

Diplomarbeit

# Hypoparathyreoidismus

**Retrospektive Beobachtungsstudie**

eingereicht von

**Martin Kern**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel/**

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

Assoz.Prof. Priv.Doz. Dr.med.univ. Karin Amrein, MSc.

Dr.med.univ. Verena Schwetz

Graz, 22.07.2015

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 22.07.2015*

*Martin Kern eh*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei Assoz.Prof. Dr. Karin Amrein für die außerordentlich gute Betreuung bedanken. Mit großem Engagement und ausgezeichnetem fachlichen Rat wurde ich durch sie an das Thema und die Verfassung der Arbeit herangeführt und bei der Ausführung unterstützt.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mir den nötigen Rückhalt geboten, mir meine Ausbildung bis zu diesem Punkt ermöglicht und mich fortwährend gefördert haben.

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Der Hypoparathyreoidismus ist eine Hormonmangelerkrankung, die vor allem das weibliche Geschlecht betrifft und meist postoperativ nach Operationen im Halsbereich auftritt. Sie kann jedoch auch genetisch oder autoimmun bedingt sein. Die Erkrankung stellt für viele PatientInnen eine große Belastung dar, da sie mit einer ständigen Medikamenteneinnahme, häufigen Krankenhausbesuchen und einer Vielzahl an Symptomen einhergehen kann. Die Therapie ist rein symptomatisch und erfolgt durch Verabreichung von teilweise sehr divergierenden Calcium- und Vitamin D-Dosen. Es existieren keine Richtlinien zur Behandlung und die Einbußen in der Lebensqualität der PatientInnen werden von den behandelnden Ärzten unterschätzt. Die Vermutung zahlreicher Komplikationen bei chronisch Erkrankten basiert auf einigen wenigen Studien. Der Hypoparathyreoidismus ist die einzige Endokrinopathie, die nicht mit Ersatz des fehlenden Hormons behandelt wird. In Zukunft könnte dessen Einsatz eine Rolle spielen.

## Methoden

Im Rahmen dieser retrospektiven Explorationsstudie wurden 119 PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus, die zwischen 2004 und 2014 an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des Universitätsklinikums Graz vorstellig waren, über das Informationssystem „openMedocs“ identifiziert. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit Parathormon unter dem oder im niedrig normalen Referenzbereich ( $< 25$  pg/ml), die außerdem einen Befundtext zur Erhebung von krankheitsspezifischen Daten aufwiesen. Mittels deskriptiver Statistik erfolgte eine Charakterisierung des PatientInnenkollektivs. Die Ergebnisse wurden mit der vorhandenen Literatur verglichen.

## Ergebnisse

Das zum großen Teil weibliche (78,2 %) PatientInnenkollektiv wies in 88,2 % einen postoperativen Hypoparathyreoidismus auf, der im Median 5,5 Jahre nach der Operation diagnostiziert wurde. Bei einem Mittelwert des Gesamtcalcium (2,09 mmol/l ( $\pm 0,32$ )) unter dem Normbereich hatten 45,8 % hypokalzämische und 2,5 % hyperkalzämische Mittelwerte, während sogar 35,3 % der PatientInnen Durchschnittswerte des Gesamtcalciums unter dem empfohlenen therapeutischen Bereich (2,00-2,25 mmol/l) aufwiesen. Parästhesien ( $p=0,045$ ) und Tetanien

( $p=0,030$ ) waren statistisch signifikant häufiger bei PatientInnen mit erniedrigten Werten des ionisierten Calcium. Dies galt nicht für das Gesamtcalcium ( $p=0,526$ ). Insgesamt klagten 65,5 % der PatientInnen zumindest einmal über Tetanien und Therapieänderungen wurden statistisch signifikant häufiger bei PatientInnen mit Tetanien ( $p=0,003$ ) durchgeführt. Keine(r) der PatientInnen mit Hochdosis-Therapie ( $>3000$  mg/d Calcium oder  $>4000$  IU Cholecalciferol/d) hatte hyperkalzämische Werte und die Dosisänderung des Calcium bei der ersten Therapieänderung wies lediglich einen Median von 500 mg auf.

### **Conclusio**

Die enorm hohe Rate an Tetanien und Parästhesien suggeriert, dass die Mehrheit der PatientInnen unter der derzeitigen Standardtherapie Beschwerden hat. Diese können mit ausreichender, individualisierter Dosierung von Vitamin D, seinen Metaboliten und Calcium deutlich gelindert werden. Die Therapie sollte sich aber nicht lediglich an Laborwerten wie erniedrigten Gesamtcalcium-Werten orientieren. Diese Arbeit, die eine der weltweit größten Kohorten mit Hypoparathyreoidismus charakterisiert, zeigt die Vielfalt an Komplikationen der Erkrankung, die häufig eine Langzeitbetreuung nach sich zieht.

# **Abstract**

## **Background**

Hypoparathyroidism is a hormone disorder, that is typically caused by removal or damage to the parathyroid glands during neck surgery and affects mainly the female gender. Other causes include genetic and autoimmune disorders.

Hypoparathyroidism substantially impacts quality of life for many patients, because it causes a multitude of symptoms, requires chronic medication and may lead to frequent hospital stays. However, the degree of decreased quality of life of patients with hypoparathyroidism is often underestimated. Current standard therapy does not replace the missing hormone, but is only symptomatic using calcium and vitamin D in greatly varying individual doses. There are to date no guidelines on therapy and only few studies have been published. Hypoparathyroidism remains the only endocrinopathy not treated with the missing hormone. In the future the parenteral application of parathyroid hormone may play a role.

## **Methods**

In this retrospective study, 119 patients with hypoparathyroidism were identified at the Department of Endocrinology at the University Hospital of Graz between 2004 and 2014, using the “openMedocs”-patient data management system. Patients were included if they had parathyroid hormone levels in the low or below the normal range (<25 pg/ml) and in addition an available diagnosis text. Using descriptive statistics, a characterization of the cohort was made and the results were compared with existing literature.

## **Results**

The cohort included mostly women (78 %) and 88 % of the patients had postoperative hypoparathyroidism, that had been diagnosed within a median of 5.5 years after surgery. Mean calcium (2.09 mmol/l ( $\pm$  0.32)) was below the normal range. 46 % had hypocalcemic and 2.5 % hypercalcemic values. 35 % had mean values of calcium below the recommended therapeutic range (2.00 – 2.25 mmol/l). Paraesthesia ( $p=0.045$ ) and tetany ( $p=0.030$ ) were significantly more frequent in patients with low ionized calcium (although this included a smaller sample size as it was not available in all patients). This was not the case for total calcium levels ( $p=0.526$ ). Overall, 66 % complained about tetany at least once and therapy was significantly more often modified in these patients ( $p=0.003$ ). No patient with high

dose therapy (>3000 mg/d Calcium or >4000 IU Cholecalciferol/d) had hypercalcemia and the median change of the calcium dose was only 500 mg.

### **Conclusion**

The enormously high rate of tetany and paraesthesia suggests that with current standard therapy, hypoparathyroid patients often remain symptomatic. Individualized therapy based on clinical symptoms with sufficient doses of calcium and vitamin D may lead to substantial improvement. This thesis characterizes one of the world's largest cohorts and gives an overview on the various symptoms of hypoparathyroidism.

## Abkürzungsverzeichnis

APS	Autoimmun bedingtes polyglanduläres Syndrom
BMD	Bone Mineral Density/Knochendichte
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CaSR	Calcium-sensitiver Rezeptor
CT	Computertomographie
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry/Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EEG	Elektroenzephalogramm
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
FDG	Fluordesoxyglukose
GBB-24	Gießener Beschwerdebogen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
IMI	Institut für Medizinische Informatik
IU	International Units/Internationale Einheiten
MR	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PTH	Parathormon
QOT	Quality of Life/Lebensqualität
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
U.S.A.	United States of America/Vereinigte Staaten von Amerika

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	4
Abstract .....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einführung .....	12
1.1. Grundlagen zum Parathormon .....	12
1.1.1. Zusammenspiel mit Vitamin D .....	13
1.1.2. PTH-Sekretion und „Calcium-sensitiver Rezeptor“ .....	13
1.2. Calciumhomöostase .....	14
1.2.1. Normwerte und Funktion.....	14
1.2.2. Hypoparathyreoidismus und Hypokalziämie .....	15
1.3. Ursachen des Hypoparathyreoidismus.....	16
1.3.1. Postoperativer Hypoparathyreoidismus .....	17
1.3.2. Autoimmun bedingter Hypoparathyreoidismus .....	19
1.3.3. Genetische Defekte .....	19
1.3.4. Andere Ursachen des Hypoparathyreoidismus.....	21
1.4. Pseudohypoparathyreoidismus .....	21
1.5. Beeinflussende Faktoren und Aussagekraft verschiedener Parameter in der Regulation von PTH und Calcium .....	23
1.5.1. Albumin und albuminkorrigiertes Calcium .....	23
1.5.2. Laborkonstellationen .....	23
1.5.3. Beeinflussung von Calcium und PTH durch Magnesium .....	24
1.5.4. Serumcreatinin und Serumphosphat - Konzentrationen .....	26
1.5.5. Hypokalziämie bei kritisch Kranken .....	27
1.6. Symptome einer Hypokalziämie und akute Komplikationen .....	28
1.7. Klinische Zeichen .....	29
1.7.1. Sensitivität und Spezifität .....	30

1.8.	Derzeitige Therapie des Hypoparathyreoidismus und Kontroversen.....	32
1.8.1.	Behandlung des Hypoparathyreoidismus während einer Schwangerschaft .....	33
1.9.	Komplikationen eines chronischen Hypoparathyreoidismus (Studien) .....	34
1.9.1.	Renale Komplikationen .....	35
1.9.2.	Knochenstoffwechsel .....	36
1.9.3.	Kardiovaskuläre Komplikationen.....	37
1.9.4.	Katarakt.....	38
1.10.	Basalganglienkalzifikationen und neurologische Komplikationen.....	38
1.10.1.	Beeinflussende Faktoren der Basalganglienkalzifikation .....	39
1.10.2.	Epileptische Anfälle .....	39
1.10.3.	Neurologische Zeichen und neuropsychiatrische Pathologien .....	40
1.11.	Auswirkung des Hypoparathyreoidismus auf die Lebensqualität .....	41
1.11.1.	Unterschätzung des Leidensdrucks unter Hypoparathyreoidismus ...	42
2.	Methoden.....	44
2.1.	Datengewinnung und Einschlusskriterien.....	44
2.2.	Limitationen .....	45
2.3.	Ethikkommission und Studiencharakter.....	46
2.4.	PatientInnen.....	46
2.5.	Statistische Auswertung .....	49
3.	Resultate.....	50
3.1.	Charakteristik des Studienkollektivs .....	50
3.2.	Primärer Endpunkt: Calciumwerte unter Therapie.....	55
3.3.	Laborchemische Charakteristika .....	59
3.3.1.	Nierenfunktionsparameter.....	61
3.4.	Sekundäre Endpunkte: Symptome, Komplikationen, Medikation .....	63
3.4.1.	Basalganglienverkalkungen .....	63
3.4.2.	Epileptische Anfälle und Calcium.....	64

3.4.3.	Nierenkalzifikationen .....	65
3.4.4.	Parästhesien und Tetanien .....	65
3.4.5.	Knochendichte .....	67
3.5.	Medikation .....	69
3.5.1.	Medikamentendosen - Übersicht .....	70
3.6.	Schilderung von 3 typischen PatientInnenfällen .....	71
4.	Diskussion .....	73
4.1.	Ätiologie, Erkennung / Awareness.....	73
4.2.	Therapiebedürftigkeit, Symptome und Labor.....	75
4.3.	Komplikationen, Langzeitauswirkungen und Untersuchungen .....	77
5.	Ausblick .....	80
6.	Literaturverzeichnis.....	84
7.	Abbildungsverzeichnis .....	90
8.	Anhang .....	93

# 1. Einführung

Parathormon (PTH) ist ein Polypeptid, das aus 84 Aminosäuren besteht und von den Nebenschilddrüsen über die Vorstufen Prepro-PTH und Pro-PTH produziert so wie durch sie ausgeschüttet wird. Es weist eine Halbwertszeit von wenigen Minuten auf. (Habener, 1978)

Parathormon ist der stärkste Regulator des Calciumhaushaltes und eine Hypokalziämie führt rasch zur PTH-Erhöhung.

Ein permanenter Hypoparathyreoidismus ist am häufigsten iatrogen durch direkte oder indirekte Schädigung während operativer Eingriffe verursacht und die Therapie orientiert sich an Symptomen, muss aber ob ihrer Nebenwirkungen und fehlender Richtlinien kritisch gesehen werden.

Es gibt nur wenige Langzeitbeobachtungen von krankheitsrelevanten Parametern und Symptomen bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus. Folglich sind nach wie vor viele Fragen zu Langzeitfolgen und diagnostischen Algorithmen offen. So ist der Hypoparathyreoidismus die einzige Endokrinopathie, die aktuell nicht mit dem fehlenden Hormon behandelt wird. Einige Studien haben eine Therapie mit Teriparatid und intaktem PTH evaluiert und vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Im Rahmen dieser Arbeit soll eine Identifizierung der PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus aller Ätiologien an der Endokrinologischen Ambulanz des Landes-Universitätsklinikums Graz vorgenommen werden.

Ziel der retrospektiven Beobachtungsstudie zu krankheitsspezifischen Daten von PatientInnen mit der Diagnose "Hypoparathyreoidismus" ist die Charakterisierung dieser Population, um zusammen mit einer Literaturrecherche Aufschluss über das klinische Erscheinungsbild, Diagnostik und Behandlung sowie Komplikationen zu geben.

## 1.1. Grundlagen zum Parathormon

Fällt der ionisierte Anteil des Plasmacalciums unter die Norm, wird das Peptidhormon PTH aus den Nebenschilddrüsen freigesetzt und gelangt über die Blutbahn an seine Zielzellen. PTH verhindert eine Hypokalziämie in erster Linie dadurch, dass es im Knochen zur raschen Mobilisierung der kristallinen Strukturen führt und das

freigesetzte Calcium in die Blutbahn gelangt. Weiters hemmt PTH im proximalen Tubulus der Niere die Phosphatresorption, wodurch dieses vermehrt renal ausgeschieden wird. Somit wird die Hypocalciämie im Plasma durch das ebenfalls aus den abgebauten Hydroxylapatitkristallen freigewordene Phosphat vermindert. Darüber hinaus führt PTH in der Henle-Schleife und im distalen Tubulus der Niere zu einer vermehrten Resorption von Calcium und Magnesium. Auf diese Weise bleibt das aus dem Knochen mobilisierte  $\text{Ca}^{2+}$  dem Organismus erhalten. (Klinke et al., 2005)

### **1.1.1. Zusammenspiel mit Vitamin D**

Die Wirkung des PTH geht dabei Hand in Hand mit einem weiteren wichtigen Faktor in der Regulation der Calcium-Phosphat-Homöostase, dem Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol). Diese aktive Form des Vitamin D, welche aus Cholecalciferol und 25-Hydroxycholecalciferol durch Hydroxylierung in Leber und Niere gebildet wird, beeinflusst den Calcium-Phosphat-Haushalt an Darm und Niere. Außerdem stimuliert es Osteoblasten zur Produktion von RANKL („Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand“), was wiederum die Osteoklastogenese und damit die Knochenresorption steigert. Calcitriol bewirkt nach Bindung an den intrazellulären Vitamin D-Rezeptor (liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor) die Öffnung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen in der intestinalen Bürstensaummembran. Eine verstärkte Synthese des Hormons wird auch durch PTH selbst, welches eine Stimulation der  $1\alpha$ -Hydroxylase auslöst, bedingt und ein PTH-Anstieg erfolgt vor allem dann, wenn durch die intestinale Wirkung von Calcitriol kein ausreichender Anstieg des Calcium im Plasma erreicht werden kann. Es ist demnach wichtig zu erkennen, dass in vivo PTH und Vitamin D zusammen Einfluss auf die Aufrechterhaltung suffizienter Calciumspiegel im Blut ausüben.

### **1.1.2. PTH-Sekretion und „Calcium-sensitiver Rezeptor“**

„Calcium-sensitive Rezeptoren“, Rezeptorproteine aus der Gruppe der G-Proteingekoppelten Rezeptoren, werden in der Nebenschilddrüse exprimiert und stimulieren die PTH-Sekretion. PTH benötigt nur wenige Sekunden, um seine Wirkung an Osteoblasten und Tubuluszellen entfalten zu können. Ein Anstieg der Calciumspiegel über den von den „Calcium-sensitiven Rezeptoren“ registrierten Sollwert hat ein

Abflachen der von PTH induzierten Kaskade zur Folge. Bei sehr hohen Plasma-Calcium-Konzentrationen schütten die C-Zellen der Schilddrüse das aus 32 Aminosäuren bestehende Peptid Calcitonin aus. (DeLuca, 2004)

Dies hat eine Einlagerung von Calcium in das Skelett zur Folge. In der Niere jedoch wirken PTH und Calcitonin synergistisch, finden doch beide an Zellen des proximalen Tubulus und der Henle-Schleife spezifische Membranrezeptoren vor und führen – nach Stimulation der jeweiligen hormonspezifischen Adenylylcyclase und der Bildung von cAMP – zu Phosphaturie und Antikalziurese.

## **1.2. Calciumhomöostase**

Der Mensch nimmt mit der Nahrung täglich im Mittel etwa 100 mg (25 mmol) Calcium auf, wovon im Darm 8 mg/d (2 mmol/d) nettoresorbiert und der Rest über den Stuhl ausgeschieden werden. Der Calciumtransport durch das Darmepithel ist bidirektional, erfolgt also in beide Richtungen. Die Summe aus Resorption und Sekretion im oberen Dünndarm ergibt die Nettoresorption. Entspricht diese der Menge an ausgeschiedenem Calcium über Harn (10% der Gesamtaufnahme) und Stuhl (90% der Gesamtaufnahme), ist von einer „ausgeglichenen Calciumbalance“ die Rede. Bei einer Filtration von 225 mmol Calcium/d in der Niere wird also bei ausgeglichener Balance etwa 1% der filtrierten Menge ausgeschieden. Kalzium wird zu 65% vom proximalen Tubulus, 25% vom aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, 8% vom distalen Tubulus und 1,5% vom Sammelrohr resorbiert. Der Transport der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen ist wie schon zuvor erwähnt durch die hormonelle Steuerung genau auf den Bedarf des Organismus abgestimmt. (Klinke et al., 2005)

### **1.2.1. Normwerte und Funktion**

Der Normalbereich des Gesamtcalciums im Serum liegt zwischen 8,5 und 10,2 mg/dl (2,12 – 2,55 mmol/l), Symptome einer Hypokalziämie sind weniger wahrscheinlich bei Werten des ionisierten Calciums über 2,8 mg/dl (0,7 mmol/l). Dies entspricht einem Gesamtcalcium von 7 – 7,5 mg/dl (1,75 – 1,87 mmol/l). Das Ausmaß einer Hypokalziämie ist stark durch den Säure-Basen-Haushalt, die Präsenz einer Hypomagnesiämie und die sympathische Aktivität beeinflusst. (Maeda et al., 2006)

Calcium als Nährstoff ist hauptsächlich für den Knochenaufbau- und stoffwechsel von großer Bedeutung und über 99 % des Gesamtcalciums liegen als Calcium-Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ ) im Knochen und Zahn vor. Calcium in Blutkreislauf, Extrazellulärflüssigkeit, Muskel und anderen Geweben erfüllt enorm wichtige Funktionen und ist beispielsweise für die Initiierung von Gefäßkontraktionen- und dilatationen, Signaltransmission in Nerven, intrazelluläre Signalübermittlung, Hormonsekretion und Muskelfunktion notwendig. Dabei ist die schnelle Freisetzung von Calcium aus dem Knochen, um adäquate Spiegel des ionisierten Anteils zur Verfügung zu stellen, über PTH-Feedbackschleifen essentiell. (Ross A. C. et al., 2011)

### **1.2.2. Hypoparathyreoidismus und Hypokalziämie**

Das Erreichen einer längerfristigen Hypokalziämie bei verminderter Produktion – oder Ausschüttung von PTH hat seine Ursache jedoch nicht im reduzierten „Bone-Turnover“. Die Mechanismen der verringerten 1,25-Dihydroxycholecalciferol - Produktion in der Niere mit Folge der Reduktion der Fähigkeit der Bürstensaumzellen zur Calciumaufnahme und der Wegfall der anticalciuretischen Funktion des PTH im distalen Tubulus sind schwerwiegendere Faktoren. Eindrucksvoll unter Beweis gestellt wird dies, wenn man bedenkt, dass der extrazelluläre Flüssigkeitsraum ungefähr 1000 mg Calcium beherbergt, die Nierenglomeruli in etwa 10000 mg/d filtrieren und der distale Tubulus circa 1000 mg/d Calcium resorbiert. Durch seine anticalciuretische Wirkung auf die Pars Convoluta des distalen Tubulus kann PTH die renale Calciumexkretion auf nahezu Null senken. Dies quantifiziert die entscheidende Rolle der Niere. Hinzu kommt natürlich, dass ein PTH-Anstieg als Reaktion auf das Versagen der Bereitstellung von genügend Calcium durch Vitamin D im Falle des Hypoparathyreoidismus ausbleibt.

Der enorme anticalciuretische Effekt des PTH unterstreicht auch die Möglichkeit, wie PTH erniedrigte Calciumspiegel korrigieren kann, ohne dabei das Risiko für eine Nephrokalzinose, Nephrolithiasis beziehungsweise einer Hyperkalziurie zu erhöhen. (Horwitz and Stewart, 2008)

Die Prävalenz der Hypokalziämie (albuminkorrigiertes Calcium im Serum  $<2,20$  mmol/l oder ionisiertes Calcium  $<1,1$  mmol/l) wird mit  $>15$  % in der Allgemeinbevölkerung und mit 85 % bei Hospitalisierten und kritisch Kranken

angegeben. Die klinische Präsentation reicht von asymptomatischer biochemischer Abnormalität bis hin zur Verursachung von lebensgefährlichen Funktionsstörungen (epileptische Anfälle, kardiale Arrhythmien). (Hannan and Thakker, 2013)

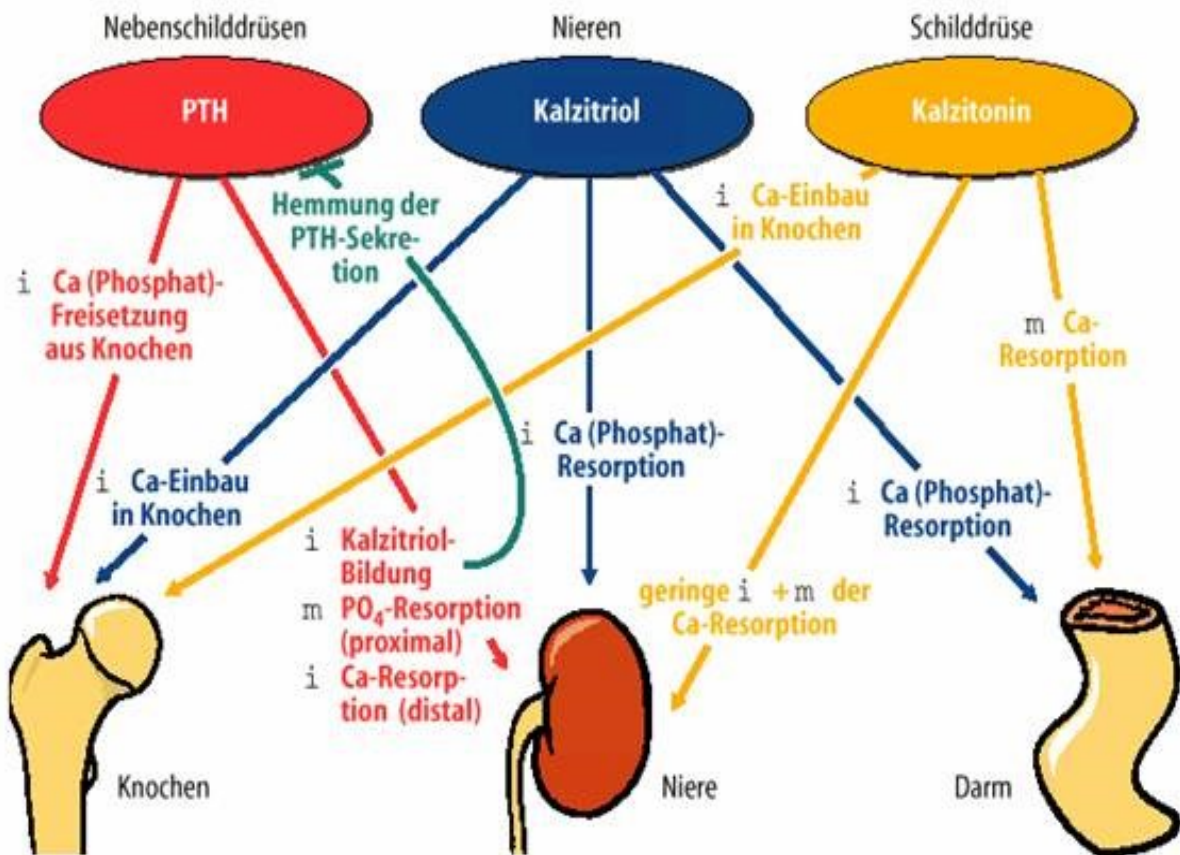


Abbildung 1: Regulation des Calcium-Haushalts

### 1.3. Ursachen des Hypoparathyreoidismus

Hypoparathyreoidismus ist typischerweise mit niedrigen Calcium –beziehungsweise hohen Phosphatspiegeln im Blut und hohem Calcium im Harn assoziiert. (Bilezikian et al., 2009) Die Prävalenz der Erkrankung beträgt 20-30 / 100000. (Underbjerg et al., 2014) Mit 66 % (Clarke B, 2011) bis 78 % (Mitchell et al., 2012) ist der postoperative Hypoparathyreoidismus am häufigsten und etwa 70 bis 80 % der PatientInnen sind weiblich, was sich am ehesten daraus erklären dürfte, dass Schilddrüsenerkrankungen, die operativ behandelt werden, bei Frauen häufiger vorkommen. (Bilezikian et al., 2011)

**Powers et al** führten 2013 eine Studie durch, deren Ziel es war, Prävalenz und Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in den U.S.A. zu schätzen. Dies erfolgte, indem man die Diagnosecodes von PatientInnen in einer großen Krankenkassen-Datenbank analysierte und auf die Gesamtbevölkerung hochrechnete. 58793 krankenversicherte Personen mit Hypoparathyreoidismus wurden geschätzt. 117342 Operationen, die zu einem postoperativem Hypoparathyreoidismus führen können, wurden ausfindig gemacht, 7,6 % endeten mit der Erkrankung. Davon waren 75 % transient und 25 % chronisch erkrankt. 75 % aller Hypoparathyreoidismus-Fälle wiesen eine Operation an der Schilddrüsen oder an den Nebenschilddrüsen als Ursache auf. (Powers et al., 2013)

### **1.3.1. Postoperativer Hypoparathyreoidismus**

Die Entfernung der Schilddrüse oder der Nebenschilddrüse so wie von benachbarten Strukturen am Hals wie Lymphknoten bei der „Neck-Dissection“ aufgrund eines malignen Geschehens kann zu einem akuten (transienten) oder chronischen (persistierenden) Hypoparathyreoidismus führen. Dies geschieht durch Beseitigung des Nebenschilddrüsengewebes selbst oder durch Unterbrechung seiner Blutzufuhr. Um die Kriterien eines „chronischen“ Hypoparathyreoidismus zu erfüllen, muss dieser für mindestens 6 Monate bestehen. Die PatientInnen können lange asymptomatisch bleiben und häufig werden erniedrigte PTH-Werte erst lange nach der Operation entdeckt. Der Mechanismus dieses zeitabhängigen Prozesses ist nicht ganz klar, die Ursache könnte jedoch in der zuvor erwähnten Verringerung der Blutzufuhr der Nebenschilddrüsen durch Gefäßverletzung nach Halsoperation liegen. (Bilezikian et al., 2011)

Ein passagerer akuter Hypoparathyreoidismus ist deutlich häufiger. In Studien werden nach totaler, bilateraler Thyreoidektomie bei 30 % (Percival et al., 1985) bis 35 % (Page and Strunski, 2007) hypokalziämische Werte einige Tage nach der Operation beschrieben. Da nicht alle dieser PatientInnen auch stark erniedrigte Parathormonspiegel aufweisen, scheint Hypoparathyreoidismus nicht die alleinige Ursache dieser transienten Hypokalziämie zu sein. Bei primärem Hyperparathyreoidismus ist auch das „Hungry-Bone Syndrome“ eine wichtige Ätiologie. (See and Soo, 1997)

Dieses kommt bei PatientInnen, die eine chronisch erhöhte Knochenresorption bei primärem Hyperparathyreoidismus entwickelt haben, vor. Durch Absinken des PTH

nach Operation kommt es zu einer Nettobewegung von Kalzium in den Knochen und zu entsprechend niedrigen Serumelektrolytspiegeln. Es wird angenommen, dass das „Hungry-Bone Syndrome“ in 5-20 % nach Parathyreoidektomien wegen Hyperparathyreoidismus auftritt. (Schlegel et al., 2012)

Chronischer Hypoparathyreoidismus wird in 0.9 % bis 6.6 % nach Operationen, speziell der Schilddrüse, beschrieben. (Shoback, 2008) Die Schilddrüsen-Operation birgt bei weitem das größte Risiko und das Auffinden von keinem beziehungsweise nur einem Epithelkörperchen während der Operation so wie das Vorliegen eines Morbus Basedow gelten als weitere Risikofaktoren. (Thomusch et al., 2003)

Eine Hypokalziämie tritt häufiger nach totaler Thyreoidektomie als nach einem erneuten Eingriff nach Hemithyreoidektomie (zum Beispiel aufgrund der postoperativen Diagnose einer Malignität der Schilddrüse) auf und eine bösartige Veränderung der Schilddrüse ist kein Risikofaktor für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus. (Merchavy et al., 2015)

#### **1.3.1.1. Follow-Up und Therapie nach der Operation**

Mit 97,7 % hat die größte Sensitivität, einen postoperativen Hypoparathyreoidismus vorherzusagen, die Messung des intakten PTH bis 24 Stunden nach der Operation. (Asari et al., 2008) Sinnvoll sind ein Follow-Up der PatientInnen mit niedrigen Werten bis zur Diagnose eines chronischen Hypoparathyreoidismus und ein schneller Start der Therapie. (Sitges-Serra et al., 2010)

Zur Therapie einer schweren, akuten Hypokalziämie kann Calciumglukonat intravenös gegeben werden. Beispielsweise können 10 ml 10-prozentiges Calciumglukonat in 100 ml 5-prozentiger Dextrose aufgelöst werden. Dies liefert ungefähr 90 mg Calcium. 10 Ampullen über mehrere Stunden können das Gesamtcalcium um 0,5 mmol/l steigern. Vor allem ist aufgrund kardialer Nebenwirkungen auf eine kleine Infusionsgeschwindigkeit zu achten. (Shoback, 2008)

PatientInnen mit höheren Calcium-Werten in den Wochen nach der Operation scheinen ein besseres Outcome hinsichtlich der Entwicklung eines länger anhaltenden Hypoparathyreoidismus zu haben. (Sitges-Serra et al., 2010)

### **1.3.1.2. Terminologie**

Die Terminologie betreffend ist festzuhalten, dass früher alle nicht-operativen Entitäten des Hypoparathyreoidismus als „idiopathisch“ bezeichnet wurden und eine Ätiologie, falls sie als ursächlich identifiziert werden konnte, beispielsweise „autoimmun“, die Bezeichnung „idiopathisch“ ersetzt hat. Heute ist auch die Einteilung in „erworben“ und „nicht-erworben“ (oder „angeboren“) häufig. (Bilezikian et al., 2011)

### **1.3.2. Autoimmun bedingter Hypoparathyreoidismus**

Diese Ätiologie ist die Zweithäufigste und kann isoliert oder im Rahmen eines „Autoimmun bedingten polyglandulären Syndroms“ (APS) vorkommen. Der Hypoparathyreoidismus scheint dabei Resultat einer autoimmun-medierten Destruktion der Nebenschilddrüse zu sein oder infolge einer Aktivierung des „Calcium-sensitiven Rezeptors“ aufzutreten. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren führt zur Reduktion der PTH-Sekretion. Über das Auftreten solcher Antikörper wurde bei isoliertem autoimmunem Hypoparathyreoidismus und auch bei APS-PatientInnen berichtet. (Goltzman, 2014) Etwa ein Fünftel der PatientInnen mit autoimmun bedingtem Hypoparathyreoidismus weist eine Immunreaktivität mit dem „Calcium-sensitiven Rezeptor“ auf (Li et al., 1996), es ist jedoch nicht klar, ob die „Anti-CaSR-Antikörper“ eine kausale Rolle spielen, oder nur Marker des Gewebeschadens sind. (Brown, 2009)

Autoimmun-bedingter Hypoparathyreoidismus tritt vor allem im Zusammenhang mit anderen Krankheiten auf. Beispielsweise wurden Antikörper gegen die Nebenschilddrüse zu 26 % bei PatientInnen mit Morbus Addison und zu 12 % bei PatientInnen mit Hashimoto-Thyreoiditis nachgewiesen. Die Antikörper sind nicht gegen Parathormon selbst gerichtet und weisen keine Kreuzreaktion mit Schilddrüsen-, -Magen-, -Nieren- oder -Nebennierengewebe auf. (Blizzard et al., 1966)

### **1.3.3. Genetische Defekte**

Hypoparathyreoidismus kann durch Mutationen in diversen Genen bedingt sein und in diesem Zusammenhang sowohl isoliert als auch mit Entwicklungsdefekten assoziiert vorkommen. Homozygote Mutationen im „*GCMB*“-Gen und im *PTH*-Gen

können zu niedrigen bis sehr niedrigen PTH-Spiegeln führen, wobei Familien bekannt sind, in denen autosomal-dominante Erbgänge vorliegen. (Mannstadt et al., 2008)

Ein Beispiel für ein Syndrom, das unter anderem auch mit Hypoparathyreoidismus assoziiert sein kann, ist das *Kenney-Caffey Syndrom*, welches mit Kleinwuchs, Osteosklerose und Hypokalziämie durch die bestehende Unterfunktion der Nebenschilddrüsen einhergeht. Typische Zeichen sind ein langes Philtrum, tiefsitzende Augen und eine prominente Stirn. Hintergrund ist eine „CATCH22-Mikrodeletion“ (Agarwal et al., 2006). Diese stellt zu 70-80 % auch beim *DiGeorge-Syndrom* die Ursache dar. 1 von 4000-5000 Lebendgeburten betreffend resultiert es in 60 % der Fälle in Hypoparathyreoidismus, weiters kommen Thymusaplasie oder -hypoplasie mit entsprechender Immundefizienz, kongenitale Herzfehler, Gaumenspalte und renale Abnormalitäten vor, wobei die Heterogenität der Morphologien mit dem frühen Auftreten des Defekts in der embryonalen Entwicklungsphase zu erklären ist.

#### **1.3.3.1. APS-1**

Das autoimmun bedingte polyglanduläre Syndrom Typ 1 ist in mehr als 80 % mit einem Hypoparathyreoidismus vergesellschaftet. Auftreten in der Kindheit oder Jugend ist typisch, bis auf einzelne Bevölkerungsgruppen ist es weltweit mit einer Inzidenz von 1 in 1 Million Menschen sehr selten. Weitere APS-1-assoziierte Krankheiten sind Morbus Addison, Candidiasis, Diabetes mellitus Typ 1, primärer Hypogonadismus und autoimmune Schilddrüsenkrankheit.

#### **1.3.3.2. CaSR**

Die „aktivierende“ Mutation des G-Protein-gekoppelten „Calcium-sensitiven Rezeptors“ betrifft seine extrazelluläre Domäne. Es resultiert, dass PTH erst bei sehr niedrigeren Calciumspiegeln ausgeschüttet wird und auch bei nicht-physiologischen Werten des Calciums niedrig beziehungsweise im unteren Normalbereich bleiben kann. Behandlung mit Vitamin D-Metaboliten hat bei PatientInnen mit Mutationen am Calcium-sensitiven-Rezeptor eine starke Hyperkalziurie und Nephrokalzinose zur Folge. (Bilezikian et al., 2011) Deshalb ist es hier besonders wichtig, die Calciumspiegel therapeutisch maximal im unteren Normalbereich zu halten. Behandlung mit intaktem PTH hat bereits Erfolge gezeigt. (Winer et al., 2010)

Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant. Oftmals geht eine solche Mutation mit dem Phänotyp eines „Bartter-Syndroms“ einher und stellt einen additiven Typ 5 dieses Syndroms dar, welches den Verlust von unter anderem Calcium, Magnesium und Natrium zur Folge hat und in Hypotonie und metabolischer Alkalose resultieren kann. (Bilezikian et al., 2011)

Die aktivierende Mutation des „Calcium-sensitiven Rezeptors“ ist in etwa für ein Drittel der Fälle des „nicht-erworbenen“ Hypoparathyreoidismus verantwortlich. (Mitchell et al., 2012)

#### **1.3.4. Andere Ursachen des Hypoparathyreoidismus**

Übermäßige Akkumulation von Eisen in den Epithelkörperchen bei Hämochromatose oder chronischer Transfusionsbedürftigkeit (zum Beispiel Thalassämien) kann Ursache eines Hypoparathyreoidismus sein. Während auch andere Symptome von Endokrinopathien wie gonadale Dysfunktion (47 %) oder Wachstumseinschränkungen (40 %) mit einer Beta-Thalassämie einhergehen können, liegt die Prävalenz eines Hypoparathyreoidismus bei PatientInnen mit dieser Erkrankung bei 13,5 % (Angelopoulos et al., 2006) bis 16 % (Aydinok et al., 2002). Sehr selten treten Fälle eines Hypoparathyreoidismus durch Kupfer-Einlagerung infolge eines Morbus Wilson (Carpenter et al., 1983), nach Radioiodtherapie oder Metastasierung der Nebenschilddrüse auf.

Zu unterscheiden ist weiters der „reversible Hypoparathyreoidismus“, welcher durch Magnesiummangel infolge Malabsorption oder Alkoholismus so wie bei Schwangeren im Rahmen einer tokolytischen Therapie auftreten kann. Letzteres kann sogar zu einer Hypokalziämie beim Neugeborenen führen, welche jedoch meist nur transient bleibt. (Bilezikian et al., 2011)

#### **1.4. Pseudohypoparathyreoidismus**

Pseudohypoparathyreoidismus bezeichnet Funktionsstörungen, die mit einer Resistenz der Zielorgane für PTH einhergehen. Typisch ist eine Hypokalziämie und Hyperphosphatämie bei hohen PTH-Werten. Dabei müssen differentialdiagnostisch vor allem eine chronische Niereninsuffizienz und eine Magnesium-beziehungsweise Vitamin D-Defizienz ausgeschlossen werden. Ursächlich ist meist eine Mutation des *GNAS-Genes* auf Chromosom 20q13.3, welches für das G-Protein kodiert. Daraus

resultiert eine Defizienz des Proteins, das den PTH-Rezeptor an das Adenylatcyclase-Enzym koppelt, womit PTH seine übliche Funktion nicht mehr ausüben kann. Die Calciumexkretion im Urin ist dadurch ähnlich wie die Knochenresorption vermindert, während die Reabsorption von Phosphat in den Nierentubuli hoch ist und keine Verbesserung durch exogene PTH-Zufuhr möglich ist. (Bilezikian et al., 2011)

## 1.5. Beeinflussende Faktoren und Aussagekraft verschiedener Parameter in der Regulation von PTH und Calcium

### 1.5.1. Albumin und albuminkorrigiertes Calcium

Bei Vorliegen von niedrigen Werten an Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium sollte eine Bestätigung der Hypokalziämie durch Messung des albuminkorrigierten Calciums erfolgen, sofern eine Messung des ionisierten Calciums nicht möglich ist. Calcium ist im Blut zu 45 % an Proteine und zu 15 % an Anionen wie Phosphat oder Citrat gebunden. Etwa 40 % befinden sich im ionisierten Zustand. Wenn Proteinkonzentrationen erheblich fluktuieren, verändert sich die Konzentration des Gesamtcalcium, während das ionisierte Calcium relativ stabil bleibt. Dieses unterliegt hauptsächlich der hormonellen Regulation. Ein hohes Gesamtcalcium muss also nicht unbedingt mit einer hohen Konzentration an, für die physiologischen Prozesse relevantem, ionisierten Calcium einhergehen. (Hannan and Thakker, 2013)

Albumin macht in etwa 50 % des Proteingehalts aus, Normalwerte im Serum betragen 3,5-4,5 g/dl mit einem Gesamtkörperanteil von 300 – 500 g. Es wird lediglich mit einer Rate von 15 g/d in Leberzellen vom Körper produziert und die Halbwertszeit beträgt ungefähr 21 Tage. Hypoalbuminämie ist vor allem ein Problem bei PatientInnen mit chronischen Erkrankungen wie nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose, Malnutrition, Herzinsuffizienz mit Überwässerung und chronischen Entzündungen. Dies ist ein weiterer Faktor, der dazu beiträgt, dass eine Hypokalziämie vor allem bei kritisch Kranken zu finden ist. (Peralta, 2014)

Albuminkorrigiertes Gesamtcalcium wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Albumincorr. Ca [mg/dl]} = \text{Gemessenes Ca [mg/dl]} + 0.8 \times (4,0 - \text{Serumalbumin [g/dl]})$$

### 1.5.2. Laborkonstellationen

Hypoparathyreoidismus kann diagnostiziert werden, wenn intaktes PTH normal oder niedrig bei PatientInnen mit subnormalem albuminkorrigiertem Gesamtcalcium –oder ionisiertem Calcium ist. Phosphatwerte befinden sich in diesem Fall im oberen Normbereich oder sind erhöht. **Hypomagnesiämie** sollte ausgeschlossen werden

sein. Dies kann sich als schwierig erweisen, weil Serummagnesium-Werte auch bei niedrigen intrazellulären Magnesiumspiegeln normal sein können und erst bei fortgeschrittenem Magnesiummangel sinken.

Generell sind bei Magnesiummangel nur leicht reduzierte Calciumwerte bei niedrigem PTH zu erwarten.

Nicht zuletzt aufgrund der zuvor besprochenen pathophysiologischen Mechanismen ist PTH bei der **Vitamin D- Defizienz** klassischerweise erhöht und Phosphat-Werte sind erniedrigt oder im unteren Normbereich.

Laboruntersuchungen sollten also Messungen von Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium, Albumin, Phosphat, Magnesium, Kreatinin, PTH und 25-Hydroxycholecalciferol beinhalten. (Shoback, 2008)

25-Hydroxycholecalciferol ist für eine längerfristige Statusbestimmung von Vitamin D der zuverlässigste Parameter und kein Stellvertreter könnte eine Vitamin D-Insuffizienz – oder Defizienz identifizieren. In einer von Heald et al. durchgeführten Studie mit 1560 Serumproben hatten sogar bei einem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel  $< 10 \text{ nmol/l}$  71,6 % PTH, 84,9 % Phosphat und 81,6 % alkalische Phosphatase im Normbereich. (Heald et al., 2014)

### 1.5.3. Beeinflussung von Calcium und PTH durch Magnesium

Die Sinnhaftigkeit der Überwachung des Magnesiumspiegels bei PatientInnen mit Hypokalziämie beziehungsweise Verdacht auf Hypoparathyreoidismus wird klar, wenn man beachtet, dass sowohl eine Hypo- als auch eine Hypermagnesiämie eine Hypokalziämie verursachen kann. Erstere kann niedrige Calciumwerte durch einen Funktionsverlust des PTH primär durch Resistenz der Endorgane zur Folge haben. Magnesiumspiegel  $< 0,5 \text{ mmol/l}$  [Normalwert  $0,75 - 1,05 \text{ mmol/l}$ ] verursachen meist bereits eine symptomatische Hypokalziämie. (Hannan and Thakker, 2013)

Neben Calcium können auch andere divalente und trivalente Kationen den „Calciumsensitiven Rezeptor“ aktivieren. Zum Beispiel reduziert Magnesium die cAMP-Akkumulation in den Zellen der Nebenschilddrüsen auf dieselbe Art wie Calcium. In „in-vitro“-Studien mit in verschiedene Magnesium- beziehungsweise Calciumkonzentrationen inkubierten Ratten-Nebenschilddrüsen verursachten gesteigerte Magnesiumkonzentrationen bis  $2 \text{ mmol/l}$  einen Anstieg des PTH, während dieser Effekt bei einem Magnesium bis  $5 \text{ mmol/l}$  aufgehoben wurde. Die Calciumkonzentration spielte dabei eine Rolle. So konnte erhöhtes Magnesium die

PTH- Sekretion nur dann reduzieren, wenn die Calciumspiegel im moderat niedrigen Bereich lagen. Die Expression des „Calcium-sensitiven Rezeptors“ und des Vitamin D- Rezeptors war nach 6h Inkubation in Konzentrationen mit 1- beziehungsweise 2 mmol/l Magnesium vermindert. (Rodriguez-Ortiz et al., 2014)

Iatrogen verursachte Hypermagnesiämie (mindestens 5,7 mg/dl = 2,3 mmol/l) bei schwangeren Frauen (diese erhielten Magnesiumsulfat) bewirkte eine PTH-Senkung von 13,1 (+/- 2,5) auf 7,8 (+/- 0,7) pg/ml innerhalb von 30 Minuten. Dieses blieb signifikant unter dem Normbereich für zwei Stunden trotz ausgeprägter Hypokalziämie, welche ebenfalls durch den raschen Anstieg von Magnesium verursacht worden war (8,6 (+/- 0,2) mg/dl Gesamtkalzium). (Cholst et al., 1984) Hinzu kommt, dass Magnesium die interzelluläre Bereitstellung von Calcium hemmt, also ein „natürlicher Kalziumblocker“ ist. (Herold, 2011)

Während so wie leicht erhöhte auch leicht erniedrigte Magnesiumkonzentrationen die PTH-Sekretion stimulieren können, induziert eine ausgeprägte Hypomagnesiämie einen „paradoxen Block“. Der Mechanismus scheint eine Aktivierung von Alpha-Subunits des heterotrimeren G-Proteins in den Nebenschilddrüsen zu sein. Diese simuliert eine Aktivierung des „Calcium-sensitiven Rezeptors“. (Vetter and Lohse, 2002)

**Estep et al** beobachteten bereits ein vermindertes Ansprechen auf PTH bei AlkoholikerInnen mit Hypomagnesiämie, welches sich nach Gabe von Magnesium bis zum Erreichen des Normalbereichs stark verbesserte. Dies ließ auf eine Beeinflussung der kalziämischen und phosphaturischen Effekte von PTH durch Magnesium schließen. Die Hypokalziämie kann in diesem Fall nicht durch Gabe von Calcium korrigiert werden, sondern es muss eine Magnesiumsubstitution erfolgen. (Estep et al., 1969)

### **1.5.3.1. Wirkung von PTH auf Magnesiumspiegel**

Iatrogen erhöhte PTH-Spiegel bewirken bereits nach wenigen Stunden eine Reduktion des Plasma-Magnesiums und dieses bleibt auch bei Administration von PTH über Monate erniedrigt. Dies scheint jedoch kein Resultat erhöhter renaler Ausscheidung zu sein, da durch PTH-Applikation die Magnesiumausscheidung verringert wird. Wahrscheinlichste Ursache ist eine PTH-induzierte Verschiebung des

Magnesiums zwischen extra- und intrazellulären Kompartimenten. (Sikjaer et al., 2013)

Wenn niedrige Magnesiumspiegel bei Vorliegen eines Hypoparathyreoidismus erkannt werden, ist es nützlich Magnesium auch im 24 h- Urin zu bestimmen. Sind die Körperspeicher erschöpft sollte es keine Ausscheidung des Elektrolyts über die Nieren geben. Deshalb suggerieren bereits geringe Mengen an Magnesium im Harn bei Hypomagnesiämie eine pathologische Ausscheidung über die Nieren. (Shoback, 2008)

#### **1.5.4. Serumcreatinin und Serumphosphat - Konzentrationen**

Die Bestimmung von Serumcreatinin bei PatientInnen mit Hypokalziämie hilft um eine eingeschränkte Nierenfunktion bestimmen zu können und erfolgt typischerweise bei einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 5 (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Die Hypokalziämie ist in diesem Fall sekundär durch die Verminderung der Calcitriol-Synthese und das Auftreten einer Hyperphosphatämie bedingt. Zweitere führt zu einem Anstieg an Calciumphosphat-Produkten und einer Einlagerung in Gewebe. Hypoparathyreote Zustände sind wie bereits zuvor erwähnt mit Hyperphosphatämie vergesellschaftet und umgekehrt (niedriges Phosphat bei sekundärem Hyperparathyreoidismus in Vitamin D-Insuffizienz sowie -Defizienzzuständen beispielsweise). Aufgrunddessen ist eine Messung von Serumphosphat bei PatientInnen mit erniedrigtem PTH und einer Hypokalziämie zur Identifikation der Ätiologie hilfreich. (Hannan and Thakker, 2013)

Infolge starker Beeinflussung durch die Aufnahme über die Nahrung von Phosphat ist eine Messung unter Nahrungskarenz empfehlenswert. Hierbei sollte jedoch ebenso beachtet werden, dass Phosphatspiegel einer zirkadianen Rhythmik mit Tageszeit abhängigen Differenzen von bis zu 30% und einem Tiefpunkt am späten Vormittag unterliegen. Außerdem sind verfälschte, in diesem Fall erhöhte, Phosphatwerte zu erwarten, wenn Serum nicht innerhalb von zwei Stunden getrennt wurde und ein erhöhter Serumanteil des Phosphats im Vergleich zum Plasma ist vor allem aufgrund seiner Freisetzung aus Thrombozyten zu erwarten. Messung von Phosphat unter standardisierten Bedingungen ist deshalb für Studien über den Einfluss von Phosphat auf pathophysiologische Prozesse und umgekehrt zu empfehlen. (Ritz, 2006)

### 1.5.5. Hypokalziämie bei kritisch Kranken

Häufigkeit und klinische Konsequenz einer Hypokalziämie bei 88 PatientInnen an einer Intensivstation wurden bereits 1988 von **Desai et al** untersucht. Über ein dreimonatiges Intervall wurden Werte des Gesamtcalciums und des ionisierten Calciums gemessen, wobei 70 % der PatientInnen erniedrigte Werte aufwiesen. Ursachen für die Hypokalziämie konnten in 45 % identifiziert werden. Diese waren in 28 % Hypomagnesiämie, in 8 % Niereninsuffizienz, in 6 % Alkalose und in 3 % der Fälle Pankreatitis. Bei den übrigen PatientInnen konnte keine Ursache ausfindig gemacht werden, jedoch hatten diese einen niedrigeren Albuminspiegel als die normokalziämischen PatientInnen ( $p < 0,01$ ). In dieser Gruppe waren keine Unterschiede bezüglich Alter, pH-Wert, Serumkreatinin, Magnesium oder Phosphat auszumachen. Serumalbumin korrelierte direkt mit ionisiertem Calcium und mit Gesamtkalzium, es gab eine hohe Assoziation von Sepsis mit Hypokalziämie und die Mortalität von PatientInnen mit Hypokalziämie war signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als die von Normokalziämischen. (Desai et al., 1988)

**Zivin et al** kamen ebenfalls zum Schluss, dass eine Hypokalziämie vor allem bei kritisch Kranken eine Rolle spielt, sie jedoch keine bestimmte Krankheit, sondern einen Symptomenkomplex bedingt. Die Prävalenz bei hospitalisierten Patienten lag bei 88%. Hypomagnesiämie, Anzahl der Bluttransfusionen und die Präsenz eines akuten Nierenversagens waren mit einer Hypokalziämie assoziiert und eine schwache Assoziation ( $r = -0,12$ ,  $P = 0,09$ ) von niedrigen Calciumspiegeln mit einer verlängerten QT-Zeit konnte ausfindig gemacht werden. (Zivin et al., 2001)

Bei **Hästbacka und Pettila** lag bei 993 kritisch kranken PatientInnen, davon 941 ohne Calcium-Supplementation, die Prävalenz für Werte des ionisierten Calcium unter dem Normbereich bei 85 %. Univariate Cox-Analysen ergaben Hazard-Ratios von 5,1 für schwere und 1,8 für leichte Hypokalziämie. Außerdem war eine Hypokalziämie ebenfalls mit erhöhter Mortalität assoziiert. (Hästbacka and Pettila, 2003)

## 1.6. Symptome einer Hypokalziämie und akute Komplikationen

Das Ausmaß der Symptome einer Hypokalziämie ist wie schon zuvor erwähnt von der Höhe und der Geschwindigkeit des Calciumabfalls abhängig (durch verschiedene Faktoren wie den Säure-Basen-Haushalt, den Magnesiumhaushalt und die sympathische Aktivität beeinflusst).

Bei akuten oder starken Abfällen von Calcium stehen neuromuskuläre, neuropsychiatrische und kardiovaskuläre Symptome im Vordergrund.

Es besteht eine **erhöhte neuromuskuläre Reizbarkeit** mit der Folge sensorischer und motorischer Störungen. So kann es zu Parästhesien, welche perioral oder an den Extremitäten auftreten, Krämpfen, Myalgien und muskulärer Schwäche kommen. Spasmen glatter Muskulatur können biliäre und intestinale Krämpfe, Dysphagie, Dysfunktion des Detrusormuskels bis hin zu laryngealem Stridor verursachen. Schwere Hypokalziämie manifestiert sich in Form von spontaner Tetanie, die sich vor allem im Rahmen carpopedaler Spasmen und, seltener, Laryngospasmen darstellen kann.

**Neuropsychiatrische Manifestationen** beinhalten Reizbarkeit, Angstzustände bis hin zu Psychosen, Depressionen Halluzinationen und extrapyramidalen Störungen. Erhöhter intrakranieller Druck, Papillenödeme und Konvulsionen können ebenso vorkommen. Letztere müssen bei der Diagnostik von tetanischen Muskelkrämpfen unterschieden werden. Signifikante kognitive Defizite, neuropsychiatrische Störungen und extrapyramidale Symptome, die an Morbus Parkinson erinnern, sind möglicherweise auf eine Kalzifikation von Basalganglien zurückzuführen. Starke Hypokalziämie kann in Bradykardien oder ventrikulären Arrhythmien resultieren, typische **elektrokardiographische Veränderungen** (Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit) und eine Verminderung der Kontraktilität des Myokards sind ebenfalls bei PatientInnen mit Hypokalziämie zu finden.

$$QT_c[s] = \frac{QT[s]}{\sqrt{\frac{60s/min}{f[1/min]} \cdot \frac{1}{s}}}$$

Abbildung 2: Formel zur Berechnung der QT<sub>c</sub>-Zeit

Die Formel für die QT<sub>c</sub>-Zeit rechnet die gemessene QT-Zeit auf die QT-Zeit um, die man bei einer Frequenz von 60 Schlägen pro Minute hätte. Während die QT<sub>c</sub>-Zeit bei

einer Frequenz von 60 immer der QT-Zeit entspricht, werden auf diese Weise die QT-Zeiten unterschiedlicher Frequenzen vergleichbar. Die Formel zeigt außerdem, wie eine Hypokalziämie in erster Linie durch eine Bradykardie die QT<sub>c</sub>-Zeit verlängern kann.

Symptome neuromuskulärer Irritation können vor allem bei PatientInnen mit einer chronischen Hypokalziämie von Person zu Person sehr unterschiedlich sein, beziehungsweise bleiben viele Patienten mit sehr niedrigen Calciumwerten lange symptomfrei, wenn sich diese langsam entwickelt hat. Manche Medikamente (z.B. Bisphosphonate) können zu einer schweren Hypokalziämie führen.

Weitere beschriebene Krankheitsbilder sind subscapuläre Katarakte, ein Anstieg der Knochendichte und eine größere Empfindlichkeit, Dystonie ausgelöst durch die Gabe von Phenothiazinen (Neuroleptika) zu bekommen. (Maeda et al., 2006)

## 1.7. Klinische Zeichen

Typische Zeichen neuromuskulärer Erregbarkeit mit latenter Tetanie sind Hyperreflexie so wie das Chvostek –und Trosseau-Zeichen.

Das **Chvostek-Zeichen** (A) ist als eine Kontraktion der vom N. facialis innervierten Gesichtsmuskulatur durch Beklopfen des Facialisnerven an einem bestimmten Punkt beschrieben. Dieser befindet sich 0,5 bis 1 cm unter dem Processus zygomaticus des Os temporale, etwa 2 cm vor dem Ohrläppchen und auf einer Höhe mit dem Angulus mandibulae. Das weniger bekannte Chvostek II-Zeichen kann durch Beklopfen eines Punktes im ersten Drittel der Strecke zwischen der größten Prominenz des Jochbeins und des Mundwinkels ausgelöst werden.

Dem Mechanismus des Zeichens unterliegt eine direkte mechanische Stimulation der motorischen Fasern des Facialisnerven. Die Auslösung eines Reflexes kommt nur gelegentlich vor. Die Theorie, dass eine direkte Stimulation der Gesichtsmuskulatur für den Effekt sorgt, wurde verworfen.

Das **Trosseau-Zeichen** (B) präsentiert sich als carpaler Spasmus nach Aufblasen einer Blutdruckmanschette 20 mm Hg über systolischen Druck für 3 Minuten. Die Okklusion der Arteria brachialis erzeugt eine Flexion im Handgelenk und in den Metacarpophalangealgelenken beziehungsweise eine Hyperextension der Finger,

was als „Pfötchenstellung“ bezeichnet wird. Dies ist Zeichen für tonische Spasmen der Muskulatur, hervorgerufen durch gesteigerte Erregbarkeit aufgrund der Hypokalziämie und ausgelöst durch die durch die Blutdruckmanschette induzierte Ischämie.

Zusätzlich zu objektiv sichtbaren Manifestation können die PatientInnen Parästhesien der Finger, muskuläre Faszikulationen und das Gefühl eines muskulären Krampfes haben.

Das Trosseau-Zeichen tritt außerdem bei Hypomagnesiämie auf, ein positives Chvostek-Zeichen wurde unter anderem bei PatientInnen mit Rachitis, Diphtherie oder Masern gefunden. (Urbano, 2000)

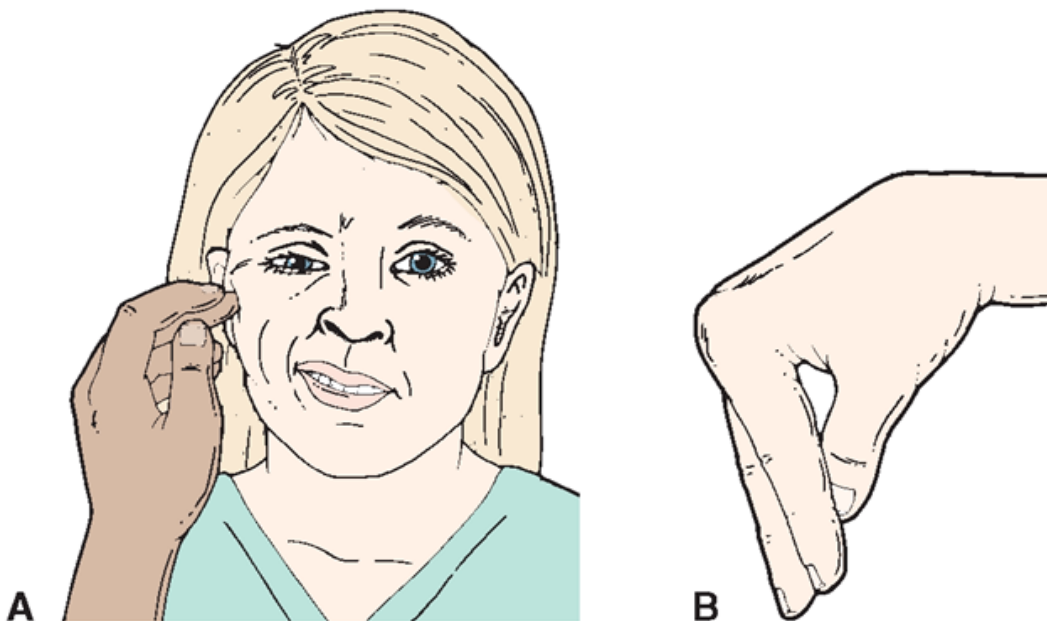


Abbildung 3: Chvostek- und Trosseau-Zeichen

### 1.7.1. Sensitivität und Spezifität

Zu beachten ist, dass das Trosseau-Zeichen sowohl eine höhere Sensitivität –als auch Spezifität für Hypokalziämie aufweist. Es tritt in 94 % aller PatientInnen mit Hypokalziämie und nur in 1 % der Personen mit normalen Calciumspiegeln auf. Im Gegensatz dazu fehlt ein positives Chvostek-Zeichen in etwa einem Drittel aller Hypokalziämie-PatientInnen und wird in 10 % der PatientInnen mit Normokalziämie beobachtet. (Jesus and Landry, 2012)

Andere Studien zeigten ein positives Chvostek-Zeichen in ungefähr 25 % aller Gesunden und die Absenz eines Chvostek-Zeichens in 29 % aller PatientInnen mit Hypokalziämie.

Die Evaluierung der beiden klinischen Zeichen ist in den Hintergrund gerückt, seitdem Calciumwerte im Serum erhoben werden können. Nach wie vor können sie jedoch zur groben Abschätzung einer gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit herangezogen werden. (Urbano, 2000)

## 1.8. Derzeitige Therapie des Hypoparathyreoidismus und Kontroversen

Die derzeitige Standardtherapie verwendet:

- Calciumsupplemente
- Vitamin D (aktiv und nativ)
- Eventuell Thiaziddiuretika
- Kein Parathormon!

Von großem Interesse ist die Evaluierung von Folgen und Komplikationen eines langjährigen Hypoparathyreoidismus. Dieser kann nicht nur zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität und psychischen Veränderungen (Arlt et al., 2002), sondern auch zu Kalzifikationen von verschiedenen Organen führen. Man bewegt sich mit der derzeitigen Therapie mit oralem Calcium und Vitamin D auf einem schmalen Grat, denn eine zu geringe Verabreichung kann in den bereits zuvor genannten Symptomen einer Hypokalziämie, eine Übertherapie in Hyperkalziurie, Hyperkalziämie, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose resultieren, muss doch eine weitaus größerer Menge in den Glomeruli filtiert werden.

Ein Fließgleichgewicht ist unter dieser Therapie auch schwer zu erreichen, da erhöhter Bedarf zum Beispiel bei Schwangerschaft oder körperlicher Arbeit, eine zusätzliche Calciumaufnahme über die Nahrung oder eine Dehydrierung des Patienten/ der Patientin schnell das zuvor bestehende Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausscheidung zerstören können. Thiazide, welche eine antikalziuretische Wirkung durch Aufnahme des Elektrolyts in der Pars Convoluta des distalen Tubulus besitzen, sind ein häufig eingesetztes Mittel als Zusatz zur Therapie des Hypoparathyreoidismus. Sie können jedoch das Problem nur verlagern und nicht seine Ursache beheben.

Die Langzeitkomplikationen eines chronischen Hypoparathyreoidismus werden vermutlich vor allem auch durch die weitläufig übliche Annahme eines normalen Calciums als Therapieziel hervorgerufen. Therapeutisches Ziel sollte aber nicht das Erreichen einer Normokalziämie, sondern viel mehr das Verabreichen von den kleinstmöglichen Dosen an Calcium und Vitamin D, die ein Ausbleiben der Symptome bei gleichzeitiger Vermeidung einer Hyperkalziurie bedingen, sein. Die

Messung des 24-Stunden-Harnkalziums, welches vorzugsweise unter 300 mg/d (entspricht 7,5 mmol/d) bleiben sollte, wird empfohlen, so wie die Einstellung der PatientInnen in einen Bereich von 2 - 2,25 mmol/l Calcium (entspricht 8-9 mg/dl) im Serum. Die zusätzliche Überwachung des Calcium-Phosphat-Produktes wird ebenfalls angeraten, da dieses das Risiko für extraskeletale Kalzifikationen erhöhen kann. Eine bestimmte Subklasse des Hypoparathyreoidismus, PatientInnen mit autosomal dominantem Hypoparathyreoidismus (meist aktivierende Mutation des „Calcium-sensitiven Rezeptors“), neigt besonders dazu, eine Hyperkalziurie zu entwickeln. Die Ursache dafür liegt in einer überschießenden Aktivierung des Calciumrezeptors in der Niere, was zu einer erhöhten Calciumausscheidung bereits ohne Therapie führt. Diese wird durch die Therapie mit Calcium weiter verstärkt. (Horwitz and Stewart, 2008)

Ein Vitamin D – Mangel (<20 ng/ml 25-Hydroxyvitamin-D) sollte gesucht und zusätzlich mit nativem Vitamin D therapiert werden.

### **1.8.1. Behandlung des Hypoparathyreoidismus während einer Schwangerschaft**

Bei schwangeren Patientinnen, die unter einem Hypoparathyreoidismus leiden, wird die Gabe von Vitamin D in erster Linie zur Vorbeugung von Tetanien benötigt. Diese können im schlimmsten Fall zum Abort führen. Es existiert nahezu keine Empfehlung für eine Behandlungsstrategie, vor allem da es Unsicherheitsfaktoren in Bezug auf den Einsatz von Vitamin D-Analoga in der Schwangerschaft gibt, da über teratogene Nebenwirkungen in Tierstudien berichtet wurde. **Callies et al** beschrieben eine Fallserie, in der 10 Frauen, welche während der Schwangerschaft Calcitriol bekamen, beobachtet wurden. In 8 Fällen konnte über keine negativen Effekte bei der Gabe von Calcitriol in Dosen im Bereich von 0,25 µg/d bis 3,25 µg/d berichtet werden. 2 der Frauen hatten Totgeburten aufgrund von komplexen fetalen Malformationen. Dass die Calcitriol-Therapie eine Rolle gespielt haben könnte, wurde nicht bestätigt. Diese Patientinnen erhielten sehr niedrige Dosen dieses Vitamin D-Analogons. Callies et al erstatteten weiters Bericht über die Schwangerschaftsverläufe zweier Patientinnen, welche gesunde Kinder zur Welt brachten.

Die Durchführung einer Calcitriol-Therapie scheint auch in der Schwangerschaft möglich zu sein. Empfohlen wird eine Stabilisierung des Calciums im Bereich von 2 -

2,2 mmol/l und ein Vermeiden von Calciumwerten unter 1,7 mmol/l, was normalerweise mit Calcitriol-Dosen zwischen 0,25 µg/d und 3 µg/d erreicht werden kann. Bei einem 1,25-Dihydroxycholecalciferol im niedrigen Normalbereich wurde in der Literatur nicht über teratogene Nebenwirkungen berichtet. (Callies et al., 1998)

## **1.9. Komplikationen eines chronischen Hypoparathyreoidismus (Studien)**

Im Rahmen einer in Dänemark von **Uderbjerg et al** durchgeführten Studie konnten über das Nationale Patientenregister und die Datenbank für verschriebene Arzneimittel 688 Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus (Calcium unter dem niedrigsten Referenzwert und unangemessen niedriges PTH nach Halsoperation aufgrund eines nicht-malignen Ereignisses und mehr als 6 Monate unter Standardtherapie) ausfindig gemacht werden, von denen 88 % weiblich waren und 16 % zuvor bereits eine andere Operation im Halsbereich hatten. Dies ist die derzeit bei weitem größte Kohorte. Für jeden Patienten/jede Patientin wurden 3 gleichaltrige, gleichgeschlechtliche Kontrollen ausgewählt, mit denen evaluierte Daten verglichen wurden. Ein im Rahmen der beobachteten Zeit (ab der Operation) aufgetretenes Ereignis wurde als neu aufgetretenes Ereignis gewertet, ein davor Aufgetretenes als Vorerkrankung.

Die Studie zeigte keine Unterschiede in der Mortalität zwischen den beiden Gruppen. (Uderbjerg et al., 2013)

In einer retrospektiv angelegten Studie identifizierten **Mitchell et al** 120 PatientInnen mit der Diagnose Hypoparathyreoidismus, dokumentierter Hypokalziämie und simultan niedrigen oder nicht adäquat normalen PTH-Spiegeln seit mindestens 1 Jahr und analysierten die Kohorte anhand von Laborwerten so wie Bildgebung von Nieren und Gehirn. Die Studie ist eine der Wenigen zu diesem Thema, die als Längsschnitt angelegt wurde (jeder Patient im Intervall zwischen erstem und bisher letzten Besuch am „Massachusetts Hospital“) und ist deshalb in der Lage, über den Verlauf von Komplikationen Auskunft zu geben.

In dieser Gruppe mit 73 % weiblichen Patienten und durchschnittlichem PatientInnenalter von 52 Jahren wiesen 89 % einen erworbenen Hypoparathyreoidismus auf, davon 66 % einen postoperativ bedingten und 7 % eine

Autoimmunität als Ätiologie. Bei 11 % war der Hypoparathyreoidismus genetisch bedingt – 4 % dieser PatientInnen hatten eine Mutation des „Calcium-sensitiven Rezeptors“ und 3 % ein Di-George Syndrom. 113 der 120 PatientInnen nahmen Calcium ein, nur eine Minderheit der PatientInnen zusätzlich Vitamin D<sub>2</sub>-oder D<sub>3</sub>. Immerhin 20 % der PatientInnen wurde mit Thiaziden behandelt, ob dies aufgrund der Hypertension oder der Hyperkalziurie erfolgte, wurde nicht weiter untersucht. Es wurde ein Zielbereich des Calciums von 7,5 – 9,5 mg/dl definiert, wobei sich bei der letzten Messung 71 % der PatientInnen innerhalb dieses Bereichs befanden, 16 % darunter und 13 % darüber. Über die gesamte Beobachtungszeit gemessene Mittelwerte des Calciums waren mit 8,6 mg/dl in der Gruppe der PatientInnen nach Operation höher als in der Gruppe der PatientInnen mit Autoimmunität als Ätiologie für den Hypoparathyreoidismus (7,9 mg/dl). 38 % der PatientInnen hatten in der gesamten Zeit mindestens einmal eine Hyperkalziurie >300 mg/d, 26 % der neuesten Messungen waren hyperkalziurisch.

Bei der Bildgebung des Gehirns wiesen 16 von 31 (52 %) untersuchten PatientInnen eine Kalzifikation der Basalganglien auf und 10 PatientInnen (8 % aller PatientInnen) hatten über epileptische Anfälle in hypokalziämischem Zustand berichtet.

### **1.9.1. Renale Komplikationen**

Bezüglich der renalen Komplikationen wurden eGFR-Raten der Kohorte, 41 % hatten Werte unter 60 ml/min, mit gesunden Kontrollen verglichen. Die Werte in der Kohorte waren signifikant niedriger. Nach Verwendung der Daten in einem multivariaten Regressionsmodell blieben Alter, Dauer der Erkrankung und Anteil der Zeit im hyperkalziämischen Zustand signifikant assoziiert mit der eGFR. 17 der 54 (31 %) PatientInnen mit vorhandener renaler Bildgebung wiesen Nierensteine oder Nephrokalzinose auf.

Die Rate der renalen Komplikationen war also hoch, insbesondere wenn man bedenkt, dass das Serumcalcium im Bereich von 7,5 bis 9,5 mg/dl gehalten wurde, was auch in 86 % der Zeit erreicht werden konnte. (Mitchell et al., 2012)

Erwähnenswert in Bezug auf renale Komplikationen ist auch eine von **Winer et al** im Auftrag des „National Institute of Health“ in Maryland durchgeführte Studie zur Therapie des Hypoparathyreoidismus mit PTH bei PatientInnen im Alter von 18 bis 70 Jahren (Median des Alters von 45 Jahren). In der Kohorte, an der getestet wurde, hatten 41 % eine Nephrokalzinose und 33 % eine eGFR unter 60 ml/min. (Winer et al., 2003)

Bei **Arlt et al** in einer Querschnittsstudie mit 25 PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus und Calcium –beziehungsweise Vitamin D-Therapie hatten 8 % mittels Ultraschall festgestellte, asymptomatische Nephrolithiasis und 23 % ein 24 h-Urin-Calcium höher als 320 mg. (Arlt et al., 2002) Bezüglich der renalen Komplikationen berichteten Underbjerg et al über ein signifikant erhöhtes Risiko für Kalzifikationen oder Niereninsuffizienz (relatives Risiko zu den Kontrollen, HR 4,31). Das relative Risiko war nur ein wenig kleiner bei PatientInnen, die bereits eine renale Vorerkrankung oder einen Risikofaktor wie Diabetes, hatten (HR 3,67). Außerdem, wenn auch nicht statistisch signifikant, erhielten mehr PatientInnen als Kontrollen eine Dialysetherapie (0,3 % vs. 0,1 %). (Underbjerg et al., 2013)

### 1.9.2. Knochenstoffwechsel

Die PatientInnen in der Kohorte von **Mitchell et al** hatten signifikant höhere Z-Werte in der DXA als die Norm in der Population, es wurde aber über 44 Frakturen bei 21 PatientInnen berichtet. (Mitchell et al., 2012)

Mit der Auswirkung des Hypoparathyreoidismus auf die Knochenstruktur beschäftigten sich auch **Rubin et al**. Diese untersuchten eine Kohorte von 33 PatientInnen anhand von Knochenbiopsien und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe von 33 PatientInnen gleichen Alters. Unabhängig vom Alter und der Ätiologie des Hypoparathyreoidismus, den die PatientInnen aufwiesen, verhielten sich Knochenstruktur –und Dynamik atypisch. Während bei normaler oder über dem Durchschnitt gelegener Knochendichte Spongiosavolumen (23,5 (+/- 8) vs. 19,7 (+/- 5) %) und Breite der Kortikalis (923,4 (+/- 420) vs. 753,5 (+/- 246)  $\mu\text{m}$ ) deutlich stiegen, zeigte sich der „Bone-Turnover“ vermindert (Knochenbildungsrate 0,006 (+/- 0,014) vs. 0,032 (+/- 0,028)  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{d}$ ). Das lässt unter anderem eine schlechtere Qualität des Knochens vermuten. Diese könnte durch einen geringeren Austausch von altem Knochenmaterial und geringere Häufigkeit des Ersatzes von Mikroschäden im Knochen so wie durch Verlust der heterogenen Mineralverteilung im Knochen hervorgerufen werden. (Rubin et al., 2008)

**Mendonca et al** führten eine Studie an einem Kollektiv mit 33 Personen durch, wobei 16 an einem Hypoparathyreoidismus (unter Standardtherapie mit Calcium und Calcitriol) erkrankt waren und 17 als Kontrollen agierten. Diese wurden bezüglich Alter, Gewicht, Größe und Body Mass Index zu den Erkrankten gematcht und zwischen den Gruppen die Knochendichte von Lendenwirbelsäule, Hüfte und distalem Radius verglichen sowie Parameter des Knochenstoffwechsels erhoben.

Alle eingeschlossenen PatientInnen waren postmenopausale Frauen. Der Radius wies bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus statistisch signifikant erniedrigte Knochendichte-Werte im Vergleich zu Gesunden auf, während sich für Lendenwirbelsäule und Hüfte keine relevanten Unterschiede ergaben. Auffällig war jedoch eine starke Heterogenität der Knochendichte in der Hypoparathyreoidismus-Gruppe und eine höhere Frequenz an Frakturen. 10 von 16 PatientInnen (63 %) erlitten eine osteoporotische Fraktur im Sinne einer Deformität eines Wirbelkörpers beziehungsweise einer Reduktion dessen Höhe (größer gleich 4 mm im Vergleich zu unmittelbar angrenzenden Wirbelkörpern). In der Kontrollgruppe waren es nur 2 PatientInnen, die Frakturen erlitten. Die weitaus höhere Frequenz der Frakturen bei nicht erniedrigten Knochendichte-Werten der Lendenwirbelsäule stützt die These einer schlechteren Knochenqualität bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus. (Mendonca et al., 2013)

### **1.9.3. Kardiovaskuläre Komplikationen**

Bei einer größeren Anzahl an PatientInnen als Kontrollen wurden bei **Underbjerg et al** im beobachteten Zeitraum kardiovaskuläre Erkrankungen diagnostiziert, jedoch war die Prävalenz in dieser Gruppe bereits größer, sodass nach Einbauen dieses Faktors in die Analyse kein erhöhtes Risiko festgestellt werden konnte. So verhielt es sich auch mit dem Risiko für kardiale Arrhythmien. Die Mortalität aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses unterschied sich ebenfalls nicht in den beiden Gruppen. (Underbjerg et al., 2013)

Frühere Studien postulieren teils widersprüchige Ergebnisse bezüglich des kardiovaskulären Risikos. Einerseits wird von einem gesteigerten Risiko für cardiovaskuläre Ereignisse bei ständiger Einnahme von Calcium-Supplementen in anderen Populationen gesprochen (Bolland et al., 2011), andererseits verringerte sich in Studien das relative Risiko einer ischämischen Herzkrankheit bei postmenopausalen Frauen mit größerer Aufnahme von Calcium mit der Nahrung oder durch Supplemente. (Bostick et al., 1999)

Calciumwerte von PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus befinden sich im unteren oder unter dem Normalbereich. Deshalb rufen Calcium-Supplemente keine Hyperkalziämie in dem Ausmaß hervor, wie sie es im Falle eines/einer Gesunden tun. Über die von zuvor erwähnten Studien postulierten Effekte von Calcium-Supplementen auf die kardiovaskuläre Gesundheit kann also in der Studie von **Underbjerg et al** keine Aussage getroffen werden. (Underbjerg et al., 2013)

Verringerte Myokardkontraktilität und Ejektionsfraktion führen zu einer erniedrigten Herzleistung bei Hypokalziämie. Prinzipiell kann ein Herzversagen eine Komplikation der Hypokalziämie bei Hypoparathyreoidismus sein, allerdings wird in den seltenen Fällen in der Literatur berichtet, dass sich bei allen PatientInnen die myokardiale Funktion nach Korrektur der Calciumwerte wieder erholt hat. Dies bestätigt die reversible Ursache des Herzversagens in diesem Fall. (Rangel et al., 2012)

In einer Studie, in der PatientInnen 6 Monate lang 100 µg PTH pro Tag injizierten, war eine signifikant höhere Herzfrequenz als bei Kontrollen unter Placebo messbar. Da die Studie keine Korrelationen zwischen Plasma-Magnesium -oder Calcium und der Herzrate zeigte, scheint dieser Effekt direkt durch das PTH verursacht worden zu sein. (Sikjaer et al., 2013) Dies steht im Einklang mit der bereits gewonnenen Erkenntnis, dass PTH dosisabhängig chronotrop wirkt. (Wolzt et al., 1997)

#### **1.9.4. Katarakt**

In der Literatur wird das Auftreten von Katarakten bei PatientInnen mit chronischer Hypokalziämie in vergleichsweise jungem Alter beschrieben. Ähnlich wie bei Basalganglienverkalkungen scheinen in der Pathogenese auch erhöhte Phosphatspiegel eine Rolle zu spielen. (Shoback, 2008)

Bei **Arlt et al** hatten PatientInnen mit Katarakt einen länger andauernden Hypoparathyreoidismus als solche ohne (7,5 (+/- 11,0) vs. 4,8 (+/- 4,0)), waren jedoch auch älter (53,6 (+/- 15,3) vs. 43,2 (+/- 11,5)). (Arlt et al., 2002)

Das Risiko eine Katarakt zu erleiden war bei **Underbjerg et al** bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus nicht größer als bei solchen ohne die Erkrankung und das Erkrankungsalter unterschied sich in den Gruppen nicht wesentlich (64,3 (+/- 2,9) vs. 67,2 (+/- 1,7)). (Underbjerg et al., 2014)

### **1.10. Basalganglienkalzifikationen und neurologische Komplikationen**

Der Nachweis von Kalzifikationen der Basalganglien, bevorzugt Globus Pallidus, Putamen und Nucleus Caudatus, ist bei an Hypoparathyreoidismus Erkrankten häufig.

Bei der Bildgebung des Gehirns wiesen bei **Mitchell et al** 16 von 31 (52 %) untersuchten PatientInnen eine Kalzifikation der Basalganglien auf (Mitchell et al., 2012).

**Goswami et al** sprechen von einer Prävalenz von 73,8 % in 145 PatientInnen mit diagnostiziertem Hypoparathyreoidismus, wobei die Häufigkeit für Kalzifikationen unabhängig von der Genese des Hypoparathyreoidismus zu sein scheint. Die Prävalenz von Basalganglienkalzifikationen ist nicht mit einem erhöhten Risiko für Tetanie assoziiert. In dieser Kohorte gab es lediglich 3 PatientInnen mit Parkinson-Symptomen. Diese verschwanden jedoch nach Korrektur der Hypokalziämie.

### **1.10.1. Beeinflussende Faktoren der Basalganglienkalzifikation**

Es existiert eine Korrelation zwischen der Dauer der Hypokalziämie unter Hypoparathyreoidismus und dem Ausmaß der Basalganglienkalzifikation. Die Progression derselben ist unter anderem abhängig vom Calcium-Phosphat-Verhältnis, wobei eine Erhöhung des Verhältnisses um 1 % eine Progressionsverminderung um 5 % bewirkt. PatientInnen mit Kalzifikationen wiesen durchwegs niedrigere Werte des Calcium-Phosphat-Verhältnisses als Menschen ohne diese auf. Die Messung der Phosphatspiegel bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus erscheint nicht zuletzt deshalb sinnvoll, obwohl sich dieser Befund durchaus auch durch primär niedrige Calciumspiegel ergeben haben könnte. Junges Alter bei Beginn der hypokalziämischen Symptome ist ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von Basalganglienkalzifikationen.

### **1.10.2. Epileptische Anfälle**

Die Ursache für epileptische Anfälle, welche bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus vereinzelt sogar in bis zu 60 % vorkommen, ist nicht klar. Da im Verlauf einer Erkrankung die Häufigkeit für epileptische Anfälle oft rückläufig ist, obwohl die Progression der Basalganglienverkalkung fortschreitet, erscheint ein Zusammenhang dieser beiden Faktoren nicht realistisch. (Goswami et al., 2012) Jedenfalls wurden bei **Underbjerg et al** PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus häufiger aufgrund von epileptischen Anfällen hospitalisiert (3,8 % vs. 1,0 %), eine Inkludierung der Krankengeschichte vor der untersuchten Zeitspanne brachte keine Veränderung (HR 3,82 für epileptische Anfälle). (Underbjerg et al., 2013)

10 PatientInnen (8 % aller PatientInnen) hatten bei **Mitchell et al** über epileptische Anfälle in hypokalzämischem Zustand berichtet. (Mitchell et al., 2012)

Eine Ursache für die erhöhte neuronale Erregbarkeit auch im Gehirn könnte der veränderte PTH- und Calciumgehalt sein. Zum Beispiel haben PatientInnen mit Hyperparathyreoidismus hohe Hirncalcium-Werte und eine niedrigere Frequenz im EEG. (Cogan et al., 1978)

Da die Basalganglienkalzifikation nur eine Prävalenz von 0,54 % bei PatientInnen mit Epilepsie besitzt, kann sie nicht primär als Ursache der Epilepsien gesehen werden. (Ogata et al., 1987)

Außerdem ist zu bedenken, dass Basalganglienverkalkungen generell nicht mit neurologischen Folgeerkrankungen einhergehen. Es zeigten sich bei einer Studie mit 166 PatientInnen mit Basalganglienkalzifikation folgende relative Risiken für Demenz (Odds-Ratio 1,1), zerebrale Infarzierung (Odds-Ratio 1,4), Vertigo (Odds-Ratio 1,6) und Kopfschmerzen (Odds-Ratio 1,8). (Forstl et al., 1992)

### **1.10.3. Neurologische Zeichen und neuropsychiatrische Pathologien**

Eine Vielzahl der PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus weist Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung auf, beispielsweise cerebelläre Zeichen wie Probleme bei Finger-Nase –Koordination oder extrapyramidale Zeichen wie Rigidität und Grimassieren. (Aggarwal et al., 2013)

Einzelne Berichte über PatientInnen mit Parkinson-Symptomen bei Hypoparathyreoidismus existieren. Auffällig ist hierbei, dass meist eine Hypokalzämie vorliegt, die diese Symptome auch erklären könnte. Auch ist eine Behebung dieser Auffälligkeiten durch Calcium- beziehungsweise Vitamin D-Supplementierung häufig möglich und ein direkter Zusammenhang mit einer additiv auftretenden Basalganglienkalzifikation nicht ohne Weiteres feststellbar. (Tambyah, 1993)

Auch die zuvor erwähnten neuropsychiatrischen Dysfunktionen korrelieren nicht mit dem Ausmaß der Basalganglienkalzifikationen. Diese sind ähnlich in hypoparathyreoten PatientInnen mit und ohne schlechten Scores in den Tests. Gleich verhält es sich bei PatientInnen mit cerebellären Zeichen. (Aggarwal et al., 2013)

Es existieren Studien, die eine schwach-positive Korrelation zwischen Basalganglienverkalkungen und kognitivem beziehungsweise neurologischem Defizit

nachweisen können, jedoch bei nur geringer PatientInnenzahl in der Kohorte. (Kowdley et al., 1999)

Gesamtcalcium und Calcium-Phosphat-Produkt sind unabhängige Einflusswerte auf die neuropsychiatrische Dysfunktion, was die Wichtigkeit einer Langzeitkontrolle dieser Faktoren unterstreicht. Es existieren aber nur wenige Studien zu diesem Zusammenhang. (Aggarwal et al., 2013)

In einer Studie zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz der Diagnose „Depression“ bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nachdem hinsichtlich einer bereits vor Erkrankungsbeginn festgestellten Depression adjustiert wurde, blieb das Risiko, eine solche Diagnose zu erhalten, weiterhin um das Zweifache erhöht (Underbjerg et al., 2014). Signifikant höhere Scores für Depression und Angststörungen wurden in einer Gruppe von PatientInnen, die nach Schilddrüsenoperation einen Hypoparathyreoidismus entwickelten im Vergleich zu solchen, die das nicht taten, auch bei Arlt et al. festgestellt. (Arlt et al., 2002)

Es wird angenommen, dass mindestens die Hälfte der PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus im Laufe ihrer Erkrankung psychiatrische Symptome entwickeln. (Velasco et al., 1999)

### **1.11. Auswirkung des Hypoparathyreoidismus auf die Lebensqualität**

PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus leiden an einer deutlichen Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens und weisen häufiger Ereignisse von Erschöpfung, Gliederschmerzen und subjektiven Herzbeschwerden auf („GSI“, „GBB-24“, „B-L Zerssen“-Tests). (Arlt et al., 2002)

Ein signifikant höherer Anteil an PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus zeigt im Vergleich zu Nicht-Erkrankten neuropsychologische Dysfunktionen wie Angstzustände, depressive Verstimmung, Bedenken um die eigene Gesundheit, Spannungszustände und erhöhte Nervosität (Elemente im „BPRS“-Score). Auch die selbst beschriebene Lebensqualität ist bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus um einiges geringer als bei Gesunden (z.B. erhoben durch den „SF 36-Score“).

Ebenso verhält es sich mit den Scores für kognitive Dysfunktion (z.B. „HSME“). (Aggarwal et al., 2013)

An einem Hypoparathyreoidismus zu leiden stellt für viele Menschen eine große persönliche und soziale Belastung dar. Die PatientInnen besuchen im Durchschnitt 6 Ärzte vor und nach der Diagnose und die Mehrheit (56 %) fühlt sich nicht dazu in der Lage, ihre Zustände selbst beherrschen zu können. 75 % sind besorgt aufgrund möglicher Langzeitnebenwirkungen ihrer Medikation und 72 % haben innerhalb von 12 Monaten mehr als 10 Symptome trotz Therapie. Bei 79 % sind Krankenhausaufenthalte notwendig und 20 % müssen eine Änderung ihres Arbeitsverhältnisses vornehmen (Es handelte sich hierbei um eine Gruppe von 374 Erwachsenen, die befragt wurden. Ein Fünftel konnte innerhalb einer durchschnittlichen Zeit von 13 Jahren, die seit der Diagnosestellung ihres Hypoparathyreoidismus vergangen war, nach eigenen Angaben aufgrund der Symptome, die die Erkrankung mit sich brachte, den zuvor gewählten Beruf, zumindest an selbiger Arbeitsstelle, nicht mehr ausüben). (Hadker et al., 2014)

### **1.11.1. Unterschätzung des Leidensdrucks unter Hypoparathyreoidismus**

Vergleicht man die Einschätzung der Lebensqualität der Hypoparathyreoidismus-PatientInnen von Chirurgen und Gesunden mit der Einschätzung der PatientInnen selbst ergeben sich große Differenzen. 47 % der PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus beschrieben in einem Fragebogen ihre Lebensqualität als „viel schlechter“ im Vergleich zur Zeit vor der Operation, während nur 16 % der Chirurgen und 7 % der Gesunden die Lebensqualität der PatientInnen mit diagnostiziertem Hypoparathyreoidismus so einschätzten. In allen 8 Dimensionen des „Quality of Life“-Scores („QOL“) gaben die PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus schlechtere Werte an, als die Personen, die nur über mögliche Symptome und Folgen der Erkrankung informiert wurden und die Betroffenen einschätzen mussten.

Die Belastung der PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus wird demnach nicht zuletzt von den operierenden Chirurgen stark unterschätzt. (Cho et al., 2014)

Unter Therapie mit intaktem PTH konnte bereits innerhalb eines Monats eine Verbesserung des „QOL“-Scores herbeigeführt werden und diese blieben ein Jahr lang über dem Niveau, das vor der PTH-Gabe bestimmt worden war. Besonders für

die Gesamtwerte der Unterbereiche mentale Gesundheit und körperliches Wohlbefinden galt dies.

Die relativ niedrigen Scores vor der PTH-Gabe bestanden unter der Standardtherapie mit Calcium und Vitamin D. (Cusano et al., 2013)

## 2. Methoden

### 2.1. Datengewinnung und Einschlusskriterien

Im Rahmen dieser explorativen Beobachtungsstudie wurden PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus aller Ätiologien, die im Zeitraum von 2004 bis 2014 an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz vorstellig wurden, identifiziert. Dies erfolgte retrospektiv anhand im Informationssystem „openMEDOCS“ vorhandener PatientInnendaten, wobei als **Einschlusskriterium ein PTH unter 25 pg/ml bei Erstdiagnose und gleichzeitig bestehender Hypo-oder Normokalziämie** definiert wurde. Bei einem Normalwert des PTH von 15-65 pg/ml (Herold, 2011) weisen die berücksichtigten PatientInnen somit Werte unter dem Referenzwert oder im niedrig-normalen Bereich auf.

Im Februar 2015 konnte mit der Gewinnung krankheitsrelevanter Daten der PatientInnen begonnen werden, nachdem zuvor vom „Institut für Medizinische Informatik (IMI)“ Identifikationsdaten von infrage kommenden PatientInnen aus „openMEDOCS“ gefiltert worden waren und den in die Studie involvierten Personen im Microsoft Excel®-Dateiformat übermittelt wurden. In Auftrag gegeben wurde eine Suche nach PatientInnen mit einzelnen Labormessungen, die den Einschlusskriterien entsprechende Werte ergeben hatten, sowie nach Arztbriefen mit Diagnosestellung „Hypoparathyreoidismus“.

1151 Datensätze wurden bereitgestellt, wobei diese auch mehrfach vorkommende PatientInnen enthielten.

Es wurden ausschließlich PatientInnen, welche mindestens einmal im Zeitraum von Anfang 2004 bis Ende 2014 an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel vorstellig waren, eingeschlossen. PatientInnen mussten, um berücksichtigt zu werden, mindestens einen Laborbefund und einen Befundtext aufweisen.

Personen mit einmalig erniedrigtem PTH im Laborbefund und fehlendem Befundtext mussten ebenso ausgeschlossen werden wie PatientInnen mit Hypokalziämie ohne erniedrigte PTH-Werte. PatientInnen mit der Diagnose Osteoporose und unregelmäßig erniedrigten PTH-Werten blieben ebenso unberücksichtigt, wenn zum Hypoparathyreoidismus selbst keine Ätiologie in Befundtexten beschrieben worden war.

Die gesteigerte Knochenresorption im Rahmen einer Osteoporose und die damit verbundene Kalziumfreisetzung in die Blutbahn kann die PTH-Freisetzung drosseln. Besonders deutlich kann sich dies im Rahmen einer postmenopausalen Osteoporose manifestieren. (Nawroth and Ziegler, 2001)

Weiters reduzierte sich die Zahl der verwertbaren Datensätze dadurch, dass PatientInnen mit weitaus häufiger vorkommendem Hyperparathyreoidismus, welche aufgrund fehlerhafter Codierung in den Listen berücksichtigt wurden, ausgeschlossen werden mussten.

17 PatientInnen mit Pseudohypoparathyreoidismus wurden zusätzlich im Rahmen der Datengewinnung identifiziert.

Die Zahl der für die Studie verwertbaren Datensätze belief sich schließlich auf 119 PatientInnen. Durch die zuvor beschriebene Vorgehensweise konnte sichergestellt werden, dass es sich bei diesen PatientInnen um Personen mit Hypoparathyreoidismus eigenständiger Ätiologie handelt. („echter Hypoparathyreoidismus“ (Siegenthaler W., 2006))

Die Anonymität der PatientInnen wurde durch Pseudonymisierung mittels Zuweisung einer Patientenummer sowie Beschränkung der Zugangsberechtigung auf an der Studie teilnehmende Personen gewährleistet. Zur Gewinnung der Daten war die Beantragung eines Zugangs zum „openMEDOCS“-System beim „Informations-Kommunikations-Technologie Betrieb (IKT)“ der „KAGes“ nötig.

## **2.2. Limitationen**

Es wurden ausschließlich PatientInnen im Alter über 18 Jahren in die Studie aufgenommen. Da unter anderem die Erstdiagnose von PatientInnen mit autoimmun oder genetisch bedingtem Hypoparathyreoidismus vor allem im Kindesalter gestellt wird, liegt hier eine Limitation der Studie vor. Jedoch wurden Diagnosen der Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde übernommen, sobald PatientInnen im Erwachsenenalter an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel vorstellig geworden waren und der erste Besuch als „Erstdiagnose“ definiert. Es wurden nur PatientInnen, zu denen mindestens ein Befund im Zeitraum von 2004 bis 2014 an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel existiert, erfasst. Da man davon ausgehen muss, dass nur ein Bruchteil der PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus

an einer Universitätsklinik vorstellig wird, ist die Zahl von 119 identifizierten PatientInnen bei einem potentiellen Kollektiv von 350 bis 400 PatientInnen am Universitätsklinikum Graz geschätzt über die Prävalenz von 20-30/100.000 (Underbjerg et al., 2013) beachtlich. Das Studiendesign der retrospektiven Studie bringt die Limitation mit sich, dass Parameter vor dem gewählten Zeitraum nicht erfasst wurden und, da kein PatientInnenkontakt stattfand, keine fehlenden Werte ergänzt werden konnten.

### 2.3. Ethikkommission und Studiencharakter

Das Projekt wurde am 4.2.2015 durch ein gültiges Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz freigegeben, nachdem ein Antrag unter dem Titel „Hypoparathyreoidismus – retrospektive Beobachtungsstudie“ eingereicht worden war. Dieser enthielt unter anderem die folgenden Angaben zur Studie:

- Geplante Anzahl der Studienteilnehmer geschätzt über die Prävalenz der Erkrankung und Eingrenzung nach erster Dateneinlesung
- Charakterisierung der Prüfungsteilnehmer mit Festlegung eines Mindestalters von 18 Jahren, Möglichkeit der Einschließung von Personen beiden Geschlechts sowie von PatientInnen, die nicht persönlich einwilligungsfähig waren
- Erklärung von Nutzen und Risiko für teilnehmende PatientInnen (beides entfiel, da es sich um eine retrospektive Studie handelte)
- Angaben zu Biometrie und Datenschutz sowie zu den an der Studie beteiligten Personen

Außerdem war eine strukturierte Kurzfassung des Projekts enthalten. Als **primäre Hypothese wurde das „Vorliegen von Gesamtcalciumwerten unter dem Referenzbereich im Studienkollektiv trotz State-of-the-Art Therapie“**, als Sekundärhypothese das Vorhandensein relevanter Morbiditäten hinsichtlich der untersuchten sekundären Endpunkte definiert.

### 2.4. PatientInnendaten

- **Geburtsdatum, Alter und Geschlecht**
- **Diagnosedatum:** Erstdiagnose bei vorliegendem PTH-Wert unter 25 pg/ml

- **Alter bei Erstdiagnose:** automatisch berechnet durch Differenz zwischen Diagnose- und -Geburtsdatum
- **Ätiologie:** Daten zu 6 „Kategorien“ vorhanden („postoperativ“, „autoimmun-nicht näher bezeichnet“, „autoimmun-APS-Syndrom“, „Radioiodtherapie“, „genetisch“, „idiopathisch“)
  - Datum, Anzahl und Art der durchgeführten Operationen, wenn postoperativ
- **Medikation:** verwendete Präparate, Dosis von Calcium, nativem Vitamin D, Calcitriol, Thiaziddiuretikum wenn gegeben. Minimal eine, maximal 3 Medikationen (wenn vorhanden) in konstanten Abständen bezogen auf die beobachtete Zeit der Patientin/des Patienten auf der Abteilung für Endokrinologie. Berechnung von Mittel-, -Maximal und –Minimalwerten der jeweiligen Dosen für die statistische Auswertung; Anzahl der Therapieänderungen
- **Durchgeführte Untersuchungen:** craniale Bildgebung [„CT“, „MR“, „beide“], Nierensonographie, Knochendichtemessung (DXA („Dual energy X-ray absorptiometry“)), 24-Stunden-Harnmessung  
*jeweils als binäre Variable je nach Vorhandensein dokumentiert und mit Befund, Datum*
- **Symptome:** Parästhesien, spontane Tetanien und Spasmen, Myalgien, Nierenkoliken – positiv wenn mindestens ein Mal in Arztbriefen beschrieben  
*jeweils als binäre Variable und mit Freitext nach Befund*
- **Folgeerkrankungen und Komplikationen:**
  - Nierenkalzifikationen festgestellt durch Sonographie
  - Basalganglienverkalkungen festgestellt durch craniale Bildgebung
  - epileptische Anfälle, positiv wenn laut Befund durch Absetzen der Calciumsubstitution bedingt oder aufgrund einer Hypokalziämie (alle Befunde von der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel)
  - Frakturen, positiv wenn laut Fachbefund unzweifelhaft osteoporoseassoziiert, negativ wenn durch adäquates Trauma bedingt
weitere extrapyramidale Pathologien, Dialysepflicht  
*(jeweils als binäre Variable und mit Freitext)*
- **Krankenhausaufenthalte:** Alle im Zeitraum 2004 bis 2014
- **Patienten-Identifikationsnummer:** bereits von „openMEDOCS“ ausgegeben

## Laborwerte:

Tabelle 1: erhobene Laborwerte der PatientInnen

Wert	Einheit	Referenzbereich	Abkürzung
Parathormon	pg/ml	15 - 65	PTH
25-Hydroxy-VitaminD	ng/ml	>30	Vit D
Gesamt-Calcium	mmol/l	2,22 - 2,65	Ges-Ca
Calcium-Ionisiert	mmol/l	1,15 - 1,35	Ca-frei
Phosphat	mmol/l	0,84 - 1,45	
Magnesium	mmol/L	0,7 - 1,1	
Kreatinin	mg/dl	0,6 - 1,3	
Albumin	g/dl	3,5 - 5,3	
Glomeruläre Filtrationsrate	ml/min/1,7	80 - 140	eGFR
Spontanharn-Calcium	mmol/l	keine Normwerte vorhanden	Ha-Ca
Calcium-Kreatinin-Quotient			
Calcium-Phosphat-Produkt	mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	<4,44	

Normwerte laut „Klinisches Institut für Medizinische & Chemische Labordiagnostik“, Medizinische Universität Graz

Die Anzahl der durchgeführten Labormessungen bei den PatientInnen im Kollektiv unterschied sich stark. Um Werte vergleichen zu können, wurde für jeden Laborwert ein für den/die jeweiligen Patienten/Patientin repräsentativer Mittelwert berechnet. Angegebene Extremwerte im Kollektiv beziehen sich auf die Minimal- und Maximalwerte dieser Mittelwerte.

Für wenige Laborparameter wurden außerdem Mittelwerte der jeweiligen Minima und Maxima der PatientInnen errechnet. Angaben dieser Werte wurden im nachfolgenden Text dementsprechend gekennzeichnet. Die Aussagekraft der Werte wurde erhöht, indem nach Möglichkeit des Vorhandenseins Laborwerte in möglichst regelmäßigen Abständen erfasst wurden. Fanden viele Bestimmungen der Laborwerte in sehr kurzer Zeit statt, wurden nicht alle Messungen berücksichtigt,

sondern nur 1 repräsentativer Wert in die Datenbank aufgenommen. Durchschnittlich konnten 4,13 Labormessungen pro PatientIn erhoben werden.

## **2.5. Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden mit der Software IBM SPSS Statistics 22® ausgewertet.

Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant angegeben.

## 3. Resultate

### 3.1. Charakteristik des Studienkollektivs

Es konnten insgesamt **119 PatientInnen** mit Hypoparathyreoidismus nach im vorangehenden Teil besprochenen Einschlusskriterien identifiziert werden. Das Kollektiv war durchschnittlich **61 Jahre** alt bei einer Standardabweichung von 17.

Das Alter bei Erstdiagnose des Hypoparathyreoidismus war im Mittel 55 Jahre, der Altersunterschied zwischen Männern (54) und Frauen (55) mit einem p-Wert von 0,773 nicht statistisch signifikant.

Bei den jungen PatientInnen überwog ebenso wie in der gesamten Population der weibliche Anteil der PatientInnen. 14 der identifizierten PatientInnen waren bei der Erstdiagnose 30 Jahre alt oder jünger, hiervon 12 weiblich. 35,7 % der PatientInnen im Alter von 30 oder niedriger wiesen eine nicht-postoperative Ätiologie des Hypoparathyreoidismus auf, wohingegen dies bei nur 8,6 % der PatientInnen über 30 der Fall war.

Mit 78,2 % vs. 21,8 % war der Großteil der PatientInnen weiblich und mit 88,2 % der postoperative Hypoparathyreoidismus mit Abstand der häufigste. Beachtlich ist vor allem, dass dieser unter den Frauen mit 91,4 % einen höheren Anteil als bei Männern mit nur 76,9 % ausmachte. Mit einem p-Wert von 0,043 war der Unterschied signifikant.

Bei einer Odds-Ratio von 3,19 war ein postoperativer Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu anderen Ätiologien um das circa 3-fache wahrscheinlicher bei weiblichen PatientInnen. Bedenkt man den hohen Gesamtanteil des postoperativ bedingten Hypoparathyreoidismus, lässt sich die Verteilung der Erkrankten in Richtung des weiblichen Geschlechts erklären.

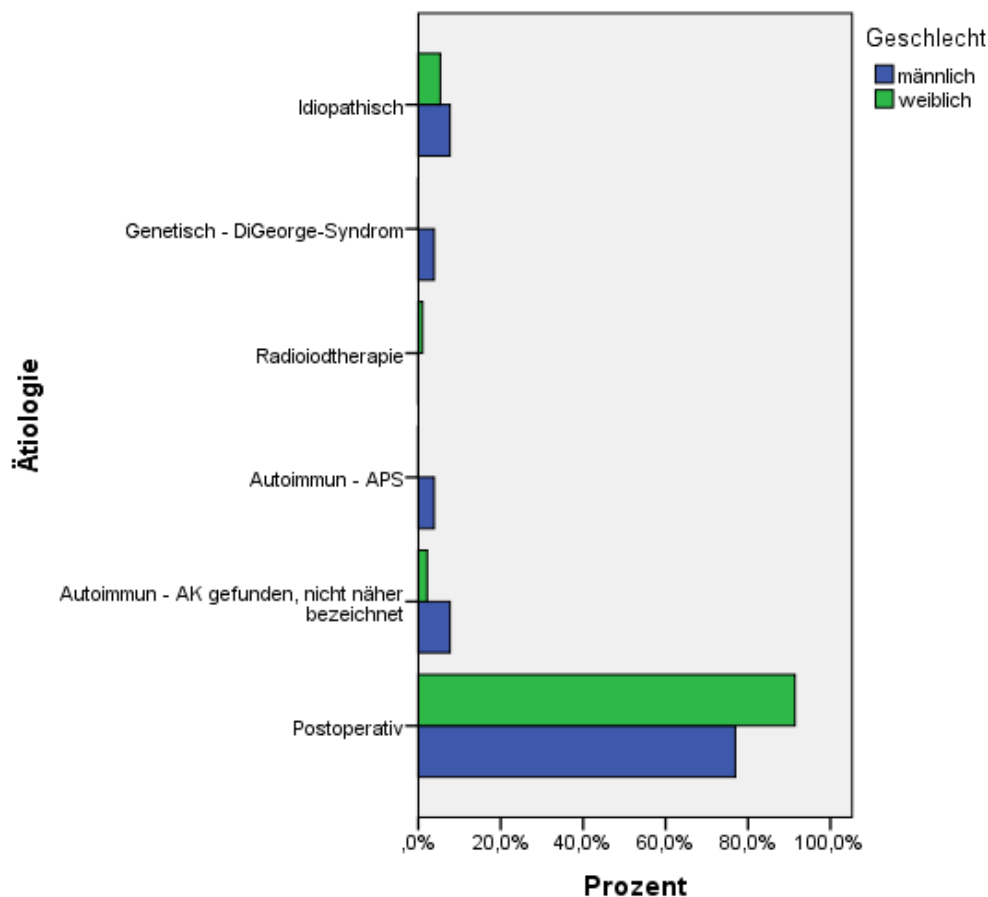
Schilddrüsenerkrankungen sind bei Frauen weitaus häufiger vorzufinden. (Morganti et al., 2005)

105 (88,2 %) Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts wiesen einen postoperativen Hypoparathyreoidismus auf. 5 PatientInnen (4,2 %) hatten ein autoimmunes Geschehen als Ätiologie, wobei 1 (0,8 %) davon an einem APS-Syndrom erkrankt war. Ebenso waren die Radioiodtherapie und das Di George-Syndrom bei je einem Patient/einer Patientin die Ursache für den Hypoparathyreoidismus. 7 PatientInnen (5,9 %) wiesen einen idiopathischen Hypoparathyreoidismus auf, hiervon waren 5 weiblich (71,4 %) und 2 männlich (28,5 %).

**Kreuztabelle Ätiologie\*Geschlecht**

			Geschlecht		Gesamtsumme
			männlich	weiblich	
Ätiologie	Postoperativ	Anzahl	20	85	105
		% in Geschlecht	76,9%	91,4%	88,2%
	Autoimmun - AK gefunden, nicht näher bezeichnet	Anzahl	2	2	4
		% in Geschlecht	7,7%	2,2%	3,4%
	Autoimmun - APS	Anzahl	1	0	1
		% in Geschlecht	3,8%	0,0%	0,8%
	Radioiodtherapie	Anzahl	0	1	1
		% in Geschlecht	0,0%	1,1%	0,8%
	Genetisch - DiGeorge-Syndrom	Anzahl	1	0	1
		% in Geschlecht	3,8%	0,0%	0,8%
	Idiopathisch	Anzahl	2	5	7
		% in Geschlecht	7,7%	5,4%	5,9%
Gesamtsumme		Anzahl	26	93	119
		% in Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

**Abbildung 4: Übersicht der Ätiologien und Verteilung auf die Geschlechter**



**Abbildung 5: Diagramm zur Darstellung der verschiedenen Ätiologien – Angabe in Prozent des jeweiligen Geschlechts**

Bei einem 1. Quartil von 1 Jahr und einem 3. Quartil von 25 Jahren betrug der Median der Dauer bis zur Diagnosestellung vom Zeitpunkt der ersten Schilddrüsen-Operation bei PatientInnen mit postoperativ bedingtem Hypoparathyreoidismus 5,5 Jahre. Hierbei ist zu bemerken, dass bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 67 Jahren beziehungsweise einem Mittelwert von 14,4 Jahren (Standardabweichung 17,9) einige Ausreißer nach oben zu finden waren. Beispielsweise eine 85-jährige Patientin, die erstmals 40 Jahre nach Strumaresektion 2008 an der endokrिनologischen Ambulanz mit tetanischen Beschwerden bei Gesamtcalcium-Werten von 1,99 mmol/l vorstellig wurde oder eine 80-jährige Patientin, die 65 Jahre nach Strumaresektion an der Abteilung für Innere Medizin aufgrund epileptischer Anfälle bei stark erniedrigten Calciumspiegeln ( gesamt 1,44 mmol/l bei Erstdiagnose) behandelt wurde. Außerdem enthielt die Kohorte 2 PatientInnen mit ebenfalls mehr als 60 Jahren Dauer bis zur Diagnosestellung nach OP, welche jedoch einen gut kompensierten Hypoparathyreoidismus ohne klinische Symptomatik aufwiesen.

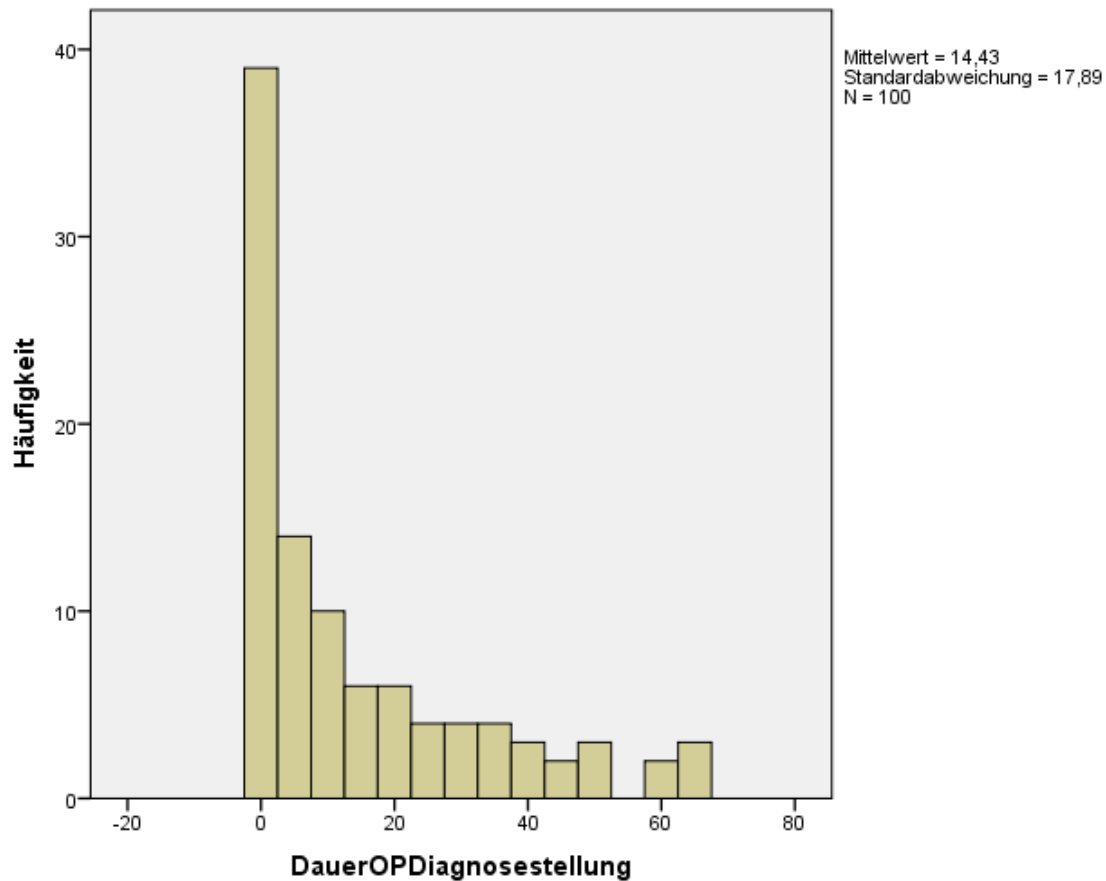
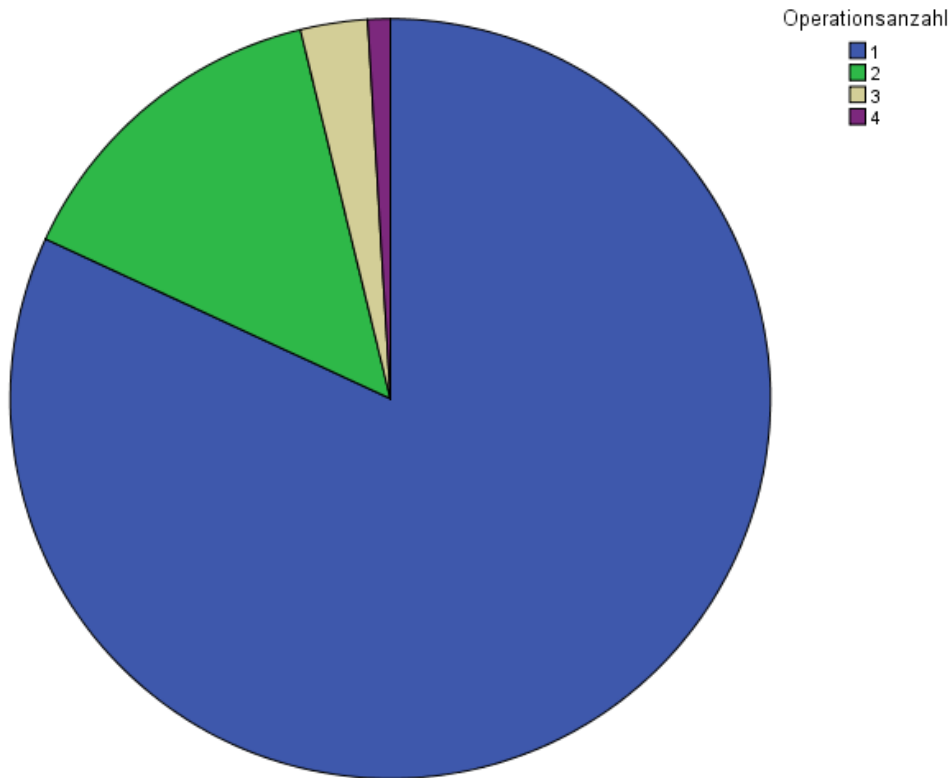


Abbildung 6: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung der Dauer bis zur Diagnosestellung (in Jahren)

86 der 105 PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus (81,9 %) hatten eine Operation an der Schilddrüse hinter sich, 15 PatientInnen (14,3 %) zwei und 3 PatientInnen (2,9 %) drei. Der Mittelwert der Anzahl der Operationen betrug 1,2 bei einer Standardabweichung von 0,5.

1 Patient, an dem vier Schilddrüsen-Operationen (Exstirpation der Parathyreoideae bei der Letzten) inklusive Radioiodtherapie durchgeführt worden waren, präsentierte sich nach der jüngsten Operation mit einem generalisierten Krampfanfall bei einem Gesamtcalcium von 1,16 mmol/l an der EBA.

Unter den PatientInnen, bei denen eine Operation durchgeführt worden war, konnte bei 5 (5,8 %) retrospektiv keine Operationsart identifiziert werden und 8 (9,3 %) hatten eine subtotale Thyreoidektomie durchlaufen. Schlussfolgernd war bei 84,9 % der PatientInnen dieser Gruppe eine totale Thyreoidektomie, eine Parathyreoidektomie oder eine Strumaresektion (unbekanntes Ausmaß) durchgeführt worden.



**Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung - Anzahl der Operationen bei PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus**

Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte der 119 PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus wies einen Median von 13 auf (1. Quartil 7, 3. Quartil 23). Gezählt wurden alle Krankenhausaufenthalte am Universitätsklinikum seit 2004. Stationäre, als auch ambulante Aufenthalte wurden berücksichtigt. Bei einem Minimum von 1 und einem Maximum von 130 finden sich wenige Ausreißer, vor allem nach oben.

Bei einem p-Wert von 0,252 konnte kein signifikanter Unterschied die Krankenhausaufenthalte betreffend zwischen PatientInnen mit Gesamtcalcium-Werten unter dem therapeutischen Zielbereich (2 mmol/l) und im beziehungsweise über diesem festgestellt werden.

Bei einem Mittelwert von 20 (Standardabweichung 20,5) vs. 12 (Standardabweichung 10,8) hatten PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus mehr Krankenhausaufenthalte aufzuweisen als PatientInnen mit einer anderen Ätiologie. Bei einem p-Wert von 0,144 war der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant. In der Studie lag ein Beobachtungszeitraum pro PatientIn von durchschnittlich 5,3 Jahren bei einer Standardabweichung von 3,39 vor.

### 3.2. Primärer Endpunkt: Calciumwerte unter Therapie

Pro PatientIn wurde so wie bei allen Laborwerten ein Mittelwert des Gesamtcalciums zur besseren Vergleichbarkeit aus allen Messwerten, also dem Wert bei der Erstdiagnose und sämtlichen anderen Messungen des Calcium im Labor, welche in die Datenbank zu dieser Studie aufgenommen wurden (siehe „Methoden“-‘PatientInnendaten’), errechnet. Im Mittel waren es 4 Messungen pro PatientIn. Insgesamt ergab sich ein durchschnittliches Gesamtcalcium im PatientInnenkollektiv von 2,09 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,32. Die Spannweite dieser Mittelwerte betrug 1,58 bei einem Minimum von 1,08 und einem Maximum von 2,66 mmol/l.

Der Mittelwert der Gesamtcalcium-Werte bei Erstdiagnose war etwas geringer. Er belief sich auf 2,06 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,39.

Bei Mittelwerten von 2,05 beziehungsweise 2,10 mmol/l bei männlichen beziehungsweise weiblichen Personen ergab sich mit einem p-Wert von 0,469 kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Gesamtcalcium-Werte.

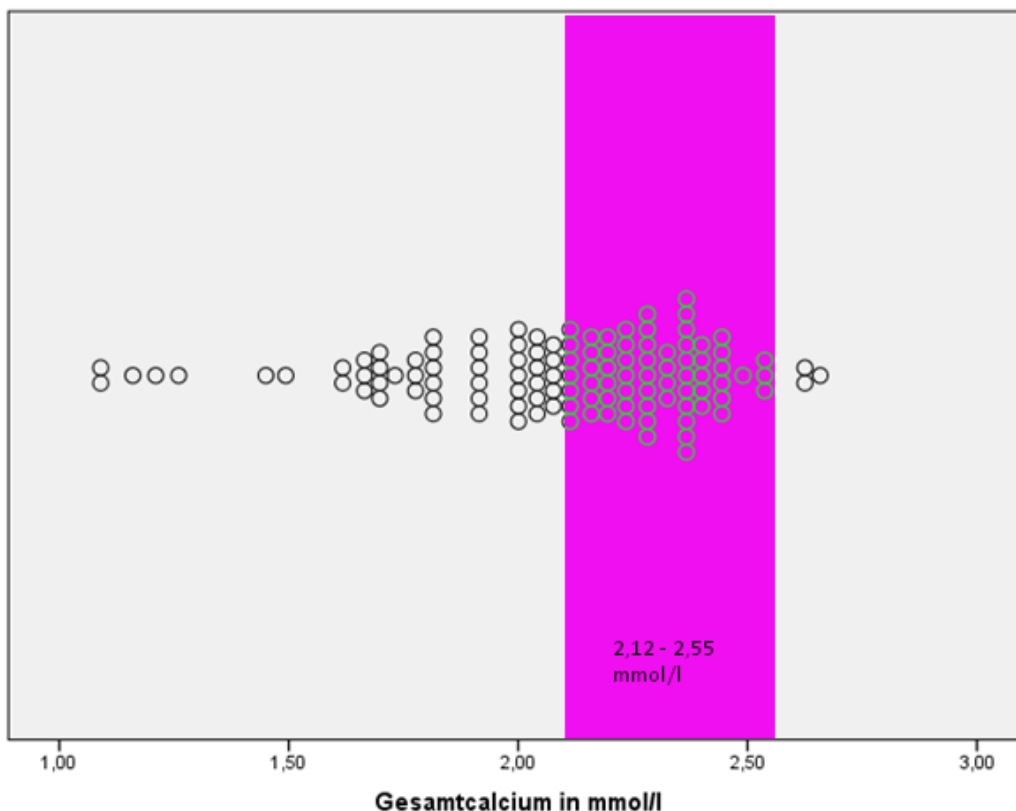


Abbildung 8: Verteilung der Gesamtcalcium-Werte im PatientInnenkollektiv, Markierung des Normbereichs für Calcium

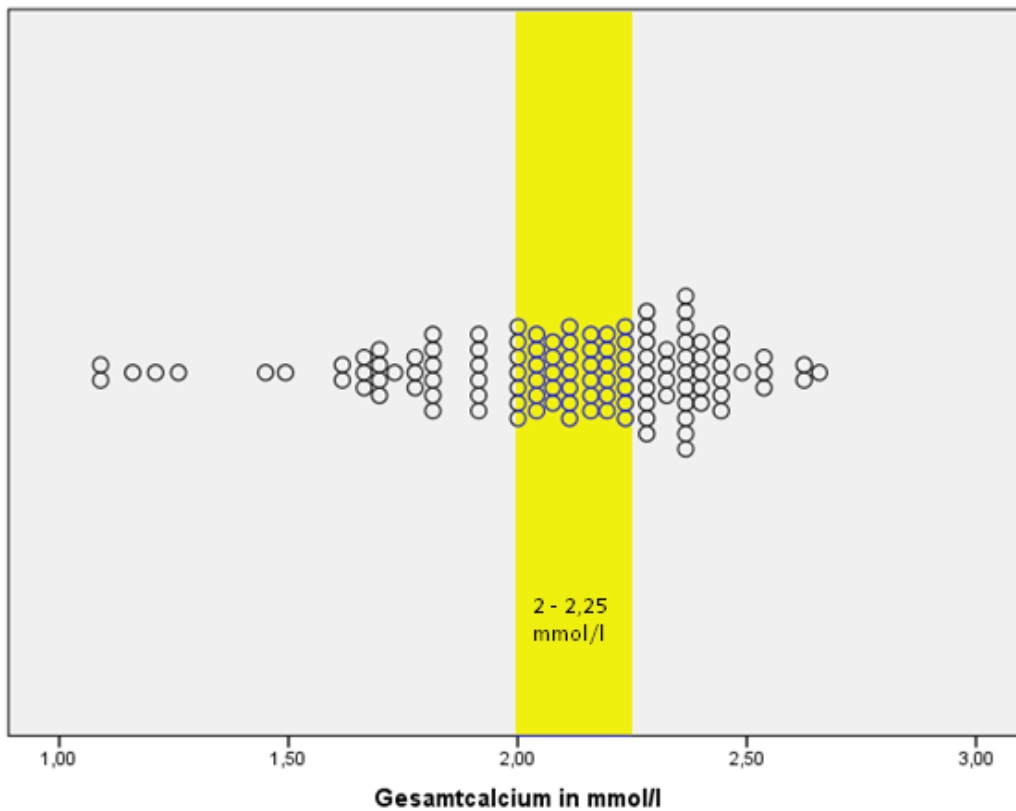


Abbildung 9: Verteilung der Gesamtcalcium-Werte im PatientInnenkollektiv, Markierung des therapeutischen Zielbereichs für Calcium bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus

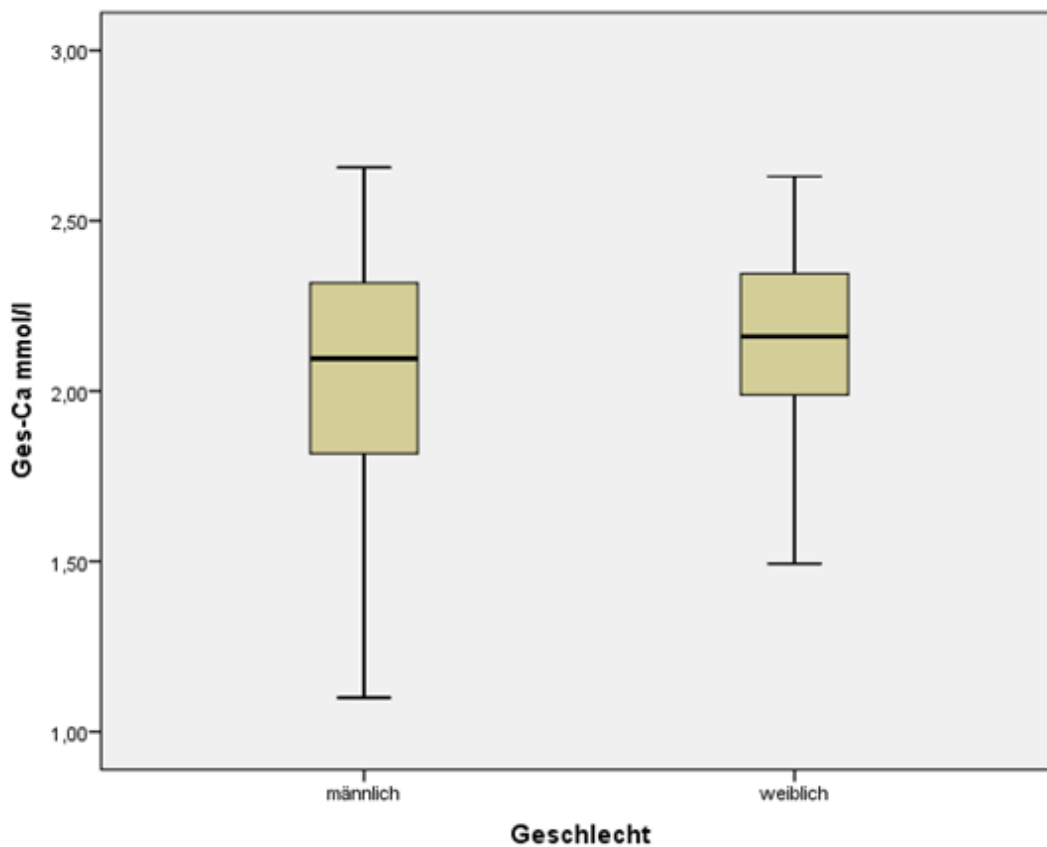
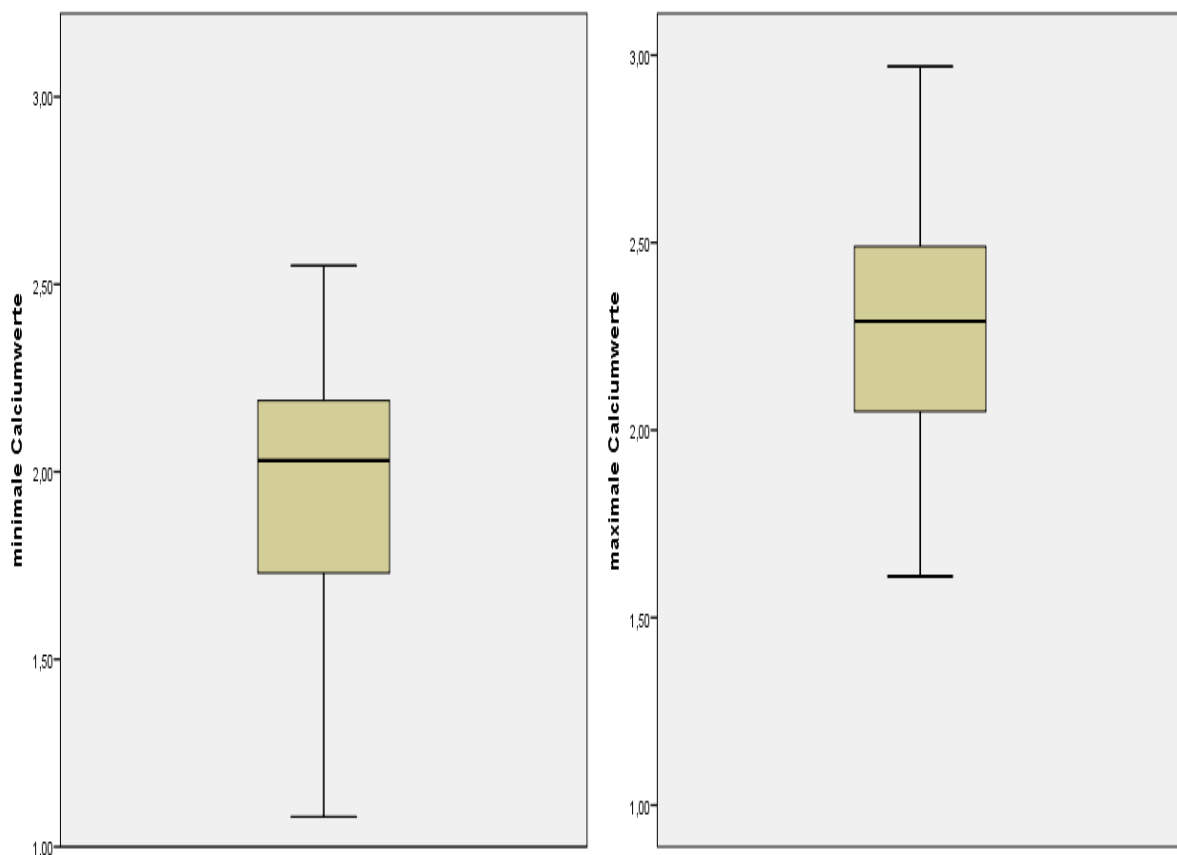


Abbildung 10: Vergleich der Gesamtcalcium-Werte beider Geschlechter

Zusätzlich wurden Mittelwerte der Minima und Maxima, jeweils 1 Wert pro PatientIn, errechnet.

Die minimalen bei einzelnen PatientInnen gemessenen Calciumwerte wiesen einen Mittelwert von 1,95 mmol/l bei einem Minimum im gesamten Kollektiv von 1,08 mmol/l und einem Maximum von 2,55 mmol/l auf, während die Maximalwerte durchschnittlich 2,24 mmol/l bei einem Minimum von 1,08 mmol/l und einem Maximum von 2,97 mmol/l betragen.



**Abbildung 11: Verteilung der minimalen und maximalen Calciumwerte**

35,3 % der durchschnittlichen Gesamtcalcium-Werte lagen im mit 2 – 2,25 mmol/l festgelegten therapeutischen Zielbereich, 30,3 % darunter und 34,5 % darüber. 45,8 % wiesen, betrachtet man die durchschnittlichen Gesamtcalcium-Werte, eine Hypokalziämie und 51,7 % eine Normokalziämie auf. In nur 2,5 % der Fälle lagen hyperkalziämische Durchschnittswerte vor.

Gesamtcalcium-Werte waren im Mittel bei PatientInnen (statistisch nicht signifikant bei  $p=0,325$ ) mit postoperativem Hypoparathyreoidismus höher (2,10 mmol/l bei Standardabweichung von 0,36) als bei PatientInnen mit autoimmuner, genetischer oder idiopathischer Ätiologie (2,01 mmol/l bei Standardabweichung von 0,36). PatientInnen mit Gesamtcalcium-Werten unter dem Normbereich hatten signifikant niedrigere Spontanharncalcium-Werte als PatientInnen mit Calcium im beziehungsweise über dem Normbereich ( $p$ -Wert 0,031 bei Mittelwerten des Spontanharn-Calciums von 1,56 beziehungsweise 2,87 mmol/l).

### 3.3. Laborchemische Charakteristika

Das PTH belief sich bei der Erstdiagnose (Einschlusskriterium < 25 pg/ml) im Mittel auf 11,0 pg/ml bei einer Standardabweichung von 5,9 und einem Minimum von 1,3 pg/ml. Das PTH bei Erstdiagnose blieb damit unter dem über die gesamte Beobachtungszeit gemessenen PTH (Mittelwert 12,7 pg/ml; Standardabweichung 7,2 pg/ml).

78,8 % der PatientInnen, die in die Studie aufgenommen werden konnten, wiesen bei Erstdiagnose PTH-Werte unter dem Normalbereich und damit unter 15 pg/ml auf, während bei 21,2 % Werte zwischen 15 und 25 pg/ml zu messen waren.

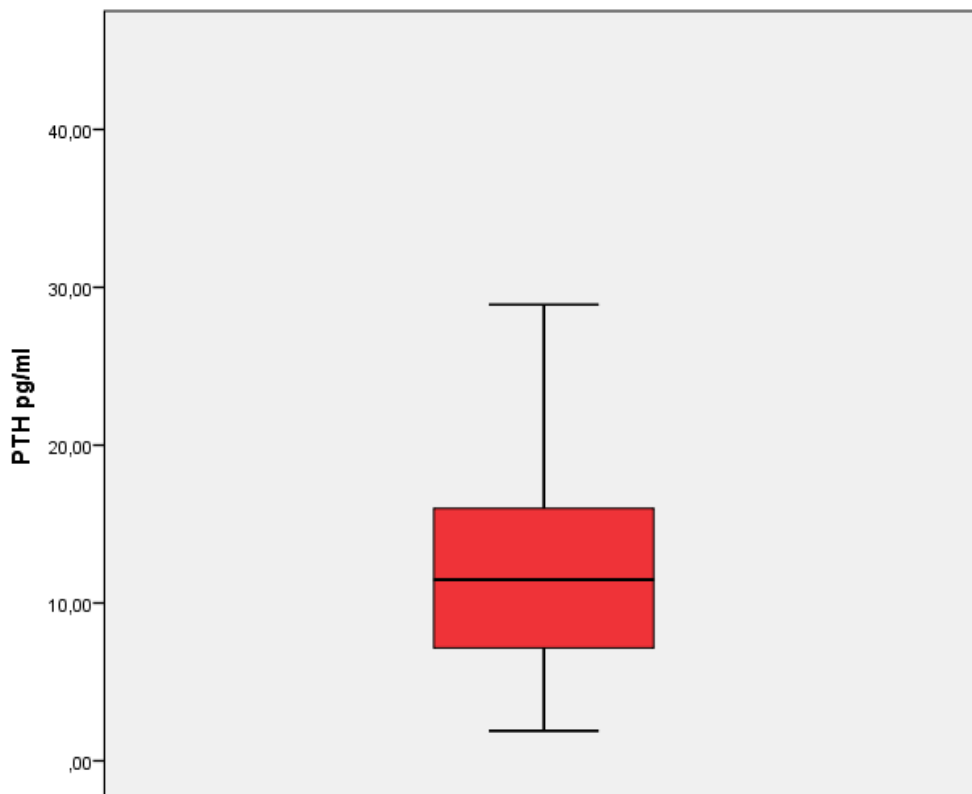


Abbildung 12: Verteilung der PTH-Werte im PatientInnenkollektiv

Für 116 (97,5 %) PatientInnen lagen Messwerte für Vitamin D vor, der Mittelwert betrug 40,6 ng/ml bei einer Standardabweichung von 13,6. Die durchschnittlichen Minimalwerte im PatientInnenkollektiv wiesen einen Mittelwert von 33,0 ng/ml, die

Maximalwerte ein arithmetisches Mittel von 48,5 ng/ml auf, wobei das absolute Minimum 8,6 ng/ml und das absolute Maximum 122,9 ng/ml waren.

Bei 5,2 % der PatientInnen lag eine Vitamin D- Defizienz (< 20 ng/ml), bei 13,8 % eine Vitamin D- Insuffizienz (20 – 30 ng/ml) vor. 81,0 % hatten suffiziente Vitamin D- Spiegel.

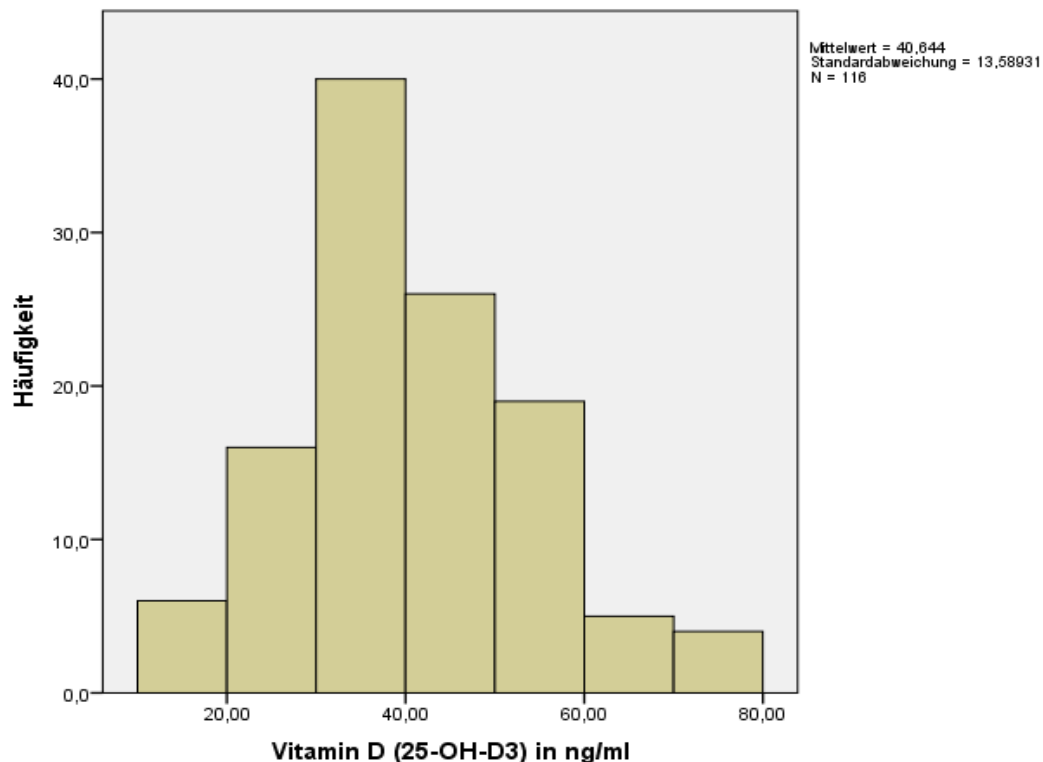


Abbildung 13: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung der Vitamin D-Spiegel mit Intervallen von 10 ng/ml

Bei 104 PatientInnen (87,4 %) konnten Messungen des ionisierten Calciums vorgefunden werden. Bei einem Mittelwert von 0,99 mmol/l bei einer Standardabweichung von 1,67 (Minimum 0,59 mmol/l und Maximum 1,43 mmol/l) hatten 81,7 % Werte unter dem Normbereich [1,15 – 1,35 mmol/l] und nur 13,8 % Werte innerhalb diesen Bereichs. Keine PatientIn hatte höhere Durchschnittswerte des ionisierten Calciums als die in dieser Arbeit verwendete Definition der Normalwerte.

Bestimmungen des Phosphats wurden bei 110 PatientInnen (92,4 %) durchgeführt. 2,7 % hatten Werte unterhalb des Normbereichs [0,84 – 1,45 mmol/l] und 35,5 %

wiesen eine Hyperphosphatämie auf, während bei 61,8 % die Phosphatwerte normal waren.

Der Mittelwert betrug 1,4 mmol/l, der minimale Durchschnittswert lag bei 0,8 mmol/l, der Maximale bei 8,8 mmol/l.

Das Calcium-Phosphat-Produkt war im Mittel 2,86 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (Standardabweichung 1,28) bei einem Minimum von 1,42 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> und einem Maximum von 4,91 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. Ein Ausreißer mit 14,74 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> war festzustellen. 97,3 % der PatientInnen hatten Werte im empfohlenen Bereich unter 4,44 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>.

95 PatientInnen (79,8 %) hatten Magnesiumwerte vorliegend, wobei 9,5 % eine Hypomagnesiämie aufwiesen und 90,5 % normale Magnesiumspiegel [0,7 – 1,1 mmol/l] hatten.

Das arithmetische Mittel der Magnesiumwerte betrug 0,8 mmol/l bei einer Standardabweichung von 0,1 und minimalen beziehungsweise maximalen Werten von 0,5 mmol/l beziehungsweise 1,1 mmol/l. PatientInnen mit Magnesium unter dem Normbereich hatten signifikant niedrigere Werte des Gesamtcalcium (p= 0,018).

In 74,0 % (88 PatientInnen) wurde eine Bestimmung des Albumins durchgeführt. Nur 4,5 % wiesen eine Hypoalbuminämie auf, während 95,5 % der PatientInnen durchschnittlich normale Werte [3,5 – 5,3 g/dl] für Albumin hatten. (Mittelwert 4,3 g/dl bei einer Standardabweichung von 0,5) Eine Hypoalbuminämie ging mit erniedrigten Werten des Gesamtcalcium einher (statistisch signifikant bei p= <0,001).

### **3.3.1. Nierenfunktionsparameter**

Bei einem Mittelwert des Kreatinins von 1,1 mg/dl bei 115 PatientInnen mit vorhandenen Werten blieben 3,5 % unter dem Normalwert [0,6 – 1,3 mg/dl] und 79,1 % im Normalbereich. 17,4 % hatten erhöhte Werte.

Eine normale Nierenfunktion (per Definition bei einer Glomerulären Filtrationsrate >90 ml/min) lag bei 12,8 % der PatientInnen im Kollektiv vor, 46,8 % hatten mit Werten zwischen 60 ml/min und 90 ml/min eine leicht erniedrigte Glomeruläre Filtrationsrate und 37,6 % eine mäßig erniedrigte Glomeruläre Filtrationsrate (30 ml/min – 60 ml/min). 1,9 % wiesen stark verminderte Werte auf (15 ml/min – 30 ml/min) und 0,9 % litten unter einer Niereninsuffizienz mit Werten unter 15 ml/min.

Der Mittelwert der geschätzten Glomerulären Filtrationsrate lag bei 66 ml/min (Standardabweichung: 22 ml/min).

Bei nur 8 PatientInnen (6,7 %) wurde eine Messung des 24 h-Harns vorgenommen (Mittelwert 8,3 mmol/24 h, Minimum 1,0 und Maximum 20,7). 5 PatientInnen (62,5 %) hatten Werte über der Norm (2,5 – 7,5 mmol/d), nur 1 dieser PatientInnen wies Kalzifikationen der Niere in der Bildgebung auf. Die maximal empfohlene Calciumausscheidung pro 24 Stunden von 7,5 mmol entspricht 300 mg, der Mittelwert im Kollektiv von 8,3 mmol ist also gleich 333,6 mg Calciumausscheidung pro Tag.

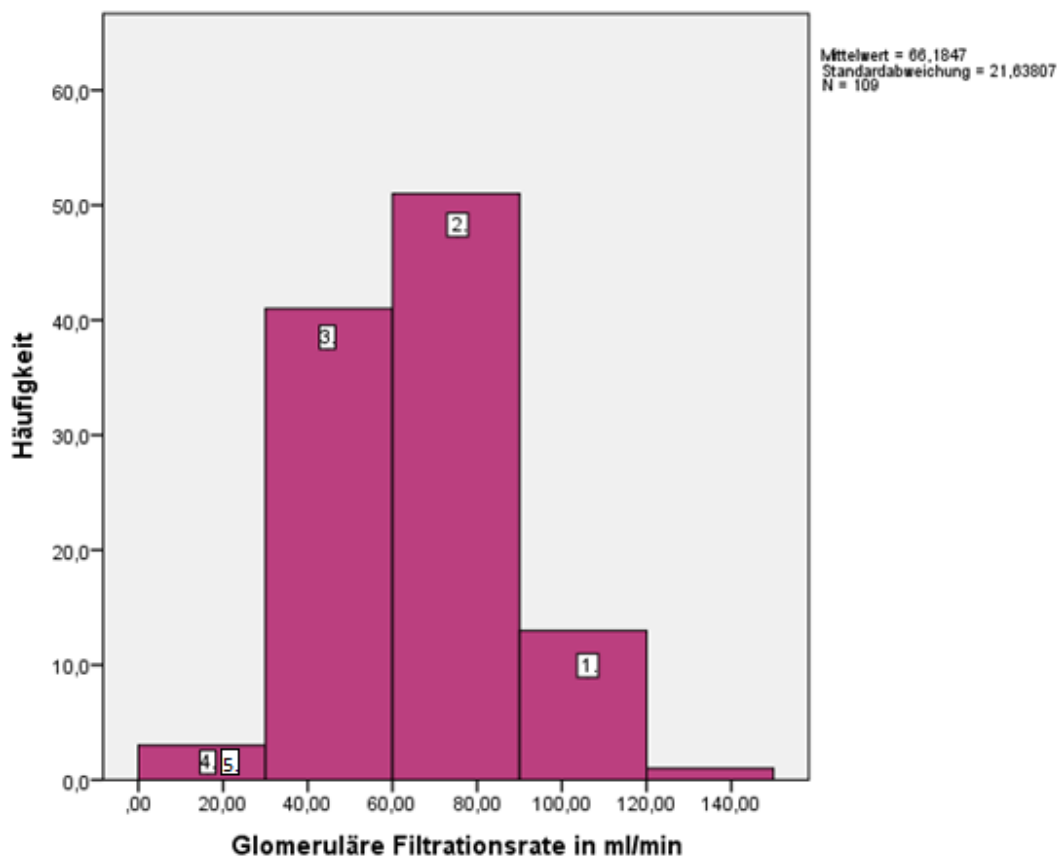


Abbildung 14: Histogramm - Glomeruläre Filtrationsrate nach Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen (Stadium 1 - 5 mit Zahlen markiert)

Nur 1 Patient im Kollektiv war dialysepflichtig mit einer Glomerulären Filtrationsrate unter 15 ml/min. Dieser hatte jedoch ein Nierentransplantat, nachdem er 2009 beidseitig nephrektomiert worden war. Als Indikation für die Nephrektomie wurden Zystennieren angegeben.

### **3.4. Sekundäre Endpunkte: Symptome, Komplikationen, Medikation**

#### **3.4.1. Basalganglienverkalkungen**

Bei 26 PatientInnen (21,9 %) wurde eine craniale Bildgebung gemacht, davon bei 17 eine Computertomographie, bei 5 eine Magnetresonanztomographie und bei 4 beide Untersuchungen.

Bei 11 PatientInnen konnten Verkalkungen der Basalganglien festgestellt werden. Dies sind 9,2 % des gesamten Kollektivs und 42,3 % unter den PatientInnen, bei denen eine craniale Bildgebung vorgenommen wurde.

2 der 5 PatientInnen mit Magnetresonanztomographie (40,0 %) und 2 der 4 PatientInnen mit beiden Bildgebungsmodalitäten (50,0 %) hatten Basalganglienverkalkungen, 7 der 17 PatientInnen mit Computertomographie (41,2 %) wiesen diese auf.

Bei nur 2 PatientInnen waren während des Beobachtungszeitraums extrapyramidale Bewegungsstörungen festzustellen. Keine(r) dieser PatientInnen wurde einer cranialen Bildgebung unterzogen.

Bei 22 PatientInnen war ein diffuser Kopfschmerz und Schwindel im Sinne eines „Brain Fog“ anamnestisch erhebbbar. 8 dieser PatientInnen bekamen eine craniale Bildgebung. In 3 Fällen (37,5 % der PatientInnen mit „Brain Fog“ und Bildgebung) waren Basalganglienkalzifikationen feststellbar.

9 (7,5 %) PatientInnen hatten epileptische Anfälle. Bei 5 wurde eine craniale Bildgebung gemacht und 3 dieser PatientInnen (60,0 % der PatientInnen mit epileptischem Anfall und Bildgebung) wiesen eine Basalganglienverkalkung auf.

1 Patient litt sowohl unter Schwindel und Kopfschmerz, als auch unter epileptischen Anfällen. Zusammenfassend wiesen 5 von 11 PatientInnen (45,5 %) mit Basalganglienverkalkungen die Komplikationen „Brain Fog“ oder epileptischer Anfall auf.

Bei einem Mittelwert des Phosphats von 1,5 mmol/l (Standardabweichung 0,3) bei PatientInnen mit Basalganglienverkalkungen gegenüber einem Mittelwert von 1,3 mmol/l (Standardabweichung 0,3) bei PatientInnen ohne diese waren die

Phosphatwerte im Kollektiv mit Basalganglienverkalkungen signifikant ( $p=0,040$ ) höher.

Revers verhielt es sich mit dem Calcium-Phosphat-Verhältnis, welches signifikant niedriger bei PatientInnen mit in der cranialen Bildgebung nachgewiesenen Verkalkungen war ( $p=0,024$  bei einem Mittelwert von  $1,27 \text{ mmol/l}$  in der Gruppe mit und  $1,70 \text{ mmol/l}$  in der Gruppe ohne Verkalkungen).

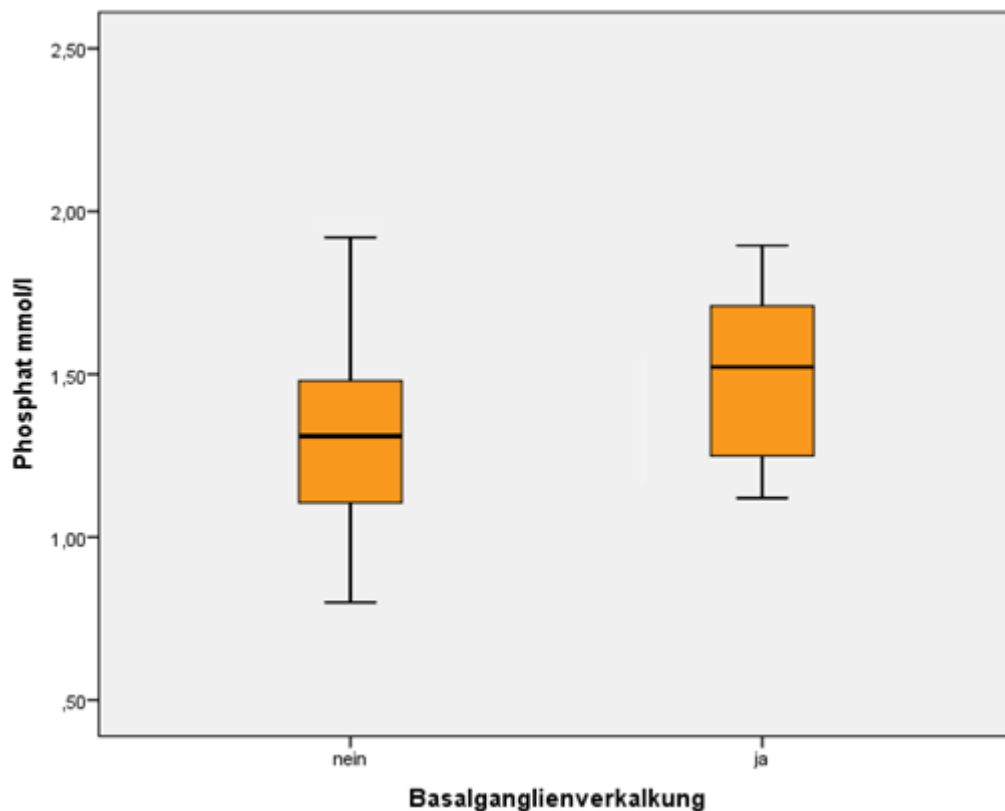


Abbildung 15: Verteilung der Phosphatwerte in der Gruppe ohne und mit Basalganglienverkalkungen

### 3.4.2. Epileptische Anfälle und Calcium

Das Auftreten von epileptischen Anfällen in der Krankengeschichte war wahrscheinlicher bei erniedrigten Werten des Gesamtcalcium als auch des ionisierten Calciums. Mit  $p$ -Werten von  $0,005$  beziehungsweise  $0,016$  war dies statistisch signifikant.

In der Gruppe der PatientInnen mit epileptischen Anfällen betrug der Mittelwert des ionisierten Calciums  $0,86 \text{ mmol/l}$  im Vergleich zur Gruppe der PatientInnen ohne epileptischen Anfall mit  $1,00 \text{ mmol/l}$ .

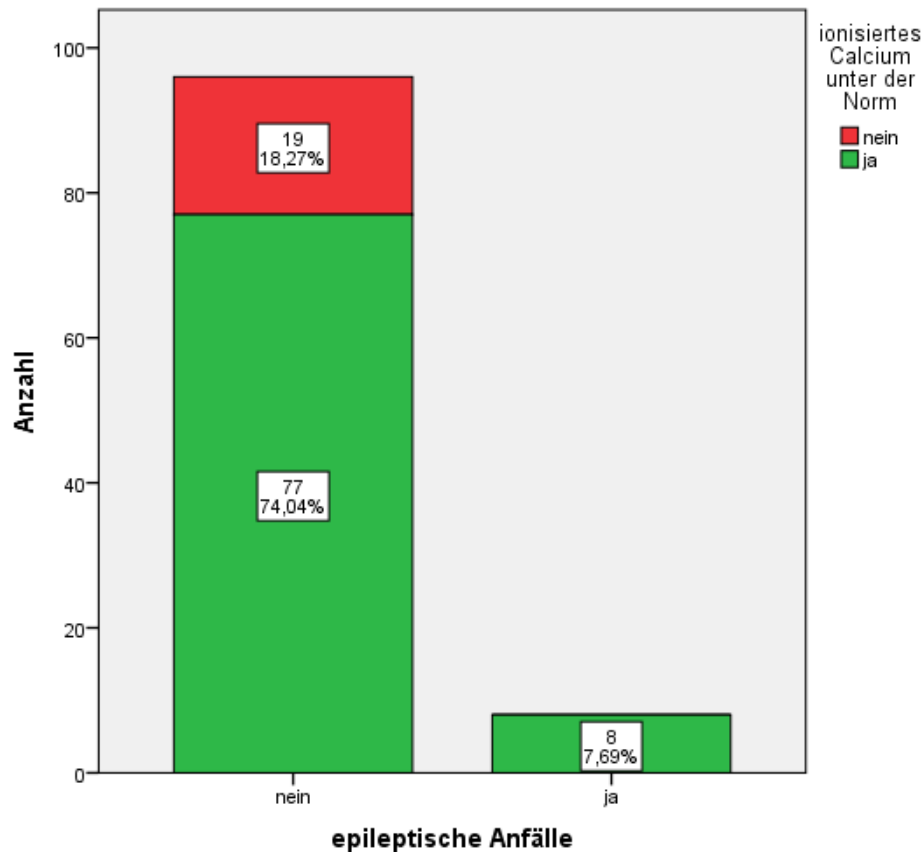


Abbildung 16: Gestapeltes Balkendiagramm: epileptische Anfälle und ionisiertes Calcium unter dem Normbereich mit Angabe der Prozentwerte (bezogen auf gesamtes Kollektiv)

### 3.4.3. Nierenkalzifikationen

12 PatientInnen (10,1 %) bekamen im beobachteten Zeitraum eine Nierensonographie, bei der Hälfte dieser PatientInnen (6; 5,1 % des Gesamtkollektivs) musste eine Kalzifikation der Niere festgestellt werden. Keine(r) dieser PatientInnen hatte eine Nierenkolik. Lediglich 1 Patientin, bei der keine Bildgebung vorlag, klagte über eine solche Symptomatik.

Bei einem Median von 62,3 in dieser Subgruppe hatten 50,0 % der PatientInnen mit Nierenkalzifikationen Werte der Glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min.

Keine(r) dieser PatientInnen bekam eine Hochdosis-Therapie mit Calcium oder Vitamin D, also Substanzmengen über den empfohlenen Dosen.

### 3.4.4. Parästhesien und Tetanien

42 PatientInnen (35,3 %) hatten während des Beobachtungszeitraums von 2004 bis 2014 Parästhesien angegeben, 16,7 % davon betrafen Extremitäten und Gesicht,

33,3 % nur ersteres und 4,8 % nur zweiteres. In 45,2 % wurde keine Angabe zur Lokalisation in den Befundtexten gemacht.

78 PatientInnen (65,5 %) berichteten über Tetanien, wobei hiervon 60 (76,9 %) nur Krämpfe der Extremitäten hatten, während 4 (5,1 %) Spasmen glatter Muskulatur wie Laryngospasmen, Stridor oder intestinale Krämpfe aufwiesen. 14 (18,0 %) hatten beides.

14 PatientInnen (11,8 % des Gesamtkollektivs) berichteten außerdem über chronische Myalgien.

Parästhesien waren häufiger bei einem ionisierten Calcium unter dem Normalbereich (< 1,15 mmol/l). Ebenso verhielt es sich mit den Tetanien. Beides war statistisch signifikant ( $p=0,045$  beziehungsweise  $p=0,030$ ). Mit einem p-Wert von 0,526 war dies nicht für die Gesamtcalcium-Werte der Fall (< 2,12 mmol/l definiert als „unter der Norm“).

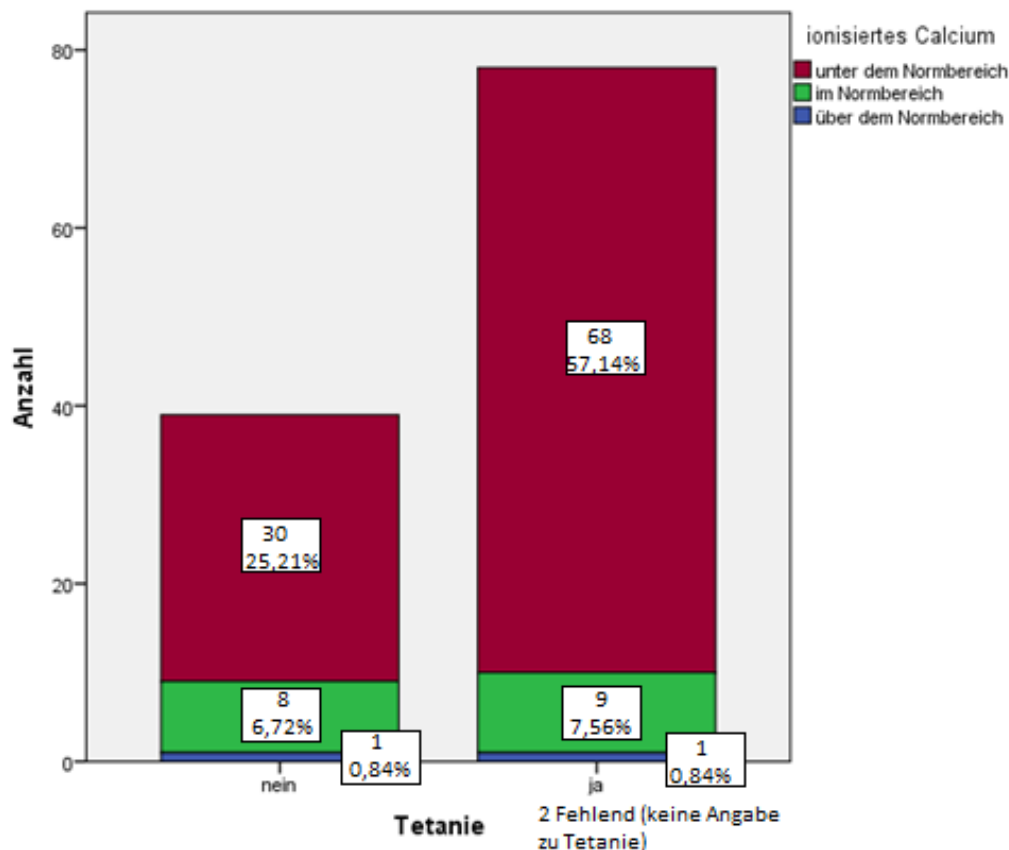


Abbildung 17: Gestapeltes Balkendiagramm: Tetanie in Abhängigkeit der Werte des ionisierten Calcium mit Prozentwerten (bezogen auf gesamtes Kollektiv)

### 3.4.5. Knochendichte

Bei 34 PatientInnen (28,6 %) wurde eine Knochendichtemessung mittels „Dual-Xray-Absorptiometrie“ (DXA) durchgeführt.

Diese misst die flächenbezogene Knochendichte in  $\text{g}/\text{cm}^2$ , ist also eine zweidimensionale Methode der Messung. Aus der Eingangs- und Ausgangsintensität der Röntgenstrahlen lässt sich mittels Schwächungsgesetz die Dichte pro Messeinheit errechnen. Die flächenhafte Knochendichte (BMD) bezieht den Knochenmineralgehalt nur auf die Projektionsfläche. T- und Z-Scores geben die Knochendichte im Vergleich zu einer maximal Erreichbaren eines jungen PatientInnenkollektivs (T-Score) und im Vergleich zu gleichaltrigen PatientInnen (Z-Score) an (jeweils Standardabweichungen der Differenzen zu den Normalwerten). (Lochmuller et al., 2001)

28 PatientInnen erhielten eine Messung der BMD der Lendenwirbelsäule (Lendenwirbelkörper 1-4) und des Femurhalses.

Das arithmetische Mittel der BMD der Lendenwirbelsäule war  $1,186 \text{ g}/\text{cm}^2$  bei einer Standardabweichung von  $0,206$  (Minimum  $0,810 \text{ g}/\text{cm}^2$  und Maximum  $1,525 \text{ g}/\text{cm}^2$ ). Der T-Score war im Mittel  $0,189$  (Standardabweichung  $1,611$ ), der Z-Score  $1,210$  (Standardabweichung  $1,361$ ).

Für den Femurhals belief sich der BMD-Mittelwert auf  $0,984 \text{ g}/\text{cm}^2$  bei einer Standardabweichung von  $0,138 \text{ g}/\text{cm}^2$  (Minimum  $0,726 \text{ g}/\text{cm}^2$  und Maximum  $1,272 \text{ g}/\text{cm}^2$ ). Hier konnte ein arithmetisches Mittel des T-Scores von  $0,117$  (Standardabweichung  $1,193$ ) und des Z-Scores von  $0,681$  (Standardabweichung  $1,211$ ) erhoben werden.

Die BMD der Lendenwirbelsäule wies bei PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus einen Mittelwert von  $1,169 \text{ g}/\text{cm}^2$  (Standardabweichung  $0,199$ ) auf, bei PatientInnen mit anderer Ätiologie war sie im Mittel  $1,265 \text{ g}/\text{cm}^2$  (Standardabweichung  $0,246$ ).

Für den Femurhals ließen sich Werte von  $0,980 \text{ g}/\text{cm}^2$  (postoperativ, Standardabweichung  $0,143$ ) beziehungsweise  $1,003 \text{ g}/\text{cm}^2$  (nicht postoperativ, Standardabweichung  $0,124$ ) erheben.

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Knochendichte zwischen PatientInnen mit postoperativem und nicht postoperativem Hypoparathyreoidismus gefunden werden.

Es konnten weder für die Lendenwirbelsäule noch für den Femurhals statistisch signifikante Unterschiede der BMD zwischen PatientInnen mit stark erniedrigtem durchschnittlichem PTH und solchen mit PTH im Normalbereich festgestellt werden.

2 PatientInnen (1,7 %) im PatientInnenkollektiv hatten seit der Diagnose des Hypoparathyreoidismus eine Fraktur an einer Osteoporose-typischen Stelle erlitten.

### 3.5. Medikation

8 PatientInnen (6,7 %) im Gesamtkollektiv wurden nicht medikamentös therapiert. Nur 3 PatientInnen (8,3 %) mit Calciumwerten unter dem therapeutischen Zielbereich und 2 PatientInnen mit Tetanien erhielten keine Therapie. Kein(e) PatientIn mit Parästhesien blieb ohne Behandlung.

Im Mittel wurde die Behandlung 0,7 Mal (Standardabweichung 0,8) aufgrund eines nicht zufriedenstellenden Therapieeffekts geändert.

23 PatientInnen (20,7 %) hatten 2 oder mehr Therapieänderungen aufzuweisen.

Bei Mittelwerten von 1276 mg (Standardabweichung 415 mg) beziehungsweise 1278 mg (Standardabweichung 674 mg) fanden sich nahezu idente durchschnittliche Calciumdosen als Therapie bei PatientInnen mit Gesamtcalcium unter dem therapeutischen Zielbereich und innerhalb beziehungsweise über diesem.

Mit p-Werten von 0,003 beziehungsweise 0,008 wurden Therapieänderungen statistisch signifikant häufiger bei PatientInnen mit Tetanien und Parästhesien durchgeführt.

Bei 21 PatientInnen (26,9 %) mit Tetanien wurde 2 Mal oder häufiger die Therapie geändert. Umgekehrt wiesen 21 der 22 PatientInnen (95,5 %) mit mindestens 2 Therapieänderungen Tetanien auf. 40 PatientInnen (51,3 %) mit Tetanien hatten zumindest 1 Therapieänderung aufzuweisen. Bei einer Odds-Ratio von 14,74 war die Chance, dass es sich bei einem Patienten/ einer Patientin, der/die mindestens 2 Therapieänderungen durchlaufen hat, um einen Patienten/ eine Patientin mit Tetanien handelt, circa 15 Mal höher als dass diese(r) keine Tetanien hatte.

Die Zeit bis zur ersten Therapieumstellung hatte einen Median von 17 Monaten bei einem Maximum von 96 Monaten, während bis zur zweiten Änderung der Medikation 45 Monate (Median) vergingen. Die maximale Dauer bis zur zweiten Therapieumstellung betrug 183 Monate.

### 3.5.1. Medikamentendosen - Übersicht

Medikation	n (%)	Einheit	Dosis:	Mittelwert	Median	Spannweite
Calcium	99 (83,19)	mg/d		1278	1200	250 – 3600
Natives VitD	103 (86,55)	IU/d		1640	1600	200 – 6000
Calcitriol	80 (67,23)	µg/d		0,54	0,50	0,13 – 2,17
Thiazid	1 (0,84)	mg/d		12,5		

Abbildung 18: Übersichtstabelle – Therapie

\*1 IU VitD entspricht 0,025 µg

Zu beachten ist weiters, dass 27 PatientInnen Calcium und Vitamin D bekamen, 4 PatientInnen Calcium und Calcitriol und 65 PatientInnen alle 3 Substanzen.

Von den PatientInnen, die eine Hochdosis-Therapie ( > 3000 mg/d Calcium oder > 4000 IU Cholecalciferol/d entsprechend 100 µg/d) erhielten, wies keine(r) eine Hyperkalziämie auf. Alle diese PatientInnen hatten Werte des 25-Hydroxy-Vitamin D im niedrig suffizienten Bereich.

Die Dosisänderung des Calcium zwischen Therapiebeginn und erster Therapieänderung wies einen Median von 500 mg auf.

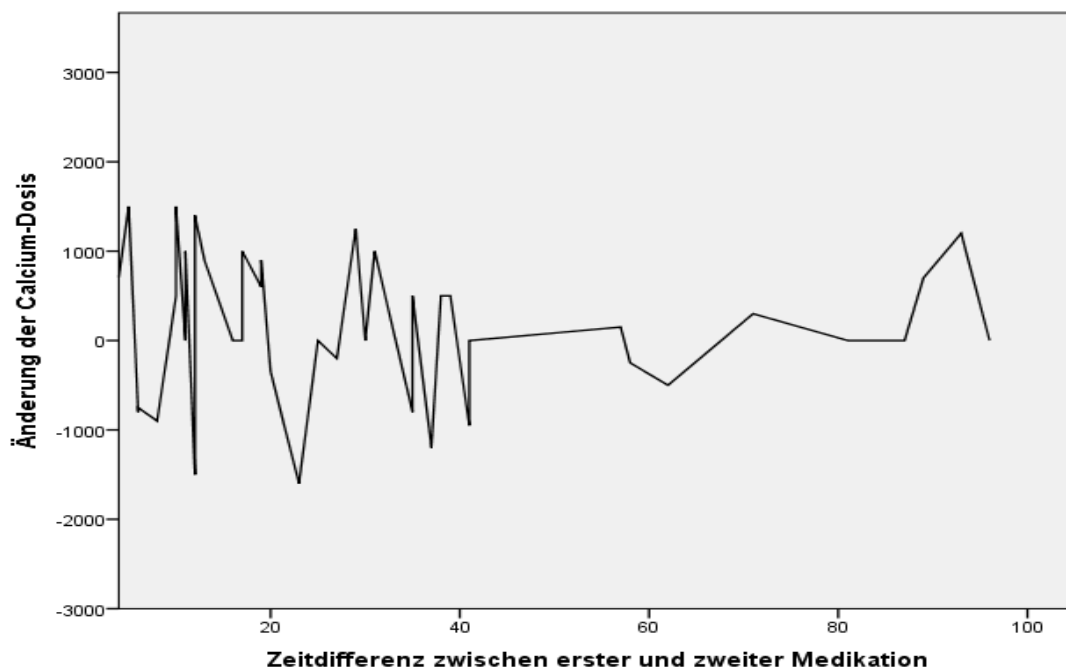


Abbildung 19: Liniendiagramm - Änderung der Calciumdosis, Zeitdifferenz zwischen 1. und 2. Medikation in Monaten

### 3.6. Schilderung von 3 typischen PatientInnenfällen

Folgende drei Krankengeschichten stellen einen Überblick über die von PatientInnen häufig berichteten Symptome dar und sollen erneut das diagnostische und therapeutische Management demonstrieren so wie die Heterogenität der Beschwerden bei Hypoparathyreoidismus aufzeigen:

- 1) Aufgrund eines generalisierten Krampfanfalls im März 2004 wurde ein 76-jähriger Patient stationär aufgenommen. Der Verdacht eines postoperativen Hypoparathyreoidismus, 2002 hatte er eine Thyreoidektomie mit Exstirpation der Parathyreoidea bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom gehabt und war davor bereits einer dreimaligen Resektion unterzogen worden, bestand nach der Erhebung eines Gesamtcalciums weit unter der Norm (1,16 mmol/l; ionisiertes Calcium: 0,60 mmol/l). Dieser wurde durch ein erniedrigtes Parathormon bestätigt.

Ein durchgeführtes CT des Gehirnschädels war unauffällig. Der Patient erhielt eine Calcium-Substitutionstherapie und wurde mit der Empfehlung der regelmäßigen Kontrollen aus dem Krankenhaus entlassen.

2 Therapieänderungen waren nötig, wobei in erster Linie die Calciumdosis erhöht wurde.

Während der nächsten Besuche an der Ambulanz äußerte der Patient eine Verbesserung der Beschwerden (immer wieder leichte Tetanien), wobei das Gesamtcalcium einen Mittelwert von 2,09 mmol/l aufwies.

*(letzte Medikation: Maxi Kalz Vit D3 Granulat 2x1 (2000 mg/d Calcium, 1760 IU/d natives Vitamin D), Rocaltrol 0,5 2x1 (1 µg/d Calcitriol , Magnosolv 1 Beutel tgl.)*

Der Patient wird außerdem zur Nachsorge (Verdacht auf Mikrometastasen) in regelmäßigen Abständen einer Ganzkörperszintigraphie sowie einer FDG-Positronenemissionstomographie unterzogen. Hierfür bedarf es der Gabe von Thyrogen (Thyreotropin) im Vorfeld der Untersuchung.

- 2) Eine zweite, weibliche Patientin im Alter von 80 Jahren wies einen postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Strumaresektion 1969 auf. Eine weitere bekannte Diagnose war eine chronische Nierenerkrankung im Stadium

III. 7 Krankenhausaufenthalte wurden bei ihr registriert und an Symptomen standen vor allem rezidivierende, tetanische Krämpfe im Vordergrund. Zusätzlich berichtete sie über chronische Myalgien und rezidivierenden Schwindel im Sinne eines „Brain Fog“ (in eigenen Worten: „Wie ein Brett vor dem Kopf“). Das Chvostek-Zeichen wurde im Rahmen der ambulanten Besuche überprüft, war jedoch negativ.

Das PTH war im Mittel 15,6 pg/ml, das Calcium mit 2,09 mmol/l nur knapp im therapeutischen Zielbereich, wobei einzelne Messungen Werte unter diesem (einmalig 1,86 mmol/l) zeigten. Das ionisierte Calcium bewegte sich mit einem Mittel von 0,97 mmol/l unter der Norm.

Nach Problemen mit der Compliance der Patientin bei früheren Besuchen konnte 2011 eine Dosierung der Medikamente gefunden werden, unter der die Patientin wenige bis gar keine Symptome mehr aufwies.

*(letzte Medikation: Maxi Kalz Vit D3 Granulat 2x1 (2000 mg/d Calcium, 1760 IU/d natives Vitamin D), Rocaltrol 0,25 1x1 (0,25 µ/d Calcitriol))*

- 3) Eine 56-jährige Patientin litt unter einem Hypoparathyreoidismus, nachdem sie 1999 einer Radioiodtherapie unterzogen worden war. Zusätzlich war sie an einer Adipositas erkrankt und wies eine pluriglanduläre Insuffizienz auf. Bei den ambulanten Besuchen standen vor allem Parästhesien an den Händen, Füßen und perioral im Vordergrund. Teilweise wurde auch über Dysästhesien berichtet. Weiters äußerte die Patientin, dass sie unter Anstrengung ein Globusgefühl im Hals entwickelte sowie Stimmversagen häufig auftrat. Krämpfe in den Fingern waren keine Seltenheit und hätten einmal in einer sehr starken Krampfepisode resultiert. Bei fraglicher Compliance traten die Symptome vor allem bei Nicht-Einnahme der Medikamente auf. Auch unter Steigerung der Calcium- und Vitamin D- Dosen war jahrelang keine Besserung der Symptomatik zu beobachten. Im Jahr 2014 konnte ein für die Patientin subjektiv zufriedenstellender Zustand erreicht werden. Die Patientin hatte ein sehr niedriges durchschnittliches PTH von 4,66 pg/ml und ein Calcium von im Mittel 1,68 mmol/l. Bei keiner Messung war das Calcium im therapeutischen Zielbereich.

*(letzte Medikation: Cal D Vita 2x1 (1200 mg/d Calcium, 800 IU/d natives Vitamin D), Rocaltrol 0,5 2x1 (1 µg/d Calcitriol))*

## 4. Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, eine Charakterisierung von PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus hinsichtlich Symptomen, Laborkonstellationen und Komplikationen durchzuführen und einen Überblick über ätiologische Prozesse und angewandte Untersuchungen und Therapien zu liefern. Die Größe des PatientInnenkollektivs ist mit 119 PatientInnen ähnlich den zur Zeit wichtigsten vergleichbaren Studien zu dieser Thematik (Mitchell et al., 2012) und die drittgrößte Kohorte, misst man sie an den derzeit Bekannten. Der Identifizierungsprozess ist bei einem geschätzten PatientInnengut von 350 – 400 PatientInnen am Universitätsklinikum Graz (Prävalenz von 20-30/100.000 (Underbjerg et al., 2013)) als erfolgreich zu werten.

### 4.1. Ätiologie, Erkennung / Awareness

78 % der PatientInnen waren weiblich. Dies deckt sich mit der bereits zuvor erwähnten Beschreibung der größeren Häufigkeit des Hypoparathyreoidismus bei Frauen. Der Anteil an weiblichen Patienten wurde bereits in vorangegangenen Studien mit 75 % (Powers et al., 2013) bis 88 % (Underbjerg et al., 2013) beziffert. Der mit 35,7 % vs. 8,6 % weitaus höhere Anteil an nicht-postoperativ verursachtem Hypoparathyreoidismus bei PatientInnen in einem Alter unter 30 Jahren bestätigt die Notwendigkeit eines Screenings von PatientInnen an pädiatrischen Abteilungen zur Charakterisierung von Erkrankten mit nicht-postoperativen Ätiologien. In der vorhandenen Literatur wird neben dem sehr frühen Auftreten des DiGeorge-Syndroms (Conley et al., 1979) auch die hohe Prävalenz des autoimmunen Hypoparathyreoidismus im jugendlichen PatientInnengut sowie ein hoher Anteil an vermuteter autoimmun verursachter Krankheit in der Gruppe des idiopathischen Hypoparathyreoidismus beschrieben. (Blizzard et al., 1966)

Symptome einer Hypokalziämie treten nach einer totalen Thyreoidektomie äußerst häufig sehr schnell und transient auf (12,5 % bis 35 %) ((Merchavy et al., 2015), (Percival et al., 1985), (Page and Strunski, 2007)) und sind von einer großen Anzahl an Krankenhausaufenthalten und damit Kosten gefolgt (Lorente-Poch et al., 2015), nicht zuletzt da in weiterer Folge 80 % der PatientInnen mit chronischem Hypoparathyreoidismus (Dauer länger als 6 Monate) zumindest ein Mal eine

Notfallsambulanz aufsuchen oder einen stationären Aufenthalt benötigen. (Hadker et al., 2014) Die in dieser Studie beobachtete lange Zeit von der ersten Schilddrüsen-Operation bis zur Diagnose des Hypoparathyreoidismus von im Median 5,5 Jahren lässt aufgrund dieser Faktoren auf die Notwendigkeit einer besseren Früherkennung schließen.

Die im Mittel größere Zahl an Krankenhausaufenthalten bei PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus als bei solchen, welche eine andere Ätiologie für die Erkrankung aufweisen, könnte ein Hinweis darauf sein, dass es Mängel in der Früherkennung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus und eine wenig erfolgreiche Behandlung einer postoperativen Hypokalziämie gibt. Jedoch weist die Zahl der Krankenhausaufenthalte „Detection Bias“ auf, da sich diese retrospektiv nicht in allen Fällen eindeutig auf die Ursache des Hypoparathyreoidismus zurückführen ließen.

Der neuesten Literatur zufolge tritt ein postoperativer Hypoparathyreoidismus häufiger bei totaler Thyreoidektomie als bei Reeingriffen, beispielsweise nach Hemithyreoidektomie, auf (Merchavy et al., 2015) und in einer Studie mit 8901 PatientInnen mit Symptomen eines Hypoparathyreoidismus über den Zeitraum eines Jahres war eine totale Thyreoidektomie bei etwa 38 % der PatientInnen durchgeführt worden und wurde somit für den Hypoparathyreoidismus verantwortlich gemacht. In 59 % der Fälle hatten die PatientInnen eine totale Thyreoidektomie oder eine Parathyreoidektomie gehabt. (Powers et al., 2013) Einzelne Studien weisen große PatientInnenkollektive auf, in denen kein(e) PatientIn einen chronischen Hypoparathyreoidismus nach Teilresektion und folgender „Completion Therapy“ erlitten hatte. (Mishra and Mishra, 2002)

In der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie hatten 81,9 % der PatientInnen nur 1 Schilddrüsenoperation in der Vergangenheit aufzuweisen. Bei 84,9 % der Menschen in dieser Gruppe war eine totale Thyreoidektomie, eine Parathyreoidektomie (natürlich einer der größten Risikofaktoren für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus (Schäffler, 2010)) oder eine Strumaresektion durchgeführt worden.

Zu bemerken ist, dass sich auch bei der Operation der Knotenstruma prinzipiell das Konzept der totalen Thyreoidektomie durchgesetzt hat. (Dralle, 2010)

So kann man schlussfolgern, dass bereits nach der Durchführung von nur 1 Schilddrüsenoperation an die Erkennung eines Hypoparathyreoidismus und die schnelle Einleitung von Maßnahmen gedacht werden muss. Insbesondere wenn man beachtet, dass die Schilddrüsenoperation (etwa 100.000 Eingriffe pro Jahr beispielsweise in Deutschland) mit Abstand die häufigste endokrine Operation in der Allgemeinchirurgie ist (Dralle, 2010) und die schnelle Therapie in der ersten Phase große Wichtigkeit besitzt. (Christou and Mathonnet, 2013)

Noch einmal ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass die Prävalenz und die Konsequenzen eines Hypoparathyreoidismus speziell von den behandelnden Chirurgen unterschätzt werden sowie dass die PatientInnen ihre Lebensqualität unter Hypoparathyreoidismus bei weitem geringer einschätzen als dies die für sie zuständigen Ärzte tun. (Cho et al., 2014)

#### **4.2. Therapiebedürftigkeit, Symptome und Labor**

Weiteres Ziel dieser Studie war es, die Therapiebedürftigkeit der PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus zu beleuchten. Beachtet man die Calcium-Werte im Kollektiv, muss man feststellen, dass bei einem Mittelwert des Gesamtcalciums (2,09 mmol/l) unter dem Normbereich 45,8 % der PatientInnen hypokalziämisch waren, wohingegen 2,5 % Durchschnittswerte im hyperkalziämischen Bereich aufwiesen. Mit 30,3 % hielt sich sogar knapp ein Drittel im Mittel unter dem therapeutischen Zielbereich und damit unter 2 mmol/l Gesamtcalcium. 34,5 % wiesen Werte über dem therapeutischen Zielbereich auf, wobei jedoch die Mittelwerte der verschriebenen Calciumdosen in der Gruppe der PatientInnen mit Gesamtcalcium unter dem therapeutischen Zielbereich so wie in der solcher PatientInnen, die erhöhte oder adäquate Werte aufwiesen, nahezu ident waren. Hinzu kommt, dass keine(r) der PatientInnen mit Hochdosis-Therapie hyperkalziämische Werte aufwies, alle Werte des Vitamin D im niedrig suffizienten Bereich hatten und kein(e) PatientIn mit Nierenkalzifikationen eine Hochdosis-Therapie bekam.

Der Durchschnittswert der absoluten Minima der PatientInnen lag mit 1,95 mmol/l unter dem therapeutischen Zielbereich, teilweise waren einzelne Minima bis 1,08 mmol/l zu messen. Die Gesamtcalcium-Werte fielen also bei den PatientInnen vereinzelt ab. Somit wurden Symptome durch die kurzfristig erniedrigten Calciumspiegel wahrscheinlicher. Manche Autoren schlagen zwar die Diagnose einer Hypokalziämie erst bei Werten des Gesamtcalcium unter 1,9 mmol/l vor (Wiseman et

al., 2010), dies scheint jedoch das Ausmaß einer Hypokalziämie bei Werten bereits knapp unter 2 mmol/l und die Zahl der PatientInnen mit einer solchen Konstellation zu unterschätzen. (Lorente-Poch et al., 2015)

Das für die physiologischen Prozesse relevante ionisierte Calcium lag im Mittel bei 81,7 % der PatientInnen, und damit bei nahezu doppelt so vielen wie beim Gesamtcalcium, unter dem Normbereich. Tetanien, Parästhesien und auch epileptische Anfälle waren statistisch signifikant häufiger bei PatientInnen mit ionisiertem Calcium unter dem Normbereich.

Dies bestätigt die schon zuvor in Arbeiten zu diesem Thema empfohlene Messung des ionisierten Calciums bei PatientInnen mit Hypokalziämie, um hypokalziämische Symptome zu bestätigen und in weiterer Folge den Verdacht auf Hypoparathyreoidismus äußern zu können. (Bilezikian et al., 2011)

Ein vernachlässigbarer Anteil von 2,6 % der PatientInnen mit Parästhesien und Tetanien bekam keine Therapie, jedoch ist die Zahl an PatientInnen, welche unter Therapie über Symptome berichteten, mit 35,3 % auf der Seite der Parästhesien und 65,5 % auf der der Tetanien enorm. Mit 23,1 % hatte nahezu ein Viertel der in unsere Studie aufgenommenen PatientInnen mit Tetanien auch Spasmen glatter Muskulatur, welche, beispielsweise Laryngospasmen, akute lebensbedrohliche Folgen haben, aber sehr schnell und erfolgreich bei frühzeitigem Erkennen therapiert werden können. (Joosen et al., 2015) Therapieänderungen wurden bei weitem häufiger bei Tetanien durchgeführt und die Minima und Maxima der Dosierungen bewegten sich im empfohlenen Bereich. Jedoch befanden sich die Mediane der einzelnen Substanzgruppen in den unteren Bereichen der jeweils empfohlenen Dosierungsspannweite. Calciumdosen wurden auch bei Therapieänderung aufgrund von weiterhin bestehenden Symptomen nur gering gesteigert (zum Beispiel Median von 500 mg bei erster Therapieänderung).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zusammenfassend, was den primären Endpunkt betrifft, dass PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus in nahezu der Hälfte der Fälle eine Hypokalziämie aufwiesen und sich circa ein Drittel im Durchschnitt unter dem therapeutischen Zielbereich für Calcium befand, obwohl eine medikamentöse Therapie durchgeführt wurde. Zu beachten ist, dass Tetanien und Parästhesien nicht statistisch signifikant häufiger bei Gesamtcalcium-Werten unter dem Normbereich auftraten (im Gegensatz zum ionisierten Calcium). Die enorm hohe Rate an Tetanien und Parästhesien suggeriert, zusammen mit einzelnen starken kurzfristigen Calcium-

Abfällen im Labor, eine Therapie mit entsprechender Dosierung der Substanzen vor allem beim Auftreten von Symptomen bis zur Symptombefreiung. Diese sollte aber nicht lediglich bei erniedrigten Gesamtcalcium-Werten erfolgen. Die Messung des ionisierten Calciums ist, wie bereits zuvor erwähnt, aussagekräftiger und zeigte in einem deutlich höheren Prozentsatz (81,7 %) eine Hypokalziämie. Jedoch sollte man nicht außer Acht lassen, dass dieser Wert einerseits durch iatrogene Faktoren (Blutentnahme, Transport) und andererseits durch den pH-Wert stark beeinflusst werden kann. (Lorente-Poch et al., 2015)

Zur Bestätigung der Hypokalziämie im klinischen Setting ist außerdem zu erwähnen, dass die Überprüfung des Vitamin D-Status unerlässlich ist, um die Ursache der niedrigen Calciumwerte differentialdiagnostisch abzuklären. (Shoback, 2008) Weiters wurde auch im Rahmen dieser Diplomarbeit ein Abfallen der Gesamtcalcium-Werte durch Hypomagnesiämie bestätigt. Eine Evaluierung der Ätiologie einer Hypomagnesiämie (Alkoholismus, Erbrechen, Diarrhoe, Malnutrition) bei entsprechend niedrigen Werten des Magnesiums ist zu empfehlen. (Bilezikian et al., 2011) In 79,8 % der Fälle in dieser Studie wurden Magnesiumwerte erhoben.

### **4.3. Komplikationen, Langzeitauswirkungen und Untersuchungen**

Ein nur sehr geringer Anteil der PatientInnen wurde einer renalen Bildgebung unterzogen. Außerdem waren 33,3 % der Nierenkalzifikationen, die festgestellt wurden, bereits vor der Diagnose des Hypoparathyreoidismus diagnostiziert worden und entziehen sich somit einem Zusammenhang. Menschen im Alter von 50 – 59 Jahren weisen eine durchschnittliche Glomeruläre Filtrationsrate von 93 ml/min auf, im Alter von 60 – 69 Jahren beläuft sie sich im Mittel auf 85 ml/min. (National-Kidney-Foundation-US, 2015) Es gab einen im Vergleich dazu kleineren Mittelwert der Glomerulären Filtrationsrate (66 ml/min) im PatientInnenkollektiv, das im Rahmen dieser Diplomarbeit untersucht wurde. Dieses war im Schnitt 61 Jahre alt. Der Anteil an PatientInnen mit Glomerulärer Filtrationsrate kleiner als 60 ml/min gleicht mit rund 40 % dem in vergleichbaren Studien. ((Mitchell et al., 2012), (Winer et al., 2003)) Dies suggeriert ein Einhalten der derzeitigen Maximaldosen für Calcium und Vitamin D, unter anderem da auch in über der Hälfte der Fälle erhöhte 24 Stunden-Harncalcium-Werte festgestellt werden konnten. Für die Festlegung genauerer therapeutischer Empfehlungen sind ausgedehntere Studien erforderlich. Es kann jedoch ein engeres Screening auf renale Komplikationen, idealerweise bei

Diagnosestellung, und eine dementsprechende Anpassung der Medikation empfohlen werden.

PatientInnen mit erhöhtem Harncalcium profitieren zwar nicht von einer Thiaziddiuretikagabe, was die Werte des Gesamtcalcium im Serum betrifft, jedoch verringert sich deren Calciumausscheidung und in weiterer Folge das Risiko für Nephrolithiasis. (Sawicki, 1990) Obwohl in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten der positive Effekt belegt wurde ((Shoback, 2008), (National-Kidney-Foundation-US, 2003)), scheint man restriktiv mit der Gabe von Thiaziddiuretika umzugehen.

Mit 42,3 % hatte ein beträchtlicher Anteil der PatientInnen mit cranialer Bildgebung Basalganglienkalzifikationen. 37,5 % dieser PatientInnen wiesen Symptome im Sinne eines „Brain Fog“ auf. Das lässt die Vermutung zu, dass dieses Symptom vor allem mit den Basalganglienkalzifikationen assoziiert ist, während extrapyramidale Bewegungsstörungen auch in dieser Kohorte nicht mit Basalganglienkalzifikationen im Zusammenhang standen.

Bereits von **Clarke et al** (2014) wurde die große Prävalenz des so genannten „Brain Fog“, welcher vor allem negative Auswirkung auf die Konzentrations- und Erinnerungsfähigkeit haben soll, beschrieben. Viele PatientInnen mit „Brain Fog“ äußern, ebenfalls unter Angst und Depression zu leiden und fühlen sich von ihren behandelnden Ärzten unverstanden. Eine Korrektur des Calciums und des Vitamin D scheint die Symptome nicht vermindern zu können. (Horvath, 2015)

Signifikant erhöhte Phosphatwerte bei PatientInnen mit Basalganglienkalzifikationen bestätigen Bekanntes aus der Literatur. (Goswami et al., 2012) Weiters wurde die Sinnhaftigkeit der Messung des Calcium-Phosphat-Verhältnisses als diagnostischer Parameter zur Identifikation von Basalganglienverkalkungen untermauert. Sowohl bei der Interpretation des Calcium-Phosphat-Verhältnisses, als auch des Calcium-Phosphat-Produkts ist zu beachten, dass diese Parameter jeweils von beiden Elektrolyten abhängen.

Auch Basalganglienkalzifikationen idiopathischer Genese sind von der Phosphathomöostase abhängig. ((Lagrué et al., 2010), (Inden et al., 2013))

Bedenkt man, dass 35,5 % der PatientInnen eine Hyperphosphatämie aufwiesen, erlangt die Therapie erhöhter Phosphatwerte (Mahajan et al., 2009) ,durch Phosphatbinder oder phosphatarmer Ernährung, Relevanz.

Der Zusammenhang zwischen erniedrigtem ionisiertem Calcium und der Häufigkeit epileptischer Anfälle war statistisch signifikant. Es bestehen weiterhin einige Unsicherheitsfaktoren, beispielsweise die additionalen Abhängigkeit neuronaler Potentiale von Magnesium, jedoch gibt es Hinweise, dass ein erniedrigtes Calcium die neuronale Erregbarkeit im Gehirn steigert. (Han et al., 2015)

Außerdem hatten mehr als die Hälfte der PatientInnen mit epileptischen Anfällen, bei denen eine craniale Bildgebung gemacht wurde, Basalganglienverkalkungen. Bei geringer PatientInnenanzahl ist dieses Ergebnis jedoch nicht aussagekräftig.

Der Einsatz von PTH(1-84) als Therapie für PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus wird unter anderem auch aufgrund des positiven Effekts des Hormons auf den Knochenumbau diskutiert. (Rejnmark et al., 2014) Die Ergebnisse dieser Studie können vor allem bestätigen, dass ein anaboler Effekt auf den Knochen bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus nicht gebraucht wird, da sich die Knochendichte-Werte mit Z-Scores der Lendenwirbelsäule von 1,210 beziehungsweise des Femurhalses von 0,681 im deutlich höheren Bereich als bei Menschen gleichen Alters bewegen. Z-Scores scheinen ob der Heterogenität des PatientInnenalters im Kollektiv repräsentativer als T-Scores zu sein.

Bereits in vorangehenden Studien konnten ähnliche Effekte auf die Knochendichte festgestellt werden. (Rubin et al., 2008)

Zur Abschätzung des Risikos, eine Fraktur zu erleiden, scheint der Z-Score jedoch nicht aussagekräftig zu sein, da hierfür die Qualität des Knochens die größte Rolle spielt. Vorangegangene Studien zeigen, dass diese in erster Linie durch einen geringeren Knochenumbau bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus eingeschränkt ist. Zur Früherkennung der geringeren Knochenqualität bei an Hypoparathyreoidismus Erkrankten können Bildgebungen wie das Mandibular-Röntgen beitragen. Weitere Studien zu deren Ätiopathogenese sind notwendig. (Mendonca et al., 2013)

Zu bedenken ist weiters, dass sowohl Kortikalis, als auch Spongiosa in die DXA-Messung einfließen. Andere Bildgebungen sind erforderlich, um diese getrennt voneinander beurteilen zu können.

Stärker verbesserte Z-Scores der Lendenwirbelsäule als des Femurhalses decken sich ebenfalls mit einer Studie aus dem Jahr 2003. In der erwähnten Studie hatten PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus leicht höhere Werte der Knochendichte als PatientInnen mit nicht postoperativer Ätiologie. (Chan et al., 2003)

Dies war in der Studie im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht der Fall. Jedoch waren die Differenzen zwischen den jeweiligen Mittelwerten ebenfalls äußerst gering (in unserem Kollektiv  $<0,1 \text{ g/cm}^2$ ) und der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen statistisch nicht signifikant.

## 5. Ausblick

Zukünftig könnte vor allem der Einsatz von Parathormon zur Therapie eines Hypoparathyreoidismus eine große Rolle spielen. Diese ist die letzte klassische Hormonmangelerkrankung, die nicht mit dem entsprechenden Hormonersatz behandelt wird.

Dieses muss subkutan gegeben werden, da es bei der oralen Aufnahme zerfallen würde.

**Cusano et al** stellten bereits eine Verbesserung der Lebensqualität (physisches und geistiges Wohlbefinden) bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus, die PTH(1-84) bekamen, fest. (Cusano et al., 2013)

In einer doppel-blinden, placebokontrollierten Studie mit 134 PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus von **Mannstadt, Clarke et al** 2013 bekamen 90 PTH(1-84) über 24 Wochen, wobei die Dosis von 50 µg auf bis zu 100 µg gesteigert werden konnte. (44 bekamen Placebo.) Primärer Endpunkt war der Anteil an PatientInnen in der letzten Woche, bei welchem man eine 50-prozentige oder größere Reduktion der Basistherapie (Calcium und Vitamin D) erreichen konnte. Dieser belief sich auf 53 % im Vergleich zu 2 % in der Placebogruppe, wobei die Komplikationen Hypokalziämie, Muskelspasmus, Parästhesie und Kopfschmerz in der Gruppe der PatientInnen, die PTH(1-84) bekamen, nicht häufiger waren. Bei einer signifikanten Reduktion der Calcium –und Vitamin D-Dosen scheint die Therapie mit PTH(1-84) also auch gut toleriert zu werden. Die Calciumausscheidung im 24h-Harn war in der Placebogruppe im Vergleich zum Studienbeginn geringer, was jedoch auf die prinzipiell niedrigeren Calciumwerte in dieser Gruppe zurückgeführt wurde. Das Faktum, dass auch in der PTH(1-84)-Gruppe trotz eines relativ stabilen Serum-Gesamtcalcium die 24h-Harncalcium-Werte leicht reduziert wurden, zeigt einen potentiellen Vorteil der Therapie mit PTH zur Vorbeugung renaler Komplikationen bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus und offenbart das große Potential von PTH,

über eine verminderte Kalziumausscheidung die Serum-Werte dieses Elektrolyts konstant zu halten. (Mannstadt et al., 2013)

**Rejnmark, Underbjerg et al** weisen auf die Notwendigkeit der individuellen Anpassung der PTH-Dosen hin. Einige PatientInnen benötigen unter Therapie auch weiterhin Medikation mit Vitamin D. Ihre 2014 veröffentlichte Studie zeigte, dass eine ein –oder zweimalige PTH-Injektion pro Tag keine konstanten Harnkalzium-Werte liefern kann und die Gefahr einer kurzfristigen Hyperkalziämie speziell in den Stunden nach der Einnahme besteht. Zusätzlich scheint eine kontinuierliche Infusion einen besseren Effekt auf die Knochenstruktur zu haben. Deshalb ist die Entwicklung einer idealen Therapie mittels Pumpe zukunftsweisend. (Rejnmark et al., 2014)

Der N-terminale Teil wird als der aktive Teil des PTH angesehen, es bestehen jedoch Vermutungen, dass der C-terminale Teil auf zellulärer Ebene Signalübertragungen beeinflussen kann. (Cupp et al., 2013) Jedenfalls bestehen pharmakodynamische Unterschiede zwischen PTH(1-84) und dem besser aus der Osteoporose-Therapie als Teriparatid bekannten PTH(1-34), wie zum Beispiel die längere Halbwertszeit des größeren Moleküls.

**Winer et al** bestätigten auch die Effizienz einer PTH(1-34)-Therapie zur Erhaltung von Calcium-Werten im therapeutischen Bereich. Die Werte waren nahezu ident in der Gruppe mit PTH(1-34)-Therapie und in der mit konventioneller Calcitriol-Therapie über eine Spanne von drei Jahren, jedoch konnte durch PTH(1-34) das 24h-Calcium reduziert werden. Im Durchschnitt bekamen die 27 PatientInnen (im Alter von 18 bis 70) bei Winer et al. 37 µg Teriparatid täglich. Das Potential, eine Hyperkalziämie zu erleiden, wurde als gering beurteilt, jedoch eine Pumpen-Therapie empfohlen, nicht zuletzt aufgrund der geringen Halbwertszeit von PTH(1-34) und da der Effekt auf den Knochenumbau auf diese Weise physiologischer ist. (Winer et al., 2003)

Teriparatid (PTH (1-34)) stellt vor allem auch eine kosteneffektive Alternative dar. (Borgstrom et al., 2010)

Den Effekten der unterschiedlichen PTH-Formen muss in langfristigeren Studien nachgegangen werden, nicht zuletzt um protektive Effekte auf die Niere und eine Abhängigkeit der Verbesserung der Lebensqualität von PTH direkt zu untersuchen. Diese könnte auch lediglich auf durch das Hormon veränderte Calcium –und Phosphatspiegel zurückzuführen sein. Weiterhin existieren keine Leitlinien zur Behandlung des Hypoparathyreoidismus und die Vermutung der Langzeitfolgen

basiert auf einigen wenigen Studien. Außerdem gibt es offene Fragen in Bezug auf Schwangerschaft, Möglichkeit der körperlichen Anstrengung unter Hypoparathyreoidismus und den Effekt von PTH auf das kardiovaskuläre System. Den autoimmunen Hypoparathyreoidismus betreffend ist wenig über Therapiemöglichkeiten bekannt. Beispielsweise steht die Frage im Raum, ob eine Therapie mit Calcium-Rezeptor-Antagonisten in Erwägung gezogen werden sollte. (Bilezikian et al., 2011)

Gearbeitet werden kann vor allem an dem Fehlen klarer Definitionen, einer großen Variabilität der Normwerte für Calcium, Richtlinien für die bisher unterschiedlichen Strategien der Calcium –und Vitamin D-Substitution und am bisher kurzen Follow-up der PatientInnen nach der Schilddrüsenoperation. Dies alles stand in der Vergangenheit der Schaffung einer Bewusstseinsbildung im Weg. (Lorente-Poch et al., 2015)

Zur Zeit gibt es nur sehr wenige Selbsthilfegruppen für PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus. Die „Interessengemeinschaft Selbsthilfe für Patientinnen und Patienten mit Nebenschilddrüsenunterfunktion“ (Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie) hat sich zum Ziel gesetzt, den Erfahrungs- und Informationsaustausch zwischen PatientInnen, behandelnden Allgemeinmedizinerinnen und Fachärzten zu fördern. Unter anderem konnte man den InSeNSU-Notfall- und Behandlungsausweis (*siehe Anhang*) etablieren und Behandlungsempfehlungen herausbringen. Weiters werden aktuelle Studien veröffentlicht und eine aktive Mitgliedschaft mit Integration in die Arbeitsgruppe ist möglich. Informationen erhält man unter <http://www.insensu.de/>. (InSeNSU, 2015)

Unter <https://www.hypopara.org/> hat die „Hypoparathyroidism Association“ aus den U.S.A. eine Internetseite veröffentlicht, in der Forschungsergebnisse und Information zur Verfügung gestellt werden. Außerdem kann man eine Liste mit behandelnden Spezialisten abrufen und eine Mitgliedschaft erwerben. Diese ermöglicht den Zugang zu einem Internetforum sowie Ermäßigungen für Workshops- und Informationsveranstaltungen zum Thema. (Hypoparathyroidism-Association, 2015)

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, die eine der weltweit größten Kohorten mit Hypoparathyreoidismus charakterisiert, die Vielfalt an bekannten und auch hypothetischen Komplikationen, die die Lebensqualität der Betroffenen oft erheblich einschränkt und in der Langzeitbetreuung dieser chronisch kranken PatientInnen thematisiert werden sollte.

An einem großen universitären Zentrum ist diese Erkrankung auch nicht so selten wie bisher angenommen, dennoch gibt es kaum nationale oder internationale Richtlinien zur optimalen Behandlung, die derzeit lediglich symptomatisch durchgeführt wird. Die kausale Therapie des Hormonmangels steckt noch in den Kinderschuhen, obwohl kürzlich PTH(1-84) in den U.S.A. für die Behandlung des Hypoparathyreoidismus zugelassen wurde. In Europa ist eine Markteinführung derzeit nicht geplant.

Die Etablierung eines internationalen prospektiven Registers in Analogie zu anderen seltenen Erkrankungen könnte das Wissen und das Management dieser chronischen, zumeist iatrogen verursachten Erkrankung verbessern und standardisieren.

## 6. Literaturverzeichnis

- AGARWAL, I., DANDA, S., SCOTT, J. X., KUMAR, T. S. & MAMMEN, T. 2006. Case Report Kenney Caffey Syndrome. *Indian Journal Of Human Genetics*, 12.
- AGGARWAL, S., KAILASH, S., SAGAR, R., TRIPATHI, M., SREENIVAS, V., SHARMA, R., GUPTA, N. & GOSWAMI, R. 2013. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol*, 168, 895-903.
- ANGELOPOULOS, N. G., GOULA, A., ROMBOPOULOS, G., KALTZIDOU, V., KATOUNDA, E., KALTSAS, D. & TOLIS, G. 2006. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Bone Miner Metab*, 24, 138-45.
- ARLT, W., FREMERY, C., CALLIES, F., REINCKE, M., SCHNEIDER, P., TIMMERMANN, W. & ALLOLIO, B. 2002. Mood and Calcium Homeostasis in Hypoparath.-Patients Receiving Standard Treatment. *EUR J ENDOCRINOL*.
- ASARI, R., PASSLER, C., KACZIREK, K., SCHEUBA, C. & NIEDERLE, B. 2008. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg*, 143, 132-7; discussion 138.
- AYDINOK, Y., DARCAN, S., POLAT, A., KAVAKLI, K., NIGLI, G., COKER, M., KANTAR, M. & CETINGUL, N. 2002. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr*, 48, 50-4.
- BILEZIKIAN, J. P., KHAN, A., POTTS, J. T., JR., BRANDI, M. L., CLARKE, B. L., SHOBACK, D., JUPPNER, H., D'AMOUR, P., FOX, J., REJNMARK, L., MOSEKILDE, L., RUBIN, M. R., DEMPSTER, D., GAFNI, R., COLLINS, M. T., SLINEY, J. & SANDERS, J. 2011. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. *J Bone Miner Res*, 26, 2317-37.
- BILEZIKIAN, J. P., KHAN, A. A. & POTTS, J. T., JR. 2009. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement From the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 335-9.
- BLIZZARD, R. M., CHEE, D. & DAWIS, W. 1966. The Incidence Of Parathyroid And Other Antibodies In The Sera Of Patients With Idiopathic Hypoparathyroidism. *CLIN EXP IMMUNOL*, 1, 119-128.
- BOLLAND, M. J., GREY, A., AVENELL, A., GAMBLE, G. D. & REID, I. R. 2011. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *Bmj*, 342, d2040.
- BORGSTROM, F., STROM, O., MARIN, F., KUTAHOV, A. & LJUNGGREN, O. 2010. Cost effectiveness of teriparatide and PTH(1-84) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Med Econ*, 13, 381-92.
- BOSTICK, R. M., KUSHI, L. H., WU, Y., MEYER, K. A., SELLERS, T. A. & FOLSOM, A. R. 1999. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 149, 151-61.

- BROWN, E. M. 2009. Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 38, 437-45, x.
- CALLIES, F., ARLT, W., SCHOLZ, H. J., REINCKE, M. & ALLOLIO, B. 1998. Management of hypoparathyroidism during pregnancy--report of twelve cases. *Eur J Endocrinol*, 139, 284-9.
- CARPENTER, T. O., CARNES, D. L., JR. & ANAST, C. S. 1983. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med*, 309, 873-7.
- CHAN, F. K., TIU, S. C., CHOI, K. L., CHOI, C. H., KONG, A. P. & SHEK, C. C. 2003. Increased bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 3155-9.
- CHO, N. L., MOALEM, J., CHEN, L., LUBITZ, C. C., MOORE, F. D. & RUAN, D. T. 2014. Surgeons and patients disagree on the potential consequences from hypoparathyroidism. *Endocr Pract*, 20, 427-46.
- CHOLST, I. N., STEINBERG, S. F., TROPPER, P. J., FOX, H. E., SEGRE, G. V. & BILEZIKIAN, J. P. 1984. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med*, 310, 1221-5.
- CHRISTOU, N. & MATHONNET, M. 2013. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg*, 150, 249-56.
- CLARKE B, C. L. C., EMERSON J, RANSOM J, LAGAST H. 2011. *Co-morbid medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population - based study*. [Online]. Available: <http://www.asbmr.org/itinerary/presentationdetail.aspx?id=e58c43e8-4de4-499b-836b-46819db381f5> [Accessed 25.01. 2015].
- COGAN, M. G., COVEY, C. M., ARIEFF, A. I., WISNIEWSKI, A., CLARK, O. H., LAZAROWITZ, V. & LEACH, W. 1978. Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am J Med*, 65, 963-70.
- CONLEY, M. E., BECKWITH, J. B., MANCER, J. F. & TENCKHOFF, L. 1979. The spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Pediatr*, 94, 883-90.
- CUPP, M. E., NAYAK, S. K., ADEM, A. S. & THOMSEN, W. J. 2013. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide domains contributing to activation of different PTH receptor-mediated signaling pathways. *J Pharmacol Exp Ther*, 345, 404-18.
- CUSANO, N. E., RUBIN, M. R., MCMAHON, D. J., IRANI, D., TULLEY, A., SLINEY, J., JR. & BILEZIKIAN, J. P. 2013. The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 2356-61.
- DELUCA, H. F. 2004. Overview of General Physiologic Features And Functions of Vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 1689 - 1696.
- DESAI, T. K., CARLSON, R. W. & GEHEB, M. A. 1988. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med*, 84, 209-14.
- DRALLE, H. 2010. Aktuelle Schilddrüsen -und Nebenschilddrüsenchirurgie. *Chirurg*, 81, 601 - 602.
- ESTEP, H., SHAW, W. A., WATLINGTON, C., HOBE, R., HOLLAND, W. & TUCKER, S. G. 1969. Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*, 29, 842-8.
- FORSTL, H., KRUMM, B., EDEN, S. & KOHLMAYER, K. 1992. Neurological disorders in 166 patients with basal ganglia calcification: a statistical evaluation. *J Neurol*, 239, 36-8.

- GOLTZMAN, D. 2014. *Hypocalcemia In Adults* [Online]. Available: <http://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypocalcemia-in-adults> [Accessed 25.01. 2015].
- GOSWAMI, R., SHARMA, R., SREENIVAS, V., GUPTA, N., GANAPATHY, A. & DAS, S. 2012. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 77, 200-6.
- HABENER, J. F. 1978. Pre-proparathyroidhormone: Amino acid sequence, chemical synthesis, and some biological studies of the precursor region. *PROC NATL ACAD SCI*, 75, 2616-2620.
- HADKER, N., EGAN, J., SANDERS, J., LAGAST, H. & CLARKE, B. L. 2014. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study. *Endocr Pract*, 20, 671-9.
- HAN, P., TRINIDAD, B. J. & SHI, J. 2015. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN Neuro*, 7.
- HANNAN, F. M. & THAKKER, R. V. 2013. Investigating hypocalcaemia. *BMJ*, 346, f2213.
- HASTBACKA, J. & PETTILA, V. 2003. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47, 1264-9.
- HEALD, A. H., ANDERSON, S. G., SCARGILL, J. J., SHORT, A. D., HOLLAND, D., LIVINGSTON, M., FRYER, A. A. & DONN, R. P. 2014. Measuring vitamin D levels: surrogates are insufficient. *Int J Clin Pract*.
- HEROLD, G. 2011. *Innere Medizin*, Köln, Herold.
- HORVATH, K. 2015. Hypoparathyroidism - The Treatment Paradox. *Endocrine News*, January 2015, 15 - 17.
- HORWITZ, M. J. & STEWART, A. F. 2008. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 3307-9.
- HYPOPARATHYROIDISM-ASSOCIATION. 2015. *Hypoparathyroidism Association* [Online]. Hypoparathyroidism-Association. Available: <https://www.hypopara.org/> [Accessed 17.07.2015 2015].
- INDEN, M., IRIYAMA, M., TAKAGI, M., KANEKO, M. & HOZUMI, I. 2013. Localization of type-III sodium-dependent phosphate transporter 2 in the mouse brain. *Brain Res*, 1531, 75-83.
- INSENSU. 2015. *InSeNSU - Interessengemeinschaft Selbsthilfe für Patientinnen und Patienten mit Nebenschilddrüsenunterfunktion* [Online]. InSeNSU. Available: <http://www.insensu.de/> [Accessed 17.07.2015 2015].
- JESUS, J. E. & LANDRY, A. 2012. Images in clinical medicine. Chvostek's and Trousseau's signs. *N Engl J Med*, 367, e15.
- JOOSEN, D. A., VAN DE LAAR, R. J., KOOPMANS, R. P. & STASSEN, P. M. 2015. Acute dyspnea caused by hypocalcemia-related laryngospasm. *J Emerg Med*, 48, 29-30.
- KLINKE, PAPE & SILBERNAGL 2005. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- KOWDLEY, K. V., COULL, B. M. & ORWOLL, E. S. 1999. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci*, 317, 273-7.
- LAGRUE, E., ABE, H., LAVANYA, M., TOUHAMI, J., BODARD, S., CHALON, S., BATTINI, J. L., SITBON, M. & CASTELNAU, P. 2010. Regional characterization of energy metabolism in the brain of normal and MPTP-intoxicated mice using new markers of glucose and phosphate transport. *J Biomed Sci*, 17, 91.

- LI, Y., SONG, Y. H., RAIS, N., CONNOR, E., SCHATZ, D., MUIR, A. & MACLAREN, N. 1996. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest*, 97, 910-4.
- LOCHMULLER, E. M., KREFTING, N., BURKLEIN, D. & ECKSTEIN, F. 2001. Effect of fixation, soft-tissues, and scan projection on bone mineral measurements with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *Calcif Tissue Int*, 68, 140-5.
- LORENTE-POCH, L., SANCHO, J. J., MUNOZ-NOVA, J. L., SANCHEZ-VELAZQUEZ, P. & SITGES-SERRA, A. 2015. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*, 4, 82-90.
- MAEDA, S. S., FORTES, E. M., OLIVEIRA, U. M., BORBA, V. C. & LAZARETTI-CASTRO, M. 2006. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 50, 664-73.
- MAHAJAN, A., NARAYANAN, M., JAFFERS, G. & CONCEPCION, L. 2009. Hypoparathyroidism associated with severe mineral bone disease postrenal transplantation, treated successfully with recombinant PTH. *Hemodial Int*, 13, 547-50.
- MANNSTADT, M., BERTRAND, G., MURESAN, M., WERYHA, G., LEHEUP, B., PULUSANI, S. R., GRANDCHAMP, B., JUPPNER, H. & SILVE, C. 2008. Dominant-negative GCMB mutations cause an autosomal dominant form of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 3568-76.
- MANNSTADT, M., CLARKE, B. L., VOKES, T., BRANDI, M. L., RANGANATH, L., FRASER, W. D., LAKATOS, P., BAJNOK, L., GARCEAU, R., MOSEKILDE, L., LAGAST, H., SHOBACK, D. & BILEZIKIAN, J. P. 2013. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 1, 275-283.
- MENDONCA, M. L., PEREIRA, F. A., NOGUEIRA-BARBOSA, M. H., MONSIGNORE, L. M., TEIXEIRA, S. R., WATANABE, P. C., MACIEL, L. M. & DE PAULA, F. J. 2013. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocr Disord*, 13, 1.
- MERCHAVY, S., MAROM, T., FOREST, V. I., HIER, M., MLYNAREK, A., MCHUGH, T. & PAYNE, R. 2015. Comparison of the Incidence of Postoperative Hypocalcemia following Total Thyroidectomy vs Completion Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 152, 53-6.
- MISHRA, A. & MISHRA, S. K. 2002. Total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: primary compared with completion thyroidectomy. *Eur J Surg*, 168, 283-7.
- MITCHELL, D. M., REGAN, S., COOLEY, M. R., LAUTER, K. B., VRLA, M. C., BECKER, C. B., BURNETT-BOWIE, S. A. & MANNSTADT, M. 2012. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 4507-14.
- MORGANTI, S., CEDA, G. P., SACCANI, M., MILLI, B., UGOLOTTI, D., PRAMPOLINI, R., MAGGIO, M., VALENTI, G. & CERESINI, G. 2005. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest*, 28, 101-4.
- NATIONAL-KIDNEY-FOUNDATION-US 2003. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 42, S1-201.
- NATIONAL-KIDNEY-FOUNDATION-US. 2015. *Frequently Asked Questions About GFR Estimates* [Online]. National-Kidney-Foundation-US. Available:

- [https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-10-4004\\_abe\\_fags\\_aboutgfrrev1b\\_singleb.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-10-4004_abe_fags_aboutgfrrev1b_singleb.pdf) [Accessed 01.07.2015].
- NAWROTH, P. & ZIEGLER, R. 2001. *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, Berlin Heidelberg, Springer Verlag.
- OGATA, A., ISHIDA, S. & WADA, T. 1987. A survey of 37 cases with basal ganglia calcification (BGC): CT-scan findings of BGC and its relationship to underlying diseases and epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 75, 117-24.
- PAGE, C. & STRUNSKI, V. 2007. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol*, 121, 237-41.
- PERALTA, R. 2014. *Hypoalbuminemia* [Online]. Medscape. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/166724-overview> [Accessed 02.01.2015].
- PERCIVAL, R. C., HARGREAVES, A. W. & KANIS, J. A. 1985. The mechanism of hypocalcaemia following thyroidectomy. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 109, 220-6.
- POWERS, J., JOY, K., RUSCIO, A. & LAGAST, H. 2013. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*, 28, 2570-6.
- RANGEL, I., BARBOSA, G., SOUSA, C. D., ALMEIDA, P. B., CAMPELO, M., PINHO, T. & MACIEL, M. J. 2012. Hypocalcemia As Reversible Cause Of Heart Failure. *Portugese Journal Of Cardiology*, 31, 39-41.
- REJNMARK, L., UNDERBJERG, L. & SIKJAER, T. 2014. Therapy of hypoparathyroidism by replacement with parathyroid hormone. *Scientifica (Cairo)*, 2014, 765629.
- RITZ, E. 2006. Serum Phosphate: A Novel Cardiovascular Risk Factor Even in Nonrenal Patients. *JASN*, 17, 2077 - 2085.
- RODRIGUEZ-ORTIZ, M. E., CANALEJO, A., HERENCIA, C., MARTINEZ-MORENO, J. M., PERALTA-RAMIREZ, A., PEREZ-MARTINEZ, P., NAVARRO-GONZALEZ, J. F., RODRIGUEZ, M., PETER, M., GUNDLACH, K., STEPPAN, S., PASSLICK-DEETJEN, J., MUNOZ-CASTANEDA, J. R. & ALMADEN, Y. 2014. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant*, 29, 282-9.
- ROSS A. C., TAYLOR C. L. & L., Y. A. 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *National Academies Press*, 35 - 74.
- RUBIN, M. R., DEMPSTER, D. W., ZHOU, H., SHANE, E., NICKOLAS, T., SLINEY, J., JR., SILVERBERG, S. J. & BILEZIKIAN, J. P. 2008. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 23, 2018-24.
- SAWICKI, A. 1990. [Effect of hydrochlorothiazide on calcium metabolism in postoperative hypoparathyroidism]. *Pol Tyg Lek*, 45, 501-3.
- SCHÄFFLER, A. 2010. Substitutionstherapie nach Operationen an Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen. *Deutsches Ärzteblatt*, 107, 827 - 834.
- SCHLEGEL, P., THOMANN, R., BARRAS, J.-P. & SCHÖNENBERGER, R. 2012. Hungry-bone Syndrom. *Forum Med Suisse*, 12, 352-354.
- SEE, A. C. & SOO, K. C. 1997. Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg*, 84, 95-7.
- SHOBACK, D. 2008. Hypoparathyroidism. *NEJM*.
- SIEGENTHALER W., B. H. 2006. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- SIKJAER, T., AMSTRUP, A. K., ROLIGHED, L., KJAER, S. G., MOSEKILDE, L. & REJNMARK, L. 2013. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. *J Bone Miner Res*, 28, 2232-43.
- SITGES-SERRA, A., RUIZ, S., GIRVENT, M., MANJON, H., DUENAS, J. P. & SANCHO, J. J. 2010. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*, 97, 1687-95.
- TAMBYAH, P. A. 1993. Reversible Parkinsonism with Basalganglia Calcification 26 after Thyroid Surgery. *AMERICAN J OF MED*, 1993.
- THOMUSCH, O., MACHENS, A., SEKULLA, C., UKKAT, J., BRAUCKHOFF, M. & DRALLE, H. 2003. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*, 133, 180-5.
- UNDERBJERG, L., SIKJAER, T., MOSEKILDE, L. & REJNMARK, L. 2013. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*, 28, 2277-85.
- UNDERBJERG, L., SIKJAER, T., MOSEKILDE, L. & REJNMARK, L. 2014. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res*, 29, 2504-10.
- URBANO, F. L. 2000. Signs of Hypocalcemia: Chvostek's And Trousseau's Sign's. *Hospital Physician*, March 2000, 43 - 45.
- VELASCO, P. J., MANSHADI, M., BREEN, K. & LIPPMANN, S. 1999. Psychiatric aspects of parathyroid disease. *Psychosomatics*, 40, 486-90.
- VETTER, T. & LOHSE, M. J. 2002. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11, 403-10.
- WINER, K. K., KO, C. W., REYNOLDS, J. C., DOWDY, K., KEIL, M., PETERSON, D., GERBER, L. H., MCGARVEY, C. & CUTLER, G. B., 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, 4214-20.
- WINER, K. K., SINAI, N., REYNOLDS, J., PETERSON, D., DOWDY, K. & CUTLER, G. B., JR. 2010. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 2680-8.
- WISEMAN, J. E., MOSSANEN, M., ITUARTE, P. H., BATH, J. M. & YEH, M. W. 2010. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg*, 34, 532-7.
- WOLZT, M., SCHMETTERER, L., DORNER, G., ZELGER, G., ENTLICHER, J., KAPIOTIS, S. & EICHLER, H. G. 1997. Hemodynamic effects of parathyroid hormone-related peptide-(1-34) in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2548-51.
- ZIVIN, J. R., GOOLEY, T., ZAGER, R. A. & RYAN, M. J. 2001. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis*, 37, 689-98.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulation des Calcium-Haushalts .....	16
Abbildung 2: Formel zur Berechnung der QTc-Zeit .....	28
Abbildung 3: Chvostek- und –Trousseau-Zeichen .....	30
Abbildung 4: Übersicht der Ätiologien und Verteilung auf die Geschlechter .....	51
Abbildung 5: Diagramm zur Darstellung der verschiedenen Ätiologien – Angabe in Prozent des jeweiligen Geschlechts .....	52
Abbildung 6: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung der Dauer bis zur Diagnosestellung (in Jahren) .....	53
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung - Anzahl der Operationen bei PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus.....	54
Abbildung 8: Verteilung der Gesamtcalcium-Werte im PatientInnenkollektiv, Markierung des Normbereichs für Calcium.....	55
Abbildung 9: Verteilung der Gesamtcalcium-Werte im PatientInnenkollektiv, Markierung des therapeutischen Zielbereichs für Calcium bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus .....	56
Abbildung 10: Vergleich der Gesamtcalcium-Werte beider Geschlechter .....	56
Abbildung 11: Verteilung der minimalen und maximalen Calciumwerte .....	57
Abbildung 12: Verteilung der PTH-Werte im PatientInnenkollektiv .....	59
Abbildung 13: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung der Vitamin D-Spiegel mit Intervallen von 10 ng/ml.....	60
Abbildung 14: Histogramm - Glomeruläre Filtrationsrate nach Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen (Stadium 1 - 5 mit Zahlen markiert) .....	62
Abbildung 15: Verteilung der Phosphatwerte in der Gruppe ohne und mit Basalganglienverkalkungen .....	64
Abbildung 16: Gestapeltes Balkendiagramm: epileptische Anfälle und ionisiertes Calcium unter dem Normbereich mit Angabe der Prozentwerte (bezogen auf gesamtes Kollektiv) .....	65
Abbildung 17: Gestapeltes Balkendiagramm: Tetanie in Abhängigkeit der Werte des ionisierten Calcium mit Prozentwerten (bezogen auf gesamtes Kollektiv).....	66
Abbildung 18: Übersichtstabelle – Therapie .....	70
Abbildung 19: Liniendiagramm - Änderung der Calciumdosis, Zeitdifferenz zwischen 1. und 2. Medikation in Monaten.....	70

Abbildung 1:

von:

<https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSVwyUpdX6PyP3xlqtbigVyYB3cOlrlmD6qDxlldk5Mu9GOICw3>

[Public Domain]

Abbildung 2:

von:

<http://upload.wikimedia.org/math/d/2/5/d25c417ac00ddaba12a39c6edbc95a71.png>

[Public Domain]

Abbildung 3:

von:

[http://what-when-how.com/wp-content/uploads/2012/08/tmp602f44\\_thumb22.png](http://what-when-how.com/wp-content/uploads/2012/08/tmp602f44_thumb22.png)

[Public Domain]

Abbildung 4:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 5:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 6:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 7:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 8:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 9:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 10:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 11:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 12:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 13:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 14:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 15:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 16:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 17:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildung 18:

Erstellt mit Microsoft Office Word 2010

Abbildung 19:

Erstellt mit IBM SPSS Statistics 22®

Abbildungen ohne Quellenangabe wurden vom Autor erstellt.

## 8. Anhang

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

### VOTUM gültig bis 04.02.2016

**EK-Nummer:** 27-171 ex 14/15  
**Studientitel:** HYPOPARATHYREOIDISM - retrospective observational study  
**Prüfer:** Ass.Prof. PD Dr.med., MSc Karin Amrein  
Medizinische Universität Graz  
**Sponsor:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Ass.Prof. PD Dr. med., MSc Karin Amrein, 8036 Graz, Auenbrugger Platz 2  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Med. Uni Graz  
**Ansprechpartner:** Martin Kern, 8010 Graz, Am Leonhardbach 14 g

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 16.01.2015 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

#### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 31.12.2014, begutachtet im 'expedited Review' am 16.01.2015

✓ Cover Letter Anschreiben Hypopara 2014 1.0	30.12.2014
✓ Antragsformular ECS	31.12.2014
✓ Originalprotokoll Studienprotokoll_Ethikkommission-Martin Kern 12-2014 FINAL 1.0	31.12.2014
✓ CV Amrein Lebenslauf 12-2014 12/2014	31.12.2014

Dokumente eingegangen am 12.01.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 16.01.2015

✓ Antragsformular ECS unterschrieben	09.01.2015
--------------------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 26.01.2015 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung	26.01.2015
---	------------

Dokumente eingegangen am 27.01.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 04.02.2015

✓ Antragsformular ECS Unterschrift des Diplomanden	27.01.2015
--	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

EK-Nummer: 27-171 ex 14/15

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at), ÖVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38500 Konto-Nr. 40210.

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 04. Februar 2015



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas  
Vorsitzender



Univ. Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

<p><b>NOTFALLAUSWEIS für Patientinnen und Patienten mit Hypoparathyreoidismus</b> mit Unterstützung der Sektion Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel (CRHUKS) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)</p>	<p><b>BEHANDLUNGS AUSWEIS</b> Hinweis zum <b>postoperativen</b> Hypoparathyreoidismus: Calciummangel nach einer Schilddrüsenoperation besteht <b>oft nur vorübergehend</b>. Calcium und Vitamin D-Präparat sind so zu dosieren, dass der Calcium-Wert am unteren Rand der Norm bleibt. Eine zu hohe Dosierung der Medikamente kann die Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion stören, Hypercalciurie auslösen und die Gefahr einer Hypercalciämie beinhalten. <b>Deshalb sollte das Serum-Calcium engmaschig kontrolliert werden!</b> Einen Überblick über die Entwicklung von Laborwerten und Medikamentendosis schafft die folgende Tabelle:</p>																																				
Name:	<p align="center"><b>Laborwerte</b> (angestrebte Werte stehen in Klammern, die Calciumausscheidung im Urin sollte im Normbereich liegen!)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Datum</th> <th>Calcium im Serum (2,1-2,3 mmol/l)</th> <th>Phosphat im Serum (&lt; 1,5 mmol/l)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Datum	Calcium im Serum (2,1-2,3 mmol/l)	Phosphat im Serum (< 1,5 mmol/l)																																	
Datum		Calcium im Serum (2,1-2,3 mmol/l)	Phosphat im Serum (< 1,5 mmol/l)																																		
Vorname:																																					
Geburtsdatum:																																					
Straße:																																					
Wohnort:																																					
Telefon:																																					
Krankenkasse:																																					
<p><b>Sonstige Erkrankungen:</b></p>																																					
<p><b>Behandelnder Arzt (Stempel):</b></p>																																					
<p><b>Im Notfall bitte kontaktieren:</b></p>																																					
<p><b>Notfall Hypocalciämie (Calcium-Mangel)</b> <b>Symptome:</b> Kribbelgefühl in Armen, Beinen und um den Mund, Zucken der Oberlippe beim Beklopfen der Wange, unerklärliche Angstgefühle, Atemnot, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe an Händen und Füßen, Karpfenmund, selten Kehlkopfkrampf, Herzbeschwerden <b>Mögliche Ursachen z.B.:</b> ungewohnte körperliche Belastung, Medikamente <b>Therapie:</b> Langsame Gabe von 10 %-iger Calcium-Lösung i.v. (10 ml = 2,25 mmol Ca-Ionen über mind. 20 Min.) unter Herzrhythmuskontrolle/EKG (Cave Digitalistherapie!)</p>	<p align="center"><b>Medikamente</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>seit wann</th> <th>Präparatname</th> <th>Dosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	seit wann	Präparatname	Dosis																																	
seit wann	Präparatname	Dosis																																			
<p><b>Notfall Hypercalciämie (zu viel Calcium)</b> <b>Symptome:</b> stark vermehrtes Wasserlassen, Durst, Übelkeit, Muskelschwäche, Herzrhythmusstörungen, anhaltende psychische Verstimmung, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Bewußtlosigkeit <b>Mögliche Ursachen z.B.:</b> Überdosierung von Vitamin D, Dihydrotachysterol u.ä., ungewohnt starker Bewegungsmangel z.B. bei Knochenbruch, Operationen, längerer Bettlägerigkeit, altersbedingte und hormonelle Veränderungen <b>Therapie:</b> Klinikeinweisung! (evtl. Lebensgefahr!)</p>	<p align="center">Idee, Gestaltung und Copyright: <b>InSeNSU</b> Interessengemeinschaft Selbsthilfe für Patientinnen und Patienten mit Nebenschilddrüsenunterfunktion</p> <p align="center"><b>Kontakt:</b> Frauke Sieger Zum Mühlenacker 9 27619 Schiffdorf E-Mail: info@insensu.de http://www.insensu.de</p> <p align="center">Ausgabe 7/2010</p>																																				