen folgende Fragestellungen diskutiert werden:

- Stehen die Laborwerte in einem Zusammenhang mit den wahrgenommenen Beschwerden?
- Gibt es spezifische Beschwerdekompexe, die im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv häufiger auftreten?
- Welche Auswirkungen haben die eingenommenen Medikamente?
- Welche Aussage kann aus diesem Standardfragebogen tatsächlich entnommen werden?
- Ist der Routinefragebogen zur Erhebung psychischer und somatischer Beschwerden geeignet?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser klinisch wissenschaftlichen Dissertation wurden Daten von Patienten, bei denen ein Hypoparathyreoidismus seit 2006 im Endokrinologikum Göttingen diagnostiziert und behandelt wurde, retrospektiv analysiert. Als Vergleich diente eine Kontrollgruppe von Patienten ohne Hypoparathyreoidismus, die an der Schilddrüse operiert wurde.

2.2 Probandenrekrutierung

2.2.1 Anzahl der Patienten und Dauer der Studie

Die in der Studie verwendeten Patientendaten wurden aus den klinischen Untersuchungen und Anamnesebögen erhoben, welche im Endokrinologikum Göttingen zwischen 2006 und Juli 2010 dokumentiert waren. Bei 58 Patienten wurde ein Hypoparathyreoidismus behandelt, der bei 56 Patienten postoperativ hervorgerufen worden war, bei zwei Patienten bestand dieser idiopathisch. Der Begriff „Hypoparathyreoidismus-Gruppe“ sollte dieses Kollektiv charakterisieren.

Die aus 53 Patienten bestehende Kontrollgruppe, die ebenfalls an der Schilddrüse operiert wurde, hatte keinen Hypoparathyreoidismus als Komplikation. Diese Patienten waren zur Verlaufskontrolle oder wegen anderer Symptome im Zeitraum von 2006 bis Juli 2010 im Endokrinologikum Göttingen in Behandlung. In dieser Dissertation wurde diese Gruppe als Kontrollgruppe genutzt.

2.2.2 Auswahl der Patienten

2.2.2.1 Hypoparathyreoidismus-Gruppe

Bei der Hypoparathyreoidismus-Gruppe handelt es sich um ein Kollektiv aus sechs männlichen und 52 weiblichen Patienten. Ein Hypoparathyreoidismus wurde klinisch gesichert. Der Altersdurchschnitt betrug zum Untersuchungszeitpunkt 50,5 Jahre \pm 12,44. 25 Frauen durchliefen bereits die Menopause.

Die Ursachen für die Erkrankung waren bei 53 Patienten der operative Eingriff an der Schilddrüse, bei zwei Patienten eine Nebenschilddrüsenoperation und bei zwei Patienten war der Hypoparathyreoidismus idiopathisch. Ein Patient erhielt sowohl eine Schilddrüsen- als auch eine Nebenschilddrüsenoperation, die beide als Ursache gelten konnten. Der Anteil der rauchenden Personen betrug 22,4 Prozent.

Jeder Patient, der sich zum ersten Mal im Endokrinologikum Göttingen vorstellte, erhielt einen Fragebogen, welchen er gemeinsam mit einer Einverständniserklärung für Forschung und Lehre ausfüllte (Ethikantrag-Nummer: 18/2/07). Somit konnte retrospektiv ein Kollektiv aus Hypoparathyreoidismus-Patienten erstellt werden, die sich bereits in der Praxis-Datenbank befanden. Das Kollektiv wird in Tabelle 2 genauer beschrieben.

Hypoparathyreoidismus-Gruppe (n = 58)			
Alter bei Untersuchung (in Jahren)	50 ± 12,44		
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	5,8 ± 6,4		
	Anzahl (n = 58)	Angabe in %	
Raucher	13	22,4	
Frauen/Männer	52/6	89,6/ 10,4	
Frauen in der Menopause	25	43,1	
Ursache der Erkrankung	• Postoperativ Operationen aufgrund:	56	96,5
	- Struma diffusa	20	34,5
	- Struma nodosa	14	24,1
	- V.a. Schilddrüsenkarzinom	17	29,3
	- Nebenschilddrüsenadenom	3	5,2
	- keine Angabe	2	3,5
• idiopathisch	2	3,5	
aktuelle Medikamente	Calcium (0,5- 5g/d)	37	63,8
	Vitamin D3 (Colecalciferol (400 - 40000 IE/d))	7	12,1
	1-OH-Vitamin D3 (Alpha-Calcidol(0,25 - 2 µg/d))	6	10,3
	1,25-OH-Vitamin D3 (Calcitriol (0,25 - 2 µg/d))	17	29,3
	Dihydrotachysterol (DHT (0,16 - 1,5 µg/d))	12	20,7
	L-Thyroxin(50 - 200 µg/d)	51	87,9

Tabelle 2: Charakterisierung der Hypoparathyreoidismus-Gruppe nach Alter, Dauer der Erkrankung, Rauchen, Geschlecht, Menopause, Ursache der Erkrankung und Medikation

2.2.2.2 *Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus*

Die Auswahl der Kontrollgruppe erfolgte ebenfalls aus der Datenbank des Endokrinologikums Göttingen. Diese zum Vergleich herangezogenen Patienten wurden zuvor an der Schilddrüse operiert ohne einen Hypoparathyreoidismus entwickelt zu haben. Das Durchschnittsalter der 47 weiblichen und sechs männlichen Patienten betrug zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung 55,7 Jahre \pm 11,29. Außerdem waren 62,3 Prozent der Frauen in der Menopause, was anamnestisch gesichert wurde.

Der Raucheranteil der Kontrollgruppe betrug 35,85 Prozent.

66 Prozent der Kontrollen erhielten eine totale Thyreoidektomie, 18,9 Prozent wurden einseitig an der Schilddrüse operiert. Ein Patient hatte sowohl eine Operation der Schilddrüse als auch der Nebenschilddrüse.

Die Medikamentenanamnese ergab einen Anteil von 7,5 Prozent dieser Gruppe, der Calcium substituierte. 81,13 Prozent nahmen ein Thyroxinpräparat ein. Die Werte der Gruppenbeschreibung können der folgenden Tabelle 3 entnommen werden.

Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus (n = 53)			
Alter bei Untersuchung (in Jahren)	55,7 ± 11,29		
Vergangene Zeit seit Operation (in Jahren)	11,29 ± 9,95		
	Anzahl (n = 53)	Angabe in %	
Raucher	19	35,9	
Frauen/Männer	47/6	88,7	
Frauen in der Menopause	33	62,3	
OP-Indikation	Struma diffusa	15	28,3
	Struma nodosa	14	26,4
	V.a. Schilddrüsenkarzinom	1	1,9
	Nebenschilddrüsenadenom	1	1,9
	Schilddrüsenadenom	2	3,8
	Schilddrüsenzyste	2	3,8
	keine Angabe	18	34
aktuelle Medikamente	Calcium (0,5 - 5g/d)	4	7,5
	L-Thyroxin (50 - 200 µg/d)	45	81,1

Tabelle 3: Charakterisierung der Kontrollgruppe, Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus, nach Alter, vergangene Zeit seit Operation, Rauchen, Geschlecht, Menopause, Operations-Indikation und Medikation bei Erstvorstellung

2.3 Ablauf der Aufnahmeuntersuchung

2.3.1 Fragebogen

Alle Patienten erhielten bei Erstuntersuchung in der Praxis einen Fragebogen, der selbstständig vor der klinischen Untersuchung ausgefüllt wurde und anschließend mit der betreuenden Ärztin oder dem Arzt besprochen wurde. Dieser Fragebogen wurde im Februar 2008 abgeändert.

Der aktuelle Fragebogen, der als Anlage beigefügt ist, deckt verschiedene klinische Symptombefelder ab. Die Antworten wurden in Punkte umgewandelt. Dabei erhielt die Antwort „Ja“ jeweils einen Punkt, während „Nein“ mit null Punkten bewertet wurde. Da manche Patienten keine Angabe gemacht haben, wurde davon ausgegangen,

dass das Symptom nicht vorlag und es wurden ebenfalls null Punkte vergeben. Die Fragen wurden nach Beschwerdekomplexen geordnet. Pro Beschwerdekomplex konnte eine gewisse Punktzahl erreicht werden. Insgesamt wurden 17 Beschwerdekomplexe festgelegt, welche in Tabelle 4 mit den dazugehörigen Einzelsymptomen dargestellt werden.

Beschwerdekomplex des Routine-Fragebogens	Einzelsymptome
Schmerz	Kopfschmerzen; Rückenschmerz; Ischiasschmerz; Abdominalschmerz; Nackenschmerzen;
Gastrointestinale Symptome	Appetitmangel; Obstipation; Diarrhoe; Gewichtsverlust; Abdominalschmerz;
Neurologische Symptome	Kopfschmerzen; Störungen des Sehens, Hörens, Geschmacks und Gleichgewichts; Ischiasschmerz; Parästhesien
kardiopulmonale Symptome	Kurzatmigkeit; Tachykardie; Extrasystolie; Nykturie
Blut- und Gefäßerkrankungen	Ödem; Hämatom; Phlebitis; Blutungsneigung; Drüsenschwellung
Gastrointestinale Erkrankungen	Erkrankungen des Magens, der Leber, der Gallenblase, des Pankreas, des Darms
kardiopulmonale Erkrankungen	Erkrankungen des Herzen, der Lungen; arterieller Hypertonus
Nierenerkrankungen	Nierenerkrankungen
Hormonstörungen	Diabetes; Schilddrüsenerkrankungen; Hormondysregulation; Menstruationsstörung
psychische Symptome	Schlafstörungen; Konzentrationsstörungen; Niedergeschlagenheit; Lustlosigkeit
psychische Symptome alter Bogen	Schlafstörungen; Konzentrationsstörungen; Niedergeschlagenheit
Genuss- und Suchtmittel	Kaffee; Rauchen; Alkohol
Depressivität	Niedergeschlagenheit; Appetitmangel; Gewichtsverlust; Lustlosigkeit;
Depressivität alter Bogen	Niedergeschlagenheit; Appetitmangel; Gewichtsverlust

Muskel- und Gelenkerkrankungen	Rücken- und Nackenschmerzen; Gelenkerkrankungen
unspezifische Symptome	Erschöpfbarkeit; Schwitzen; vermehrter Durst; Alopezie
Trauma	Radiotherapie; Unfall; Operation, Schädelhirntrauma

Tabelle 4: Symptomkomplexe und die zugeordneten Einzelsymptome

Bei der alten Version des Fragebogens wurde noch nicht nach dem Antrieb gefragt und die Frage nach depressiven Episoden in veränderter Weise gestellt.

2.3.2 Klinische Untersuchung

Zur klinischen Befunderhebung gehörten die Messung von Gewicht, Größe, Puls und Blutdruck und die Auskultation von Herz, Lungen und Abdomen. Des Weiteren wurden sowohl Abdomen und Nieren als auch die Wirbelsäule auf Klopfschmerzhaftigkeit geprüft. Die Schilddrüse wurde hinsichtlich eventuell bestehender Knoten oder Strumen palpiert und sonografiert.

2.3.3 Laboruntersuchungen von Blut und Urin

Im Rahmen des Vorstellungstermins wurden je nach Indikation Laboruntersuchungen veranlasst, die im Folgenden in der Gesamtheit vorgestellt werden.

Der Urin für die Untersuchung der Calcium-, Kreatinin- und Phosphat-Ausscheidung wurde von den Patienten und Kontrollen an zwei Tagen über 24 Stunden ambulant gesammelt.

2.3.3.1 Allgemeine Parameter

Die Bestimmung von Differentialblutbild, Albumin, Kreatinin und alkalischer Phosphatase wurde im Rahmen der Routinelaboruntersuchung durchgeführt.

2.3.3.2 Calcium- und Phosphathaushalt

Eine Hypokalzämie wird anhand des Serum-Calcium-Spiegels definiert. Dieser wird abhängig vom Labor entweder in mmol/l oder in mg/dl gemessen, wobei die Normwerte 2,1 - 2,6 mmol/l und 8,5 - 10,5 mg/dl sind. Die Symptome der

Hypokalzämie äußern sich oft erst ab Werten unter 2,0 mmol/l oder 8,0 mg/dl. Diese Definitionsgrenze wird zur Einschätzung einer Hypokalzämie nach Thyreoidektomie genutzt, obwohl sie unter der Referenzwert-Grenze liegt (Grodski und Serpell 2008). Im hiesigen Fall wird ein Normbereich von 2,15 - 2,55 mmol/l angenommen, während der therapeutische Zielbereich mit 2,0 - 2,15 mmol/l darunter liegt. Der Referenzbereich für Phosphat im Serum beträgt 0,87 - 1,45 mmol/l.

Die Ausscheidung von Calcium und Phosphat wurde mit der „Ortho-Cresolphthalein-Complex-Methode“ der Firma Roche gemessen und mithilfe der Atomabsorptions-Spektrometrie abgeglichen. Als Referenzwerte werden für Calcium im Urin 2,5 - 8 mmol pro Tag angenommen, für Phosphat im Urin gelten 12,9 - 43,9 mmol pro Tag als Referenz.

2.3.3.3 Vitamin D 3

Die Spezialanalytik des 25-Hydroxy-Vitamin D umfasste den gleichnamigen Test des Herstellers Chromsystems. Der Referenzbereich im Labor des Endokrinologikums Göttingen ist mit 63 - 175 nmol/l bestimmt. Das Intraassay ist 5,3 - 9,8 Prozent, das Interassay 7,3 - 11,6 Prozent.

2.3.3.4 Hormondiagnostik

Zur Darstellung der Gruppenunterschiede und zur Überprüfung der Diagnosen wurden die durchgeführten Messungen von intaktem Parathormon, fT3, fT4 und TSH hinzugezogen.

Die PTH- Messungen erfolgten in dem „PTH intakt (CLIA)“-Test mit der Methode des sequenziellen Zweischnitt-Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassays. Indirektes PTH wird in pmol/l, pg/ml oder ng/l angegeben. Jedes Labor hat individuelle Richtwerte (Grodski und Serpell 2008).

Das Labor im Endokrinologikum Göttingen hat eine Referenz von 1,8 bis 7,7 pmol/l festgelegt. Die Intraassay-Präzision beträgt 4,7 - 7,0 Prozent und die Interassay-Präzision 5,0 - 5,5 Prozent.

Das freie Thyroxin (fT4) wurde anhand einer Elektrochemilumineszenz (ECL) des Herstellers Roche im Endokrinologikum ermittelt.

Auch das TSH wurde mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay der Firma Roche bestimmt. Als Referenzbereich wurden 0,27 - 2,5 µU/ml festgelegt.

2.4 Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Berechnung, d.h. Ermittlung von Mittelwerten und Standardabweichungen, Signifikanzniveau-Testungen, deskriptive Statistik sowie Häufigkeitsberechnungen, wurde mit dem Programm „Statistica 9.0“ in enger Kooperation mit der Abteilung für Medizinische Statistik der Göttinger Universität durchgeführt.

Um signifikante Unterschiede beider Gruppen herauszustellen, wurden t-Tests für parametrische Analysen und Kendall-Tau-Tests für nichtparametrische Analysen durchgeführt.

Hierbei galt ein Unterschied als signifikant, sobald dieser einen Wert $p < 0,05$ angenommen hatte. Der Wert $p < 0,1$ stellt eine Tendenz für einen signifikanten Zusammenhang dar.

Die Normalverteilung der Daten konnte daraufhin mit Hilfe des Exakt-Fisher-Tests bei $n < 5,7$ und der Chi-Quadrat-Größe bei $n \geq 5,7$ ermittelt werden.

Mittels Varianzanalyse (ANOVA) konnte eine Erweiterung des t-Tests erfolgen, indem mehr als zwei Gruppen oder Bedingungen miteinander verglichen wurden.

Zur Überprüfung und Adjustierung der Daten wurde mit dem Programm „SAS“ eine logistische Regression errechnet. Hiermit konnten Unterscheidungskriterien der beiden Gruppen auf ihre Gültigkeit in Hinblick auf Signifikanz getestet werden. Korrelationen wurden mittels Regressionsanalyse getestet. Der Korrelationskoeffizient (R) gibt an, wie weit ein Merkmal linear von einem anderen abhängig ist. Bei negativer Korrelation nähert sich R „-1“, bei positiver Korrelation „+1“. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) ist in diesem Fall das Quadrat aus dem multiplen Korrelationskoeffizienten und bringt zum Ausdruck, wie der Zusammenhang zwischen einer abhängigen und einer unabhängigen Variable ist. Hierbei meint 0, dass es keinen linearen Zusammenhang gibt und 1 (100 %), dass ein eindeutiger linearer Zusammenhang vorliegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der folgenden Tabelle 1 wurden beide Patientenkollektive miteinander verglichen. Die Gruppe der Schilddrüsenoperierten mit Hypoparathyreoidismus unterschied sich von der ohne Hypoparathyreoidismus signifikant im Alter ($p = 0,024$) und in der Dauer der Erkrankung ($p < 0,01$). Hierbei war es die Kontrollgruppe der nur Schilddrüsenoperierten, welche älter war und auch eine längere Krankheitsdauer angab. Die Geschlechterverteilung, Maßangaben wie Größe und Gewicht und die daraus ermittelten Werte BMI und Körperoberfläche waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

	Schilddrüsenoperierte mit Hypoparathyreoidismus (n = 58)	Schilddrüsenoperierte (n = 53)	p
Alter bei Untersuchung (in Jahren)	50 ± 12,44	55,7 ± 11,29	0,024
Dauer der Erkrankung (in Jahren)	5,8 ± 6,4	11,29 ± 9,95	0,002
Raucher (n)	13 (22,4 %)	19 (35,9 %)	0,09
Frauen/Männer (n)	52 (89,6 %)/ 6 (10,4 %)	47 (88,7 %)/ 6 (11,3 %)	0,87
Frauen in der Menopause (n)	25 (43,1%)	33 (62,3%)	0,04
Größe (in cm)	164,6 ± 6	165,4 ± 8,4	0,56
Gewicht (in kg)	76 ± 19,14	78 ± 19	0,6
BMI	28 ± 6,75	28,6 ± 7,7	0,68
Körperoberfläche (in m ²)	1,74 ± 0,5	1,8 ± 0,5	0,53

Tabelle 5: Charakterisierung der Hypoparathyreoidismus-Patienten und der Kontrollgruppe im Vergleich

Medikamente	Schilddrüsenoperierte mit Hypoparathyreoidismus (n = 58)	%	Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus (n = 53)	%
Calcium (0,5 - 5g/d)	37	63,8	4	7,5
Vitamin D3 (Colecalciferol (400 – 40000 IE/d))	7	12,1	0	0
1-OH- Vitamin D3 (Alpha- Calcidol (0,25 - 2 µg/d))	6	10,3	0	0
1,25-OH- Vitamin D3 (Calcitriol (0,25 - 2 µg/d)	17	29,3	0	0
Dihydrotachy- sterol (DHT (0,16 - 1,5 µg/d)	12	20,7	0	0
L-Thyroxin (50 - 200 µg/d)	51	87,9	45	84,9

Tabelle 6: Auflistung der Medikamente der Hypoparathyreoidismus-Gruppe und der nur Schilddrüsenoperierten im Vergleich

3.2 Laborparameter

3.2.1 Calcium-Phosphat-Haushalt

3.2.1.1 Hypoparathyreoidismus-Gruppe

Der Serum-Calcium-Spiegel war bei 22 der insgesamt getesteten 57 Patienten der Schilddrüsenoperierten mit Hypoparathyreoidismus im Normbereich von 2,15 - 2,55 mmol/l (38,6 %), bei 35 Patienten lag er darunter (61,4 %). Bei den Werten, die an den Albumin-Spiegel angeglichen wurden, ergaben sich folgende Werte. Im Normbereich befanden sich 15 Patienten (25,9 %), 24 hatten erniedrigte Calcium-Spiegel (41,4 %), einer einen erhöhten (1,7 %). Bei 18 Patienten gab es keine Angaben zum Albumin, weshalb eine Korrektur des Calciums nicht erfolgen konnte (31 %). Für Hypoparathyreoidismus-Patienten gilt ein therapeutisch angestrebter Bereich von 2,0 - 2,35 mmol/l. Von den 57 getesteten Patienten hatten 32 (56,14 %) Werte in diesem Bereich, 17 Personen (29,82 %) hatten Werte unterhalb dieses Referenzwertes, acht (14,04 %) darüber. Dieser Sachverhalt kann der Abbildung 2 entnommen werden.

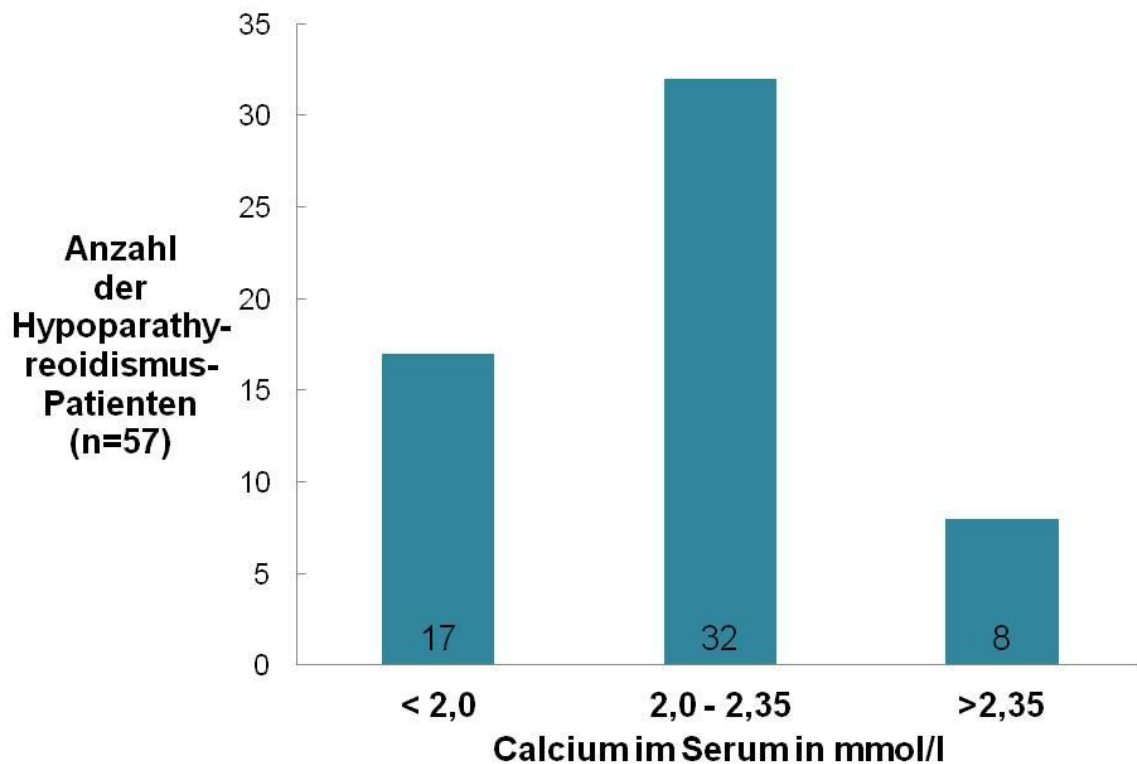


Abbildung 2: Darstellung der Calcium-Werte im Serum der Hypoparathyreoidismus-Gruppe geordnet nach Referenzwerten. Der therapeutisch angestrebte Bereich (2,0 - 2,35 mmol/l) wird mittig abgebildet.

Im Gegensatz dazu war bei 38 Patienten (66,7 %) dieser Gruppe der Serum-Phosphat-Spiegel im Normbereich (0,87 - 1,45 mmol/l) und bei 16 Personen (28,1 %) ein erhöhter Phosphatgehalt im Blut zu verzeichnen. Ein Patient (1,75 %) befand sich leicht unterhalb der Norm, die übrigen zwei Patienten wurden hierauf nicht getestet (3,5 %).

Die Urinanalytik ergab eine verminderte Calcium-Ausscheidung bei dreizehn Patienten (22,8 %), eine erhöhte bei zehn Patienten (17,5 %) der Hypoparathyreoidismus-Gruppe. Im Normbereich siedelten sich 19 (33,3 %) der insgesamt 42 darauf getesteten Patientenwerte an.

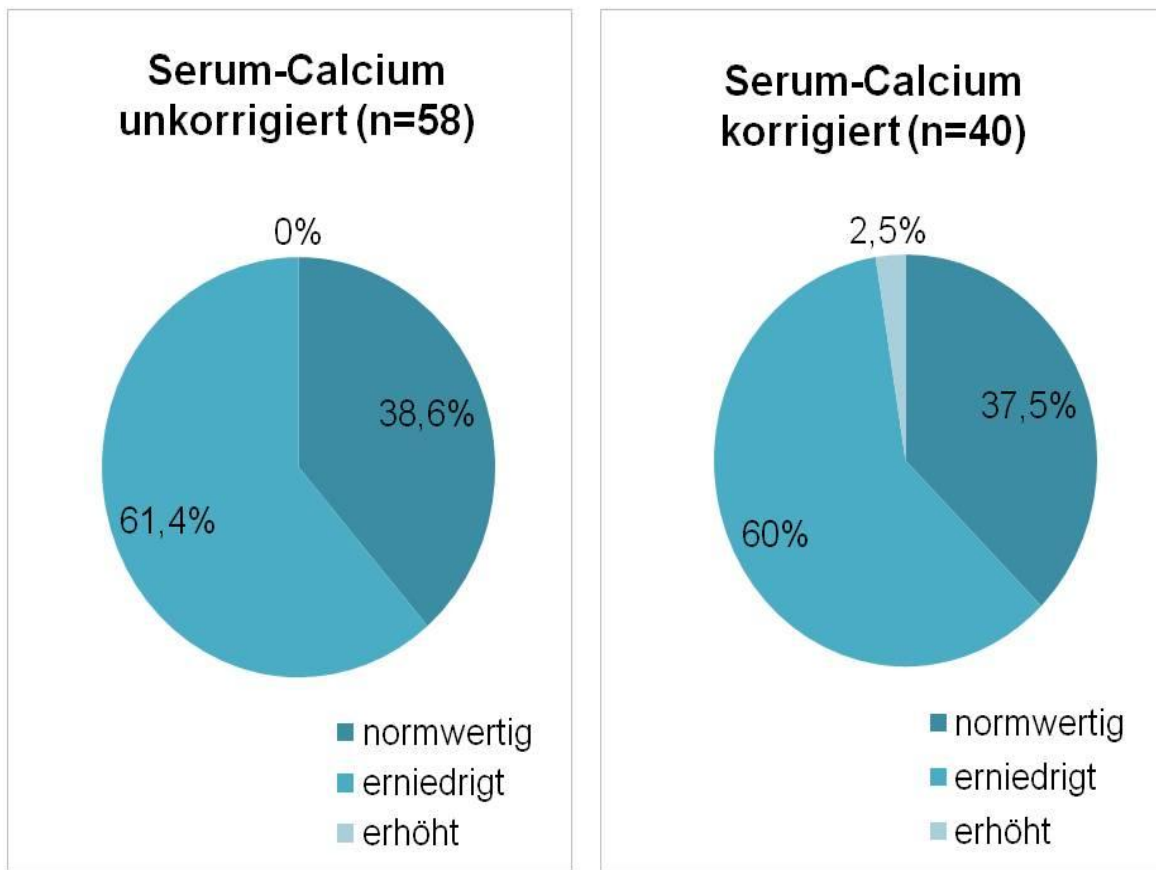


Abbildung 3: Gegenüberstellung der prozentualen Anteile der unkorrigierten Calcium-Werte (n = 58) und der an Albumin angeglichenen Werte (n = 40) in der Hypoparathyreoidismus-Gruppe; Normbereich: 2,15 – 2,55 mmol/l

Die Abbildung 3 verdeutlicht die Verteilung der normwertigen und erniedrigten Calcium-Werte in der Gruppe der Schilddrüsenoperierten mit Hypoparathyreoidismus zum einen mit den gemessenen Werten im Serum und zum anderen mit den an Albumin angeglichenen Werten.

Des Weiteren wurde die Phosphat-Ausscheidung bei 40 Patienten der Hypoparathyreoidismus-Gruppe (69 %) gemessen. Bei 34 Individuen (59,6 %) lag diese im Referenzbereich (12,9 - 43,9 mmol/d), fünf Patienten zeigten eine verminderte (8,8 %), einer eine erhöhte Phosphat-Ausscheidung (1,75 %).

3.2.1.2 Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus

Die Serum-Calcium-Werte der Kontrollpatienten, der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus, lagen bei 46 (86,8 %) der 52 darauf ermittelten Proben im angestrebten Normbereich (2,15 - 2,55 mmol/l), fünf Werte (9,4 %) waren leicht

vermindert, bei einer Blutprobe (1,9 %) fand sich ein erhöhter Calcium-Spiegel. Bei 19 der 53 Patienten lagen Albuminwerte vor, sodass die Calcium-Werte bei diesen 35,9% korrigiert werden konnten. Hierbei ergaben sich bei 17 Patienten der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus erniedrigte Calcium-Werte (32,1%), eine Probe war erhöht (1,9%), eine weitere im angestrebten Normbereich (1,9%).

Bei der Ermittlung des Phosphatgehaltes waren bei sechs Personen (11,3 %) der 35 getesteten Kontrollen Werte außerhalb der Norm feststellbar, wovon die eine Hälfte erniedrigt und die andere erhöht war.

Die Calcium-Ausscheidung wurde bei 18 Kontrollen gemessen, 13 (24,5 %) jener hatten Werte im Normbereich, drei Patientenwerte lagen darunter (5,3 %), zwei darüber (3,8 %).

Des Weiteren lag die Phosphat-Ausscheidung bei 18 von 19 Personen im Referenzbereich (34 %), eine Person wies eine leicht verminderte Ausscheidung auf (1,9 %).

3.2.1.3 Vergleich beider Gruppen

Somit ergab sich, wie Tabelle 7 verdeutlicht, ein signifikant niedrigeres Serum-Calcium und ein höheres Serum-Phosphat in der Hypoparathyreoidismus-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Hypoparathyreoidismus. Die Urin-Calcium-Werte beider Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich, jedoch ist zu bemerken, dass die Schilddrüsenoperierten Werte im Normbereich hatten, während die Hypoparathyreoidismus-Patienten hauptsächlich Werte im erhöhten und erniedrigten Bereich hatten.

	Schilddrüsenoperierte mit Hypopara- thyreoidismus	n = 58	Schilddrüsenoperierte	n = 53	p
Serum- Calcium (mmol/l) (2,15 - 2,55)	2,09 ± 0,24	57	2,31 ± 0,14	52	< 0,001
Serum- Phosphat (mmol/l) (0,87 - 1,45)	1,38 ± 0,52	56	1,16 ± 0,23	35	0,024
Urin-Calcium (mmol/d) (2,5 - 8)	5,8 ± 4,99	42	4,3 ± 2,46	18	0,24
Urin- Phosphat (mmol/d) (12,9 - 43,9)	23,1 ± 9,46	40	25,06 ± 6,99	19	0,42

Tabelle 7: Calcium- und Phosphatwerte in Serum und Urin von Hypoparathyreoidismus-Gruppe und nur Schilddrüsenoperierten

Die Abbildung 4 veranschaulicht die signifikanten Unterschiede beider Gruppen.

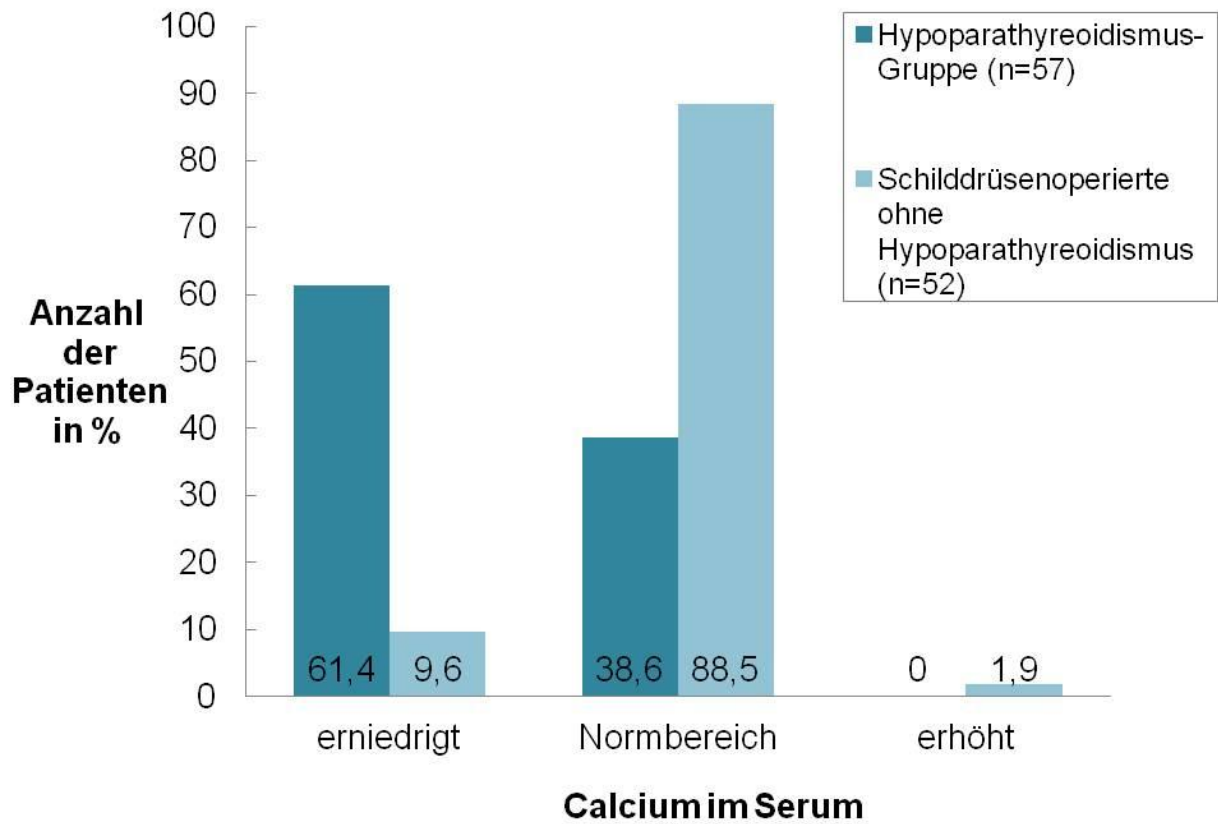


Abbildung 4: Calcium-Spiegel der Hypoparathyroidismus-Gruppe (n = 57) und Schilddrüsenoperierter ohne Hypoparathyroidismus (n = 52); Normbereich: 2,15 – 2,55 mmol/l

In der folgenden Abbildung 5 wurde der Zusammenhang zwischen Calcium im Serum und dem ausgeschiedenen Calcium dargestellt. Obwohl die Regressionsgerade den Eindruck erwecken könnte, dass ein hoher Calcium-Spiegel im Serum mit einer erhöhten Calcium-Ausscheidung einhergeht, ließ sich jedoch keine Korrelation zwischen diesen Werten ermitteln ($R = 0,0181$; $p = 0,4$). Es ist deutlich, dass sich ein Teil der Hypoparathyreoidismus-Patienten im therapeutischen Bereich für Serum-Calcium befand, jedoch ein anderer großer Teil deutlich darunter lag. Die Urin-Calcium-Werte der Hypoparathyreoidismus-Patienten lagen in etwa zu gleichen Teilen über, unter und im Normbereich. Von den 59 Hypoparathyreoidismus-Patienten waren 40 Laboruntersuchungen von Calcium im Serum und im Urin vorhanden. Im Normbereich beider Parameter waren acht Patienten. Es ergab sich auch nach einer Kategorisierung keine Tendenz eines Zusammenhangs zwischen niedrigen Calcium-Werten im Serum und einer damit verbundenen geringeren Calcium-Ausscheidung ($p = 0,18$). Patienten mit niedrigen Calcium-Werten hatten zu 39 Prozent ein erniedrigtes Calcium im Urin, zu 48 Prozent eine normale Calcium-Ausscheidung und zu dreizehn Prozent sogar eine vermehrte Ausscheidung an Calcium.

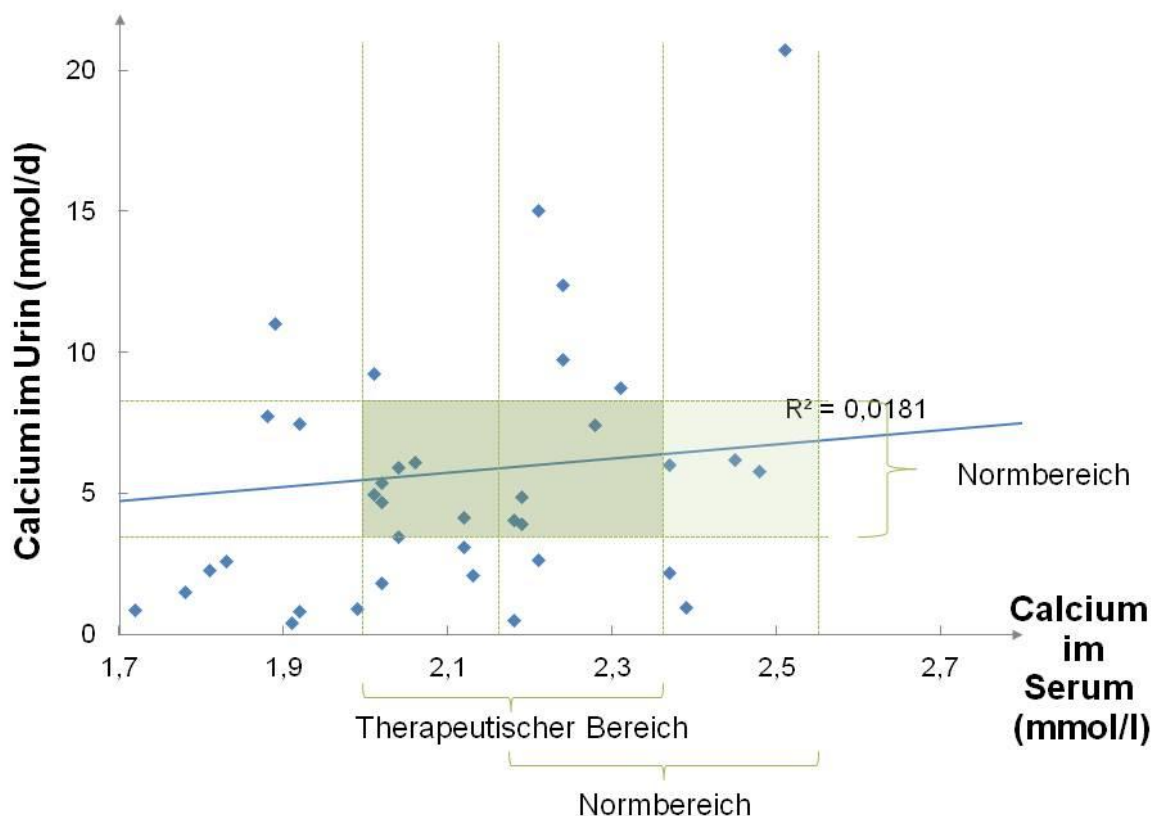


Abbildung 5: Verhältnis zwischen Urin-Calcium und Calcium im Serum der Hypoparathyreoidismus-Gruppe (n = 42); ($R^2 = 0,0181$; $p = 0,4$)

Es konnte sowohl bei der Hypoparathyreoidismus-Gruppe ($p = 0,41$; $R^2 = 0,02$) als auch bei der Kontrollgruppe ohne Hypoparathyreoidismus ($p = 0,43$; $R^2 = 0,04$) keine Korrelation von Serum-Calcium-Werten und Urin-Calcium-Werten ermittelt werden. Im therapeutischen Bereich, der in Abbildung 6 mit einem grünen Feld markiert wurde, befanden sich Werte beider Gruppen zwar gleichermaßen, jedoch war im gesamten Normbereich die Gruppe der Hypoparathyreoidismus-Patienten vor allem im niedrigen Calcium-Serum-Spiegel-Bereich zu finden. Die Hypoparathyreoidismus-Gruppe hatte im Vergleich zu den Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus signifikant niedrigere Serum-Calcium-Werte ($p < 0,0001$). Die Calcium-Ausscheidung war insgesamt betrachtet bei der Hypoparathyreoidismus-Gruppe zwar höher, wodurch die Regressionsgerade im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Hypoparathyreoidismus angehoben war, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Tabelle 7). Die Verteilung der Calcium-Urinwerte erstreckte sich sowohl deutlich über dem angestrebten Bereich als auch

darunter. Die Urin- und Serum-Calcium-Werte der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus verteilten sich im Normbereich. Der Signifikanztest der beiden Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen Calcium-Gehalt im Serum und der Calcium-Ausscheidung ergab mit einem p-Wert von 0,1 keinen signifikanten Unterschied zwischen Hypoparathyreoidismus-Gruppe und Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus.

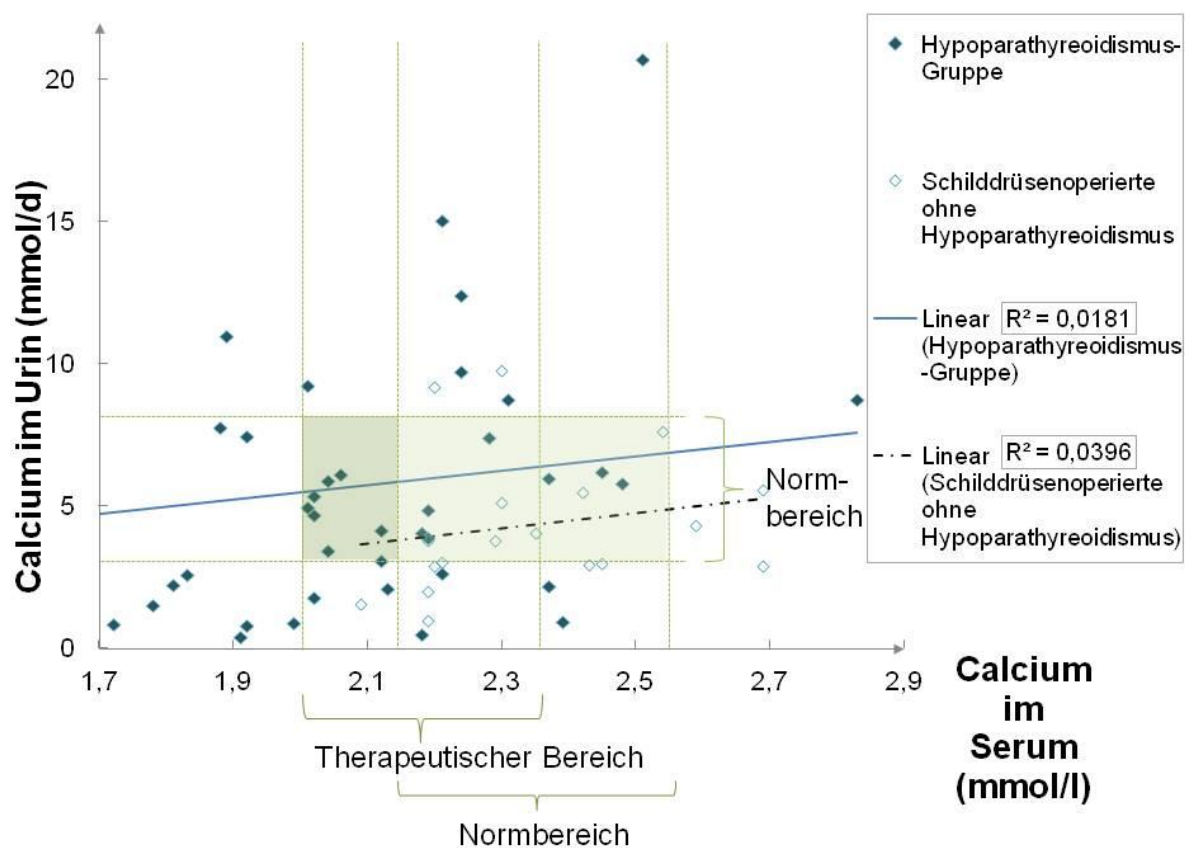


Abbildung 6: Verhältnis zwischen Urin-Calcium und Serum-Calcium von Hypoparathyreoidismus-Patienten (n = 42) und Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus (n = 18); kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,1)

Die Calcium-Werte im Urin wurden durch die Calcium-Substitution beeinflusst, was in Abbildung 7 dargestellt ist. Es war keine signifikante Korrelation zu finden, jedoch eine Tendenz dafür, dass bei einer Calcium-Substitution der Urin-Calcium-Spiegel höher war (p = 0,075). Betrachtet man jedoch beide Gruppen getrennt voneinander, so ließ sich in keiner dieser Gruppen diese Abhängigkeit finden.

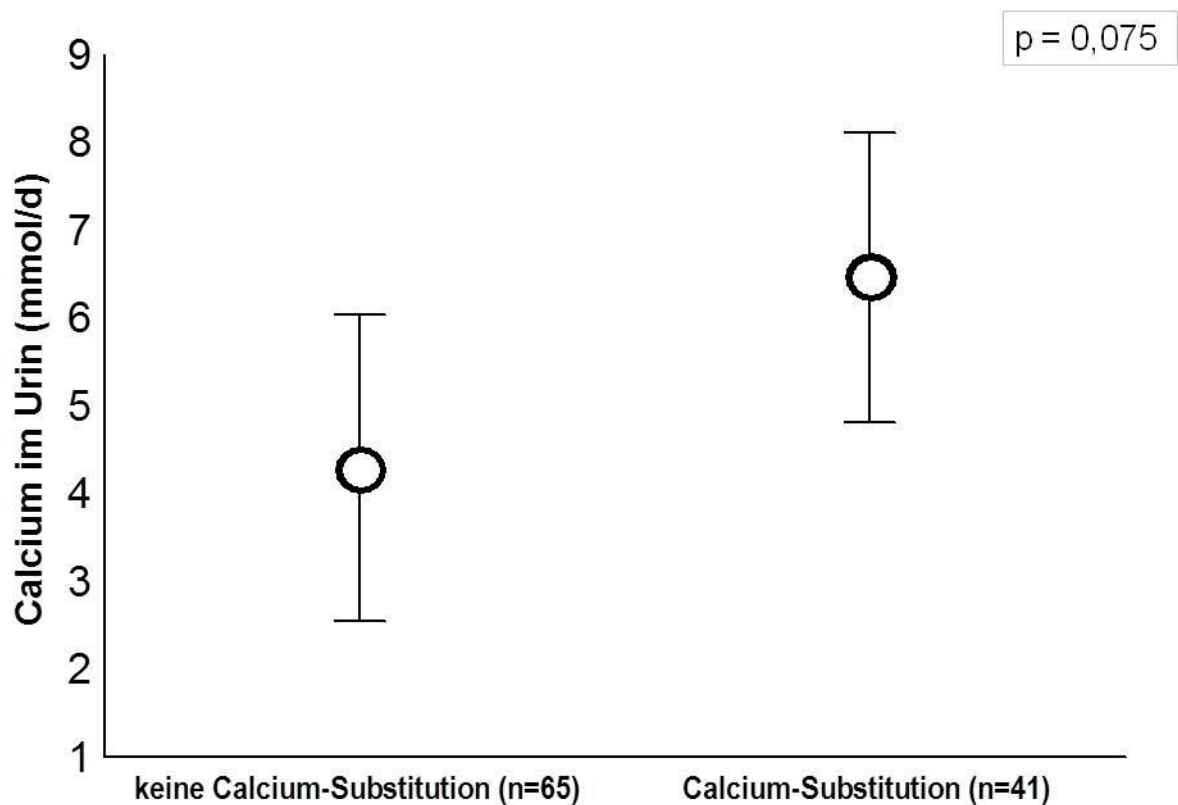


Abbildung 7: Mittelwerte des Urin-Calciums des Gesamtkollektivs bei fehlender oder vorhandener Calcium-Substitution ($p = 0,075$)

Da bei den Patienten mit Hypoparathyreoidismus nicht nur die Regulation von Calcium sondern auch von Phosphat gestört war, wurden in einer weiteren Analyse die Calcium-Werte den Phosphat-Werten grafisch gegenübergestellt. Die Abbildung 8 lässt erahnen, dass bei beiden Gruppen die Zunahme der Calcium-Werte mit einer Abnahme der Phosphat-Werte einherging. Bei der Hypoparathyreoidismus-Gruppe gab es jedoch keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,84$; $R^2 = 0,0008$), was durch den fehlenden Parathormon-Effekt erklärbar ist und als Hinweis für die vermehrte Phosphat-Rückresorption unter Vitamin-D-Derivaten gewertet werden könnte. Bei der Schilddrüsenoperierten-Gruppe ohne Hypoparathyreoidismus, bei der das Parathormon bei vermehrter Calcium-Mobilisation auch das Phosphat senkt, war anhand der Regressionsgerade eine Tendenz für die Abhängigkeit zu erkennen ($p = 0,075$; $R^2 = 0,095$).

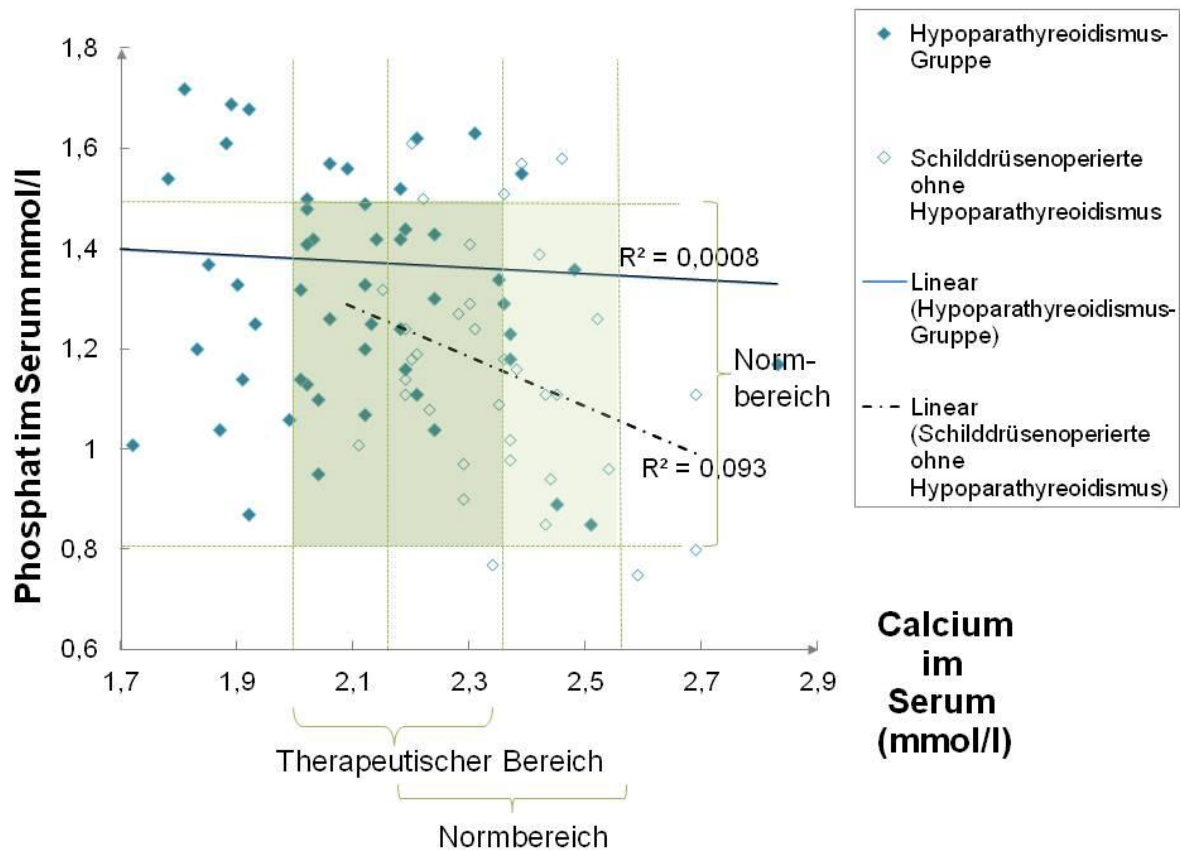


Abbildung 8: Verhältnis von Phosphat und Calcium im Serum bei Hypoparathyreoidismus-Gruppe ($n = 56$) und Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus ($n = 35$)

Im nächsten Schritt wurde das Calcium-Phosphat-Produkt gebildet. Der Mittelwert für die Hypoparathyreoidismus-Gruppe ($n = 55$) betrug $2,87 \pm 0,13$ und derjenige für die Kontrollgruppe ohne Hypoparathyreoidismus ($n = 35$) $2,76 \pm 0,16$. In der folgenden Abbildung 9 wird dieser Sachverhalt als Balkendiagramm dargestellt. Die Calcium-Phosphat-Produkte wiesen demnach keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,46$).

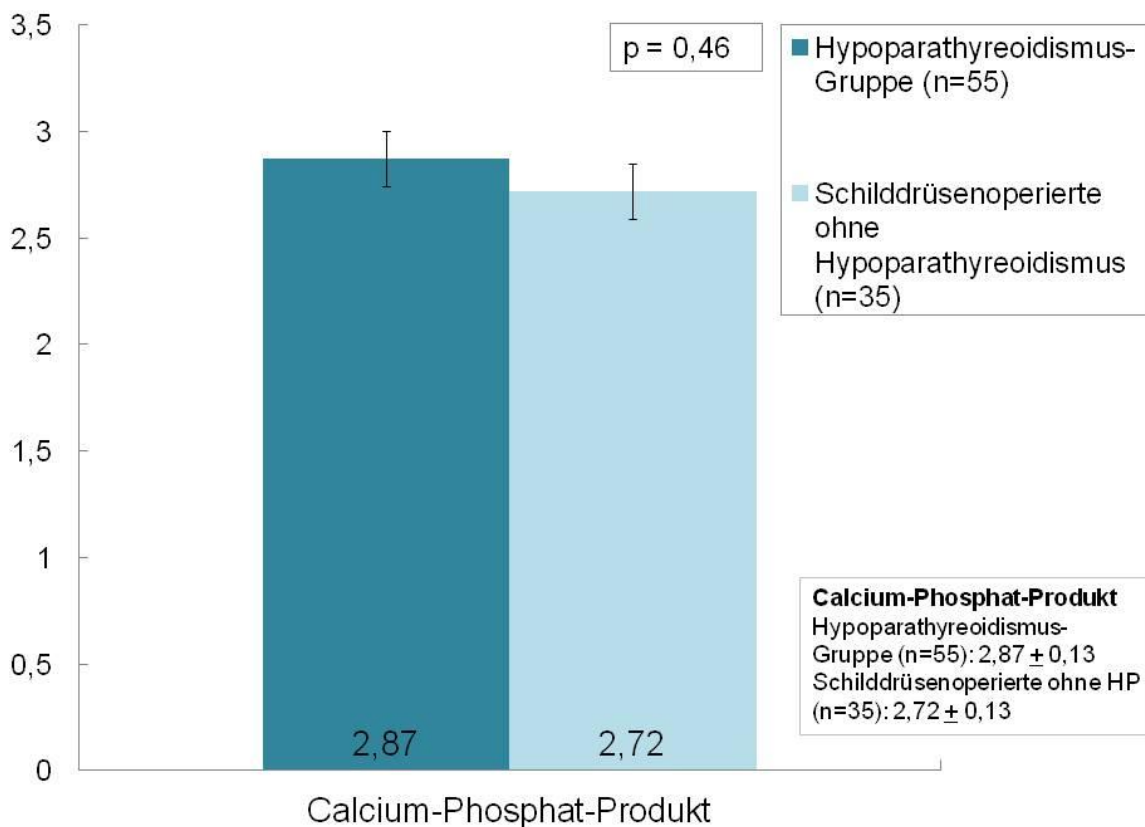


Abbildung 9: Mittelwert des Calcium-Phosphat-Produkts von Hypoparathyreoidismus-Patienten (n = 55) und Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus (n = 35)

Als Referenzwert sollte ein Wert unter 4 angenommen werden.

Im Einzelnen konnte ermittelt werden, dass 36 Patienten (65,5 %) der Hypoparathyreoidismus-Gruppe (n = 55) einen Wert für das Calcium-Phosphat-Produkt kleiner als 3 hatten, 18 Patienten (32,7 %) einen zwischen 3 bis 4 und einer (1,8 %) über 4. In der Gruppe der Schilddrüsenoperierten (n = 35) erzielten 27 Patienten (77,1 %) einen Wert unter 3, acht Patienten (22,9 %) zwischen 3 und 4 und keiner einen Wert über 4. Die Abbildung 10 verdeutlicht eine Verschiebung des Calcium-Phosphat-Produktes nach oben bei den Hypoparathyreoidismus-Patienten im Gegensatz zu den Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus.

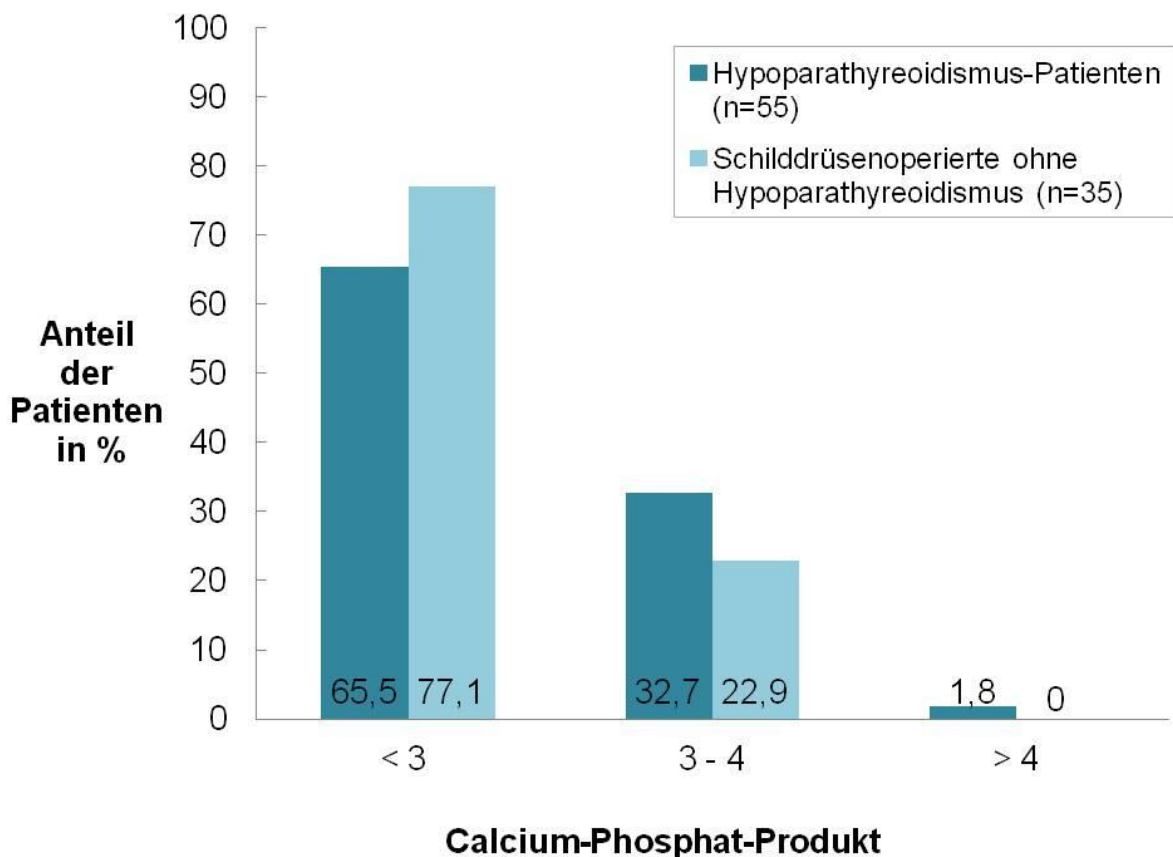


Abbildung 10: Calcium-Phosphat-Produkte der Hypoparathyreoidismus-Gruppe und der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus in Prozent (angestrebter Normwert < 4)

3.2.2 Hormondiagnostik

3.2.2.1 Hypoparathyreoidismus-Gruppe

Die Bestimmung der Hormonparameter ergab bei 30 Personen der Hypoparathyreoidismus-Gruppe einen erniedrigten Spiegel des intakten Parathormons (51,7 %). Dessen Normbereich, der sich von 1,8 bis 7,7 ng/l erstreckt, konnte von 23 Patienten erreicht werden (39,7 %). Einer der untersuchten Patienten hatte einen Wert leicht oberhalb der Norm (1,7 %). Bei vier Patienten dieser Gruppe wurde der Wert nicht erhoben (6,9 %). Die TSH- Werte waren bei 26 Proben der 57 Untersuchten (45,6 %) im Normbereich (0,27 - 2,5 μ U/ml), bei 18 erniedrigt (31,6 %) und bei dreizehn erhöht (22,8 %).

Die Ermittlung des 25-OH-Vitamin-D3-Spiegels im Blut ergab 20 Proben von 53, die sich im Normbereich (63 - 175 nmol/l) befanden (37,7 %). 33 Werte lagen unter dieser Norm (62,3 %), wovon vier unterhalb der messbaren Menge von 17 nmol/l

lagen.

3.2.2.2 Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus

In der Gruppe der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus dagegen wurden bei 31 von 37 Proben PTH-Werte im Normbereich verzeichnet (58,5 % der gesamten Gruppe). Sechs Werte lagen darüber (11,3 %). Die TSH-Werte der Kontrollen trafen bei 36 der 52 Untersuchten die Norm (67,9 %), zehn waren supprimiert (18,9 %), sechs erhöht (11,3 %). Die 25-OH-Vitamin-D-Werte lagen bei acht (22,2 %) von 36 gemessenen Proben im Normbereich, 28 Werte (77,8 %) waren erniedrigt, wovon acht im nicht mehr messbaren Bereich (< 17 nmol/l) lagen. Die Abbildung 11 veranschaulicht die genannten Werte.

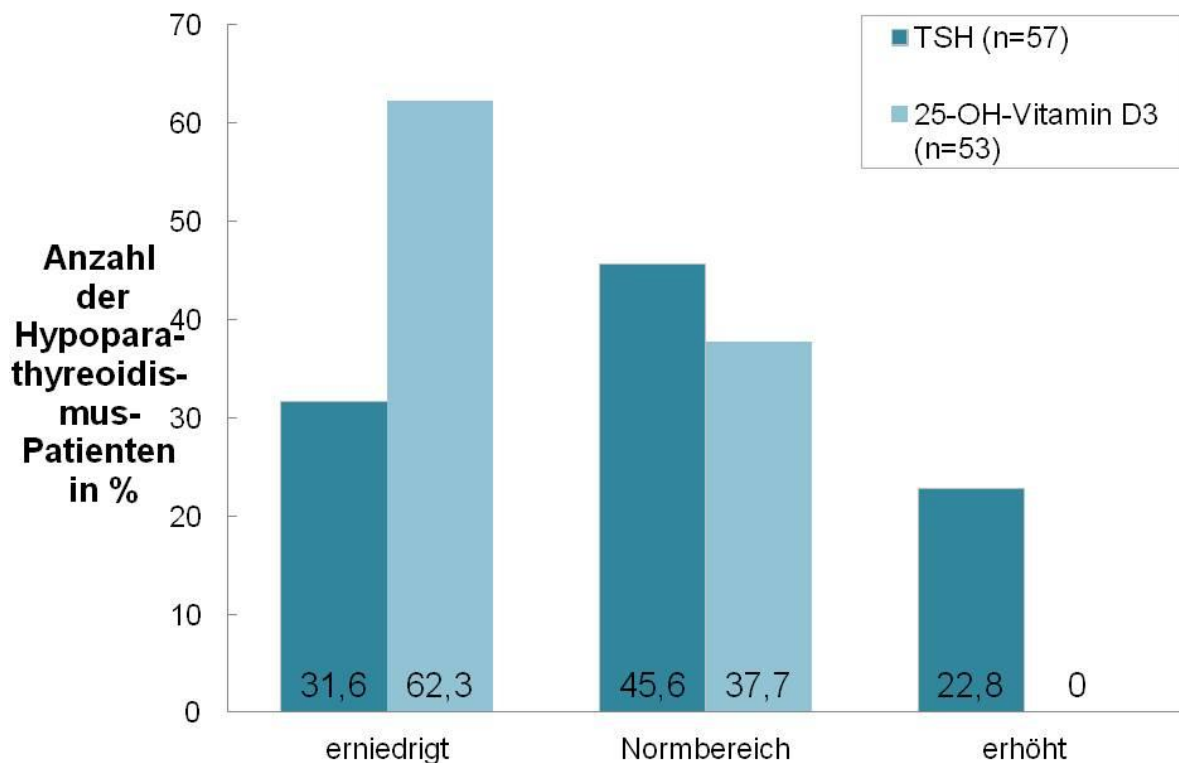


Abbildung 11: Darstellung der Hormonparameter TSH und 25-OH-Vitamin D3 der Hypoparathyreoidismus-Gruppe

3.2.2.3 Beide Gruppen im Vergleich

Ein signifikant erniedrigter PTH-Wert wurde somit mittels t-Test bei den Patienten der Hypoparathyreoidismus-Gruppe ermittelt, was durch die Beschädigung der Nebenschilddrüsen die Ursache des Problems darstellt und somit auch nachgewiesen werden konnte.

	Schilddrüsen- operierte mit Hypopara- thyreoidismus	n = 58	Schilddrüsen- operierte ohne Hypopara- thyreoidismus	n = 53	p
PTH (1,8 - 7,7 pmol/l)	2,02 ± 2,1	54	6,03 ± 5,1	37	< 0,001
TSH basal (0,27 - 2,5 µU/ml)	3,53 ± 13,3	57	1,22 ± 1,5	52	0,22
25-OH- Vitamin D3 (63 - 175 nmol/l)	58,8 ± 32,5	53	41,96 ± 35,3	36	0,023

Tabelle 8: Hormonparameter der Hypoparathyreoidismus-Patienten und der nur Schilddrüsenoperierten

In Tabelle 8 werden die Hormon-Parameter PTH, TSH basal und 25-OH-Vitamin D3 beider Gruppen aufgeführt. Der signifikante Unterschied im Gehalt des PTH im Serum wurde in der folgenden Abbildung 12 veranschaulicht. Zusätzlich ist zu bemerken, dass die Schilddrüsenwerte der Hypoparathyreoidismus-Patienten schlechter eingestellt waren als die der nur Schilddrüsenoperierten. Umgekehrt waren die Vitamin-D3-Werte, die bei beiden Gruppen signifikant unterschiedlich waren ($p = 0,023$), bei den Schilddrüsenoperierten schlechter eingestellt als bei der Hypoparathyreoidismus-Gruppe. Dies würde auch die zum Teil erhöhten PTH Werte bei den Schilddrüsenoperierten im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei Vitamin-D3-Mangel erklären.

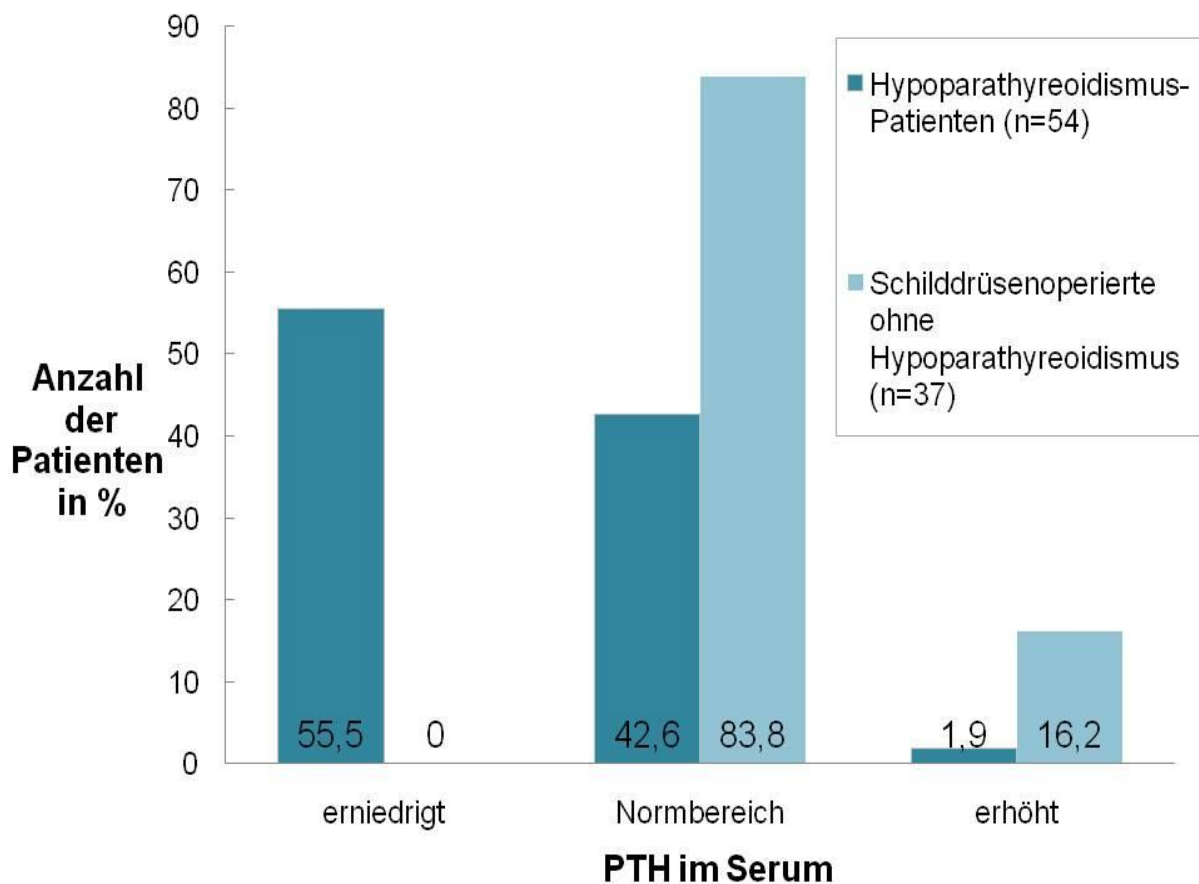


Abbildung 12: Parathormon-Serumwerte der Hypoparathyreoidismus-Gruppe (n = 54) und der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus (n = 37)

3.2.3 Weitere Laborparameter

Bei den Untersuchungen von Alkalischer Phosphatase, Albumin, BAP, Kreatinin, DPD, fT3, fT4 und Osteocalcin konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Hypoparathyreoidismus-Gruppe und nur Schilddrüsenoperierten festgestellt werden. Lediglich die Kreatinin-Ausscheidung ergab einen signifikant höheren Wert in der Hypoparathyreoidismus-Gruppe ($p = 0,049$).

3.3 Beschwerden

In Tabelle 9 werden die Symptomblocke beider Gruppen dargestellt. Für einen Beschwerdekomples gab es eine maximal zu erreichende Bewertung. In Klammern wird angegeben, welche Punktzahl die maximale Ausprägung eines Beschwerdekomples widerspiegelte. Die Unterschiedlichkeit wurde mit Hilfe des p-Wertes verdeutlicht. In der Gruppe der Schilddrüsenoperierten ohne

Hypoparathyreoidismus wurde von einem Patienten kein Fragebogen ausgefüllt, was zu einer Verkleinerung der Gruppe auf 52 Patienten führte.

	Schilddrüsenoperierte mit Hypoparathyreoidismus	n	Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus	n	p
Schmerz (max. 5 Pkt.)	1,74	58	1,85	52	0,7
gastrointestinale Symptome (max. 5 Pkt.)	1,53	58	0,54	52	< 0,0001
neurologische Symptome (max. 7 Pkt.)	2,2	58	2,1	52	0,73
kardiopulmonale Symptome (max. 4 Pkt.)	1,43	58	1,15	52	0,2
Blut/Gefäßerkrankungen (max. 5 Pkt.)	0,97	58	0,94	52	0,91
gastrointestinale Erkrankungen (max. 5 Pkt.)	0,84	58	0,75	52	0,6
kardiopulmonale Erkrankungen (max. 3 Pkt.)	0,55	58	0,87	52	0,03
Nierenparameter (max. 1 Pkt.)	0,31	58	0,37	52	0,54
Hormonstörung (max. 4 Pkt.)	1,53	58	1,4	52	0,31
psychische Symptome (max. 4 Pkt.)	1,95	32	2,94	26	0,002
psychische Symptome alter Fragebogen (max. 3 Pkt.)	1,71	58	2,77	52	0,00015
Genuss- und Suchtmittel (max. 3 Pkt.)	1,31	58	1,58	52	0,07
Depressivität	0,95	32	0,83	26	0,52
Depressivität alter Fragebogen	0,7	58	0,65	52	0,71
Muskel/Gelenkerkrankungen (max. 3 Pkt.)	1,27	58	1,35	52	0,72
unspezifische Symptome (max. 4 Pkt.)	3,81	58	3,54	52	0,48
Traumata (max. 4 Pkt.)	1,5	58	1,35	52	0,24

Tabelle 9: Symptomblocke mit dem jeweils erreichten Score von der Hypoparathyreoidismus-Gruppe und der nur Schilddrüsenoperierten im Vergleich (Der maximale Punktwert ermittelt sich durch die Anzahl der Symptome, die einem Symptomkomplex zugeordnet wurden.)

Wie in Tabelle 9 zu erkennen ist, unterschied sich die Hypoparathyreoidismus-Gruppe signifikant von der Kontrollgruppe ohne Hypoparathyreoidismus hinsichtlich ihrer gastrointestinalen Symptomatik, ihrer kardiopulmonalen Beschwerden und ihrer psychischen Symptome.

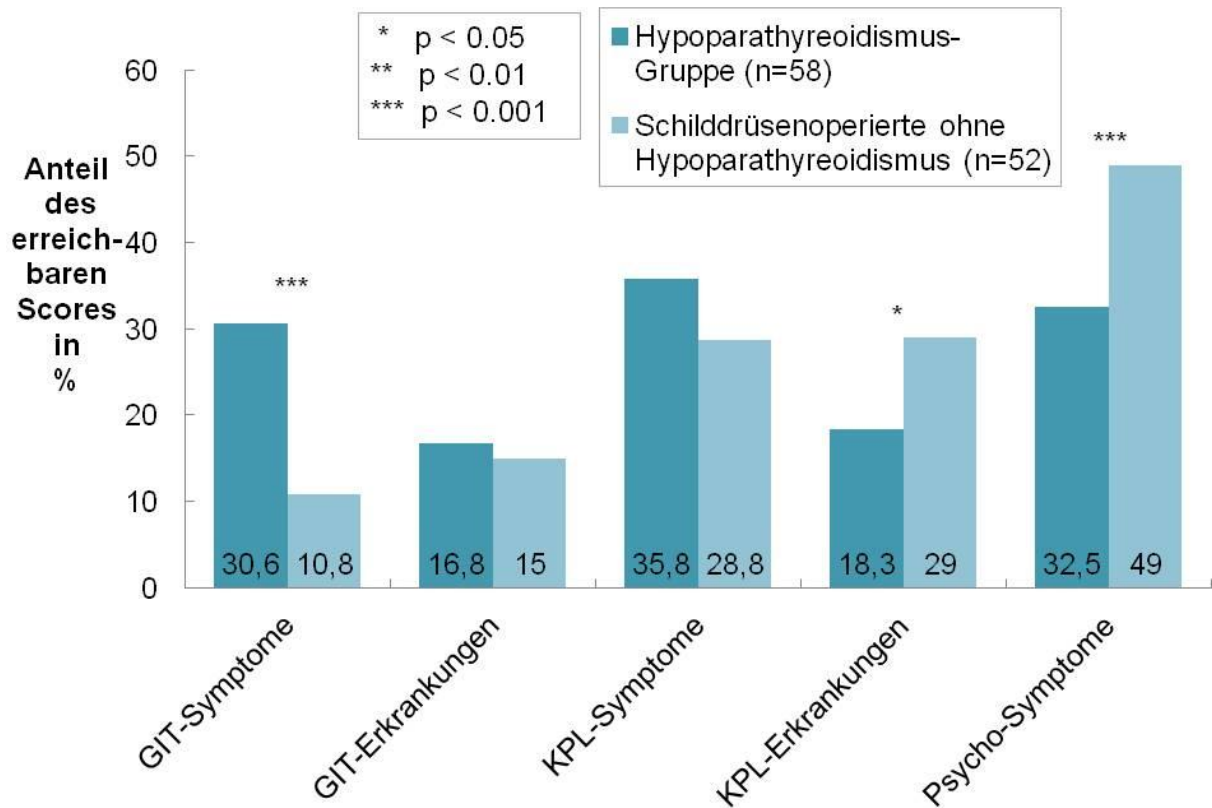


Abbildung 13: Von Hypoparathyreoidismus-Patienten (n = 58) und Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus (n = 52) erreichter Anteil des maximal erreichbaren Scores der jeweiligen Symptomblöcke;

Erklärung der verwendeten Begriffe:

GIT = gastrointestinal; KPL = kardiopulmonal; Psycho = psychisch

In Abbildung 13 ist die Ausprägung der Symptome der Patienten in Prozent dargestellt. Demnach berichtete die Hypoparathyreoidismus-Gruppe signifikant häufiger über gastrointestinale Beschwerden.

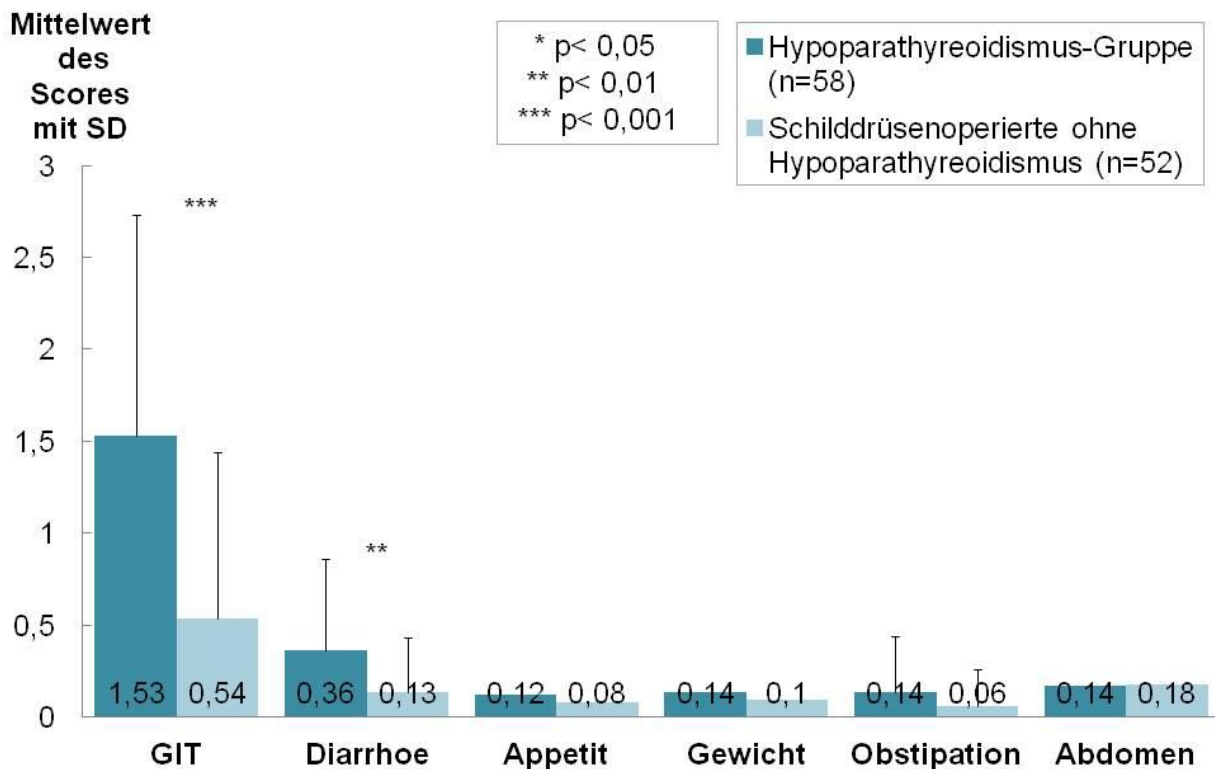


Abbildung 14: Mittelwerte des erreichbaren Scores für gastrointestinale Symptome mit Standardabweichung (schmaler Balken), Hypoparathyreoidismus-Gruppe (n = 58) und Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus (n = 52) im Vergleich (t-Test-Analyse)

Erklärung der verwendeten Begriffe:

GIT = gastrointestinale Symptome; Diarrhoe = Diarrhoe; Appetit = Appetitlosigkeit; Gewicht = Gewichtsabnahme; Obstipation = Obstipation; Abdomen = Abdominalschmerz; SD = Standardabweichung

Im Folgenden wurden die gastrointestinalen Symptome genauer analysiert und mittels t-Test-Analyse verglichen. Die Abbildung 14 führt die gastrointestinalen Symptome auf, zu denen im Einzelnen Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Obstipation und Abdominalschmerz gehörten. Die Darstellung erfolgte anhand der Mittelwerte. Es wurde demnach ein signifikant höherer Wert für Diarrhoe ($p = 0,0059$) bei der Hypoparathyreoidismus-Gruppe angegeben.

Die Hypoparathyreoidismus-Gruppe zeigte anamnestisch weniger kardiopulmonale Erkrankungen, auch wenn die kardialen Symptome nicht signifikant unterschiedlich waren. Gegen die Erwartungen traten psychische Beschwerden (Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Appetitmangel, Konzentrationsstörungen, Niedergeschlagenheit und Lustlosigkeit) in der Hypoparathyreoidismus-Gruppe weniger häufig als in der

Kontrollgruppe auf.

Im Anschluss erfolgte eine Adjustierung der Werte mithilfe logistischer Regression. Hiermit wurde der Einfluss bestimmter Kollektivparameter, welche im Einzelnen Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht, Alter, Menopause, Rauchen und BMI waren, auf die spezifischen Symptome eines Beschwerdekompleses geprüft.

Dabei konnte ermittelt werden, dass Diarrhoe ($p = 0,017$) und Obstipation allein gruppenspezifische Merkmale waren, d.h. nicht durch andere Faktoren beeinflusst wurden. Rauchen stellte einen Einflussfaktor für Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust dar. Demnach waren Raucher der Hypoparathyreoidismus-Gruppe ($n = 13$) (22,4 %) signifikant ($p = 0,018$) appetitloser als die Nichtraucher derselben Gruppe. Dieses Phänomen galt nicht für die Vergleichsgruppe mit normalem PTH.

Bei der Überprüfung der Parameter kardiopulmonaler Erkrankungen wurde deutlich, dass Herz- und Lungenerkrankungen, sowie Hypertonie vermehrt die Gruppe der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus betrafen ($p = 0,04$). Zwischen den kardiopulmonalen Erkrankungen und den geprüften Parametern konnte außer dem BMI ($p = 0,03$) kein weiterer Einflussfaktor festgestellt werden. Hypertonie als gesonderter Faktor hingegen war von Geschlecht ($p = 0,025$), Menopause ($p = 0,0044$) und BMI ($p = 0,001$) bestimmt. Es konnte festgestellt werden, dass mit einem höheren BMI häufiger Hypertonie auftritt ($R^2 = 0,14$; $p < 0,001$).

Die psychischen Parameter teilen sich in sechs Symptome auf, von denen die Symptome Schlafstörungen ($p = 0,044$) und Konzentrationsstörungen ($p = 0,058$) vom Alter abhängig waren. Die Hypoparathyreoidismus-Gruppe erhielt hier einen signifikant niedrigeren Score. Ältere Patienten dieser Gruppe hatten häufiger Schlafstörungen, aber weniger Konzentrationsstörungen als die jüngeren. An dieser Stelle sei nochmals zu erwähnen, dass die Hypoparathyreoidismus-Gruppe signifikant jünger als die Vergleichsgruppe war ($p = 0,024$). Der BMI hatte einen Einfluss auf Schlafstörungen ($p = 0,0077$) und Niedergeschlagenheit ($p = 0,034$). Übergewichtige litten öfter unter diesen Symptomen als Normalgewichtige. Rauchen beeinflusste die Konzentration negativ ($p = 0,058$). Raucher dieser Gruppe hatten mehr Konzentrationsstörungen.

Die Hypoparathyreoidismus-Gruppe litt aufgrund ihrer Gruppenzugehörigkeit signifikant häufiger unter den Beschwerden Diarrhoe und Obstipation und gab eher Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust als die Vergleichsgruppe an. Daraufhin ergab sich ein höherer Score für den Komplex der gastrointestinalen Symptome, wie in der

Abbildung 13 und auch Abbildung 14 sichtbar. In einer Nachanalyse, welche durchgeführt wurde, um einen Alterseffekt möglichst ausschließen zu können, wurde aus beiden Gruppen ein Kollektiv gewählt, welches zwischen 40 und 70 Jahren alt war.

Auch in dieser Nachanalyse konnte wiederum ein signifikanter Unterschied der gastrointestinalen Beschwerden erfasst werden ($p < 0,01$). Mit einer Signifikanz $p = 0,019$ war die Hypoparathyreoidismus-Gruppe häufiger von Diarrhoe betroffen.

In der Gruppe der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus wurden signifikant mehr ($p = 0,04$) Patienten ermittelt, die Genuss- und Suchtmittel (Kaffee, Tee, Zigaretten, Alkohol) zu sich nahmen.

Der zuvor errechnete Unterschied in dem Beschwerdekomples „kardiopulmonale Erkrankungen“ konnte in diesem Kollektiv nicht gefunden werden. Somit ist hier also von einem Alterseffekt auszugehen. Lediglich die psychischen Symptome sind auch in der Nachanalyse in der Kontrollgruppe der Schilddrüsenoperierten häufiger vorhanden als in der Hypoparathyreoidismus-Gruppe. Die nachfolgende Abbildung 15 veranschaulicht diesen Sachverhalt. Die genauen Werte können Tabelle 10 entnommen werden.

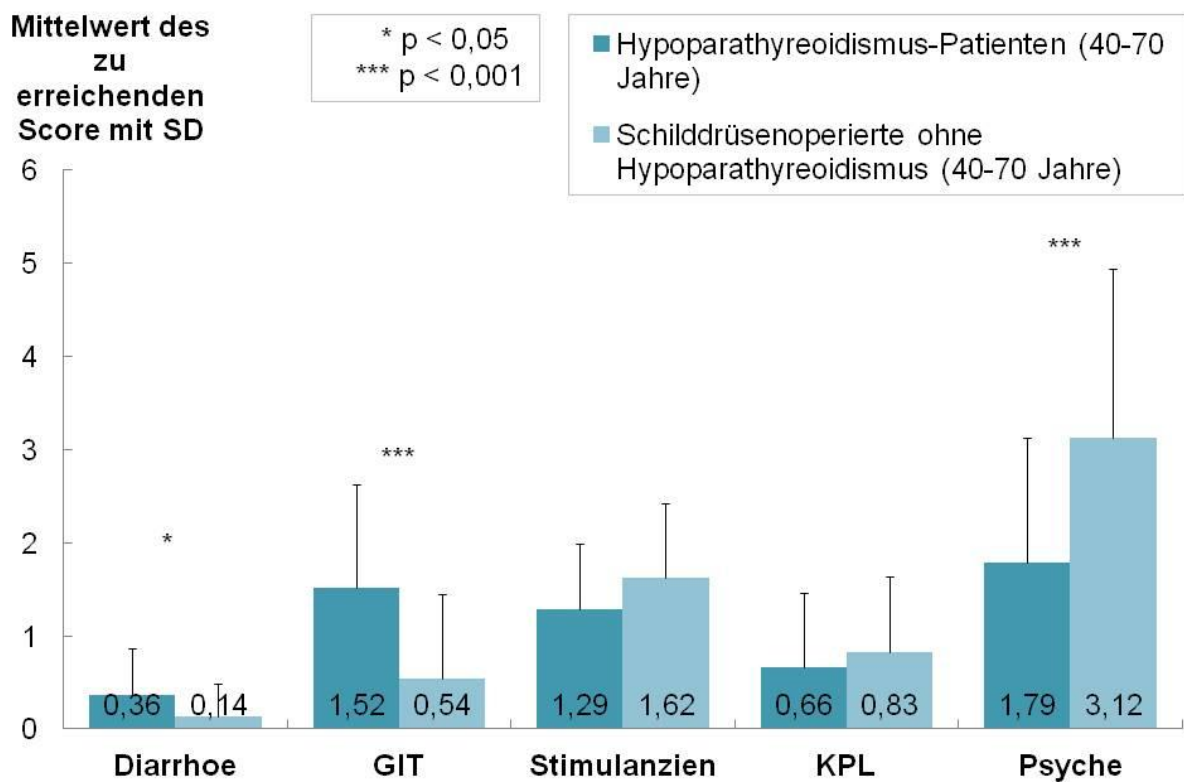


Abbildung 15: Mittelwerte des erreichbaren Scores für jeweilige Symptomblocke mit Standardabweichung für das Kollektiv der 40 - 70-jährigen Patienten der Hypoparathyreoidismus-Gruppe (n = 44) und der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus (n = 43)

Erklärung der verwendeten Begriffe: Diarrhoe = Diarrhoe; GIT = gastrointestinale Symptome; Stimulanzen = Genuss- und Suchtmittelkonsum; KPL = kardiopulmonale Erkrankungen; Psyche = psychische Symptome

	Schilddrüsenoperierte mit Hypoparathyreoidismus (40-70 Jahre)	n	Schilddrüsenoperierte ohne Hypoparathyreoidismus (40-70 Jahre)	n	p
Calcium im Serum (mmol/l)	2,08 ± 0,25	43	2,3 ± 0,14	43	< 0,0001
PTH im Serum (pmol/l)	1,95 ± 2,14	42	5,78 ± 5,04	30	< 0,0001
Phosphat im Serum (mmol/l)	1,41 ± 0,59	41	1,17 ± 0,23	28	0,04
Gastro-intestinale Symptome (max. 5 Pkt.)	1,48 ± 1,09	44	0,53 ± 0,85	43	< 0,0001
Diarrhoe	0,36 ± 0,49	44	0,14 ± 0,35	43	0,016
kardiopulmonale Erkrankungen (max. 3 Pkt.)	0,66 ± 0,78	44	0,88 ± 0,82	43	0,19
psychische Symptome (max. 4 Pkt.)	1,79 ± 1,34	44	3,12 ± 1,82	43	0,0002
Rauchen	0,18 ± 0,39	44	0,39 ± 0,49	43	0,028

Tabelle 10: Charakterisierung des Patientenkollektivs zwischen 40 und 70 Jahren der Hypoparathyreoidismus-Gruppe und der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus in Bezug auf Unterschiede, die im Gesamtkollektiv sichtbar waren

Es konnte ausgeschlossen werden, dass die ermittelten psychischen Symptome von den Parametern Vitamin-D3-Gehalt im Serum ($p = 0,95$), PTH im Serum ($p = 0,48$) und dem Einfluss von kardiotherapeutischen Medikamenten ($p = 0,46$) abhängig waren. Der signifikante Unterschied beider Gruppen bezüglich des Rauchens wurde ebenfalls auf Einflussfaktoren untersucht. Unter den Patienten mit erniedrigtem Vitamin D3 im Serum waren signifikant mehr Raucher ($p = 0,042$) als jene mit normalem Vitamin-D3-Spiegel (63 - 175 nmol/l). Dabei war zu beachten, dass Nichtraucher des Gesamtkollektivs insgesamt tendenziell höhere Vitamin-D3-Spiegel als Raucher hatten ($p = 0,073$), in der Hypoparathyreoidismus-Gruppe konnte dieser Sachverhalt ebenfalls festgestellt werden ($p = 0,056$).

In der folgenden Abbildung 16 wird der Zusammenhang zwischen dem Laborparameter Calcium und dem erreichten Punktescore für gastrointestinale Symptome für die Hypoparathyreoidismus-Gruppe allein dargestellt. Die Punktehäufung ließ erkennen, dass die Symptome etwas häufiger bei Patienten mit niedrigerem Calcium-Spiegel auftraten und die Patienten mit dem höchsten Score im Mittelwert einen niedrigeren Calcium-Wert hatten.

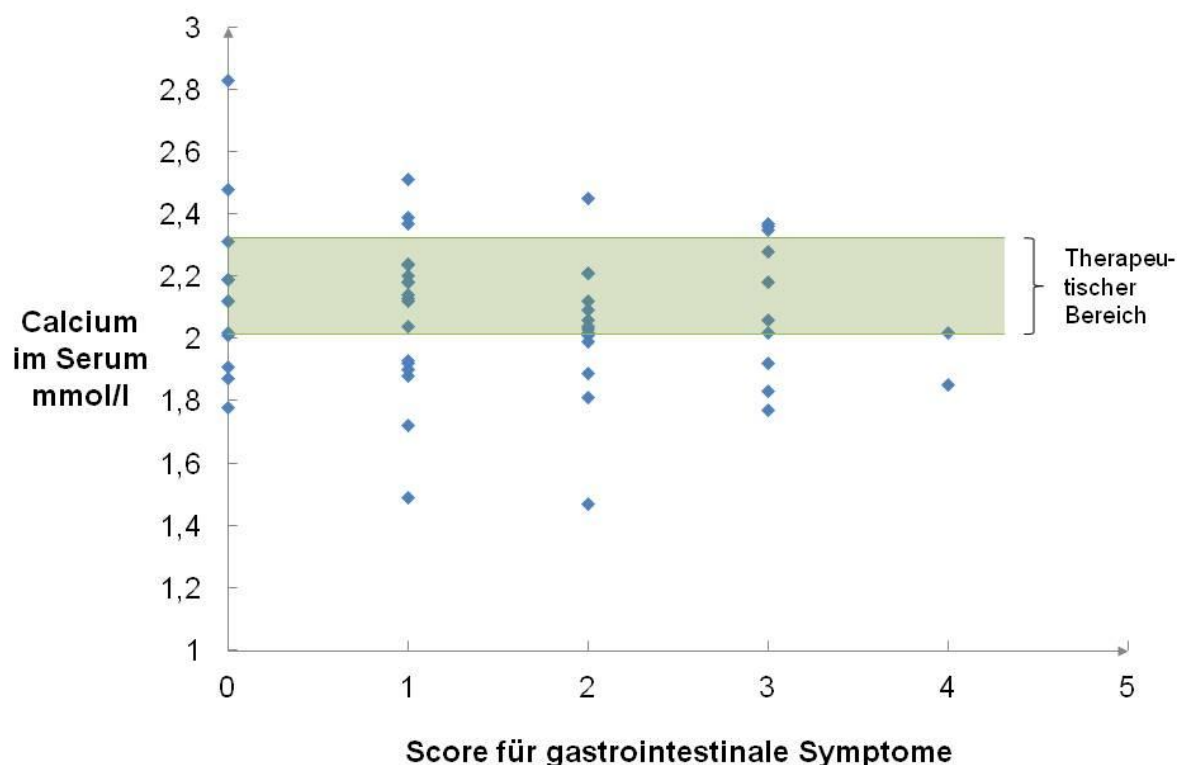


Abbildung 16: Serum-Calcium-Werte im Verhältnis zum Score für gastrointestinale Symptome der Hypoparathyreoidismus-Gruppe (n = 57)

In der Varianz-Analyse (ANOVA) konnte ebenfalls eine Abhängigkeit zwischen Calcium-Spiegel und gastrointestinalen Symptomen festgestellt werden. Dieser Effekt war jedoch nur in der Analyse beider Kollektive gemeinsam signifikant nachzuweisen.

Die Kategorisierung in Calcium-Serumwerte durch zwei Gruppen, d.h. erniedrigte Calcium-Spiegel und Calcium-Werte im Normbereich, zeigte einen signifikanten Zusammenhang, der in der folgenden Abbildung 17 dargestellt ist.

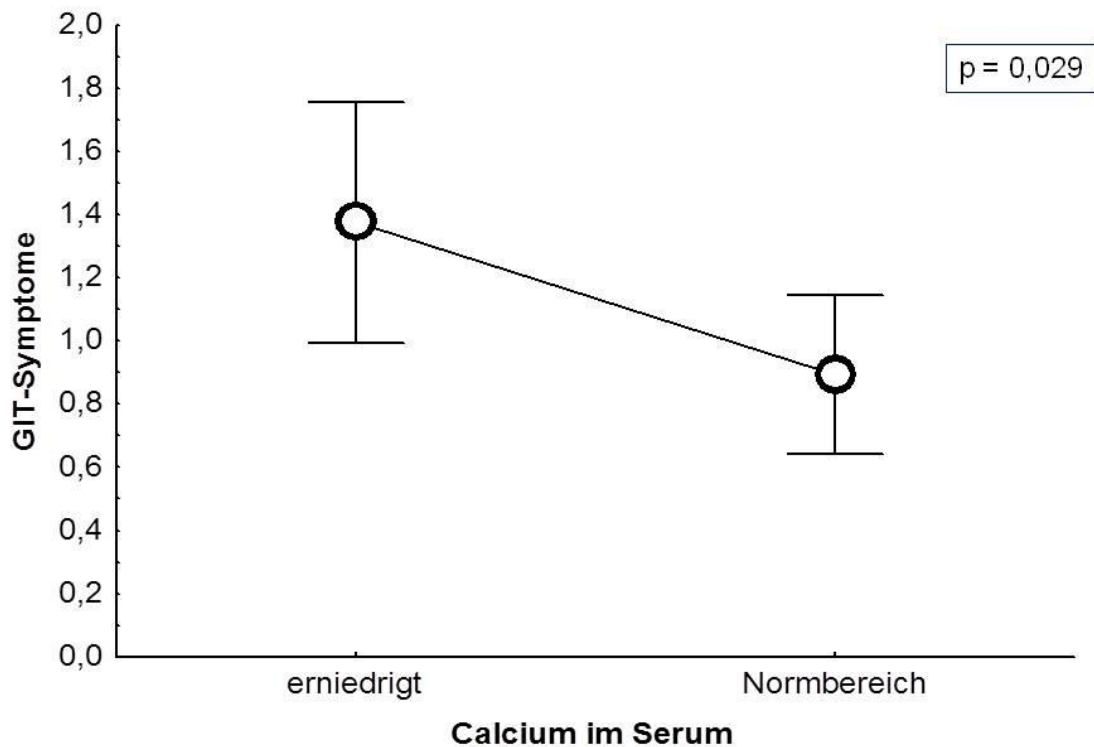


Abbildung 17: Einteilung aller Patienten beider Gruppen in Calcium-Kategorien mit dazugehörigem Score für gastrointestinale Symptome; $p = 0,029$

In der Einzelanalyse der Hypoparathyreoidismus-Patienten war dieser Effekt nicht nachweisbar.

In einem t-Test zeigte sich ebenfalls die Abhängigkeit von Calcium und PTH auf gastrointestinale Symptome. Patienten mit erniedrigtem Calcium im Serum ($< 2,15$ mmol/l) hatten signifikant mehr gastrointestinale Symptome ($p = 0,029$). Außerdem traten diese Beschwerden signifikant vermehrt bei Patienten mit erniedrigtem PTH im Serum ($< 1,8$ pmol/l) auf ($p = 0,022$). Der folgenden Tabelle 11 können die genauen Werte entnommen werden.

Laborwert	Mittelwert für GIT-Symptom-Score bei erniedrigtem Wert	n	Mittelwert für GIT-Symptom-Score bei Wert im Normbereich	n	p
PTH im Serum (1,8 - 7,7 pmol/l)	1,53 ± 1,17	30	0,92 ± 1,12	53	0,022
Calcium im Serum (2,15 - 2,55 mmol/l)	1,37 ± 1,19	40	0,89 ± 1,02	65	0,029

Tabelle 11: Einfluss der Laborwerte PTH und Calcium im Serum auf die gastrointestinalen Symptome im Gesamtkollektiv

Um die Einflüsse auf die gastrointestinalen Symptome weiter zu untersuchen, wurden beide Gruppen bezüglich der Calcium- und Vitamin-D-Einnahme verglichen. So nahm beispielsweise keiner der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus Vitamin-D-Präparate ein.

Die Tabelle 12 zeigt den Einfluss der Medikamente auf die gesamten gastrointestinalen Symptome bei beiden Patientengruppen. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Supplementation ermittelt werden. Die Calcitriol- und Calcium-Einnahmen führten zu einem signifikant höheren Score für gastrointestinale Symptome. Die Patienten, die L-Thyroxin einnahmen, klagten weniger über gastrointestinale Symptome als die Nicht-Supplementierten.

Medikament	Mittelwert für GIT-Symptome der Patienten mit Supplementation	n	Mittelwert für GIT-Symptome der Patienten ohne Supplementation	n	Auswirkung auf GIT-Symptome	p
Cholecalciferol (Dekristol)	1,01 ± 1,13	7	1,86 ± 0,9	103	keine	0,056
Alphacalcidol (1-alpha; Bondiol)	1,05 ± 1,14	6	1,33 ± 1,21	105	keine	0,55
Calcitriol (Rocaltrol)	1,82 ± 1,07	17	0,92 ± 1,09	94	Zunahme bei Einnahme	0,002
Dihydrotachysterol (AT)	1,03 ± 1,12	12	1,25 ± 1,29	97	keine	0,53
L-Thyroxin	1,05 ± 1,1	94	2 ± 1,4	9	Abnahme bei Einnahme	0,016
Calcium	1,63 ± 1,13	40	0,8 ± 1,04	63	Zunahme bei Einnahme	< 0,001

Tabelle 12: Einfluss der eingenommenen Medikamente beider Gruppen auf gastrointestinale Symptome (= GIT-Symptome)

Die Einzelanalyse für die Gruppe der Hypoparathyreoidismus-Patienten jedoch ergab keine signifikanten Effekte in der Abhängigkeit der Medikamente auf die gastrointestinalen Beschwerden. Die Tabelle 13 soll dies verdeutlichen.

Medikament	Mittelwert für GIT-Symptome bei Patient der HP-Gruppe (n = 58) MIT Supplementation	n	Mittelwert für GIT-Symptome bei Patient der HP-Gruppe (n = 58) OHNE Supplementation	n	p
Calcitriol	1,8 ± 1,07	17	1,4 ± 1,18	41	0,22
L-Thyroxin	1,43 ± 1,1	51	2,28 ± 1,38	7	0,067
Calcium	1,6 ± 1,14	37	1,38 ± 1,24	21	0,45

Tabelle 13: Einfluss der eingenommenen Medikamente der Hypoparathyreoidismus-Gruppe (= HP-Gruppe) auf gastrointestinale Symptome (= GIT-Symptome)

Im weiteren Verlauf wurde Diarrhoe als Einzelsymptom der gastrointestinalen Beschwerden und der Effekt der Medikamente untersucht. Wie Tabelle 14 zeigt, bewirkten die Medikamente „Cholecalciferol“, „Calcitriol“ und Calcium bei Einnahme eine Zunahme der Häufigkeit von Diarrhoe.

Medikament	Mittelwert für Diarrhoe der Patienten mit Supplementation	n	Mittelwert für Diarrhoe der Patienten ohne Supplementation	n	Auswirkung auf Diarrhoe	p
Cholecalciferol (Dekristol)	0,57 ± 0,16	7	0,23 ± 0,04	103	Zunahme bei Einnahme	0,05
Alphacalcidol (1-alpha/Bondiol)	0,17 ± 0,18	6	0,26 ± 0,04	104	keine	0,61
Calcitriol (Rocaltrol)	0,47 ± 0,1	17	0,21 ± 0,04	93	Zunahme bei Einnahme	0,026
Dihydrotachysterol (AT)	0,16 ± 0,13	12	0,26 ± 0,04	97	keine	0,49
L-Thyroxin	0,26 ± 0,05	94	0,44 ± 0,15	9	keine	0,22
Calcium	0,4 ± 0,07	40	0,19 ± 0,06	63	Zunahme bei Einnahme	0,02

Tabelle 14: Einfluss der eingenommenen Medikamente beider Gruppen auf Diarrhoe

Auch für Diarrhoe konnten im t-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Supplementation in der Hypoparathyreoidismus-Gruppe herausgestellt werden, wie in Tabelle 15 sichtbar ist.

Medikament	Mittelwert für Diarrhoe bei Patient der HP-Gruppe (n=58) MIT Supplementation	n	Mittelwert für Diarrhoe bei Patient der HP-Gruppe (n=58) OHNE Supplementation	n	p
Calcitriol	0,47 ± 0,51	17	0,32 ± 0,47	41	0,28
L-Thyroxin	0,33 ± 0,48	51	0,57 ± 0,53	7	0,22
Calcium	0,38 ± 0,49	37	0,33 ± 0,48	21	0,73
Cholecalci-ferol	0,57 ± 0,53	7	0,33 ± 0,48	51	0,23

Tabelle 15: Einfluss der eingenommenen Medikamente der Hypoparathyreoidismus-Gruppe auf Diarrhoe

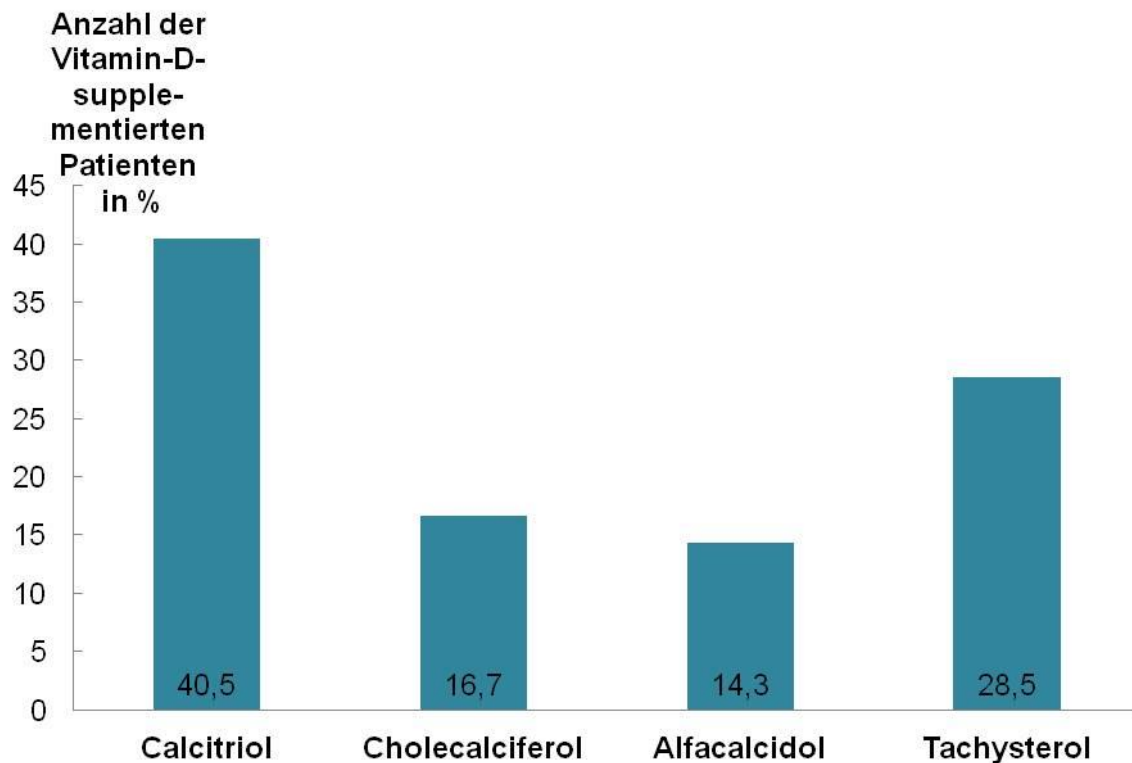


Abbildung 18: Anteil aller Patienten mit eingenommenen diversen Vitamin-D3-Präparaten von allen Patienten mit Vitamin-D-Supplementation (n = 42)

In Abbildung 18 wird die Verteilung der Vitamin-D-Präparate in einem Säulendiagramm dargestellt. Calcitriol war bei den Patienten der Hypoparathyreoidismus-Gruppe mit 40,5 Prozent das meist verschriebene Medikament. Die häufigste Dosis betrug 0,5 µg (10,3 % der gesamten Hypoparathyreoidismus-Gruppe), die zweithäufigste 0,25 µg (5,2 % von allen Hypoparathyreoidismus-Patienten). In der folgenden Abbildung 19 werden die Dosierungen der Calcitriol-Supplementierten mit der entsprechenden Anzahl der Personen mit gastrointestinalen Beschwerden dargestellt. Die häufigste Einnahmedosis von Calcitriol sind 0,5 µg mit 40 Prozent aller verschriebenen Calcitriol-Dosierungen. Wie in Abbildung 19 und Abbildung 20 zu erkennen ist, hatten alle Patienten, die Calcitriol einnahmen, gastrointestinale Beschwerden. Anhand der vorliegenden Zahlen konnte keine Abhängigkeit zur Dosis bestimmt werden.

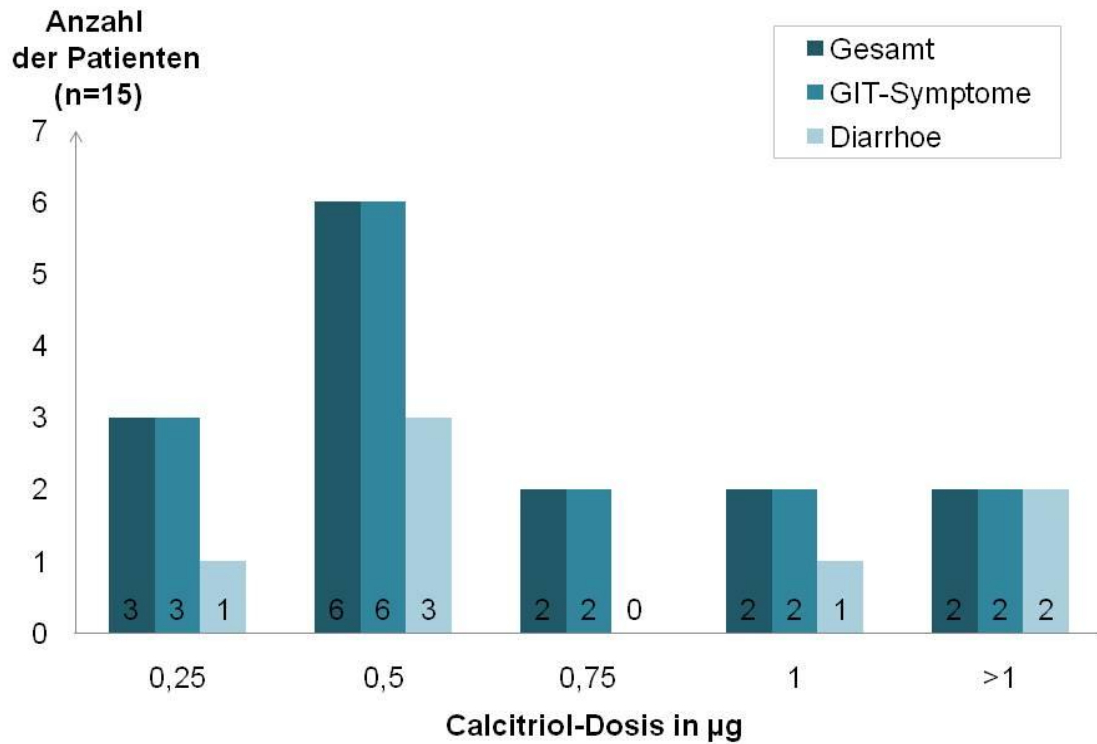


Abbildung 19: Anzahl aller Patienten, die Calcitriol einnehmen, mit gastrointestinalen Beschwerden und Diarrhoe bei jeweiliger Calcitriol-Substitutionsmenge

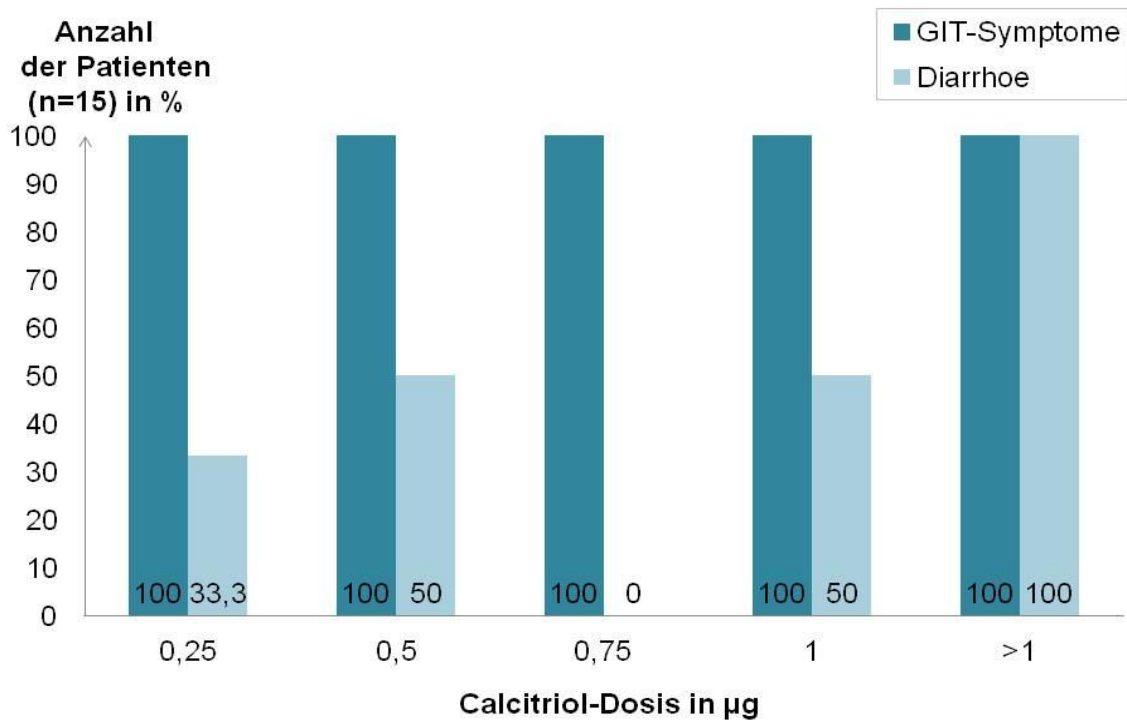


Abbildung 20: Prozentuale Darstellung der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden und Diarrhoe von allen Patienten, die Calcitriol eingenommen haben

Um die möglichen Effekte einer Calcium-Einnahme auf die gastrointestinalen Symptome weitergehend zu überprüfen, wurde eine weitere Analyse durchgeführt. Es sollte dabei evaluiert werden, wie sich Patienten mit einer Calcium-Supplementation von weniger als 1000 mg den Patienten mit einer höheren Supplementationsmenge gegenüber stehen. Die Gesamtgruppe der beiden Kollektive wurde in drei Gruppen unterteilt, die erste Gruppe erhielt keine Substitution, die zweite Gruppe eine Substitution kleiner gleich 1000 mg und die dritte Gruppe eine höhere Substitution als 1000 mg.

Patienten mit einer höheren Calcium-Substitution zeigten signifikant mehr gastrointestinale Symptome ($p = 0,0012$). Die folgende Abbildung 21 soll dies veranschaulichen. Die genauen Parameter können der Tabelle 16 entnommen werden.

Calcium-Substitution (in mg)	Mittelwert für GIT-Score	n (Gesamtkollektiv (n = 111))
0	0,8 ± 0,13	65
0-1000	1,36 ± 0,21	25
> 1000	1,94 ± 0,27	16
keine Angabe		5

Tabelle 16: Einfluss der eingenommenen Calcium-Menge aller Patienten beider Gruppen auf gastrointestinale Symptome, Zunahme des Mittelwertes mit steigender Dosis ($p = 0,0012$)

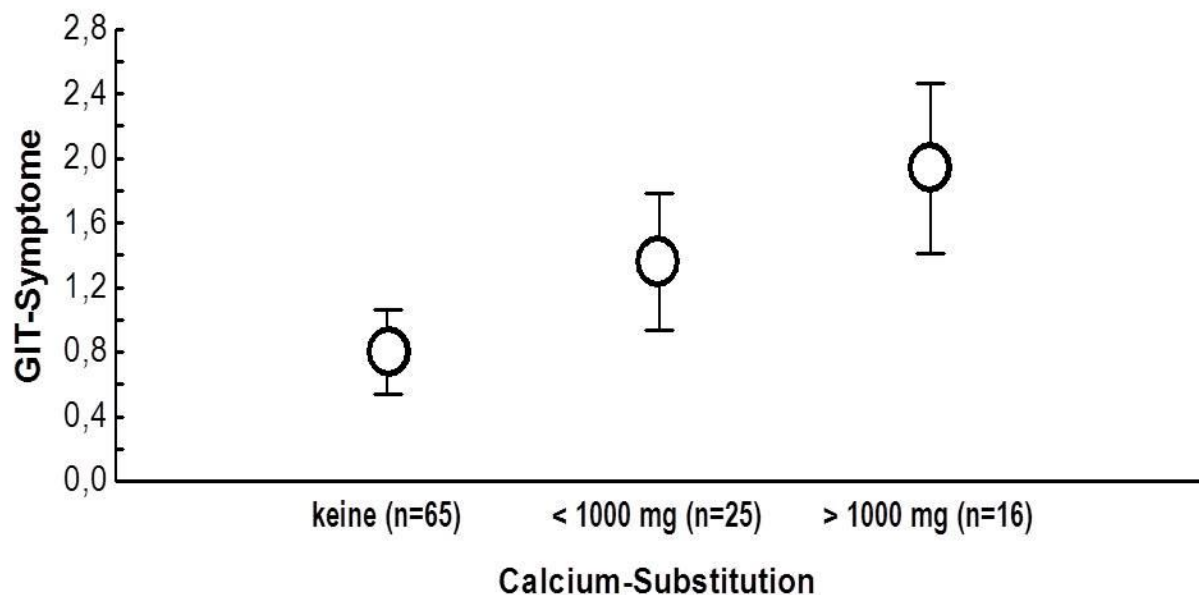


Abbildung 21: Mittelwerte der gastrointestinalen Symptome bei unterschiedlicher Calcium-Substitutionsmenge pro Tag des Gesamtkollektivs; Zunahme des Mittelwertes mit steigender Dosis ($p = 0,0012$)

Als einzelnes Symptom wurde im Folgenden die Diarrhoe aus dem Gesamtkomplex der gastrointestinalen Symptome ausgewählt, um den vorab untersuchten Aspekt der Abhängigkeit von Calcium-Substitution zum Symptom zu analysieren. Hierbei konnte eine Tendenz dazu festgestellt werden, dass Diarrhoen häufiger bei den Personen auftraten, die Calcium eingenommen hatten und dass eine leichte Korrelation mit der eingenommenen Menge bestand. Statistisch war diese Abhängigkeit jedoch nicht signifikant ($p = 0,06$). Die Abbildung 22 zeigt die beschriebene Tendenz. In Tabelle 17 werden die Mittelwerte mit Standardabweichungen für das Symptom der Diarrhoe vermerkt.

Calcium-Substitution (in mg)	Mittelwert für Diarrhoe	n (Gesamtkollektiv (n = 111))
0	0,18 ± 0,5	65
0 – 1000	0,36 ± 0,09	25
> 1000	0,44 ± 0,11	16
keine Angabe		5

Tabelle 17: Einfluss der eingenommenen Calcium-Menge beider Gruppen auf Diarrhoe; Zunahme des Mittelwertes mit steigender Einnahmedosis tendenziell signifikant ($p = 0,06$)

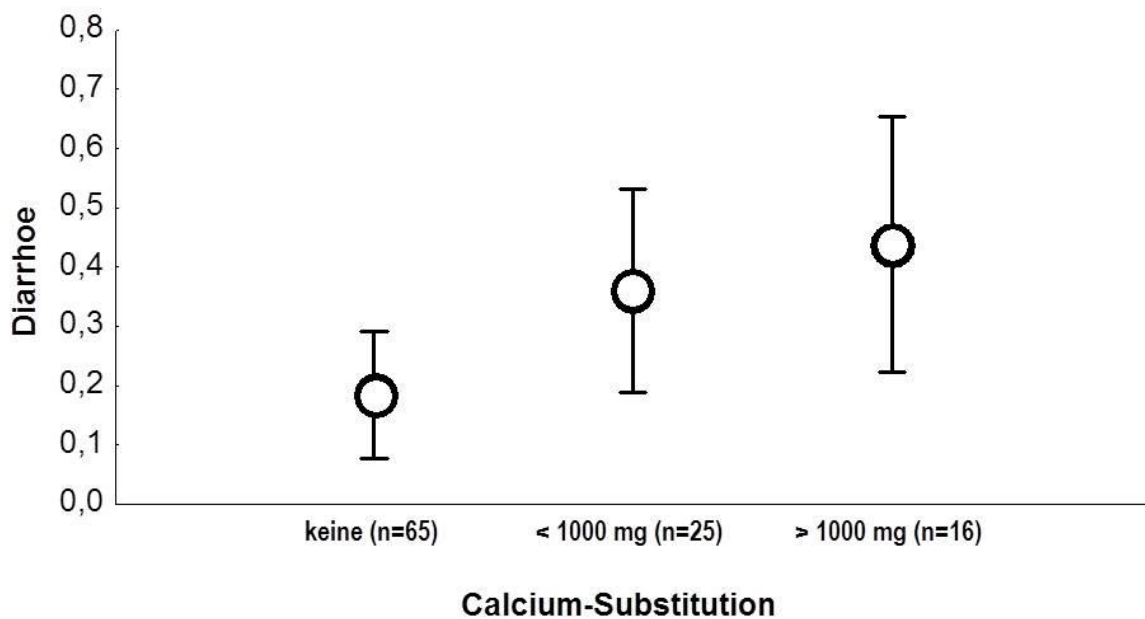


Abbildung 22: Mittelwert des Scores für Diarrhoe bei unterschiedlicher Substitutions-Dosis von Calcium pro Tag vom Gesamtkollektiv; Zunahme des Mittelwertes mit steigender Einnahmedosis tendenziell signifikant ($p = 0,06$)

Die folgende Abbildung 23 zeigt, wie viele der Patienten des Gesamtkollektivs, welche Calcium einnahmen oder nicht, gastrointestinale Symptome und Diarrhoe hatten. Es ist zu sehen, dass von den Nicht-Supplementierten in etwa nur die Hälfte der Patienten gastrointestinale Symptome angab. Bei den Patienten mit einer Calcium-Dosis zwischen 0 und 1000 mg hatten schon 16 der 25 Patienten gastrointestinale Symptome. Bei den 16 Patienten mit einer Calcium-Dosis über 1000 mg waren 15 von den bereits genannten Beschwerden betroffen.

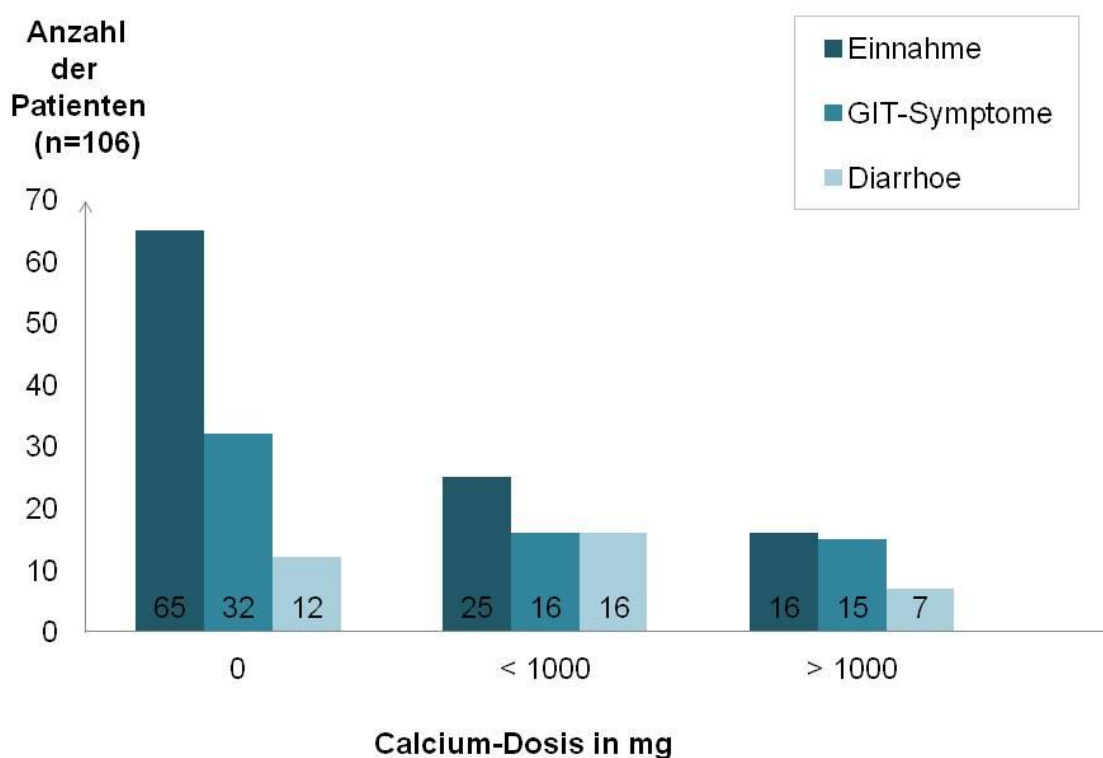


Abbildung 23: Anzahl der Patienten, die an gastrointestinalen Symptomen und Diarrhoe unter Calcium-Substitution leiden

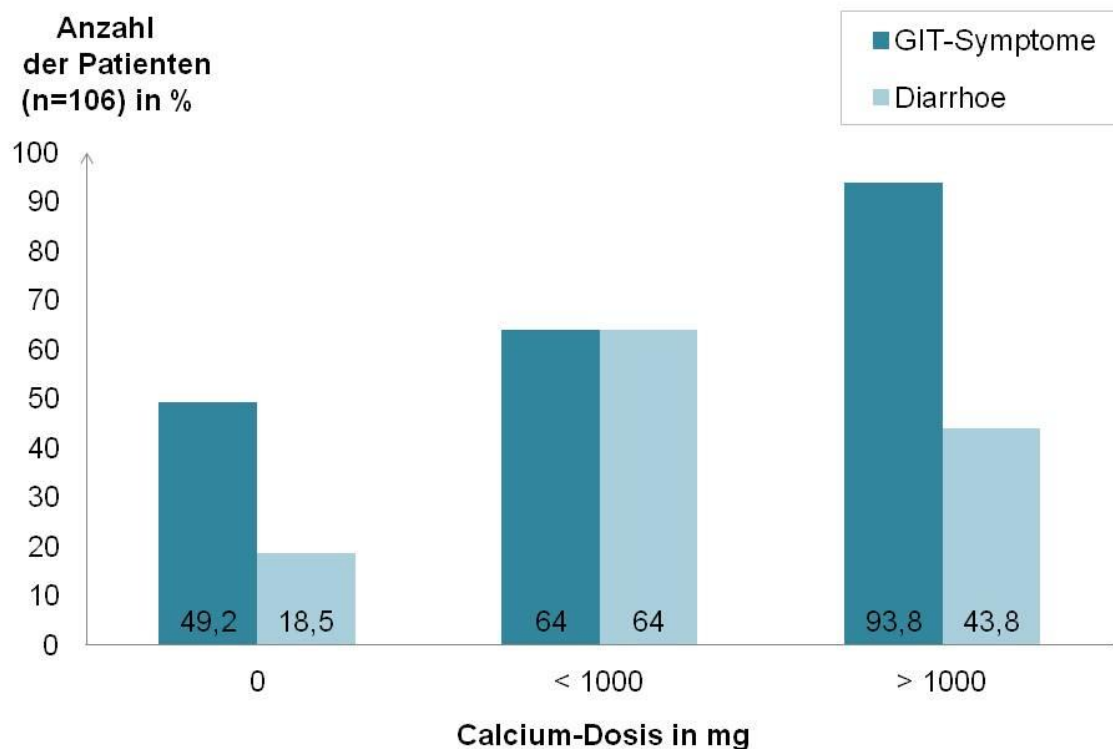


Abbildung 24: Prozentuale Angabe aller Patienten, die an gastrointestinalen Symptomen und Diarrhoe unter Calcium-Substitution leiden, (beide Gruppen, n = 106)

In einer Nachanalyse sollte überprüft werden, ob es einen Zusammenhang zwischen den Patienten mit erniedrigten Calcium-Spiegeln im Serum und denen mit Calcium-Substitution gibt, da diese Parameter mit vermehrten gastrointestinalen Beschwerden einhergehen. Die Patienten, welche Calcium-Werte im Normbereich hatten und nicht substituiert waren, hatten keine Beschwerden ($p = 0,04$). Die Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden waren zu 63 Prozent sowohl Calcium-substituiert als auch mit einem erniedrigten Calcium-Spiegel im Serum versehen. Daraus ergab sich, dass es sich um die gleiche Gruppe handelte ($p = 0,07$).

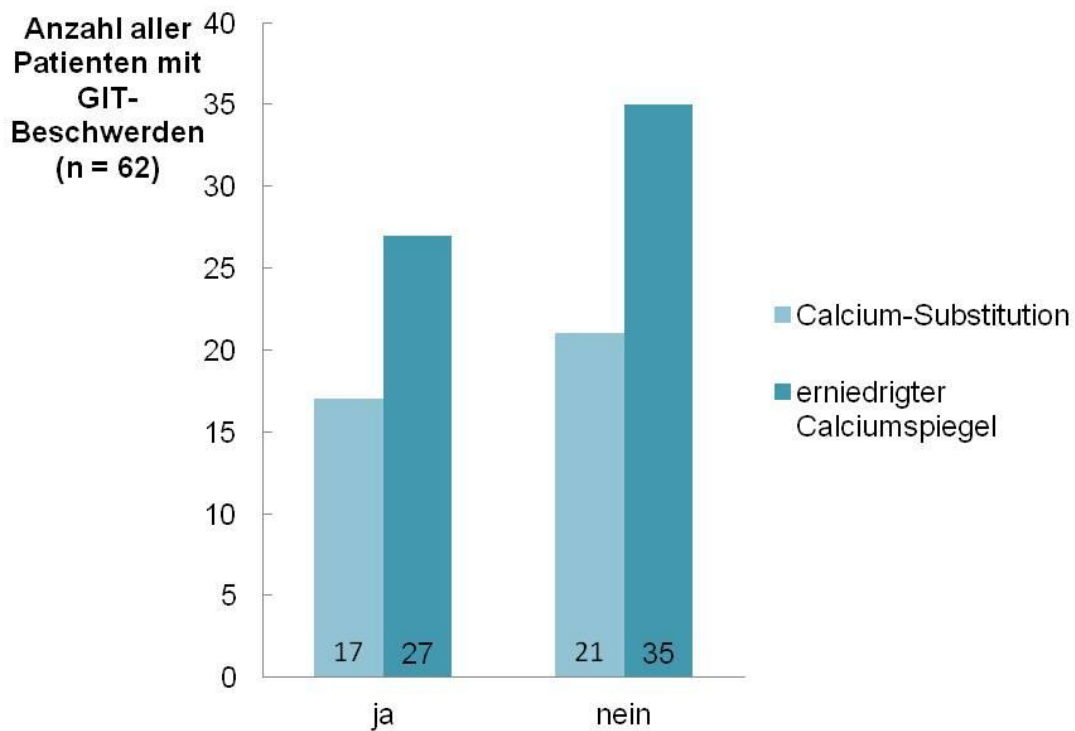


Abbildung 25: Alle Patienten mit („ja“) und ohne („nein“) gastrointestinale Beschwerden (= GIT-Beschwerden), unterteilt nach Calcium-Substitution und erniedrigtem Calcium-Spiegel

Dieser Effekt konnte bei der isolierten Hypoparathyreoidismus-Gruppe nicht gefunden werden. Hier waren nur 39 Prozent der Patienten mit niedrigem Calcium-Spiegel auch Calcium-substituiert. Der nächstgrößere Anteil der Gruppe war Calcium-substituiert und hatte einen normalen Calcium-Spiegel. Es handelte sich demnach nicht um eine Gruppe ($p = 0,6$), wie in der Abbildung 26 zu sehen ist.

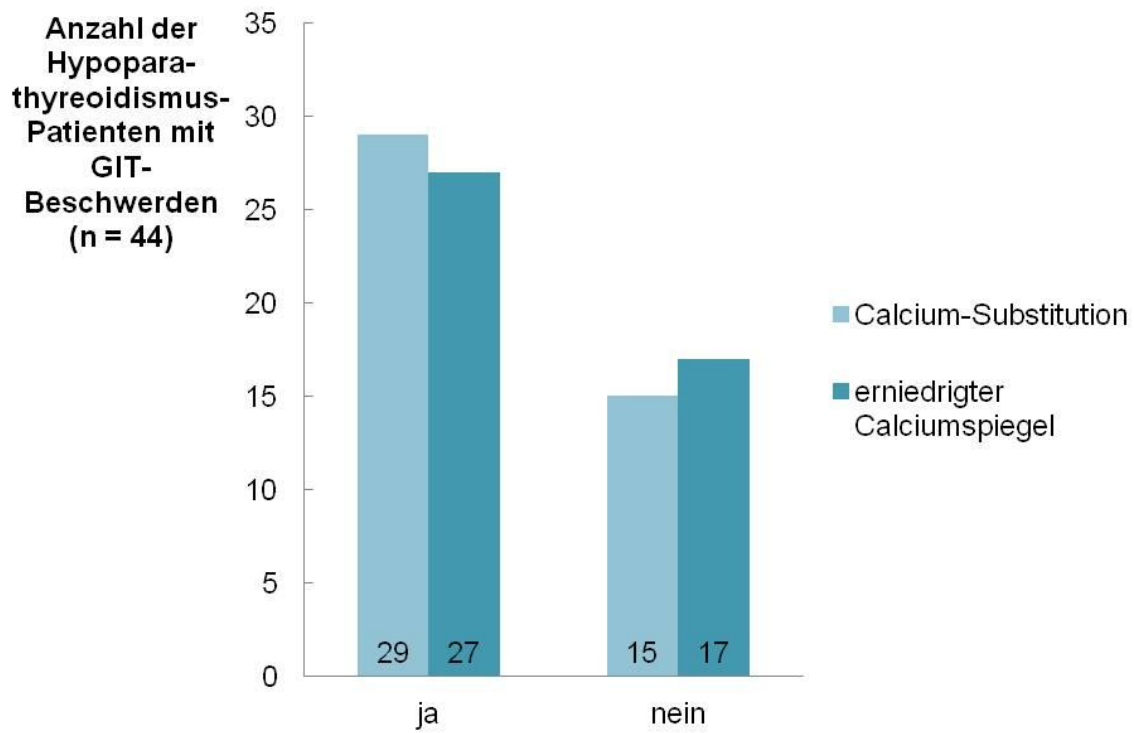


Abbildung 26: Anzahl der Hypoparathyreoidismus-Patienten mit („ja“) und ohne („nein“) gastrointestinale Beschwerden (= GIT-Beschwerden), unterteilt nach Calcium-Substitution und erniedrigtem Calcium-Spiegel

Auch Patienten mit Calcitriol-Einnahme hatten von der Dosis abhängige Symptome. Bei steigender Dosis hatten diese Patienten signifikant mehr Diarrhoe ($p = 0,058$) und mehr gastrointestinale Symptome ($p = 0,011$). Die folgende Abbildung 27 zeigt diesen Effekt.

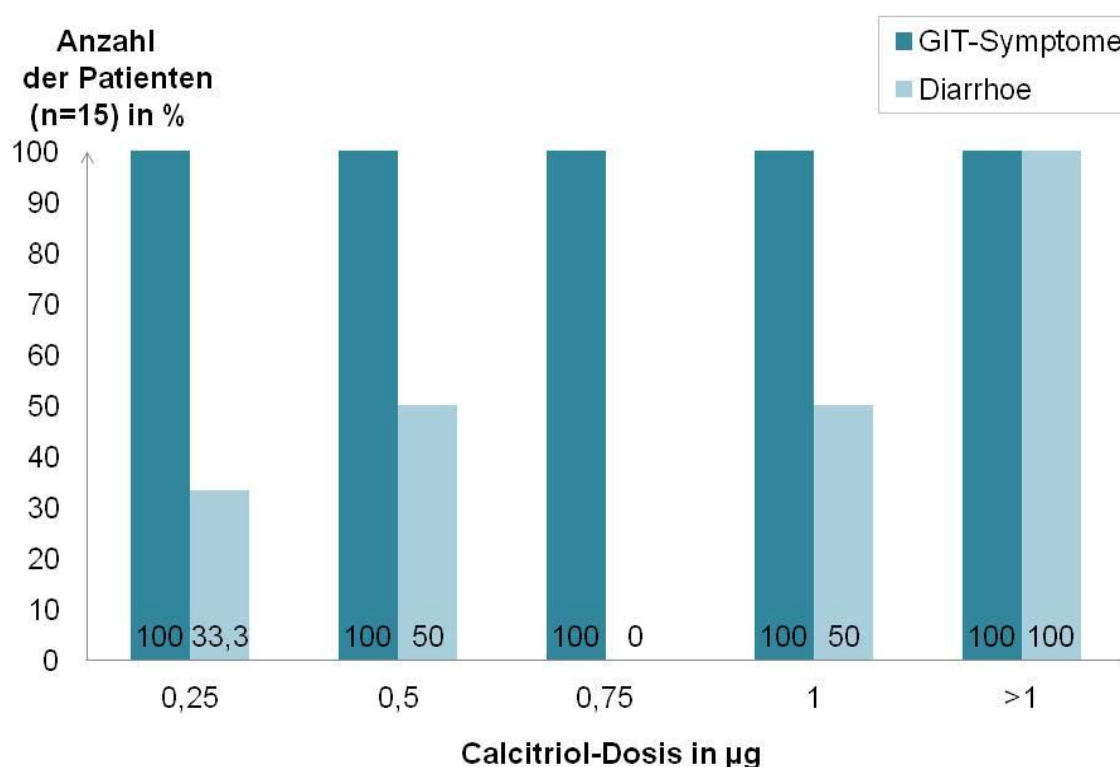


Abbildung 27: Prozentualer Anteil der Patienten, die Diarrhoe oder andere gastrointestinale Symptome angaben, bei gleichzeitiger Einnahme von Calcitriol

Da in einer weiteren Analyse ein Zusammenhang zwischen dem Medikament L-Thyroxin und weniger gastrointestinalen Beschwerden gesehen wurde, sollte im nächsten Schritt überprüft werden, ob die Gabe von L-Thyroxin einen protektiven Effekt für gastrointestinale Symptome hatte. Hierfür wurde die Abhängigkeit von TSH zur Symptomatik mittels einer Regressionsanalyse getestet. Es ergab sich keine Korrelation ($p = 0,87$; $R^2 = 0,005$), wodurch ein protektiver Effekt von L-Thyroxin nicht bestätigt werden konnte.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von bestimmten Medikamenten und dem Konsum von Genuss- und Suchtmitteln (Kaffee, Tee, Alkohol, Nikotin) nachgewiesen werden.

4 Diskussion

In den hier durchgeführten Analysen lässt sich eine signifikante Erhöhung gastrointestinaler Beschwerden bei den Patienten mit Hypoparathyreoidismus finden. Die gastrointestinalen Beschwerden gehen mit niedrigen Calcium-Serum-Spiegeln einher. Die Laborwerte beider Vergleichsgruppen dieser Studie zeigen, dass die Hypoparathyreoidismus-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe der Schilddrüsenoperierten einen signifikant niedrigeren Calcium-Spiegel und signifikant höheren Phosphat-Spiegel im Serum hat, was durch den Mangel an Parathormon zu erklären ist. Jedoch wurde keine Korrelation zwischen Calcium und Phosphat im Serum gefunden. Bei der Hypoparathyreoidismus-Gruppe würde man entsprechend der Studie von Arlt et al. bei niedrigen Calcium-Werten höhere Phosphat-Werte im Sinne einer negativen Korrelation erwarten, bei der Kontrollgruppe der nur Schilddrüsenoperierten dagegen sollte aus steigenden Calcium-Werten eine Erhöhung der Phosphatwerte resultieren (Arlt et al. 2002). Erfreulicherweise gibt es bei den Patienten der hier vorliegenden Studie keine Veränderung des Calcium-Phosphat-Produktes. Denn entsprechend Arlt et al. erhöht sich das Kalzifikationsrisiko durch ein verschobenes Calcium-Phosphat-Produkt und eine hohe Calcium-Ausscheidung (Arlt et al. 2002). Die Hypoparathyreoidismus-Patienten der vorliegenden Studie haben im Mittel keine erhöhte Calcium-Ausscheidung, wodurch das Risiko von Kalzifikationen nach dem heutigen Stand als gering einzuschätzen ist. Bei diesen Hypoparathyreoidismus-Patienten lässt sich keine Korrelation zwischen Urin-Calcium und Serum-Calcium nachweisen. Zu erwarten gewesen wäre anhand der Publikation von Arlt et al. eine positive Korrelation in beiden Gruppen und ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen im Vergleich (Arlt et al. 2002). Lediglich in der Kontrollgruppe der Schilddrüsenoperierten ist eine Tendenz zur höheren Calcium-Ausscheidung bei höheren Calcium-Werten im Serum zu verzeichnen. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant. Trotzdem ist die Calcium-Ausscheidung bei den Calcium-Substituierten tendenziell höher als bei den Patienten ohne Calcium-Supplementation. Bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus ist eine Erhöhung des Calcium-Serum-Spiegels, hauptsächlich durch mangelnde Fähigkeit zur renalen Calcium-Reabsorption durch fehlendes Parathormon und durch die Calcium-Substitution, mit der möglichen Folge einer Hyperkalziurie mit einem erhöhten Risiko für Nierenverkalkungen assoziiert (Bushinsky und Monk 1998; Khan et al. 2010).

Um das von der Studie von Arlt et al. abweichende Ergebnis bezüglich der Korrelationen von Calcium und Phosphat im Serum und Calcium in Serum und Urin zu analysieren, wurden die Unterschiede beider Studien untersucht. In dieser hier vorliegenden aktuellen Studie, die im Weiteren „Göttinger Studie“ genannt werden soll, wurden doppelt so viele Hypoparathyreoidismus-Patienten eingeschlossen ($n = 58$ statt $n = 29$ bei Arlt et al.), welche jedoch im Durchschnitt 2,1 Jahre älter waren als die von Arlt et al.. Die Dauer der Erkrankung lag bei den Patienten der Göttinger Studie im Durchschnitt bei 5,8 Jahren, bei Arlt et al. bei 7,5 Jahren (Arlt et al. 2002). Anhand dieser Faktoren kann jedoch eine Verschiebung des Calcium-Phosphat-Produktes oder eine fehlende Korrelation zwischen Serum- und Urin-Calcium nicht begründet werden.

Zusätzlich wurde in der Göttinger Studie die Form der eingenommenen Medikamente aller Studien-Teilnehmer verglichen. Der Unterschied, dass alle Patienten der Studie von Arlt et al. Calcium einnehmen und auch insgesamt etwas häufiger Vitamin D in jeder Form substituieren, könnte Ursache dafür sein, dass die Calcium-Ausscheidung stärker mit den Serum-Calcium-Werten korreliert als bei den Patienten der Göttinger Studie. Denn je mehr substituiert wird, desto mehr wird ausgeschieden. In der Göttinger Studie nahmen nur 64 Prozent reine Calcium-Präparate ein, in der Studie von Arlt waren es alle Teilnehmer.

Es haben 45 Prozent der Hypoparathyreoidismus-Patienten dieser Analyse Calcitriol eingenommen, in der Studie von Arlt et al. waren es nur 29 Prozent. Dieser Sachverhalt könnte ursächlich für den Unterschied in der Calcium-Phosphat-Korrelation sein. Da das 1,25-OH-Vitamin D₃ neben der Calciumresorption auch für eine Phosphatresorption sorgt, könnten die Unterschiede in den verglichenen Werten hierdurch zustande kommen. Die anderen Vitamin-D-Präparate wurden ähnlich oft eingenommen.

Auch bezüglich der Thyroxin-Dosierung finden sich Unterschiede zwischen beiden Studien. Während bei Arlt et al. nur 76 Prozent der Hypoparathyreoidismus-Patienten Thyroxin einnahmen, waren es in der Göttinger Studie 88 Prozent. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Thyroxin und Calcium-Parametern kann aber nicht sinnvoll belegt werden. Eine Änderung der Calcium-Serumwerte könnte auch durch eingenommene Diuretika in Form von Thiaziden erfolgen (Parfitt 1972). Ein Anteil von 13,8 Prozent der Hypoparathyreoidismus-Patienten der Göttinger Studie nahm Diuretika ein, bei Arlt et al. waren es nur halb so viele.

Damit eine gute Therapie gewährleistet werden kann, orientiert man sich daran, dass Hypoparathyreoidismus-Patienten im unteren Drittel des Normbereiches für Calcium im Serum eingestellt werden sollen. Grußendorf beschreibt einen optimalen therapeutischen Bereich von 2- 2,24 mmol/l Calcium im Serum. Bei einem Wert von 2,14 mmol/l hatten seine Patienten die wenigsten Beschwerden. Die von ihm erhobenen Beschwerden beschränkten sich auf Tetanien, Krämpfe und Parästhesien (Grußendorf 2011).

Bei dem Vergleich der beiden in dieser Arbeit analysierten Gruppen fiel noch ein deutlicher Unterschied in den Laborwerten auf. Der Schilddrüsenwert TSH war bei den Hypoparathyreoidismus-Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung schlechter eingestellt als bei der Kontrollgruppe, die wegen der Schilddrüsenerkrankung in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle waren. Bei diesen Patienten stand die optimale Einstellung der Schilddrüsenwerte im Vordergrund der Behandlung. Umgekehrt waren die Vitamin-D3-Werte der Schilddrüsenoperierten ohne gleichzeitigen Hypoparathyreoidismus signifikant niedriger als bei den Hypoparathyreoidismus-Patienten und wurden dahingehend bis zu diesem Zeitpunkt nicht eingestellt. Dies zeigt deutlich, dass Patienten organbezogen kontrolliert werden und auch vorhandene Werte bei Patienten mit beiden Erkrankungen nicht optimal genutzt werden. Literatur zu diesem Punkt konnte nicht gefunden werden.

Die retrospektive Studie zeigt eine erhöhte Beschwerdelast der Hypoparathyreoidismus-Patienten, die mittels eines Routinefragebogens bei Erstvorstellung im Endokrinologikum Göttingen erhoben wurde. Die Hypoparathyreoidismus-Gruppe hat signifikant mehr gastrointestinale Beschwerden als die Kontrollgruppe der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus. An diesen gastrointestinalen Beschwerden haben Diarrhoen den Hauptanteil. Patienten mit erniedrigtem Calcium-Serum-Spiegel haben signifikant mehr gastrointestinale Beschwerden als jene mit einem normwertigen Calcium-Serum-Spiegel, was im Gesamtkollektiv gezeigt werden konnte. Statistisch ließ sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen Calcium-Spiegeln im Serum und einer Calcium-Substitution zeigen. Es handelte sich hierbei um die gleiche Gruppe im Gesamtkollektiv. In der Gruppe der Hypoparathyreoidismus-Patienten ließ sich dieser Zusammenhang jedoch nicht finden. Eine mögliche Erklärung wäre die geringe Anzahl der Patienten. In der Studie von Arlt et al. konnte jedoch schon eine Tendenz ($p = 0,066$) für gastrointestinale Symptome bei Hypoparathyreoidismus-Patienten bei sehr viel

weniger Patienten festgestellt werden. Somit könnte man annehmen, dass eine Erhöhung des Kollektivs zu einem signifikanten Zusammenhang führt.

Abdominale Beschwerden bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus sind bisher nicht studienmäßig publiziert. Es wurde lediglich in einem Artikel von Maeda et al. dargelegt, dass eine akute Hypokalzämie zu intestinalen Krämpfen führen kann (Maeda et al. 2006).

Weitere Symptome des Hypoparathyreoidismus wie Parästhesien, Krämpfe, Tetanie, Bronchospasmen, Laryngospasmen, Herzrhythmusstörungen (Bilezikian et al. 2011; Khan et al. 2010) traten anhand der Fragebögen nicht auf. Andere Symptome wie subkutane Kalzifikationen, Myopathien und Wirbelsäulenveränderungen ähnlich der ankylosierenden Spondylitis (Wen et al. 2010) wurden anamnestisch mit dem Fragebogen nicht erfasst. Von anderen Autoren wurden weitere Symptome beschrieben, beispielsweise werden in der Studie von Bohrer et al. zusätzlich neurologische Ausfälle, Persönlichkeitsstörungen, Depression und Verwirrtheit sowie die dermatologischen Erkrankungen Xerosis cutis und Alopezie beschrieben (Bohrer et al. 2007). Eine chronische Hypokalzämie kann langfristige Folgen, wie beispielsweise eine Kataraktentstehung oder Kalzifikationen der Basalganglien zur Folge haben (Arlt et al. 2002). Die Ursache hierfür ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass eine persistierende Hyperphosphatämie eine Basalganglien-Verkalkung induziert (Cao et al., 2011). Weiterhin wird angenommen, dass ein Hypoparathyreoidismus, eine Hypokalzämie oder eine Hyperphosphatämie nicht nur zu einer Verschiebung des zerebralen Calciums, sondern auch zu einer Aggregation von Alpha-Synuclein führt, die die zerebrale Veränderung verursacht. Erstmals wurde diese Erkrankung 2007 als parathyroide Alpha-Synucleinopathie beschrieben (Preusser et al. 2007). Die erhöhte Calcium-Ausscheidung kann zu Nephrolithiasis und Nephrokalzinose führen (Maeda et al. 2006).

Da fast alle Hypoparathyreoidismus-Patienten als Dauermedikation Calcium und Vitamin D erhalten, war der Zusammenhang zwischen dem niedrigen Calcium-Serum-Spiegel bei Hypoparathyreoidismus-Patienten und gastrointestinalen Beschwerden unklar. Aus diesem Grund wurde eine Analyse der eingenommenen Medikamente durchgeführt. Die Hypoparathyreoidismus-Patienten sind medikamentös mit Vitamin-D-Präparaten eingestellt, welche die Kontrollgruppe nicht einnahm. Diese Vitamin-D- und Calcium-Substitution führte in den dargestellten Ergebnissen zu vermehrten gastrointestinalen Beschwerden. Besonders Calcium-

und Calcitriol-Einnahme hatten Diarrhoen zur Folge. Hierbei sind bei höherer Dosierung dieser Medikamente mehr gastrointestinale Beschwerden zu verzeichnen als bei geringerer Dosis. Nach umfangreichen Recherchen bei Pubmed fand sich kein Artikel, der einen Zusammenhang zwischen Calcium- oder Calcitriol-Medikation und Diarrhoe beschreibt. Es wurde lediglich von erhöhter Müdigkeit bei Calcitriol-Einnahme berichtet (Winer et al. 2003). In der Fachinformation der „Roten Liste 2011“ werden als Arzneimittelnebenwirkungen von calciumhaltigen Verbindungen, die oral oder parenteral angewendet werden, in Bezug auf den Gastrointestinaltrakt „leichte gastrointestinale Störungen (Aufstoßen, Diarrhoe oder Obstipation)“ als selten angegeben ($\geq 0,01$ bis $< 0,1$ %). In der vorgestellten Studie sind Patienten jedoch in größerem Ausmaß betroffen, als in der Roten Liste beschrieben (Rote Liste 2011). Des Weiteren besteht eine Korrelation mit der Dosierung, die in der „Roten Liste“ nicht dargelegt wird. Es wird lediglich vor Hyperkalziurie bei Überdosierung gewarnt. Als Nebenwirkungen für Calcitriol werden wie für alle Vitamin-D₂-, -D₃-Präparate und deren Derivate „Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust (und) verstärktes Durstgefühl“ als gastrointestinale Beschwerden angegeben. Bauchschmerzen seien bei Rocaltrol® häufig. Die genannten unerwarteten Arzneimittelwirkungen von Calcitriol können durch die hier ermittelten Ergebnisse ebenfalls nicht bestätigt werden. In der Fachinformation von SANDOZ werden für das Kombinationspräparat „Calcium-Sandoz® D Osteo Brausetabletten“ (Calciumcarbonat/Colecalciferol) als Nebenwirkungen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ beschrieben, welche „Übelkeit, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen (und) abdominelles Spannungsgefühl“ beinhalten (Rote Liste 2011). Diese beschriebenen Symptome unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie. Zusammenfassend lässt sich anhand der hier präsentierten Daten eine mit höherer Dosis steigende gastrointestinale Symptomatik aufgrund der eingenommenen Medikamente Calcium und Calcitriol evaluieren.

In Voruntersuchungen anderer Autoren wurde ein erhöhter Leidensdruck bei den Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus gefunden (Arlt et al. 2002). Ein möglicher Zusammenhang zwischen Hypoparathyreoidismus und psychischer Beeinträchtigung wird im Folgenden diskutiert. Der Theologe und Autor Helmut Thielicke beschrieb in einem seiner Bücher eine starke Beeinträchtigung seiner Lebensqualität unter einem Hypoparathyreoidismus, an welchem er nach einer Schilddrüsenoperation 1929 litt. Er berichtet von Anfällen, welche von Angstgefühlen

begleitet wären (Thielicke 1996). In einer Studie zur Krankheitslast von Hypoparathyreoidismus-Patienten von Arlt et al. wurden 25 Hypoparathyreoidismus-Patienten auf psychische und somatische Beschwerden mittels standardisierter Fragebögen untersucht und die Ergebnisse mit erhobenen Laborparametern in einen Zusammenhang gebracht. Es wurde eine erhöhte Beschwerdelast bei Hypoparathyreoidismus-Patienten gefunden, die vor allem durch psychische Symptome wie Depressivität, Somatisierung, Ängstlichkeit und Phobie hervorgerufen worden war. Diese Symptome traten unabhängig von der Höhe des Calcium-Spiegels auf (Arlt et al. 2002). Die hier vorliegende Studie konnte diese Beschwerdelast nicht bestätigen.

Einen möglichen Erklärungsansatz zur Abhängigkeit von Calcium-Spiegel und Psyche liefert die in der Einleitung genannte Studie von Hejjas 2009, indem sie bestärkt, dass eine Assoziation zwischen depressiver Störung und dem G-Allel auf dem Gln460Arg-Polymorphismus im P2RX7-Gen, welches die Codierung für einen ATP-bindenden Calcium-Kanal im Gehirn festlegt, existiert (Hejjas et al. 2009), was auch in vorangegangenen Studien gezeigt werden konnte (Lucae et al. 2006; McQuillin et al. 2009; Skaper et al. 2009). Jedoch wurde noch nicht untersucht, ob dieses Gen auch bei Hypoparathyreoidismus-Patienten von Bedeutung ist. Außerdem wurde kein Zusammenhang zwischen Calcium-Spiegel und Psyche der Hypoparathyreoidismus-Patienten von Arlt et al. beschrieben (Arlt et al. 2002).

Bohrer und Krannich beschrieben einen Fall einer Hypoparathyreoidismus-Patientin, welche ihre Depression, die sich in Agitation, Angstsyndrom und Schlafstörungen äußerte, wenige Wochen nach einer Calcium-Einstellung mit Calcium-Gluconat komplett verlor (Bohrer und Krannich 2007), was in diesem Fall für eine Relevanz des Calcium-Spiegels spricht.

Entgegen der Erwartungen wurde in der Göttinger Studie eine erhöhte psychische Belastung in der Kontrollgruppe der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus gefunden. In dem Beschwerdekomples der psychischen Symptome ist jedoch kein Einzelsymptom signifikant erhöht. Lediglich die Summe der Einzelsymptome Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen, Niedergeschlagenheit und Lustlosigkeit ergibt eine höhere Beschwerdelast bei den Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu den Hypoparathyreoidismus-Patienten. Die Ursache dafür ist unklar. Die Menge an Schilddrüsenhormon kann dafür nicht verantwortlich sein, dahingehend fanden sich

keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch sonst fand sich anhand der hier vorgestellten Daten kein Grund für die höhere psychische Belastung. Auch die Korrektur für das Alter bei der etwas älteren Gruppe der nur Schilddrüsenoperierten änderte nichts am Ergebnis. Mit großer Wahrscheinlichkeit spielt eine unscharfe Fragestellung im Routine-Patientenfragebogen in Bezug auf die psychische Belastung, im Vergleich zu anderen, besser evaluierten Fragebögen, die später genannt werden, eine Rolle. Dies würde allerdings eher eine zu niedrige als eine zu hohe Sensitivität für psychische Belastungen bedeuten, könnte aber erklären, warum hier keine erhöhte psychische Belastung bei den Hypoparathyreoidismus-Patienten gefunden wurde.

Eine alternative Erklärung könnte die Vitamin-D-Empfindlichkeit bieten. Die Patienten der Kontrollgruppe der nur Schilddrüsenoperierten haben niedrigere Vitamin-D3-Spiegel als die Hypoparathyreoidismus-Patienten. In einer Studie von Vieth wurde untersucht, wie sich Vitamin D auf die Psyche auswirkt. Eine medikamentöse Verabreichung von Vitamin D3 in geringen Dosen über einen kürzeren Zeitraum führte zu einer Besserung der depressiven Symptomatik und einer geringeren Beschwerdelast (Vieth et al. 2004). Auch der natürliche Vitamin-D-Spiegel hat Einfluss auf die Psyche des Menschen. Vitamin-D-Mangel geht mit psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Morbus Alzheimer und Depression einher (Bell 2011; Thacher und Clarke 2011). Somit könnte in der vorliegenden Dissertation eine Verbindung zu der erhöhten psychischen Beschwerdelast der Kontrollgruppe der Schilddrüsenoperierten ohne Hypoparathyreoidismus angenommen werden, da diese niedrigere Vitamin-D-Spiegel hatten. Es fand sich jedoch in dieser Berechnung kein statistischer Zusammenhang zwischen psychischen Symptomen und niedrigen Vitamin-D3-Werten.

Des Weiteren wurden signifikant häufiger kardiopulmonale Erkrankungen in der Kontrollgruppe gefunden, die jedoch in der ersten Auswertung auch signifikant älter war. Um diesen Effekt zu überprüfen, erfolgte dann eine Auswertung von zwei Gruppen mit gleichem Altersdurchschnitt aus dem Kollektiv. Im jüngeren Kontrollkollektiv (40 – 70 Jahre) waren dann die gehäuften kardiopulmonalen Erkrankungen nicht mehr zu finden. Hier geht man deshalb von einem reinen Alterseffekt aus, da sich statistisch kein anderer Zusammenhang nachweisen lässt. Eine Unterstützung des reinen Alterseffektes gibt eine statistische Zusammenfassung von „Healthcare Cost and Utilization Project“. Sie legt dar, dass

die Gründe für Hospitalisierungen von 65-Jährigen und Älteren in dem Zeitraum zwischen 1997 und 2004 hauptsächlich kardiopulmonale Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Pneumonie und Myokardinfarkt waren (Nagamine et al. 2006). Alter ist neben anderen Risikofaktoren ein wichtiger Einflussfaktor bei kardiopulmonalen Erkrankungen (Sin et al. 2005).

Andere Ursachen für den Unterschied in den kardiopulmonalen Erkrankungen zwischen den Vergleichsgruppen der Göttinger Studie wären jedoch ebenso denkbar. Hierzu wurden nur begrenzte Daten erhoben und ausgewertet, weshalb keine andere Ursache für kardiopulmonale Erkrankungen gefunden werden kann.

Im Folgenden sollen die Besonderheiten bezüglich des Fragebogens erörtert werden. Der Routinefragebogen des Endokrinologikums Göttingen unterscheidet sich von den verwendeten standardisierten Fragebögen in der Studie von Arlt et al. insofern, dass andere Themengebiete erfragt werden, mehr Fragen zur Verfügung stehen und die Form der Antwortmöglichkeiten variiert. Die Fragebögen von Arlt et al., die Symptomcheckliste SCL 90-R (90 Fragen), Beschwerdeliste (24 Fragen) und der Gießener Beschwerdebogen (Kurzform: 27 Fragen), evaluieren neben wenigen somatischen Aspekten vor allem psychische Beschwerden. Es werden in Form einer Ordinalskala vier oder fünf Antwortmöglichkeiten („weniger stark bis stark“) gegeben, während der Fragebogen der vorliegenden Studie nur die Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“ bietet. Darüber hinaus wird in der SCL 90-R ein Zeitraum für die Symptomatik festgelegt, der die vergangenen sieben Tage vor Bearbeitung dieser Fragen inkludiert. Für den Fragebogen des Endokrinologikums trifft dies nicht zu. Es wird nach aktuellen Beschwerden gefragt. Die Aktualität kann einerseits als Zeitpunkt der Beantwortung der Fragen, andererseits als Periode der derzeitigen Beschwerden ausgelegt werden. Zwar ist der Göttinger Fragebogen in den meisten Teilbereichen des Allgemeinbefindens umfassender als die SCL 90-R, aber weniger sensitiv für psychische Symptome. Bezüglich somatischer Beschwerden wird allerdings in der Beschwerdeliste und dem Gießener Beschwerdebogen nach einigen gastrointestinalen Beschwerden gefragt, jedoch nie explizit nach Diarrhoe.

Die Beantwortung von Ja-Nein-Fragen setzt voraus, dass man sich in einer bestimmten Situation befindet. Das Ausmaß der Aussage kann dadurch jedoch nicht beschrieben werden. Die Wertung liegt im Ermessen des Patienten. Da psychische Beschwerden gesellschaftlich noch nicht überall als Erkrankung akzeptiert werden,

und Patienten mit psychischen Erkrankungen oft stigmatisiert werden (Baumann 2007), ist es einigen Patienten unangenehm, ehrliche Aussagen zu treffen. Andere Patienten bewerten Schmerzen beispielsweise über, um mehr Beachtung durch den Arzt zu finden. Insgesamt ist die Wahrnehmung von Schmerzen sehr individuell.

Nach dem Wissensstand der derzeitigen Studien lässt sich schlecht einschätzen, welche Therapieformen die Beschwerdelast der Hypoparathyreoidismus-Patienten am besten senken können. Eine Vitamin-D-Hormontherapie konnte diese, wie von Fremerey und Arlt beschrieben, nicht positiv beeinflussen (Fremerey 2002). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen zwar keine psychische Belastung, aber die Therapie, mit Calcitriol, Dekristol oder Calcium führt zu mehr gastrointestinalen Symptomen. Dabei müssen einzelne Präparate getrennt bewertet werden. Es gibt Vitamin-D-Präparate, welche weniger Diarrhoen hervorrufen als andere. Demnach sind Alphacalcidol und Dihydrotachysterol nicht mit Diarrhoen assoziiert, während Dekristol und Calcitriol mit diesen einhergehen. Dekristol ist zwar kein aktives Vitamin-D-Präparat, kann jedoch anhand dieser Daten zu Diarrhoen führen. Hierfür sind wahrscheinlich die enthaltenen Öle (z.B. Erdnussöl) verantwortlich zu machen. Bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden sollte bei der Einstellung somit auf die Produkte zurückgegriffen werden, die besser verträglich sind.

Des Weiteren sollte die Therapie so zusammengesetzt sein, dass Calcium nicht über 1000 mg pro Tag dosiert wird. Die zunehmenden gastrointestinalen Symptome waren mit der erhöhten Calcium-Einnahme assoziiert.

Eine sinnvolle Alternative zur herkömmlichen Therapie würde die Substitution von PTH darstellen, welche in der Studie von Winer et al. untersucht wurde. Es wurden zweimal täglich 0,5 µg/kg Körpergewicht PTH(1-34) über drei Jahre injiziert und mit einer Gruppe, die eine herkömmliche Substitution mit Calcium und Calcitriol bekam, verglichen. Die PTH-Gabe bewirkte eine Normalisierung der Calcium-Ausscheidung und des Calciums im Serum. Die einzige unerwünschte Arzneimittelwirkung war eine Nephrolithiasis bei einem der 14 Patienten (Winer et al. 2003).

In der Studie von Sikjaer et al. wurde der therapeutischen Nutzen von PTH (1-84) zusätzlich zur gewöhnlichen Medikation mit Calcium und Vitamin-D-Derivaten untersucht. Die tägliche Dosis von 100 µg PTH intakt konnte die Vitamin-D-Dosierung um 75 Prozent reduzieren, der Calcium-Spiegel konnte erhöht und der Phosphat-Spiegel auf physiologische Werte gesenkt werden (Sikjaer et al. 2011).

Dies konnte auch schon 2010 von Rubin et al. gezeigt werden, die den Probanden über zwei Jahre 100 µg PTH (1-84) an jedem zweiten Tag injiziert haben. Das Urin-Calcium dieser Patienten stieg im dritten Monat der Therapie signifikant an, insgesamt war dieser Effekt transient (Rubin et al. 2011; Rubin und Bilezikian 2010; Rubin et al. 2010).

Eine Datenerhebung zum Nutzen von NPSP 558, einem rekombinanten humanen PTH (rhPTH [1-84]), in der Behandlung von Hypoparathyreoidismus wurde im November 2011 beendet. In der randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wird bei etwa 110 Hypoparathyreoidismus-Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal täglichen Injektion von PTH 1-84 über 24 Wochen untersucht. Als Anfangsdosis werden 50 µg angenommen, die über 75 µg zu 100 µg gesteigert werden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden derzeit noch nicht veröffentlicht.

Die genannten Studienergebnisse lassen folgern, dass die PTH-Gabe eine sinnvolle Alternative zu der Therapie mit Calcium und Vitamin-D3-Präparaten wie Calcitriol ist. Dadurch könnten gastrointestinale Beschwerden und Langzeitfolgen, die durch eine Hyperkalziurie entstehen, verhindert werden. Aktuell ist diese Therapie allerdings nicht für diese Indikation zugelassen, sie wäre auch sehr teuer und Langzeitdaten zur Sicherheit fehlen.

Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Untersuchungen beschränken sich auf die Aussagen der Patienten, die mittels Fragebogen erhoben wurden und die Ergebnisse der Laborauswertung. Unberücksichtigt bleiben Sonografie-Befunde der Niere, Kataraktuntersuchungen und Knochendichtemessungen. Anhand dieser Befunde hätte man Langzeitschäden von Hyperkalzämie und Hyperkalziurie objektiv einstufen können. Folglich kann man zu diesem Zeitpunkt keine Aussage darüber treffen, welche körperlichen Einschränkungen aufgrund der Laborwerte oder der Dauer der Erkrankung bereits entstanden sind.

Für die Optimierung der Patientenbetreuung zu gewährleisten, sollten einige Ergebnisse dieser Studie für die weiteren Diagnostik und Therapieabläufe verwendet werden. Wie bereits erwähnt, sollte auf eine Calcium-Serumwert-Einstellung im Bereich von 2 bis 2,24 mmol/l geachtet werden. Die Dosierung von Calcium sollte die Tageshöchstdosis von 1000 mg nicht überschreiten.

Da man davon ausgeht, dass eine postoperative hypokalzämische Krise zu einem erhöhten Leidensdruck der Hypoparathyreoidismus-Patienten führt (Arlt et al. 2002),

sollten auch diese frühen Hypokalzämien stets dokumentiert werden.

In Bezug auf das Risiko der Kalzifizierung sind regelmäßige Untersuchungen beim Augenarzt, sowie Sonografie-Untersuchungen der Niere zu erwägen, da es bei langjähriger Krankheitsdauer zu Folgeschäden des Hypoparathyreoidismus kommen kann. Computertomografien des Kopfes in größeren Zeitabständen sind eventuell sinnvoll, da aktuell unklar ist, welche Konsequenz der Nachweis der kalzifizierenden Veränderungen im Gehirn hat. Die Werte, die bestimmt werden, sollten auch für die Therapieeinstellung der dazu gehörigen Erkrankungen verwendet werden.

Ziel dieser Studie war es, die Beschwerdelast von Hypoparathyreoidismus-Patienten zu erfassen und herauszufinden, ob der Routinefragebogen der Praxis geeignet zur Erhebung dieser Symptome ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Hypoparathyreoidismus-Patienten vor allem unter gastrointestinalen Beschwerden leiden, welche unter anderem durch die Einnahme der Medikamente Calcium und Calcitriol hervorgerufen werden. Diese Symptome kann der verwendete Fragebogen ausreichend erfassen. Die erwartete Krankheitslast aufgrund psychischer Symptome kann mittels des Routinefragebogens nicht ermittelt werden. Ob die psychischen Auffälligkeiten der Hypoparathyreoidismus-Patienten auf einer organischen Ursache, vielleicht sogar auf den gastrointestinalen Beschwerden beruhen, lässt sich derzeit nicht sagen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben jedoch eine hohe Relevanz für die Therapie. Es muss in Zukunft geprüft werden, ob andere Therapieformen wie das PTH intakt solche Beschwerden nicht hervorrufen, damit die Patienten nebenwirkungsfrei therapiert werden können.

Überdies sollte insofern über eine Erweiterung des Göttinger Fragenbogens im Bereich der psychischen Symptome nachgedacht werden, dass mehr Antwortmöglichkeiten in Form einer Skala gegeben werden. Für den zukünftigen klinischen Alltag wäre es möglich, eine Kurzform eines standardisierten Fragebogens für psychische Erkrankungen zu verwenden, wie die SCL-R14 oder SCL-K-9, oder einen Fragebogen zu entwerfen, der die Parameter für Somatisierung, Depression, Angst, Feindseligkeit, Phobie und psychotische Tendenz erfasst, die in der Studie von Arlt et al. mit signifikanten Ergebnissen evaluiert wurden (Arlt et al. 2002). Jedoch müssen gastrointestinale Symptome weiterhin wie in diesem Beispiel erfasst werden, um Hypoparathyreoidismus-Patienten in Zukunft eine geeignete

medikamentöse Therapie gewährleisten zu können.

5 Zusammenfassung

Bis zu zehn Prozent aller Schilddrüsenoperierten entwickeln einen permanenten Hypoparathyreoidismus. Durch Schädigung der Nebenschilddrüsen kommt es zu einem Parathormon-Mangel, welcher ein Absinken des Calcium-Spiegels im Serum bewirkt. Neben bekannten Symptomen wie Kribbelparästhesien und Krämpfen konnte in aktuellen Studien eine erhöhte Krankheitslast der Patienten festgestellt werden. Die übliche Medikation, die Supplementation von Calcium und Vitamin-D3-Derivaten, würde nicht zur Linderung der vermehrten psychischen Belastung dieser Patienten beitragen.

Ziel dieser Studie war es, mittels eines Routinefragebogens des Endokrinologikums Göttingen herauszufinden, welche Beschwerden psychischer und somatischer Natur bei Hypoparathyreoidismus-Patienten von Bedeutung sind. Des Weiteren sollte erörtert werden, in welchem Zusammenhang diese stehen, wobei die Laborwerte und eingenommene Medikamente analysiert werden. Folglich sollte auch die Aussagekraft des verwendeten Fragebogens hinterfragt werden.

In dieser retrospektiven Studie wurden 58 Hypoparathyreoidismus-Patienten mit einer Patientengruppe von 53 Schilddrüsenoperierten, welche keinen Hypoparathyreoidismus haben, verglichen.

Von den 111 Patienten haben 110 einen Fragebogen des Endokrinologikums Göttingen, welchen jeder Patient beim ersten Besuch in dieser Praxis erhält, ausgefüllt. Die eingetragenen Beschwerden wurden ausgewertet und mit den Laborwerten verglichen, welche ebenfalls beim Erstbesuch erhoben wurden.

Die Hypoparathyreoidismus-Patienten hatten signifikant niedrigere Calcium- ($p < 0,001$) und PTH-Serum-Spiegel ($p < 0,001$) und ein signifikant höheres Phosphat im Serum ($p = 0,024$) als die Kontrollgruppe der Schilddrüsenoperierten. Diese Patienten hatten signifikant mehr gastrointestinale Symptome ($p < 0,001$). Hierbei hatten die erniedrigten Calcium-Serum-Spiegel ($p = 0,029$) ebenso Einfluss wie die erniedrigten PTH-Serum-Spiegel ($p = 0,022$). Den entscheidenden Beitrag jedoch brachten die eingenommenen Medikamente Calcium und Calcitriol. Diese führten bei den Patienten zu vermehrten Diarrhoen (Calcium: $p < 0,001$; Calcitriol: $p = 0,026$) und damit auch zu mehr gastrointestinalen Beschwerden (Calcium: $p < 0,001$; Calcitriol: $p = 0,002$).

Aufgrund dessen, dass die Kontrollgruppe der Schilddrüsenoperierten unserer Studie einen höheren Score für psychische Symptome hatte als die

Hypoparathyreoidismus-Patienten und weil andere Studien belegen, dass die seelische Beschwerdelast bei Hypoparathyreoidismus-Erkrankten höher ist, lässt sich annehmen, dass der verwendete Fragebogen ungeeignet zur Erfassung psychischer Symptome ist. Jedoch erfasst er besser als bisher verwendete Fragebögen für Hypoparathyreoidismus-Patienten die somatische Beschwerdelast. In der aktuellen Literatur wurde bislang das Auftreten von vermehrten gastrointestinalen Beschwerden bei dieser Erkrankung nicht beschrieben.

Diese Studie leistet demnach einen Beitrag für die Optimierung therapeutischer Maßnahmen, die bei Patienten, die an Hypoparathyreoidismus erkrankt sind, ergriffen werden müssen.

Wenn Therapieformen wie die mit PTH intakt eine Alternative zur herkömmlichen Medikation darstellen sollen, muss weitergehend untersucht werden, ob die gastrointestinalen und auch die in anderen Studien belegten psychischen Beschwerden hierdurch eingeschränkt werden können.

6 Literaturverzeichnis

- Abboud B, Daher R, Boujaoude J (2011): "Digestive manifestations of parathyroid disorders." *World J Gastroenterol* 17(36): 4063-4066.
- Adorni A, Lussignoli G, Geroldi C, Zanetti O (2005): "Extensive brain calcification and dementia in postsurgical hypoparathyroidism." *Neurology* 65(9): 1501.
- Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, Allolio B (2002): "Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D." *Eur J Endocrinol* 146(2): 215-222.
- Bassett JH, Thakker RV (1995): "Molecular genetics of disorders of calcium homeostasis." *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 9(3): 581-608.
- Baumann AE (2007): "Stigmatization, social distance and exclusion because of mental illness: the individual with mental illness as a 'stranger'." *Int Rev Psychiatry* 19(2): 131-135.
- Bell DS (2011): "Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 3: association with cardiovascular disease and disorders of the central and peripheral nervous systems." *South Med J* 104(5): 340-344.
- Bilezikian J, Khan A, Potts J, Jr., Brandi M, Clarke B, Shoback D, Juppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, et al. (2011): "Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target organ involvement, treatment, and challenges for future research." *J Bone Miner Res* 26(10): 2317-37.
- Bohrer T, Krannich JH (2007): "Depression as a manifestation of latent chronic hypoparathyroidism." *World J Biol Psychiatry* 8(1): 56-59.
- Bohrer T, Hagemeister M, Elert O (2007): "A clinical chameleon: postoperative hypoparathyroidism." *Langenbecks Arch Surg* 392(4): 423-426.
- Bushinsky DA, Monk RD (1998): "Electrolyte quintet: Calcium." *Lancet* 352(9124): 306-311.
- Cao Z, Yu R, Dun K, Burke J, Caplin N, Greenaway T (2011): "22q11.2 deletion presenting with severe hypocalcaemia, seizure and basal ganglia calcification in an adult man." *Intern Med J* 41(1a): 63-66.
- Carlson D (2010): "Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors." *Arch Pathol Lab Med* 134(11): 1639-1644.
- Carlson RJ (1986): "Longitudinal observations of two cases of organic anxiety syndrome." *Psychosomatics* 27(7): 529-531.
- Chou FF, Chi SY, Hsieh KC (2010): "Hypoparathyroidism after total parathyroidectomy plus subcutaneous autotransplantation for secondary hyperparathyroidism--any side

- effects?" *World J Surg* 34(10): 2350-2354.
- Costa AG, Cremers S, Rubin MR, McMahon DJ, Sliney J, Jr., Lazaretti-Castro M, Silverberg SJ, Bilezikian JP (2011): "Circulating sclerostin in disorders of parathyroid gland function." *J Clin Endocrinol Metab* 96(12): 3804-3810.
- Cusano NE, Rubin MR, Sliney J, Jr., Bilezikian JP (2012): "Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism." *Endocrine* 41(3): 410-414.
- Demeester-Mirkin N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer V (1992): "Hypocalcemia after thyroidectomy." *Arch Surg* 127(7): 854-858.
- Ebert EC (2010): "The parathyroids and the gut." *J Clin Gastroenterol* 44(7): 479-482.
- Erhardt A, Lucae S, Unschuld PG, Ising M, Kern N, Salyakina D, Lieb R, Uhr M, Binder EB, Keck ME, et al. (2007): "Association of polymorphisms in P2RX7 and CaMKKb with anxiety disorders." *J Affect Disord* 101(1-3): 159-168.
- Folster-Holst R, Riepe FG, Ahrens W, Moller M, Brasch J, Partsch CJ, Hiort O, Sippell WG (2006): "[Calcinosis cutis in Albright hereditary osteodystrophy: pseudohypoparathyroidism type Ia]." *Hautarzt* 57(10): 893-897.
- Fremerey C : Krankheitslast des Hypoparathyreoidismus. medical department. Med. Diss. Würzburg 2002.
- Gardella TJ, Luck MD, Wilson AK, Keutmann HT, Nussbaum SR, Potts JT, Jr., Kronenberg HM (1995): "Parathyroid hormone (PTH)-PTH-related peptide hybrid peptides reveal functional interactions between the 1-14 and 15-34 domains of the ligand." *J Biol Chem* 270(12): 6584-6588.
- Gothelf D, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, Shprintzen RJ (2009): "Velo-Cardio-Facial Syndrome." *J Ment Health Res Intellect Disabil* 2(2): 149-167.
- Grodski S, Serrapell J (2008): "Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia." *World J Surg* 32(7): 1367-1373.
- Grußendorf M, Stuttgart: Persönliche Mitteilungen 2011.
- Hejjas K, Szekely A, Domotor E, Halmai Z, Balogh G, Schilling B, Sarosi A, Faludi G, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z (2009): "Association between depression and the Gln460Arg polymorphism of P2RX7 gene: a dimensional approach." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B(2): 295-299.
- Hermann B: Nebenschilddrüse. Vortrag, gehalten in Hamburg auf dem 54. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2011.
- Heubi JE, Partin JC, Schubert WK (1983): "Hypocalcemia and steatorrhea--clues to etiology." *Dig Dis Sci* 28(2): 124-128.
- Kantham L, Quinn SJ, Egbuna OI, Baxi K, Butters R, Pang JL, Pollak MR, Goltzman D, Brown EM (2009): "The calcium-sensing receptor (CaSR) defends against hypercalcemia independently of its regulation of parathyroid hormone secretion." *Am*

- J Physiol Endocrinol Metab 297(4): E915-923.
- Khan MI, Waguespack SG, Hu MI (2010): "Medical management of postsurgical hypoparathyroidism." *Endocr Pract* 17 Suppl 1: 18-25.
- Komaba H, Goto S, Fukagawa M (2009): "Critical issues of PTH assays in CKD." *Bone* 44(4): 666-670.
- Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES (1999): "Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism." *Am J Med Sci* 317(5): 273-277.
- Kruse K (1988): "[Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. New aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy]." *Monatsschr Kinderheilkd* 136(10): 652-666.
- Lawlor BA (1988): "Hypocalcemia, hypoparathyroidism, and organic anxiety syndrome." *J Clin Psychiatry* 49(8): 317-318.
- Lee WK, Vargas A, Barnes J, Root AW (1983): "The Kenny-Caffey syndrome: growth retardation and hypocalcemia in a young boy." *Am J Med Genet* 14(4): 773-782.
- Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S (2003): "Genetic basis for resistance to parathyroid hormone." *Horm Res* 60 Suppl 3: 87-95.
- Lucae S, Salyakina D, Barden N, Harvey M, Gagne B, Labbe M, Binder EB, Uhr M, Paez-Pereda M, Sillaber I, et al. (2006): "P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder." *Hum Mol Genet* 15(16): 2438-2445.
- Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M (2006): "Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism." *Arq Bras Endocrinol Metabol* 50(4): 664-673.
- McQuillin A, Bass NJ, Choudhury K, Puri V, Kosmin M, Lawrence J, Curtis D, Gurling HM (2009): "Case-control studies show that a non-conservative amino-acid change from a glutamine to arginine in the P2RX7 purinergic receptor protein is associated with both bipolar- and unipolar-affective disorders." *Mol Psychiatry* 14(6): 614-620.
- Miron A, Martin S, Giulea C, Fica S (2009): "[Postoperative hypoparathyroidism, an assumed risk in total thyroidectomy for Graves disease]." *Chirurgia (Bucur)* 104(6): 749-752.
- Nagamine M, Jiang HJ, Merrill CT (2006): "Trends in Elderly Hospitalizations, 1997-2004: Statistical Brief #14." *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs* [Internet]. Agency for Health Care Policy and Research (US): Rockville (MD)
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, et al. (2001): "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis." *N Engl J Med* 344(19): 1434-1441.
- Parfitt AM (1972): "The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D. Studies in patients with hypoparathyroidism." *J Clin Invest* 51(7): 1879-

1888.

- Potts JT (2005): "Parathyroid hormone: past and present." *J Endocrinol* 187(3): 311-325.
- Preusser M, Kitzwoegerer M, Budka H, Brugger S (2007): "Bilateral striopallidodentate calcification (Fahr's syndrome) and multiple system atrophy in a patient with longstanding hypoparathyroidism." *Neuropathology* 27(5): 453-456.
- Ranjbar-Omrani G, Zamiri N, Sabayan B, Mohammadzadeh A (2008): "Concomitant hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal agenesis: a case of Barakat syndrome." *Arch Iran Med* 11(3): 337-340.
- Roh JL, Park JY, Park CI (2007): "Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone." *Ann Surg* 245(4): 604-610.
- Roh JL, Park JY, Park CI (2009): "Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection." *Cancer* 115(2): 251-258.
- Rote Liste, Frankfurt/Main 2011, www.rote-liste.de
- Rubin MR, Bilezikian JP (2010): "Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement." *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54(2): 220-226.
- Rubin MR, Sliney J, Jr., McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP (2010): "Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone." *Osteoporos Int* 21(11): 1927-1934.
- Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, Stauber M, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Stein E, Sliney J, Jr., Silverberg SJ, et al. (2009): "Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism." *Bone* 46(1): 190-195.
- Rubin M, Dempster D, Sliney J, Zhou H, Nickolas T, Stein E, Dworakowski E, Dellabadia M, Ives R, McMahon D, et al. (2011): "PTH(1-84) administration reverses abnormal bone remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism." *J Bone Miner Res* 26(11):2727-36.
- Sabour S, Manders E, Steward DL (2009): "The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia." *Otolaryngol Head Neck Surg* 141(6): 727-729.
- Shoback D (2008): "Clinical practice. Hypoparathyroidism." *N Engl J Med* 359(4): 391-403.
- Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, Tietze A, Bruel A, Andersen G, Mosekilde L (2012): "Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): a randomized controlled study." *J Bone Miner Res* 27(4): 781-788.

- Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L (2011): "The effect of adding PTH (1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism - A randomized, placebo controlled study." *J Bone Miner Res* 26(10):2358-70.
- Sin DD, Wu L, Man SF (2005): "The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature." *Chest* 127(6): 1952-1959.
- Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjon H, Duenas JP, Sancho JJ (2010): "Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy." *Br J Surg* 97(11): 1687-1695.
- Skaper SD, Debetto P, Giusti P (2009): "The P2X7 purinergic receptor: from physiology to neurological disorders." *FASEB J* 24(2): 337-345.
- Testini M, Gurrado A, Lissidini G, Nacchiero M (2007a): "Hypoparathyroidism after total thyroidectomy." *Minerva Chir* 62(5): 409-415.
- Testini M, Rosato L, Avenia N, Basile F, Portincasa P, Piccinni G, Lissidini G, Biondi A, Gurrado A, Nacchiero M (2007b): "The impact of single parathyroid gland autotransplantation during thyroid surgery on postoperative hypoparathyroidism: a multicenter study." *Transplant Proc* 39(1): 225-230.
- Thacher TD, Clarke BL (2011): "Vitamin D insufficiency." *Mayo Clin Proc* 86(1): 50-60.
- Thielicke H, Ed.: *Zu Gast auf einem schönen Stern*. Hoffmann und Campe Vlg GmbH, Hamburg 1996.
- Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG (2004): "Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients." *Nutr J* 3: 8.
- Wen HY, Schumacher HR, Jr. Zhang LY (2010): "Parathyroid disease." *Rheum Dis Clin North Am* 36(4): 647-664.
- Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C, Cutler GB, Jr. (2003): "Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium." *J Clin Endocrinol Metab* 88(9): 4214-4220.
- Yen TW, Wang TS (2011): "Subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism." *Endocr Pract* 17 Suppl 1: 7-12.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SEKRETION VON CHOLEZYSTOKININ (CCK):.....	11
ABBILDUNG 2: DARSTELLUNG DER CALCIUM-WERTE IM SERUM DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE GEORDET NACH REFERENZWERTEN. DER THERAPEUTISCH ANGESTREBTE BEREICH (2,0 - 2,35 MMOL/L) WIRD MITTIG ABGEBILDET.	31
ABBILDUNG 3: GEGENÜBERSTELLUNG DER PROZENTUALEN ANTEILE DER UNKORRIGIERTEN CALCIUM-WERTE (N = 58) UND DER AN ALBUMIN ANGEGLICHENEN WERTE (N = 40) IN DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE; NORMBEREICH: 2,15 – 2,55 MMOL/L	32
ABBILDUNG 4: CALCIUM-SPIEGEL DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE (N = 57) UND SCHILDDRÜSENOPERIERTER OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS (N = 52); NORMBEREICH: 2,15 – 2,55 MMOL/L.....	35
ABBILDUNG 5: VERHÄLTNIS ZWISCHEN URIN-CALCIUM UND CALCIUM IM SERUM DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE (N = 42); ($R^2 = 0,0181$; $P = 0,4$)	37
ABBILDUNG 6: VERHÄLTNIS ZWISCHEN URIN-CALCIUM UND SERUM-CALCIUM VON HYPOPARATHYREOIDISMUS-PATIENTEN (N = 42) UND SCHILDDRÜSENOPERIERTEN OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS (N = 18); KEIN SIGNIFIKANTER UNTERSCHIED ZWISCHEN BEIDEN GRUPPEN ($P = 0,1$)	38
ABBILDUNG 7: MITTELWERTE DES URIN-CALCIUMS DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI FEHLENDER ODER VORHANDENER CALCIUM-SUBSTITUTION ($P = 0,075$)	39
ABBILDUNG 8: VERHÄLTNIS VON PHOSPHAT UND CALCIUM IM SERUM BEI HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE (N = 56) UND SCHILDDRÜSENOPERIERTEN OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS (N = 35).....	40
ABBILDUNG 9: MITTELWERT DES CALCIUM-PHOSPHAT-PRODUKTS VON HYPOPARATHYREOIDISMUS-PATIENTEN (N = 55) UND SCHILDDRÜSENOPERIERTEN OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS (N = 35)	41
ABBILDUNG 10: CALCIUM-PHOSPHAT-PRODUKTE DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE UND DER SCHILDDRÜSENOPERIERTEN OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS IN PROZENT (ANGESTREBTER NORMWERT < 4)	42
ABBILDUNG 11: DARSTELLUNG DER HORMONPARAMETER TSH UND 25-OH-VITAMIN D3 DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE	43
ABBILDUNG 12: PARATHORMON-SERUMWERTE DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE (N = 54) UND DER SCHILDDRÜSENOPERIERTEN OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS (N = 37).....	45

ABBILDUNG 13: VON HYPOPARATHYREOIDISMUS-PATIENTEN (N = 58) UND SCHILDDRÜSENOPERIERTEN OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS (N = 52) ERREICHTER ANTEIL DES MAXIMAL ERREICHBAREN SCORES DER JEWEILIGEN SYMPTOMBLÖCKE;	48
ABBILDUNG 14: MITTELWERTE DES ERREICHBAREN SCORES FÜR GASTROINTESTINALE SYMPTOME MIT STANDARDABWEICHUNG (SCHMALER BALKEN), HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE (N = 58) UND SCHILDDRÜSENOPERIERTE OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS (N = 52) IM VERGLEICH (T-TEST-ANALYSE).....	49
ABBILDUNG 15: MITTELWERTE DES ERREICHBAREN SCORES FÜR JEWEILIGE SYMPTOMBLÖCKE MIT STANDARDABWEICHUNG FÜR DAS KOLLEKTIV DER 40 - 70-JÄHRIGEN PATIENTEN DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE (N = 44) UND DER SCHILDDRÜSENOPERIERTEN OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS (N = 43).....	52
ABBILDUNG 16: SERUM-CALCIUM-WERTE IM VERHÄLTNIS ZUM SCORE FÜR GASTROINTESTINALE SYMPTOME DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE (N = 57)	54
ABBILDUNG 17: EINTEILUNG ALLER PATIENTEN BEIDER GRUPPEN IN CALCIUM-KATEGORIEN MIT DAZUGEHÖRIGEM SCORE FÜR GASTROINTESTINALE SYMPTOME; P = 0,029.....	55
ABBILDUNG 18: ANTEIL ALLER PATIENTEN MIT EINGENOMMENEN DIVERSEN VITAMIN-D3-PRÄPARATEN VON ALLEN PATIENTEN MIT VITAMIN-D-SUPPLEMENTATION (N = 42).....	61
ABBILDUNG 19: ANZAHL ALLER PATIENTEN, DIE CALCITRIOL EINNEHMEN, MIT GASTROINTESTINALEN BESCHWERDEN UND DIARRHOE BEI JEWEILIGER CALCITRIOL-SUBSTITUTIONSMENGE.....	62
ABBILDUNG 20: PROZENTUALE DARSTELLUNG DER PATIENTEN MIT GASTROINTESTINALEN BESCHWERDEN UND DIARRHOE VON ALLEN PATIENTEN, DIE CALCITRIOL EINGENOMMEN HABEN.....	63
ABBILDUNG 21: MITTELWERTE DER GASTROINTESTINALEN SYMPTOME BEI UNTERSCHIEDLICHER CALCIUM-SUBSTITUTIONSMENGE PRO TAG DES GESAMTKOLLEKTIVS; ZUNAHME DES MITTELWERTES MIT STEIGENDER DOSIS (P = 0,0012).....	64
ABBILDUNG 22: MITTELWERT DES SCORES FÜR DIARRHOE BEI UNTERSCHIEDLICHER SUBSTITUTIONS-DOSIS VON CALCIUM PRO TAG VOM GESAMTKOLLEKTIV; ZUNAHME DES MITTELWERTES MIT STEIGENDER EINNAHMEDOSIS TENDENZIELL SIGNIFIKANT (P = 0,06).....	66
ABBILDUNG 23: ANZAHL DER PATIENTEN, DIE AN GASTROINTESTINALEN SYMPTOMEN UND DIARRHOE UNTER CALCIUM-SUBSTITUTION LEIDEN.....	67
ABBILDUNG 24: PROZENTUALE ANGABE ALLER PATIENTEN, DIE AN GASTROINTESTINALEN SYMPTOMEN UND DIARRHOE UNTER CALCIUM-SUBSTITUTION LEIDEN, (BEIDE GRUPPEN, N = 106).....	68
ABBILDUNG 25: ALLE PATIENTEN MIT („JA“) UND OHNE („NEIN“) GASTROINTESTINALE BESCHWERDEN (= GIT-BESCHWERDEN), UNTERTEILT NACH CALCIUM-SUBSTITUTION UND ERNIEDRIGTEM CALCIUM-SPIEGEL.....	69
ABBILDUNG 26: ANZAHL DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-PATIENTEN MIT („JA“) UND OHNE	

(„NEIN“) GASTROINTESTINALE BESCHWERDEN (= GIT-BESCHWERDEN), UNTERTEILT
NACH CALCIUM-SUBSTITUTION UND ERNIEDRIGTEM CALCIUM-SPIEGEL 70

ABBILDUNG 27: PROZENTUALER ANTEIL DER PATIENTEN, DIE DIARRHOE ODER ANDERE
GASTROINTESTINALE SYMPTOME ANGABEN, BEI GLEICHZEITIGER EINNAHME VON
CALCITRIOL..... 71

7.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: AUFLISTUNG MÖGLICHER FORMEN UND URSACHEN DES HYPOPARATHYREOIDISMUS.....	3
TABELLE 2: CHARAKTERISIERUNG DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE NACH ALTER, DAUER DER ERKRANKUNG, RAUCHEN, GESCHLECHT, MENOPAUSE, URSACHE DER ERKRANKUNG UND MEDIKATION.....	19
TABELLE 3: CHARAKTERISIERUNG DER KONTROLLGRUPPE, SCHILDDRÜSENOPERIERTE OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS, NACH ALTER, VERGANGENE ZEIT SEIT OPERATION, RAUCHEN, GESCHLECHT, MENOPAUSE, OPERATIONS-INDIKATION UND MEDIKATION BEI ERSTVORSTELLUNG.....	21
TABELLE 4: SYMPTOMKOMPLEXE UND DIE ZUGEORDNETEN EINZELSYMPTOME.....	24
TABELLE 5: CHARAKTERISIERUNG DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-PATIENTEN UND DER KONTROLLGRUPPE IM VERGLEICH.....	28
TABELLE 6: AUFLISTUNG DER MEDIKAMENTE DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE UND DER NUR SCHILDDRÜSENOPERIERTEN IM VERGLEICH.....	29
TABELLE 7: CALCIUM- UND PHOSPHATWERTE IN SERUM UND URIN VON HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE UND NUR SCHILDDRÜSENOPERIERTEN.....	34
TABELLE 8: HORMONPARAMETER DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-PATIENTEN UND DER NUR SCHILDDRÜSENOPERIERTEN.....	44
TABELLE 9: SYMPTOMBLÖCKE MIT DEM JEWEILS ERREICHTEN SCORE VON DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE UND DER NUR SCHILDDRÜSENOPERIERTEN IM VERGLEICH (DER MAXIMALE PUNKTEWERT ERMITTELT SICH DURCH DIE ANZAHL DER SYMPTOME, DIE EINEM SYMPTOMKOMPLEX ZUGEORDNET WURDEN.).....	47
TABELLE 10: CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS ZWISCHEN 40 UND 70 JAHREN DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE UND DER SCHILDDRÜSENOPERIERTEN OHNE HYPOPARATHYREOIDISMUS IN BEZUG AUF UNTERSCHIEDE, DIE IM GESAMTKOLLEKTIV SICHTBAR WAREN.....	53
TABELLE 11: EINFLUSS DER LABORWERTE PTH UND CALCIUM IM SERUM AUF DIE GASTROINTESTINALEN SYMPTOME IM GESAMTKOLLEKTIV.....	56
TABELLE 12: EINFLUSS DER EINGENOMMENEN MEDIKAMENTE BEIDER GRUPPEN AUF GASTROINTESTINALE SYMPTOME (= GIT-SYMPTOME).....	57
TABELLE 13: EINFLUSS DER EINGENOMMENEN MEDIKAMENTE DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE (= HP-GRUPPE) AUF GASTROINTESTINALE SYMPTOME (= GIT-SYMPTOME).....	58
TABELLE 14: EINFLUSS DER EINGENOMMENEN MEDIKAMENTE BEIDER GRUPPEN AUF DIARRHOE.....	59
TABELLE 15: EINFLUSS DER EINGENOMMENEN MEDIKAMENTE DER HYPOPARATHYREOIDISMUS-GRUPPE AUF DIARRHOE.....	60
TABELLE 16: EINFLUSS DER EINGENOMMENEN CALCIUM-MENGE ALLER PATIENTEN BEIDER	

GRUPPEN AUF GASTROINTESTINALE SYMPTOME, ZUNAHME DES MITTELWERTES MIT STEIGENDER DOSIS (P = 0,0012)	64
TABELLE 17: EINFLUSS DER EINGENOMMENEN CALCIUM-MENGE BEIDER GRUPPEN AUF DIARRHOE; ZUNAHME DES MITTELWERTES MIT STEIGENDER EINNAHMEDOSIS TENDENZIELL SIGNIFIKANT (P = 0,06).....	65

7.3 Fragebogen des Endokrinologikums Göttingen

Datum:

Ärztliche Fragen vor der Untersuchung

Mit welchen Beschwerden kommen Sie zu uns?
(alle Ihre Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht)

Größe:

Gewicht:

Alter:

Beantworten Sie bitte die folgenden Fragen durch Ankreuzen mit "Ja" oder "Nein" bezeichneten Kästchen.

Haben Sie zur Zeit:	nein	ja
Kopf- oder Gesichtsschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nackenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehstörungen, Doppelbilder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hörstörungen, Ohrensausen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Riech- oder Geschmacksstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwindelgefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
starken Haarausfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atemnot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plötzliches Herzjagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzstolpern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appetitlosigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gewichtsabnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leibschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verstopfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nächtliches Wasserlassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, wie oft		
Rückenschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ischiasschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kribbeln, Ameisenlaufen, Taubheitsgefühl in Armen, Beinen oder im Gesicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwellungen (Gesicht, Arme, Beine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Venenentzündungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Häufige blaue Flecke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Langes Bluten nach Verletzungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		nein	ja
Drüenschwellungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leichte Erschöpfbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konzentrations- und Gedächtnisstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vermehrtes Schwitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vermehrter Durst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wieviel Liter trinken Sie pro Tag:		
Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gern tun?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Genußmittel (bitte genau angeben)

1. Alkoholische Getränke (z. B. Bier, Wein, Sch)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was trinken Sie und wieviel pro Tag?		
.....		
2. Rauchen (z. B. Zigaretten, Zigarren, Pfeife)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Was rauchen sie und wieviel pro Tag?		
.....		
3. Andere Genußmittel (z. B. Kaffee, Tee)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

.....

Medikamente (bitte genau angeben)

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

Welche?

.....
.....
.....
.....

Gelegentliche Einnahme?

Welche?

.....
.....
.....

Sind Sie überempfindlich gegen bestimmte
Speisen, Medikamente oder anderes?
(bitte ankreuzen)

Haben Sie früher einmal eine der folgenden Krankheiten gehabt

	nein	ja
Gelbsucht (Hepatitis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hirnhautentzündung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kinderlähmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geschlechtskrankheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuberkulose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere ansteckende Krankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenkkrankheiten, Rheuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nieren- und Blasenkrankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nierensteine		
Herzerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bluthochdruck festgestellt seit wann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lungenerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magenerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lebererkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gallenblasenerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bauchspeicheldrüsenerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Darmerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zuckerkrankheit festgestellt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hormonstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bestrahlungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, wann?		
Unfallverletzungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gehirnerschütterung, Schädelbruch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Operationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.:		
2.:		
3.:		

Haben Sie eine Pflegestufe?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
wenn ja, welche		
Haben Sie eine Pflegestufe beantragt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind Sie schwerbehindert und haben einen Schwerbehindertenausweis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Welchen Beruf üben Sie augenblicklich aus?

Für Frauen
(Zutreffendes bitte ankreuzen)

Erste Monatsblutung mit Jahren		nein	ja
Letzte Monatsblutung am (Datum/Jahr)			
Haben Sie Regelstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hatten Sie Geburten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wieviel und in welchem Jahr?			
Wie lange haben Sie insgesamt gestillt?			(in Monaten)

Nehmen Sie z. Zt. Eine Antibabypille?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, wie lange?		
Wurde Gebärmutter entfernt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Eierstöcke entfernt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hormontherapie wegen Wechselbeschwerden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Familienvorgeschichte

(Eltern, Großeltern, Geschwister der Eltern, eigene Geschwister, eigene Kinder, nicht Sie selbst)
 Hat oder hatte jemand in Ihrer Familie eine der folgenden Krankheiten:

		nein	ja	wer?
Zuckerkrankheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hoher Blutdruck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herzinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krebs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fettleibigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rundrücken oder Osteoporose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Knochenbrüche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DANKSAGUNG

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Siggelkow für die Bereitstellung des Themas und gleichzeitige Betreuung der Dissertation bedanken. Sie haben viel Zeit und Geduld aufgewandt und mir eine Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten gegeben. Ohne Ihre konstruktive Kritik und aufbauenden Worte hätte ich diese Arbeit nicht in dem Rahmen fertigstellen können.

Die Möglichkeit der Präsentation des Themas auf dem Kongress der "Deutschen Gesellschaft der Endokrinologen" in Hamburg 2011 hat mir neue Blickwinkel auf das Thema eröffnet. Das Feedback der chirurgischen und internistischen Endokrinologen war aufschlussreich und zielführend. Vielen Dank, dass Sie mir hierbei zusätzlich Motivation und Hilfestellung für das Poster und das dazugehörige Referat gegeben haben.

Den Mitarbeitern des Endokrinologikums Göttingen, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Hüfner, möchte ich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten danken.

Für weitere Unterstützung danke ich der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie der Universität Göttingen.

Der Abteilung der medizinischen Statistik der Universität Göttingen möchte ich für die statistische Beratung danken. Besonderer Dank gilt Herrn Rosenberger, der jederzeit einen Termin gefunden hat, um mir Ratschläge zu erteilen und Erklärungen zu statistischen Tests zu geben.

Die studentischen Mitarbeiter des Instituts waren wichtige Ansprechpartner bei statistischen Fragestellungen und Problemen. Auch ihnen möchte ich herzlich danken.

CURRICULUM VITAE

Am 16. Juni 1987 wurde ich, Victoria Grätz, als Tochter von Falk und Bettina Grätz, in Dessau, Sachsen-Anhalt, geboren.

Nach meiner Grundschulzeit, welche 1993 in Dessau begann, führte ich 1997 meine Schullaufbahn am Liborius-Gymnasium Dessau weiter. Dort erlangte ich im April 2006 die Allgemeine Hochschulreife mit der Note „Sehr gut“.

Danach durchlief ich einen fünfmonatigen Auslandsaufenthalt in Rom, wo ich einen medizinischen Sprachkurs absolvierte.

Im September 2006 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Meine vorklinischen Pflegepraktika absolvierte ich in der Traumatologie, Pädiatrie und Kinder- und Jugendpsychiatrie. Den ersten Abschnitt der ersten ärztlichen Prüfung bestand ich im März 2009 mit der Note „Befriedigend“. Die klinischen Famulaturen wählte ich in der Dermatologie, Pathologie, Anaesthesiologie und Neurologie.

Im Juli 2010 begann ich mit der vorliegenden Doktorarbeit in der Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen unter der Leitung von Frau Professor Dr. med. Heide Siggelkow.

Seit Februar 2012 bin ich im ersten Tertial des praktischen Jahres, welches ich in der Inneren Medizin teils im Ausland, teils in Niedersachsen absolviere.