

# Diplomarbeit

## Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus im Kindes- und Jugendalter

eingereicht von  
Matzer Stefanie  
Mat.Nr.: 0103512

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der  
Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
LKH-Graz

unter der Anleitung von  
Univ. Prof. Dr. Martin Borkenstein

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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 .....

Unterschrift .....

## Danksagung

Ich möchte mich im Rahmen meiner Diplomarbeit herzlichst bei Herrn Prof. Dr. Martin Borkenstein, Herrn Ass. Prof. Dr. Christoph Marche, sowie bei Frau OÄ Dr. Birgit Acham-Roschitz von der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde am LKH-Graz für ihre Hilfe und Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit bedanken.

Vor allem aber widme ich meinen Dank meinen Eltern, Gertrude und Johannes Matzer, ohne deren finanzielle Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt auch meinen Freunden und meinen Geschwistern, die mir während meines gesamten Studiums moralisch zur Seite gestanden sind, mich beim Lernen unterstützt und in schwierigen Zeiten des Studiums wieder aufgebaut haben.

# Inhaltsverzeichnis

1 Die Nebenschilddrüse.....	13
1.1 Die Entwicklung der Nebenschilddrüse.....	13
1.2 Die Anatomie der Nebenschilddrüse.....	14
1.2.1 Makroskopie.....	14
1.2.2 Mikroskopie.....	15
1.2.2.1 Hauptzellen.....	15
1.2.2.2 Oxyphile Zellen oder Onkozyten.....	15
2 Die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase.....	16
2.1 Vitamin D.....	16
2.2 Kalzium (Ca <sup>++</sup> ).....	16
2.3 Das Parathormon (PTH) .....	18
2.4 PTH-related-peptide (PTHrP).....	19
2.5 Parathormon und Vitamin D und deren physiologische Wirkung auf den Kalzium- und Phosphathaushalt.....	19
2.6 Der Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaSR).....	22
2.6.1 Funktion des CaSR.....	23
2.7 Der PTH-Rezeptor.....	24
2.7.1 Funktion des PTH-Rezeptors.....	24
2.8 Der Kalziummetabolismus beim Fetus und Neugeborenen.....	25
3 Normwerte für Gesamtkalzium und ionisiertes Kalzium im Kindesalter.....	27
3.1 Die Hypokalzämie und deren Ursachen.....	27
3.2 Die Hypokalzämie und deren Symptome.....	31
4 Hypoparathyreoidismus.....	33
4.1 Definition.....	33
4.2 Ätiologie.....	33
4.3 Klinik des HP.....	34
4.4 Einteilung des Hypoparathyreoidismus.....	36
4.5 Primärer Hypoparathyreoidismus.....	37
4.5.1 Der isoliert familiäre Hypoparathyreoidismus (HP).....	37
4.5.1.1 Der autosomal dominante HP.....	37
4.5.1.2 Der autosomal rezessive Hypoparathyreoidismus.....	38

4.5.1.3 Der X-Chromosomale Hypoparathyreoidismus.....	38
4.5.2 Mit anderen Symptomen kombinierter Hypoparathyreoidismus.....	39
4.5.2.1 Das DiGeorge-Syndrom.....	39
4.5.2.2 Kearns-Sayre-Syndrom [KSS].....	41
4.5.2.3 Das MELAS-Syndrom.....	42
4.5.2.4 APECED oder Autoimmune Polyendokrinopathie Typ I.....	42
4.5.2.5 Nephropathie und/oder Innenohrschwerhörigkeit (HDR-Syndrom) .....	45
4.5.2.6 Das Kenny-Caffey-Syndrom .....	46
4.6 Der Sekundäre Hypoparathyreoidismus.....	48
4.7 Diagnose.....	49
5 Pseudohypoparathyreoidismus.....	50
5.1 Definition.....	50
5.2 Ätiologie.....	50
5.3 Klinik.....	50
5.4 Einteilung des PHP.....	51
5.4.1 PHP Typ Ia.....	52
5.4.2 PHP Typ Ib.....	54
5.4.3 PHP Typ Ic.....	55
5.4.4 PHP Typ II.....	55
5.4.5 Pseudo-PHP (PPHP).....	56
5.5 Diagnose.....	57
5.6 Therapie des HP und PHP.....	57
5.6.1 Therapie mit rekombinantem humanem PTH.....	61
6 Patienten mit HP und PHP an der Kinderklinik Graz.....	63
7 Methoden.....	79
7.1 Literaturrecherche.....	79
7.2 Datenerhebung .....	79
8 Ergebnisse.....	81
8.1 Grunddaten der Patienten und Patientinnen.....	81
8.2 Kalziumscreening und Erstsymptome.....	82
8.3 Symptome des HDR- und DiGeorge-Syndroms sowie des PHP Typ Ia.....	84

8.4 Zeitraum von Erstsymptom bis zur Diagnosestellung.....	85
8.5 iPTH-Werte bei Diagnosestellung.....	86
9 Diskussion.....	87
10 Literatur.....	89
11 Lebenslauf.....	96

## Abkürzungsverzeichnis

A	Adenylatcyclase
Abb	Abbildung
AHO	Albright'sche hereditäre Osteodystrophie
AIRE	Autoimmunes Regulator-Gen
AS	Aminosäuren
Ca <sup>++</sup>	Kalzium
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CaR	Kalziumrezeptor
CaSR	Calcium-Sensing-Rezeptor
DAG	Diacylglycerin
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GCM2	Glial-Cell-Missing 2
GDP	Guanosindiphosphat
GH	Groth-Hormon
GHRH	Groth hormone releasing hormone
Gi	inhibitorisches G-Protein
GI	Glandula
GII	Glandulae
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
Gs	stimulierendes G-Protein
GTP	Guanosintriphosphat
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HP	Hypoparathyreoidismus
IE	Internationale Einheit
IP3	Inositoltriphosphat
KCS	Kenney-Caffey-Syndrom
kDA	Kilodalton
KSS	Kearns-Sayre-Syndrome
LH	Luteinisierendes Hormon
MC4R	Melanocortin-4-Rezeptor
mtDNA	mitochondriale DNA

P	Phosphat
PHP	Pseudohypoparathyreoidismus
PIP2	Phosphatidylinositolbisphosphat
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PPHP	Pseudo-Pseudohypoparathyroidismus
PTH	Parathormon
raues ER	raues Endoplasmatisches Redikulum
tRNA	transfer RNA
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
ZnF	Zinkfinger

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 3.1: Normwerte für Gesamtkalzium und ionisiertes Kalzium im Kindesalter [4].....	27
Tabelle 3.2: Normwerte für Phosphat im Kindesalter [4].....	28
Tabelle 3.3: Gründe für eine Hypokalzämie [5].....	30
Tabelle 4.1: Einteilung des HP im Kindesalter [28, 31, 33].....	36
Tabelle 5.1: Einteilung des Pseudohypoparathyreoidismus [28, 33].....	51

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Anatomie der Schilddrüse und Nebenschilddrüse [55].....	14
Abbildung 2.1: Regulation des extrazellulären Kalziumhaushaltes [21].....	19
Abbildung 2.2: Funktion des CaSR als G-Protein-gekoppelter Rezeptor [53].....	23
Abbildung 2.3: Die Funktion des PTH-Rezeptors [21].....	25
Abbildung 3.1: Chvostek Zeichen [8].....	32
Abbildung 3.2: Trousseau Zeichen [8].....	32
Abbildung 4.1: Prävalenz der häufigsten Symptome bei 68 finnischen APECED-Patienten [69].....	44
Abbildung 4.2: A: Das GATA3-Gen mit seinen 6 Exons. B:Die 2 Zinkfingerdomänen des GATA3-Gens [70].....	45
Abbildung 4.3: Die molekulare Struktur eines Zinkfingerproteins [70].....	46
Abbildung 6.1: iPTH und 1,25 Dihydroxyvitamin D im Verlauf der Zeit.....	64
Abbildung 6.2: ionisiertes Ca <sup>++</sup> und Phosphat im Verlauf der Zeit.....	64
Abbildung 6.3: Der Kalzium/Kreatinin Quotient im Verlauf der Zeit.....	66
Abbildung 6.4: Phosphat und ionisiertes Kalzium im Verlauf der Zeit. (Patient C links und Patient D rechts).....	68
Abbildung 6.5: iPTH im Verlauf der Zeit (links Patient C, rechts Patient D).....	69
Abbildung 6.6: Ionisiertes Ca <sup>++</sup> im Verlauf der Zeit.....	71
Abbildung 6.7: Ionisiertes Ca <sup>++</sup> im Verlauf der Zeit. ....	74
Abbildung 6.8: ionisiertes Ca <sup>++</sup> im Verlauf der Behandlung bei Patient I.....	76
Abbildung 6.9: Ionisiertes Ca <sup>++</sup> im Verlauf der Zeit.....	77
Abbildung 8.1: Geschlecht.....	81
Abbildung 8.2: Verteilung des Hypo- und Pseudohypoparathyroidismus an der Kinderklinik Graz.....	81
Abbildung 8.3: Verteilung von HP und PHP.....	82
Abbildung 8.4: Ionisiertes Ca <sup>++</sup> zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. ....	82
Abbildung 8.5: Symptome der Hypokalzämie.....	83
Abbildung 8.6: Zeitraum vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung.....	85
Abbildung 8.7: iPTH-Werte bei Diagnosestellung. ....	86

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus umfassen eine seltene heterogene Gruppe von Krankheiten mit gemeinsamen klinischen und biochemischen Merkmalen. Der Hypoparathyreoidismus (HP) entsteht durch einen Defekt in der Synthese und der Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) durch einen Defekt in der Wirkung des in der Nebenschilddrüse produzierten Parathormons (PTH). PTH ist für die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase unentbehrlich. Es erhöht die Kalziumfreisetzung aus den Knochen und die Kalziumresorption aus dem glomerulären Filtrat und erhöht indirekt durch vermehrte Produktion von aktivem Vitamin-D (Calcitriol) die Aufnahme von Kalzium über den Darm. Die Hypokalzämie, die durch die gestörte Freisetzung von PTH beim HP und durch die gestörte Wirkung von PTH beim PHP entsteht, ist bei beiden Krankheitsbildern für die Entstehung der Erstsymptome verantwortlich. Der PHP kann in einen Typ I und einen Typ II unterteilt werden. Der Typ I ist charakterisiert durch einen Defekt in der Synthese von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und präsentiert sich mit einer reduzierten renalen Ausscheidung von cAMP nach Gabe von PTH. Der Typ II präsentiert sich zwar mit einem normalen Anstieg der cAMP-Ausscheidung, jedoch bleibt dessen Wirkung aus. Der PHP Typ I kann in weitere 4 verschiedene Typen unterteilt werden: Typ Ia, Ib, Ic und den Pseudo-PHP. Der HP ist charakterisiert durch Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und niedrige PTH-Werte. Es kann eine sekundäre von einer primären Form unterschieden werden. Letztere kann sporadisch oder familiär und zwar isoliert oder im Rahmen von Syndromen auftreten. **Material und Methoden:** In einer retrospektiven Studie mit 10 Patienten der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz wird auf diese beiden Krankheitsbilder, vor allem aber auf deren klinische Präsentation, sowie auf die Diagnosefindung und deren Dauer näher eingegangen. **Resultat:** Die Studie beweist die in der Literaturrecherche festgehaltene Theorie, die besagt, dass ein Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus oft durch Fehldiagnosen verkannt wird und deshalb die Dauer der Diagnosefindung bis zu 10 Jahre betragen kann.

## **Abstract**

**Background:** Hypoparathyroidism (HP) and pseudohypoparathyroidism (PHP) comprise a heterogeneous group of disorders with common clinical and biochemical characteristics. HP results from a defect in the synthesis and PHP from a defect in the action of parathyroid hormone (PTH). PTH is essential to maintain the calcium homeostasis by withdrawing the calcium from the bone tissue, reabsorbing it from the glomerular filtrate and indirectly by increasing its intestinal absorption with the aid of active vitamin D (Calcitriol). In both disorders there is a significantly reduced level of plasmatic calcium, which is responsible for the development of the typical symptoms, which occur at the beginning of each disorder. PHP can be divided in PHP type I and PHP type II. The biochemical characteristics are hypocalcemia, hyperphosphatemia, an increased immunoreactive PTH and a subnormal response to exogenous PTH associated with either a weak (PHP type I) or a normal increase (PHP type II) in renal cAMP excretion. PHP type I is subdivided into several distinct entities according to clinical presentations, laboratory and genetic findings (PHP type Ia, Ib, Ic and Pseudo-PHP). HP is a condition characterized by hypocalcemia and hyperphosphatemia with an inappropriate response of the parathyroid glands. HP may be secondary to infiltrative disorders or surgery and primary sporadic or inherited as part of a syndrome. **Material and Methods:** A retrospective study on 10 patients with hypo- or pseudohypoparathyroidism focuses on the clinical presentation of these two disorders. Special attention is drawn to the diagnostic identification and its duration. **Result:** The study proves the theory held in the literature research, which reveals that HP and PHP are often misjudged by wrong diagnoses and therefore the duration of the diagnostic identification can last up to 10 years.

# 1 Die Nebenschilddrüse

Die Nebenschilddrüse, auch Glandula (Gl.) parathyroidea genannt, ist ein lebenswichtiges Organ, das durch die Produktion von Parathormon (PTH) für die Aufrechterhaltung des Kalzium- und Phosphathaushaltes verantwortlich ist. Ein Anstieg oder ein Abfall des Kalzium- und Phosphathaushaltes kann zu schweren Krankheitsbildern führen, die es gilt durch geeignete therapeutische Maßnahmen zu beseitigen.

## 1.1 Die Entwicklung der Nebenschilddrüse

Die Nebenschilddrüse ist ein paariges Organ, das in einem frühen Stadium der Embryonalentwicklung aus dem Entoderm der dorsalen Divertikel der 3. und 4. Schlundtasche hervorgeht. Aus den dorsalen Anlagen der 3. Schlundtasche entwickeln sich die beiden Glandulae (Gll.) parathyroideae inferiores, wobei sich die Gll. parathyroideae superiores aus der dorsalen Anlage der 4. Schlundtasche bilden. Die Gll. parathyroideae inferiores wandern durch das Längenwachstum des Halses gemeinsam mit der paarigen Thymusanlage, die sich aus der ventralen Anlage der 3. Schlundtasche differenziert, in mediokaudale Richtung abwärts und finden ihren endgültigen Platz am kaudalen Ende, dorsal der Schilddrüse. Die Gll. parathyroideae superiores wandern zum dorsalen oberen Pol der Schilddrüsenlappen [29, 30].

## 1.2 Die Anatomie der Nebenschilddrüse

Die Nebenschilddrüsen – Epithelkörperchen - sind 4 kleine, lebenswichtige endokrine Organe, die in direkter Nachbarschaft zur Schilddrüse liegen und durch ihre Hormonproduktion den Kalzium- und Phosphathaushalt regulieren [30].

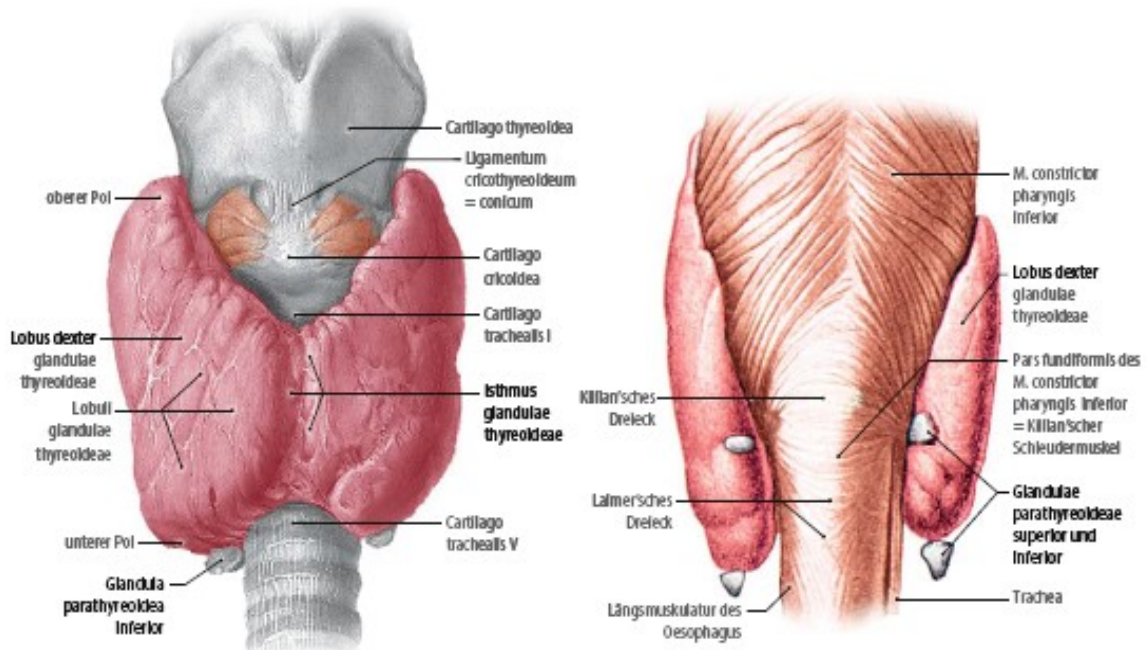


Abbildung 1.1: Anatomie der Schilddrüse und Nebenschilddrüse [55].

### 1.2.1 Makroskopie

Die 4 Gll. parathyroideae haben eine Größe von etwa 5x4x2 mm und wiegen zwischen 25 und 50 mg [30]. Die linsengroßen Organe liegen auf der dorsalen Seite der Schilddrüse zwischen den beiden Blättern der Schilddrüsenkapsel, wobei ihre Lage durch die Wanderbewegung während der pränatalen Entwicklung sehr variabel sein kann. Am häufigsten liegen die Gll. parathyroideae superiores in Höhe des Unterrandes der Cartilago cricoidea, bzw. in der Mitte der Seitenlappen der Schilddrüse. Die Gll. parathyroideae inferiores liegen in Höhe des 3. bis 4. Trachealknorpels bzw. in Höhe des unteren Schilddrüsenpols (Abb. 1.1) [29, 30]. „In seltenen Fällen können die Gll. parathyroideae auch innerhalb des Schilddrüsenparenchyms oder im Thymus oder entlang der A. carotis communis liegen [30].“

## 1.2.2 Mikroskopie

Jede Gl. parathyroidea ist von einer lockeren Bindegewebskapsel umgeben. Das Parenchym der Nebenschilddrüsen besteht aus kleinen Epithelzellen, in die einzelne Fettzellen eingestreut sind. Im mittleren Lebensalter erhöht sich die Anzahl der Fettzellen im Drüsengewebe und kann bei älteren Menschen bis zu 70% des Organvolumens ausmachen [29, 30]. *„Licht- und Elektronenmikroskopisch lassen sich zwei Typen von Epithelzellen in den Nebenschilddrüsen unterscheiden: Hauptzellen und oxyphile Zellen [30].“*

### 1.2.2.1 Hauptzellen

Die für die Synthese und Speicherung von PTH zuständigen Hauptzellen, haben einen Durchmesser von 4-8 µm, besitzen einen zentral gelegenen Zellkern und enthalten basophile Granula, die häufig in der Zellperipherie angereichert sind [29, 30]. *„Je nach Funktionszustand erscheinen die Hauptzellen histologisch dunkel (aktiv) oder hell (glykogenreich, weniger aktiv) [29].“* In ihrer Plasmamembran besitzen sie einen G-Protein-gekoppelten Kalziumrezeptor (GPCR), durch den die Kalziumkonzentration im Blut überwacht wird [30].

### 1.2.2.2 Oxyphile Zellen oder Onkozyten

Die etwas größeren oxyphilen Zellen sind in Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) durch ihre deutliche Rotfärbung zu erkennen [30]. Sie sind durch einen hohen Gehalt an Mitochondrien, durch das Fehlen von Hormongranula, sowie durch einen geringen Glykogengehalt charakterisiert. Die genaue Funktion der oxyphilen Zellen ist bislang noch unbekannt [29, 30].

## 2 Die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase

Zwei Hormone sind für die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase, bei der die Kalziumkonzentration im Blut in einem engen Grenzbereich gehalten wird, wesentlich verantwortlich. Bei Abfall des Kalziumspiegels wird Parathormon (PTH) aus der Nebenschilddrüse freigesetzt und stimuliert die Freisetzung von Kalzium aus den Knochen. Gleichzeitig senkt es die Ausscheidung von Kalzium über die Niere. Vitamin D stimuliert indirekt die Absorption von Kalzium über den Darm und hemmt die Ausscheidung von Kalzium über die Niere. Unter Vitamin-D-Stimulation steigt das Kalzium, während das PTH abnimmt.

### 2.1 *Vitamin D*

(Abb. 2.1) Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) wird hauptsächlich in den tiefen Schichten der Epidermis durch Ultraviolettes Licht gebildet und nur zu einem kleinen Teil über die Nahrung als Vitamin D<sub>3</sub> oder Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol) über den Darm aufgenommen. Vitamin D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> werden unter dem Begriff Vitamin D zusammengefasst, da sie im Körper identisch umgewandelt werden und die selbe Wirkung zeigen [8, 31]. Vitamin D wird in der Leber zu 25-Hydroxy-Vitamin-D und anschließend im proximalen Nierentubulus durch das Enzym 25(OH)D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -Hydroxylase in das aktive 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Calcitriol) hydroxyliert [31]. Ein adäquates 25-(OH)D Angebot für die Nieren verlangt eine adäquate Vitamin-D- Aufnahme über den Darm und Vitamin-D-Produktion über die Haut, sowie eine suffiziente Leberfunktion, um die erste der zwei Hydroxylierungsstufen durchzuführen [5].

### 2.2 *Kalzium (Ca<sup>++</sup>)*

Kalzium stimuliert die Ausschüttung von Neurotransmittern, die für die synaptische Übertragung wichtig sind, ebenso die Freisetzung von Hormonen, die Sekretionstätigkeit exokriner Drüsen, sowie eine Reihe von Enzymen. Kalzium ist für die Blutgerinnung erforderlich, dichtet Endothelien und Epithelien ab und mindert die neuromuskuläre Erregbarkeit [14, 54]. Für die Regulation der Kalziumhomöostase ist die Konstanthaltung der extrazellulären

Kalziumkonzentration durch PTH aus der Nebenschilddrüse unentbehrlich. Kalzium und auch das für den Kalziumhaushalt wichtige Phosphat sind für die Aufrechterhaltung der Zellfunktionen und für das Überleben der Zellen nicht wegzudenken [54]. Circa 99% des Körperkalziums sind im Skelett gespeichert, und nur 1 % ist in der extrazellulären Flüssigkeit und im Gewebe gespeichert. Das Serumkalzium zirkuliert in der extrazellulären Flüssigkeit in 3 verschiedenen Fraktionen [2, 7]. In mehr als 50% tritt es in Form des sehr wichtigen ionisierten, biologisch aktiven Kalziums auf. 40% des Serumkalziums sind an Proteine gebunden, an Albumin zu 80% und an Globulin zu 20%. Die restlichen 10% des Serumkalziums finden sich in organischen und anorganischen Säuren, wie Phosphate, Sulfate und Citrate, wieder [2]. Biologisch wirksam ist nur das freie, ionisierte Kalzium, das altersabhängig in einem sehr engen physiologischen Bereich gehalten werden muss, um lebenswichtige Prozesse im Körper aufrecht zu erhalten [25]. Viele Faktoren verändern das Verhältnis zwischen ionisiertem und gebundenem Kalzium. Ein gestörter Säure-Basen-Haushalt, sowie eine abnorme Albuminkonzentration im Serum können fatale Auswirkungen auf die Kalziumhomöostase haben [8]. Störungen, die das Albumin verringern, haben negative Auswirkungen auf den Gesamtkalziumwert im Serum, weil die proteingebundene Fraktion abnimmt [8, 10]. Verringerung des Albumins haben jedoch weniger große Auswirkungen auf die ionisierte Form des Gesamtkalziums im Serum [7]. Eine Azidose senkt die Kalziumbindung an Albumin und erhöht gleichzeitig die Fraktion des ionisierten Kalziums. Eine Alkalose erhöht die Bindung an Albumin und resultiert in einer Erniedrigung der ionisierten Fraktion [10]. Weitere Ursachen, die zu einer Verringerung des ionisierten Kalziums führen können, sind eine zu geringe Aufnahme von Kalzium über die Nahrung, ein Magnesiummangel, Alkoholismus, eine akute Entzündung des Pankreas, Knochenerkrankungen und eine Nebenschilddrüsenunterfunktion (Hypoparathyreoidismus), eine verminderte Produktion von Parathormon (PTH).

## 2.3 Das Parathormon (PTH)

„Parathormon ist ein 84 Aminosäuren langes Polypeptid, welches in der Nebenschilddrüse synthetisiert und sezerniert wird [52].“ Die genetische Information für PTH liegt zentromer-nah auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 (11p15) [23, 33]. Zunächst wird ein Vorläufermolekül des PTH, das sogenannte Prä-Pro-PTH, im rauen endoplasmatischen Redikulum (raues ER) der Hauptzellen synthetisiert. Durch enzymatische Spaltung des aus 115 Aminosäuren (AS) zusammengesetzten Prä-Pro-PTHs im rauen ER und im Golgi-Apparat entsteht das endgültige PTH-Molekül, das in den Hormongranula der Hauptzellen gespeichert wird [30, 23]. Eine Senkung der Kalziumkonzentration im Serum führt zur Exozytose der Hormongranula und zur Abgabe von PTH ins Serum [30]. PTH ist neben Kalzitinin und Vitamin D ein wesentlicher Regulator des Kalziumstoffwechsels und wird bei einem Abfall der Kalziumkonzentration vermehrt sezerniert [27]. Kalzitinin, das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird und der Gegenspieler von PTH ist, spielt jedoch in der Aufrechterhaltung des Plasmakalziumspiegels nur eine untergeordnete Rolle [4]. Das sezernierte PTH wird ins Blut abgegeben und anschließend in der Leber, teilweise in der Niere und auch schon in der Nebenschilddrüse selbst in kleinere Bruchstücke gespalten. „Radioimmunologisch kann das Hormon als intaktes PTH (1-84), aminoterminales Fragment (1-34), karboxylterminales Fragment (35-84) und mittelregionaler PTH Anteil (vorwiegend 44-68) nachgewiesen werden [23].“ Die letzten zwei PTH Formen sind biologisch unwirksam und werden über die Niere wieder ausgeschieden. Das intakte PTH (1-84) und das aminoternale Fragment (1-34) weisen die für die Rezeptorbindung notwendige Aminosäuresequenz auf und werden an die Rezeptoren der wichtigsten Zielorgane von PTH (Niere und Skelett) gebunden [23, 33]. Für die Routinediagnostik ist jedoch nur das intakte PTH (1-84) von Bedeutung [27].

## 2.4 PTH-related-peptide (PTHrP)

„Beim menschlichen PTHrP handelt es sich um ein aus 141 Aminosäuren zusammengesetztes Protein, das 1987 erstmals in einer menschlichen Lungentumorzelllinie und seither wiederholt im Serum von erwachsenen Patienten mit Tumorhyperkalzämie nachgewiesen wurde und ähnliche Wirkungen wie PTH hat [33].“ Die Tumorhyperkalzämie steht häufig im Zusammenhang mit soliden Tumoren der Lunge, der Niere und Plattenepithelzellkarzinomen. Sie zeigt sich durch Hyperkalziurie und Hyperkalzämie, durch einen gesteigerten 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-(Calcitriol)-Spiegel und einen erhöhten Spiegel von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) im Urin [52]. PTHrP kommt in sehr hohen Konzentrationen in der Muttermilch und Kuhmilch vor und hat einen bedeutenden Einfluss auf die Regulation des diaplazentaren Kalziumtransportes von der Mutter zum Fetus, auf die Entwicklung und Differenzierung von fetalem und adultem Gewebe, sowie auf die enchondrale Ossifikation [1, 31, 33, 52].

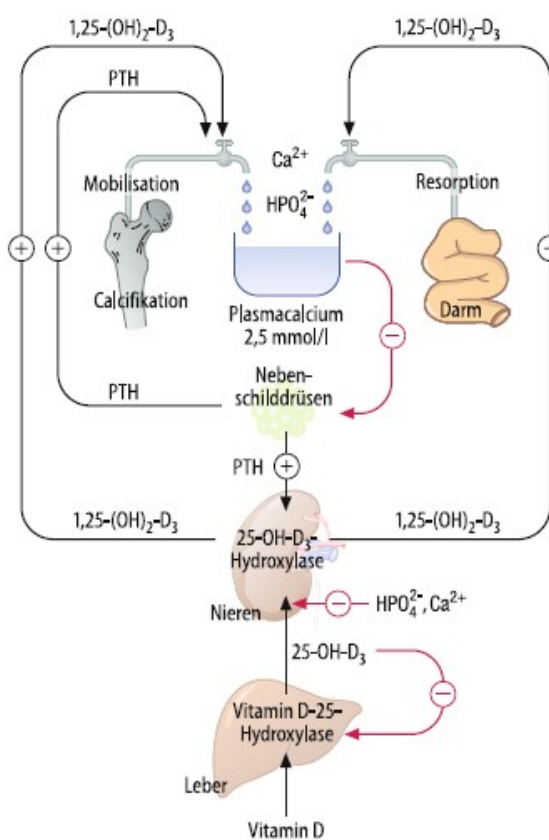


Abbildung 2.1: Regulation des extrazellulären Kalziumhaushaltes [21].

## 2.5 Parathormon und Vitamin D und deren physiologische Wirkung auf den Kalzium- und Phosphathaushalt

Die Hauptfunktion des Nebenschilddrüsenhormons PTH ist die Aufrechterhaltung des Kalziumspiegels im Plasma durch Entzug von Kalzium aus dem Knochengewebe, Resorption von Kalzium aus dem glomerulären Filtrat und indirekt durch vermehrte Absorption von Kalzium über den Darm [26].

„Die Kalziumhomöostase wird durch die beiden kalziumregulierenden Hormone Parathormon (PTH) und Calcitriol [1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] durch Einwirkung auf ihre wichtigsten Zielorgane Niere, Skelett und Darm aufrechterhalten [33].“ (Abb. 2.1) Veränderungen des ionisierten Kalziums im Serum werden von der Nebenschilddrüse über den Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaSR) erkannt. Der CaSR ist ein G-Protein-gekoppelter Komplex, der in der Nebenschilddrüse und in der Niere exprimiert wird und direkt die PTH-Ausschüttung steuert [16, 25]. „Er gehört zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR), ist ein 7fachmembrängängiges Protein, das seine Wirkung über bestimmte G-Proteine hervorruft [33].“ Seine Aktivierung erfolgt durch Bindung von Kalzium an den Rezeptor. Eine Aktivierung des Rezeptors in Folge einer Zunahme des ionisierten Kalziums supprimiert die PTH-Sekretion und erhöht die renale Kalziumausscheidung, beides Vorgänge, die den Kalziumwert wieder auf einen Normalwert bringen [31, 16]. Ein Abfall des Serumkalziumspiegels führt über die Aktivierung des CaSR an der Membran der Hauptzellen zu einer gesteigerten Transkription des PTH-Gens und innerhalb weniger Minuten zur vermehrten PTH-Sekretion aus den Nebenschilddrüsen [4, 33]. In der Niere stimuliert PTH die Rückresorption von Kalzium und Magnesium im distalen Tubulus und fördert die Phosphatausscheidung im proximalen Tubulus. Außerdem stimuliert PTH die Bildung des Enzyms 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub>-[25(OH)D<sub>3</sub>]-1- $\alpha$ -Hydroxylase in der Niere, die das 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> (25-OHD<sub>3</sub>) im proximalen Nierentubulus in das aktive Vitamin-D-Hormon Calcitriol umwandeln kann. Calcitriol stimuliert seinerseits über indirektem Weg die Kalzium- und Phosphataufnahme im Darm und fördert darüber hinaus die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Skelett [4, 31, 33]. Der gleichzeitige Phosphatanstieg im Serum wird durch die PTH-induzierte renale Phosphatausscheidung kompensiert. In erster Linie stimuliert PTH gemeinsam mit Calcitriol die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen innerhalb einiger Stunden [5, 31]. Dabei wirkt das Hormon anfangs auf die Osteoblasten, die über direkten Zellkontakt und über lokal freigesetzte humorale Mediatoren die Freisetzung von Kalzium und Phosphat durch Osteoklasten stimulieren [33].

PTH hat also zusammengefasst zwei direkte Angriffspunkte am Rezeptor in Niere und Knochen und einen indirekten Angriffspunkt im Darm über Calcitriol [31, 33]. Nachdem sich die Kalziumkonzentration im Serum wieder normalisiert hat, hemmt das Kalzium selbst, durch Aktivierung des CaSR, die PTH-Sekretion und Calcitriolbildung, um das Entstehen einer Hyperkalzämie zu verhindern. Dadurch wird die Kalziumresorption über die Nieren gehemmt, der Kalzium- und Phosphattransport aus den Knochen vermindert und die Kalzium- und Phosphataufnahme über den Darm gebremst [33].

## **2.6 Der Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaSR)**

„Die genetische Information für den menschlichen CaR ist auf dem langen Arm des Chromosoms 3 (3q13.3-q21) lokalisiert und kodiert für ein Zellmembranprotein von 1.078 Aminosäuren, bestehend aus einer großen aminoterminalen extrazellulären Domäne (über 600 Aminosäuren), einer aus etwa 250 Aminosäuren bestehenden 7fach membrangängigen Domäne und einer aus etwa 200 Aminosäuren bestehenden zytoplasmatischen, karboxyterminalen Domäne [33].“ Der CaSR gehört zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) und besteht aus 6 Exons (2-7), wobei das 1. Exon unübersetzt bleibt. Exon 2-6 kodieren für die lange aminoterminalen extrazellulären Domäne und Exon 7 kodiert für den gesamten transmembranären Teil [18, 33]. Der CaSR wird hauptsächlich in der Nebenschilddrüse und Niere exprimiert und reguliert die PTH-Sekretion und die tubuläre Kalziumausscheidung als Reaktion auf die Schwankungen des Serumkalziumspiegels [16, 26]. Bei Erhöhung des extrazellulären Kalziums supprimiert die aktivierte Zelloberfläche des CaSR die PTH Sekretion in der Nebenschilddrüse und reduziert somit die Kalziumreabsorption im dicken aufsteigenden Schenkel der Nierentubuli [11]. Zur Gruppe der heterotrimeren G-Proteine gehört eine große Anzahl von Membranrezeptoren mit mehr als 1000 Vertretern. Diese Rezeptoren können durch ein hohes Ligandenspektrum aktiviert werden, zum Beispiel durch Dopamin, Noradrenalin, Hormone, Neurotransmitter, Glykoproteine und Nukleotide. G-Proteine lassen sich in 6 verschiedene Klassen unterteilen, wobei der Kalziumrezeptor der Klasse III zugeteilt ist. Die Klasse III der G-Proteine ist durch einen extrem langen aminoterminalen extrazellulären Bereich von 500-600 Aminosäuren gekennzeichnet [52].

## 2.6.1 Funktion des CaSR

Das heterotrimere stimulierende G-Protein (Gs) der GPCR besteht, wie der Name schon sagt, aus 3 Untereinheiten, der Alpha( $\alpha$ )-,Beta( $\beta$ )- und Gamma( $\gamma$ )-Untereinheit. Anhand von Abb.2.2 wird im Folgenden die Funktion der Rezeptoren genau erklärt. Bindet Kalzium an den Rezeptor; wird GTP (Guanosin triphosphat) im Austausch gegen GDP (Guanosindiphosphat) an die  $\alpha$ -Untereinheit gebunden. Die  $\alpha$ -Untereinheit löst sich dadurch von der  $\beta\gamma$ -Untereinheit und wird somit aktiviert [14]. Die  $\alpha$ -Untereinheit aktiviert daraufhin die Phospholipase C (PLC), die aus Phosphatidylinositolbisphosphat (PIP<sub>2</sub>) zum einen Diacylglycerin (DAG) und zum anderen Inositoltriphosphat (IP<sub>3</sub>) bildet, die beide als „second messengers“ zelluläre Effekte der Liganden vermitteln. Das IP<sub>3</sub> führt zur Freisetzung von

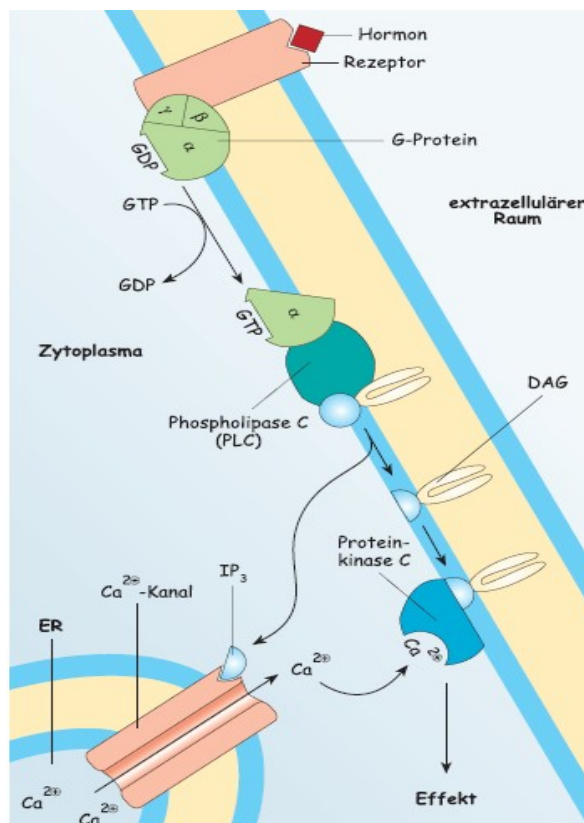


Abbildung 2.2: Funktion des CaSR als G-Protein-gekoppelter Rezeptor [53].

intrazellulär gespeichertem Kalzium aus dem rauen ER. Durch die Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration kommt es zum Einstrom von extrazellulärem Kalzium in die Zelle. DAG aktiviert die Proteinkinase C (PKC, wobei C für Calcium steht), die neben Kalzium die zellulären Hormoneffekte vermittelt [53]. Vermutlich wird über ein inhibitorisches G-Protein (Gi) die Bildung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und damit die Aktivität der Proteinkinase A (PKA) gehemmt [15] (Abb.2.3).

„Durch die erhöhte intrazelluläre Kalzium- (und erniedrigte cAMP-) Konzentration kommt es in den Nebenschilddrüsenzellen zu einer Hemmung der PTH-Sekretion und der renalen Kalziumresorption [33].“

*„Es ist im Vergleich zu anderen endokrinen Zellen sehr ungewöhnlich, daß ein Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentrationen zu einer Hemmung der Hormon-Sekretion führt. Die genauen Mechanismen der Calcium-abhängigen PTH-Sekretion sind bisher noch unklar [15].“*

## **2.7 Der PTH-Rezeptor**

Der PTH-Rezeptor ist wie der CaSR ein 7fach membrangängiges Glykoprotein mit 3 extrazellulären und 3 bis 4 intrazellulären Schlingen und einem Molekulargewicht von ungefähr 75 kDa. Das aus 585 AS zusammengesetzte Glykoprotein ist gleich wie der CaSR ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor (GPCR) [26, 33]. Der PTH Rezeptor unterteilt sich in einen Typ 1 und einen Typ 2. Der PTH1-Rezeptor gehört zur Klasse II der GPCR und findet sich in Zellen des Knochens und der Niere. Er wird aber auch in Herz- und Skelettmuskel, Haut, Uterus, Plazenta, Mamma, Ovar, Testis und Leber exprimiert. Das humane PTH und auch das PTH-related-peptide haben hohe Affinität an den PTH1-Rezeptor und führen zu einer kompletten Signalantwort. Der PTH2-Rezeptor gehört ebenfalls zur Gruppe II der GPCR und wird vor allem in Gehirn exprimiert. Der PTH2-Rezeptor ist im Gegensatz zum PTH1-Rezeptor nicht in der Lage den kompletten Signalweg zu aktivieren [52].

### **2.7.1 Funktion des PTH-Rezeptors**

(Abb. 2.3) Nachdem PTH an den Rezeptor gebunden hat, wird GTP im Austausch gegen GDP an die  $\alpha$ -Untereinheit des Gs-Proteins gebunden und von der  $\beta\gamma$ -Untereinheit befreit und somit aktiviert. Die G $\alpha$ -Untereinheit stimuliert über das Adenylatcyclasesystem die Adenylatcyclase (A). Dadurch wird wiederum vermehrt cAMP gebildet. cAMP aktiviert die Proteinkinase A (PKA), welche durch Phosphorylierung von Proteinen und Enzymen die wesentlichen PTH Effekte auslöst [14, 33]. *„Ein Teil der PTH-Effekte auf die Zielzellen wird nicht durch cAMP, sondern durch Veränderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration über eine ebenfalls G-Protein-vermittelte PTH-induzierte Aktivierung der Phospholipase C (mit Spaltung von Phosphatidylinositol in Diacylglycerol und Inositolphosphate) bewirkt [33].“* (siehe Abb. 2.2).

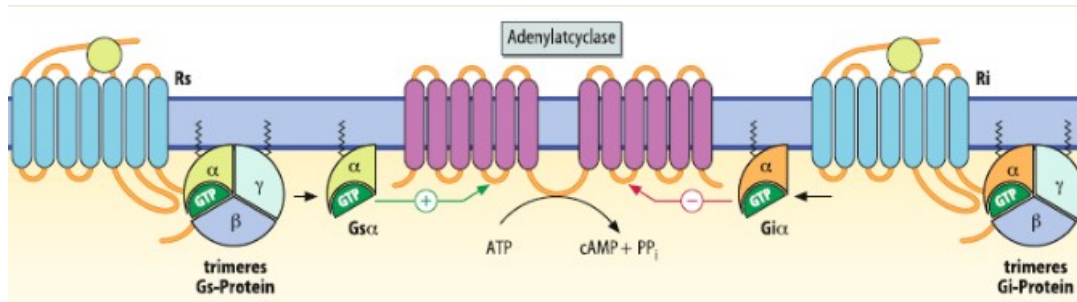


Abbildung 2.3: Die Funktion des PTH-Rezeptors [21].

## 2.8 Der Kalziummetabolismus beim Fetus und Neugeborenen

Der Kalziummetabolismus beim Fetus und Neugeborenen unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht von dem des älteren Jugendlichen und reflektiert die einmaligen physiologischen Herausforderungen, die während des Wachstums, der Entwicklung und der perinatalen Übergangszeit entstehen. Um dem höheren Mineralbedarf des wachsenden Skelettes gerecht zu werden, besitzt der Fetus einen höheren Kalzium- und Phosphatspiegel als die Mutter. Durch aktive Kalziumpumpen in der Plazenta, die Kalzium von der Mutter in den Fetus transportieren, wird ein Kalziumgradient von 1:1,4 zwischen Mutter und Fetus aufrecht erhalten. Die Serumkonzentration beim Fetus steigt mit zunehmendem Gestationsalter, sodass der Fetus im Verhältnis zur Mutter hyperkalzämisch wird. Nach der Geburt wird die maternale Kalziumzufuhr abrupt gestoppt. Die Aufrechterhaltung der Kalziumkonzentration im Blut beim Neugeborenen ist nun von der Kalziumaufnahme über den Darm, von den skeletalen Kalziumreserven und von den renalen Funktionen des Neugeborenen abhängig. Während der ersten 48 Stunden sinkt der Kalziumspiegel des Neugeborenen auf einen Tiefpunkt, wobei die Niere versucht die Hypokalzämie auszugleichen. Unter normalen Umständen werden ca. 98% des gefilterten Kalziums in der renalen Tube rückresorbiert [2]. Nach etwa 5 Tagen wird der Kalziumwert durch weitere Regulationsmechanismen wieder auf einen Normwert gebracht: *„Der postnatale Abfall des Serumkalziums bewirkt einen Anstieg der PTH-Sekretion. PTH führt zur vermehrten Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Skelett und einer vermehrten renalen Umwandlung von 25OHD in*

*1,25(OH)2D. Letzteres bewirkt bei adäquater Milchnahrung eine ansteigende intestinale Aufnahme von Kalzium und Phosphat [1].“* Die Fähigkeit der Nebenschilddrüse, den hypokalzämischen Werten gerecht zu werden, ist abhängig von der Gestationswoche des Neugeborenen [2]. Risikoneugeborene, sprich Frühgeborene, Kinder mit neonataler Asphyxie und Kinder diabetischer Mütter, zeigen in den ersten 3 Lebenstagen oft eine behandlungsbedürftige frühneonatale Hypokalzämie, die sich durch Zittern, Übererregbarkeit der Muskulatur, Krampfanfälle und Unruhe äußern kann [1, 4, 27]. Im Zustand einer Hypomagnesiämie ist die PTH-Freisetzung limitiert, was zu einer Hypokalzämie führt. Die Erkennung einer Hypomagnesiämie ist sehr wichtig, weil eine Hypokalzämie in diesem Fall nur mit gleichzeitiger Magnesiumsubstitution rückgängig gemacht werden kann [7, 8].

### 3 Normwerte für Gesamtkalzium und ionisiertes Kalzium im Kindesalter

Alter	Gesamtkalzium (mmol/l)	Ionisiertes Kalzium (mmol/l)
Erste 24 Stunden	2,3-2,65	1,07-1,27
24-48 Stunden	1,75-3,0	1,00-1,17
3-7 Tage	2,25-2,73	1,12-1,23
>7 Tage	2,2-2,7	1,12-1,35

Tabelle 3.1: Normwerte für Gesamtkalzium und ionisiertes Kalzium im Kindesalter [4].

#### 3.1 Die Hypokalzämie und deren Ursachen

Eine Hypokalzämie ist definiert als ein Absinken des Gesamtkalziums unter den Normbereich von 2,1-2,6 mmol/l oder ein Absinken des ionisierten Kalziums unter den Bereich von 1,1-1,3 mmol/l [4, 33]. „In der Neonatalzeit spricht man von Hypokalzämie, wenn das Gesamtkalzium weniger als 1.75 mmol/l und das ionisierte Kalzium weniger als 1.0 mmol/l beträgt [4].“ Circa 5-10% aller Neugeborenen leiden an einer Hypokalzämie [27]. Die häufigsten Ursachen einer Hypokalzämie bei Neugeborenen sind ein mütterlicher Hyperparathyreoidismus, ein Magnesiummangel und ein hypovolämischer oder septischer Schock beim Neugeborenen, sowie eine erhöhte alimentäre Phosphataufnahme über die Muttermilch [4]. In der Pathogenese der frühneonatalen Hypokalzämie spielt vor allem das abrupte Sistieren der hohen diaplazentaren Kalziumzufuhr und eine vorübergehende Endorganresistenz gegenüber PTH eine große Rolle [1]. Die frühneonatale Hypokalzämie kann 5 bis 21 Tage anhalten [19]. Die spätneonatale Hypokalzämie manifestiert sich üblicherweise in den ersten 3 Lebenswochen bei Reifgeborenen und kann 7 Tage bis 3 Monate anhalten. Sie scheint mit der Konsumation von Milch mit hohem Phosphatgehalt, anhaltender Hypomagnesiämie und symptomatischem oder asymptomatischem Hyperparathyreoidismus der Mutter assoziiert zu sein [1, 19, 27].

Durch den primären Hyperparathyreoidismus der Mutter wird vermehrt PTH in der Nebenschilddrüse produziert. Dadurch steigt die Kalziumkonzentration im Serum der Mutter, was zu einem vermehrten Übertritt von Kalzium, jedoch nicht von PTH, in den kindlichen Kreislauf führt. Die entstehende Hyperkalzämie führt postnatal zu einer PTH-Suppression beim Kind und in weiterer Folge zu einer Hypokalzämie. Man spricht vom transitorischen Hypoparathyreoidismus beim Neugeborenen [1, 23]. Ein hoher Phosphatgehalt in der Muttermilch kann zu einer Hyperphosphatämie beim Kind führen. Phosphat bindet sich mit Kalzium zu Kalzium-Phosphatkomplexen. Da nun das aktive, freie Kalzium vermindert ist, kommt es zur Hypokalzämie. Eine Phosphat-Kalzium-Komplexbildung kann auch nach einem schweren Trauma mit Beteiligung großer Muskelgruppen entstehen. Durch die dabei entstehende Rhabdomyolyse wird ebenfalls Phosphat freigesetzt, das sich mit dem Serumkalzium verbindet und damit den Wert des ionisierten Kalziums vermindert. Eine weitere Ursache für eine Hyperphosphatämie kann das Vorhandensein einer renalen Insuffizienz sein, die in einer Verminderung der Phosphatausscheidung und einer erhöhten Kalziumausscheidung resultiert. Durch die entstehende Hyperphosphatämie kommt es in der Niere zu einer Down-Regulation der 25(OH)D3-1- $\alpha$ -Hydroxylase, die für die Umwandlung von 25(OH)D3 in das aktive Vitamin D Calcitriol verantwortlich ist. Durch den Calcitriolmangel entsteht eine verminderte intestinale Kalzium- und Phosphataufnahme und somit eine Verstärkung der Hypokalzämie [7]. In der folgenden Tabelle sind die Normwerte für Phosphat im Kindesalter zusammengefasst (Tab. 3.2).

Alter	P(mmol/l)	P (mg/dl)
Erste 7 Tage	1,55-2,65	4,8-8,2
7 Tage – 3 Jahre	1,2-1,8	3,7-5,6
4-11 Jahre	1,2-1,8	3,7-5,6
12-15 Jahre	0,95-1,75	3-5,4

Tabelle 3.2: Normwerte für Phosphat im Kindesalter [4].

Eine weitere häufige Ursache einer Hypokalzämie im Kindesalter ist der Vitamin D-Mangel. Besonders daran denken sollte man bei ausschließlich gestillten Säuglingen, deren Eltern keine Vitamin D-Prophylaxe durchführen [4].

Durch die Schwangerschaft und durch das Stillen steigt der Vitamin-D-Bedarf der Mutter stark an. Niedrige Vitamin-D-Konzentrationen in der Muttermilch führen zu einer Hypokalzämie beim Säugling. Es kann sich jedoch auch ein Kalziummangel bei Kindern mit ausreichender Vitamin-D-Zufuhr entwickeln. Dafür verantwortlich sind meist intestinale Erkrankungen, wie zum Beispiel Zöliakie, bei denen sich durch die intestinale Malabsorption von Vitamin D, Kalzium und Phosphat eine Hypokalzämie entwickeln kann [8]. Eine Störung des Säure-Basen- oder Elektrolythaushaltes hat starken Einfluss auf den Kalziumhaushalt. Eine Alkalose erhöht die Affinität von Albumin für Kalzium und erniedrigt so die ionisierte Form des Kalziums. Eine Azidose hingegen erhöht die ionisierte Form des Kalziums durch eine verringerte Bindung von Kalzium an Albumin. Obwohl es üblich ist, die Gesamtkalziumkonzentration zu messen, erlangt man physiologisch mehr Information, wenn man die ionisierte Kalziumkonzentration misst. Dies ist vor allem bei Patienten mit einer abnormen Proteinzirkulation oder einem gestörten Säure-Basen- oder Elektrolythaushalt von Bedeutung [2]. Eine Hypokalzämie aufgrund einer reduzierter PTH-Funktion bzw. Produktion tritt häufig bei Patienten nach einer Halsoperation auf. Eine Thyreoidektomie aufgrund einer Schilddrüsenüberfunktion, führt häufig zu einer Schädigung der Nebenschilddrüse, was eine verminderte PTH-Produktion zur Folge hat. Eine gestörte PTH-Produktion kommt auch beim Hypoparathyreoidismus (HP), bei dem es zu einer verminderten PTH-Produktion in der Nebenschilddrüse kommt, vor. Eine Hypokalzämie kann jedoch nicht nur durch eine verminderte PTH-Produktion, sondern auch durch eine fehlende Hormonwirkung auf die Zielzellen entstehen. Man spricht vom so genannte Pseudohypoparathyreoidismus (PHP). Der PHP ist charakterisiert durch eine erhöhte PTH-Ausschüttung, jedoch durch eine verminderte Wirkung von PTH auf die Zielzellen in Knochen und Nieren. Diese Endorganresistenz führt zu einer Hypokalzämie [23]. Der Normbereich von PTH beträgt im Kindesalter altersunabhängig 10-55pg/ml [33]. Abbildungen 3.3 veranschaulicht die häufigsten und weniger häufigen Ursachen einer Hypokalzämie. In den folgenden Kapiteln wird vor allem auf die letzten beiden Krankheitsbilder, Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus, näher eingegangen.

Das Testergebnis	Häufige Ursachen	Weniger häufige Ursachen
Hohes PTH, hohes Phosphat	Renale Defekte	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pseudohypoparathyreoidismus</li> <li>● hyperphosphatämische Ursachen: Rhabdomyolyse, Tumorlyse</li> </ul>
Hohes PTH, niedriges Phosphat	Vitamin D Mangel mit niedrigem Knochenkalzium verursacht durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Inadäquate Ernährung oder Mangel an Sonnenlicht.</li> <li>● Gastrointestinale Malabsorption</li> <li>● Hepatobiliäre Erkrankungen</li> <li>● Pankreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Bluttransfusionen</li> <li>● Bisphosphonate</li> <li>● Endorganresistenz für Vitamin D.</li> <li>● Kongenitale Absenz der renalen Vitamin D-Hydroxylase.</li> </ul>
Niedriges PTH, hohes Phosphat	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hypoparathyreoidismus</li> <li>● Hypomagnesiämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenoperationen.</li> <li>● Autoimmunerkrankungen</li> <li>● Schädigung der Nebenschilddrüse durch Invasiön oder Infiltration durch Tumore.</li> <li>● Schädigung durch Bestrahlung.</li> <li>● Vererbter Hypoparathyreoidismus</li> </ul>

*Tabelle 3.3: Gründe für eine Hypokalzämie [5].*

### **3.2 Die Hypokalzämie und deren Symptome**

Abnormitäten in der Kalziumkonzentration haben umfassende Auswirkungen auf neurologische, gastrointestinale und renale Funktionen. Die Aufrechterhaltung des normalen Serumkalziums wird reguliert durch den Ionentransport in den Nieren, im Intestinaltrakt und in den Knochen. Dieser Transport wird wiederum durch die Hormone PTH und Calcitriol vermittelt [7]. *„Kinder mit Hypokalzämie klagen über Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Taubheit und Parästhesien der Extremitäten, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und gelegentlich Erbrechen. Fällt das ionisierte Kalzium weiter ab, treten Verkrampfungen im Bereich der Extremitäten auf, die sich zum Teil als Karpopedalspasmen zeigen können, auch generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle können auftreten [4].“* Bei akuten und schweren symptomatischen Hypokalzämien treten vor allem neuromuskuläre, neuropsychiatrische und kardiovaskuläre Abnormitäten auf. Die neuromuskuläre Erregbarkeit kann bei Patienten mit einer ausgeprägten Hypokalzämie durch Beklopfen des Nervus facialis offensichtlich gemacht werden. Dabei kommt es zur ipsilateralen Facialmuskelkontraktion, dem sogenannten Chvostek-Zeichen (Abb. 3.1). Ein positives Chvostek-Zeichen ist jedoch auch bei 10% der gesunden Personen zu beobachten. Gleichzeitig findet sich bei 29% der Personen mit Hypoparathyreoidismus und bestätigter Hypokalzämie ein negatives Chvostek-Zeichen, was den Test nicht aussagekräftig macht [8]. Das Trousseau-Zeichen ist weit zuverlässiger, da es bei 94% [8] der Personen mit Hypokalzämie und nur bei 1 bis 4% der gesunden Personen nachgewiesen wird [8, 26]. Das Trousseau-Zeichen wird durch das Aufpumpen einer Blutdruckmanschette am Arm ausgelöst (Abb. 3.2). Dabei muss der Druck der Manschette 20 bis 30 mmHg über dem systolischen Druck liegen. Nach etwa 3 Minuten kommt es zu einem charakteristischem Karpalspasmus, mit Adduktion des Daumens, gefolgt von einer Flexion des metakarpophalangealen Gelenks, Extension der interphalangealen Gelenke und Flexion des Handgelenks. Zusätzlich treten lokale Spasmen, muskuläre Tetanien und Parästhesien auf [26]. Diese Muskelspasmen können auch zu intestinalen Spasmen, Dysphagien, Bronchospasmen, einem laryngealen Stridor, einer Frühgeburt und zu einer Dysfunktion des Detrusormuskels führen [6, 26].

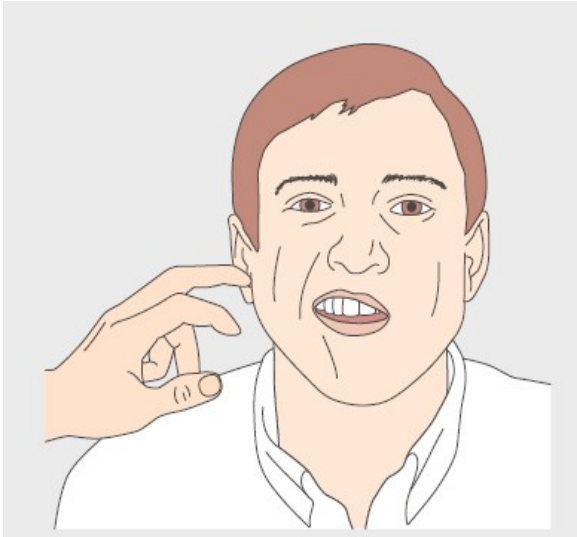


Abbildung 3.1: Chvostek Zeichen [8]

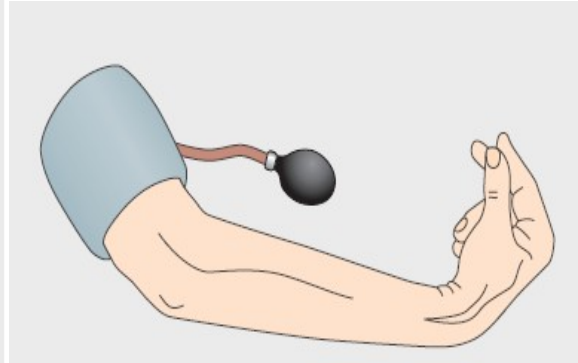


Abbildung 3.2: Trousseau Zeichen [8]

Zu den kardiovaskulären *Symptomen* zählen Herzrhythmusstörungen und eine Verlängerung der QT-Zeit [6, 8]. Zeichen von *neuropsychiatrischen Veränderungen*, zu denen Übererregbarkeit, Ängstlichkeit, Demenz, Psychosen, Depressionen, geistige Verwirrtheit, Halluzinationen und extrapyramidale Störungen zählen, sind meist assoziiert mit Kalzifikationen der Basalganglien [26]. Zu den Zeichen einer chronischen Hypokalzämie zählen ekto-dermale Veränderungen wie trockene Haut, Dermatitis, Alopezie und parallele Längsstreifung der Nägel, und dentale Veränderungen, wie Hypoplasie von Zahnschmelz und Zähnen, eine Verspätung oder ein Ausbleiben des Zahndurchbruchs, eine Verkürzung der molaren Wurzeln und in einigen Fällen der Verlust aller Zähne [10, 26]. Die Zeichen der Hypokalzämie in der Neugeborenenperiode sind unspezifisch und zeigen sich meist in erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit mit Tremor, Hyperexzitabilität, Kloni und einer überschießenden Reaktion auf Stimuli. Die klassischen Hypokalzämiezeichen wie Chvostek- und Trousseau-Zeichen sind kaum vorhanden [27].

## 4 Hypoparathyreoidismus

### 4.1 Definition

Der Hypoparathyreoidismus entsteht durch ein Defizit der PTH-Sekretion aus der Nebenschilddrüse. Die Zeichen und Symptome werden durch die Hypokalzämie verursacht. Das Labor präsentiert sich durch Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und ein niedriges PTH [26].

### 4.2 Ätiologie

Der HP im Kindesalter ist selten. Man unterscheidet einen primären und einen sekundären HP. Bei Neugeborenen findet sich gelegentlich ein transitorischer Hypoparathyreoidismus, der bei Müttern mit einem primären Hyperparathyreoidismus festgestellt wurde. Die dabei entstehende Hyperkalzämie des Kindes verursacht eine Hemmung der PTH-Sekretion nach der Geburt [27, 32]. Der *primäre HP* kann isoliert oder im Rahmen von Syndromen jeweils sporadisch oder familiär auftreten und bereits in der Neugeborenenperiode oder später einsetzen [33]. Die Ursachen eines *sekundären HP* können eine Epithelkörperschädigung durch radioaktive Strahleneinwirkung, Eisen- und Kupferablagerungen in der Nebenschilddrüse (Hämochromatose und Morbus Wilson) und Infiltrationen durch Tumoren sein. Ein sekundärer HP kann weiters durch eine Hypomagnesiämie und besonders im Erwachsenenalter nach einer Schilddrüsenoperation entstehen [32, 33].

### 4.3 **Klinik des HP**

Die Symptomatik des HP und auch des PHP wird durch die chronische Hypokalzämie, aber auch durch die Hyperphosphatämie und gegebenenfalls durch assoziierte Erkrankungen geprägt [23]. Die chronische Hypokalzämie kann *neuromuskuläre, zerebrale, kardiale, okuläre* und *ektodermale Veränderungen* hervorrufen, wobei das Spektrum der Symptome stark vom Lebensalter des Patienten, vom Ausmaß und von der Entwicklung der Nebenschilddrüseninsuffizienz abhängt [23]. Die manifeste Tetanie und die Übererregbarkeit sind die wichtigsten Symptome einer Hypokalzämie. Sie äußert sich episodisch mit tonisch schmerzhaften Muskelkrämpfen und Parästhesien. Die neuromuskuläre Erregbarkeit kann durch das Chvostek und Trousseau Zeichen, die im Kapitel 3.2 bereits ausführlich beschrieben wurden, demonstriert werden. Ein weiteres konstantes Zeichen im Zusammenhang mit einem HP ist die erhöhte Serum-Aktivität der Kreatinkinase, die aufgrund der hypokalzämisch bedingten reversiblen Störung der Muskelmembran vermehrt aus dem Skelettmuskel ausgeschüttet wird [23]. Immer wieder werden Patienten mit HP und PHP als Epileptiker verkannt, denn eine chronische Hypokalzämie kann zu Krampfanfällen führen. Diese können bei fehlender oder inadäquater Therapie lange andauern und bei Kindern zu einer psychomotorischen Retardierung führen [23]. Weitere zerebrale Veränderungen können erhöhte Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Schulschwierigkeiten oder depressive Verstimmungen sein. Selten zeigt sich ein Pseudotumor Cerebri, der durch eine sichtbare intrazerebrale Verkalkung charakterisiert ist [16, 19, 27]. Zu den klassischen *ektodermalen Veränderungen* zählen trockene, raue und eine aufgedunsene Haut, Brüchigkeit von Finger- und Zehennägeln mit Pilzbefall, Zahnanomalien mit abnormem Zahndurchbruch, sowie sprödes Haar mit Alopezie [16, 23]. Bei Kindern sieht man häufig eine persistierende Windeldermatitis verursacht durch Pilzbefall. Die Mundschleimhaut zeigt oft weiße anhaftende Plaques und häufig findet man eine Mundwinkelentzündung. Weiters können der Ösophagus, die Vagina und der Anus im Rahmen des autoimmunen polyendokrinen Syndroms Typ I von einem Pilzbefall betroffen sein [16].

Zu den *kardialen Veränderungen* zählen eine Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen kann es zu einer Herzinsuffizienz kommen [23, 27]. *Ophthalmologische Zeichen* sind bei Kindern selten zu finden, bei Erwachsenen kann es aber zu Entwicklung eines Katarakts kommen [27]. Durch die Ausscheidungsfunktion der Nieren sind diese bei einem Ungleichgewicht der Kalziumhomöostase besonders gefährdet für Verkalkungen. Dies kann zu Nephrokalzinose oder Nephrolithiasis, entweder durch den HP selbst oder durch inadäquate Kalziumsubstitution, führen.

## 4.4 Einteilung des Hypoparathyreoidismus

<b>Primärer Hypoparathyreoidismus</b>
Isoliert
Sporadisch
Familiär
<p>Autosomal dominanter HP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Mutation im PTH-Gen (11.15)</li> <li>● Mutation im Ca-Rezeptor-Gen (3q13)</li> <li>● Andere Ursachen</li> </ul>
<p>Autosomal rezessiver HP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Mutation im PTH-Gen (11p15)</li> <li>● Andere Ursachen</li> </ul>
<p>X-chromosomal rezessiver HP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Mutation auf dem Chromosom Xq26-27, die die Nebenschilddrüsenentwicklung beeinflusst.</li> </ul>
Mit anderen Symptomen kombiniert
Kearns-Sayre-Syndrom
MELAS-Syndrom
DiGeorge-Syndrom (CATCH 22)
APECED (AR)
HDR-Syndrom (Nephropathie und/oder Innenohrschwerhörigkeit) (AD/AR)
Kenny-Caffey-Syndrom (AD)
Minderwuchs, Retardierung, Dysmorphie (AR)
<b>Sekundärer Hypoparathyreoidismus</b>
Schilddrüsenoperationen
Tumor
Bestrahlung
Hypomagnesiämie
Sarkoidose/Hämochromatose/Mb. Wilson

Tabelle 4.1: Einteilung des HP im Kindesalter [28, 31, 33]

## 4.5 **Primärer Hypoparathyreoidismus**

### 4.5.1 **Der isoliert familiäre Hypoparathyreoidismus (HP)**

Der familiäre isolierte HP erscheint als eine sehr seltene Erkrankung mit autosomal dominanten, autosomal rezessiven und X-chromosomalen Formen [31], wobei Mutationen auf dem PTH-Gen auf Chromosom 11p sowohl bei der autosomal dominanten als auch bei der autosomal rezessiven Form der Erkrankung beschrieben wurde [33, 59, 60].

#### 4.5.1.1 **Der autosomal dominante HP**

Der autosomal dominante HP tritt durch eine heterozygote inaktivierende Mutation des PTH-Gens auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 (11p15) oder durch eine heterozygote aktivierende Mutation des CaSR-Gens auf Chromosom 3 (3q13) auf [33, 59]. Finegold et al. [57] haben in einer breit angelegten Studie herausgefunden, dass eine heterozygote Mutation auf dem kurzen Arm des Chromosom 3 (3q13) für die Entstehung des autosomal-dominanten Hypoparathyreoidismus verantwortlich ist. *„Durch unterschiedliche Mutationen vorwiegend in Exon 3 und 7 des auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 (3q13) lokalisierten CaR-Gens werden abnorme CaR gebildet [33]“*. Die in der Nebenschilddrüse und im distalen Tubulus lokalisierten CaR reagieren durch die Mutationen schon bei niedrigen extrazellulären Kalziumkonzentrationen mit einer Einschränkung der PTH-Sekretion in der Nebenschilddrüse und einer Verminderung der tubulären Kalziumrückresorption. Diese Form des Hypoparathyreoidismus wird auch als autosomal-dominante Hypokalzämie bezeichnet (ADH) [28, 33, 56]. An eine ADH sollte gedacht werden, wenn Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus nur geringe Hypokalzämiesyndrome, messbare PTH-Spiegel und bei einer Normalisierung des Serumkalziumspiegels durch Vitamin D3 oder Vitamin-D-Metabolite mit Durst und Polyurie reagieren [31, 33]. *„Infolge der überschießenden Hemmung der Kalziumrückresorption bei normalen Serumkalziumspiegeln sind diese Patienten durch eine Nephrokalzinose und Nephrolithiasis gefährdet, so daß eine Vitamin-D-Behandlung dieser Erkrankung nur zurückhaltend oder gar nicht durchgeführt werden soll [33].“* Diese sollte nur bei zerebralen Anfällen und Tetanien durchgeführt werden [31].

#### **4.5.1.2 *Der autosomal rezessive Hypoparathyreoidismus***

Auch beim autosomal rezessiven Hypoparathyreoidismus (HP) wurde eine Mutation im PTH-Gen auf dem Chromosom 11p15 beschrieben. Parkinson und Thakker [60] fanden bei einer Familie mit autosomal rezessiv vererbtem HP eine Punktmutation am Chromosom 11, genauer am Übergang von Exon 2 zum anschließenden Intron [60]. Diese Mutation führt zu einem Überspringen des gesamten Exon 2 und zur Bildung eines Proteins, dem die gesamte Präsequenz und ein Teil der Prosequenz fehlt [33]. Canaff et al. [58] fanden in zwei Familien mit HP eine Mutation des Transkriptionsfaktors Glial cells missing-2 (GCM2) auf dem Chromosom 6p24.2 [58]. In einer Familie wurde das Merkmal autosomal dominant und in der anderen Familie autosomal rezessiv vererbt. GCM2 ist ein Transkriptionsfaktor, der für die Entwicklung der Schilddrüse essentiell ist und der in den PTH-ausschüttenden Zellen, den Hauptzellen, exprimiert wird [58]. GCM2 gehört zu einer Familie von Transkriptionsfaktoren, die durch eine lange N-terminale DNA-Bindungsdomäne charakterisiert sind. Bumber et al. [59] berichten über ein pakistanische Familie, bei der viele Mitglieder schon in frühen Jahren einen autosomal rezessiven HP entwickelten. Studien ergaben eine homozygote missense-Mutation in der aus 150 AS bestehenden DNA-Bindungsdomäne von GCM2 [59]. Der familiär isolierte HP zeigt also verschiedene Arten der Vererbung. Der autosomal dominante HP entsteht durch eine heterozygote inaktivierende Mutation des PTH-Gens oder durch eine heterozygote aktivierende Mutation des CaSR-Gens. Der autosomal rezessive HP entsteht durch eine homozygote inaktivierende Mutation des PTH-Gens oder des GCM2 Gens auf Chromosom 6p24.2 [58].

#### **4.5.1.3 *Der X-Chromosomale Hypoparathyreoidismus***

Tump et al. [61] fanden in einer Studie heraus, dass der Defekt des X-chromosomal-rezessiven Hypoparathyreoidismus auf dem langen Arm des X-Chromosoms im Bereich Xq26-q27 liegt. Während weibliche Personen an der Mutation nicht leiden und normokalzämisch sind, leiden betroffene männliche Patienten bereits im Kindesalter an schweren Krampfanfällen, wenn die Hypokalzämie nicht korrigiert wird.

Der Grund der schweren Hypokalzämie liegt in einer Nebenschilddrüsenaplasie oder- hypoplasie durch einen isolierten kongenitalen Defekt der Nebenschilddrüsenentwicklung [33, 61, 62]. In weiteren Untersuchungen von Tump et al. [61] wurden bei diesen männlichen Patienten nicht feststellbare PTH-Konzentrationen nachgewiesen, jedoch eine normale renale Antwort auf bovines PTH.

#### **4.5.2 Mit anderen Symptomen kombinierter Hypoparathyreoidismus**

Der Hypoparathyreoidismus kommt nicht nur isoliert sondern auch im Rahmen von Syndromen vor, bei denen eine Unterentwicklung oder Funktionsstörung der Nebenschilddrüse zu einer verminderten PTH-Produktion und infolgedessen zu einem Hypoparathyreoidismus führt.

##### **4.5.2.1 Das DiGeorge-Syndrom**

Beim DiGeorge-Syndrom handelt es sich durch eine defekte Entwicklung der 3. und 4. Schlundtasche um eine Kombination von Thymushypoplasie oder- aplasie, Nebenschilddrüsenhypoplasie oder- aplasie (Ursache des HP) , Missbildungen des Herzens und der großen Gefäße, sowie Gesichtsmisbildungen, also Fehlbildungen von Organen, deren Entwicklung in der 4. bis 7. Embryonalwoche in enger topographischer Nachbarschaft stattfindet [16, 23]. Das DiGeorge-Syndrom entsteht durch eine Mikrodeletion am Chromosom 22q11.2. Die Inzidenz wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben und reicht von 1:4000 [6] bis 1:8000 [63] Lebendgeburten und ist somit die häufigste Mikrodeletion beim Menschen [63]. Durch den Verlust von genetischem Material am Chromosom 22 entstehen zusammenhängende Gen-Deletions-Syndrome, die nicht nur das DiGeorge Syndrom, sondern auch das Velocardiale Syndrom miteinbeziehen. Für diese zusammenhängenden Syndrome gibt es das Akronym CATCH-22. CATCH-22 steht für: Cardiac anomalies (kardiale Anomalien), Abnormal facies (abnormaler Gesichtsanteil), Thymic aplasia (Thymusaplasie), Cleft plate (Gaumenspalte) und Hypocalcaemia (Hypokalzämie) mit Deletion am Chromosom 22q. [2].

Die Gesichtsveränderungen sind charakterisiert durch eine breite Nasenwurzel, vergrößerten Abstand der Augen (Hypertelorismus), Schrägstellung der Augen, ein kurzes Filtrum, einen kleinen Mund aufgrund des kleinen Unterkiefers (Mikrogenie), tief angesetzte Ohren mit Fehlbildungen und eine plumpe Nasenspitze mit hypoplastischen Nasenflügeln [2, 28, 33]. Kongenitale Herzfehler präsentieren sich in ungefähr 70% der Patienten mit DiGeorge-Syndrom [64]. Dazu zählen die Fallot'sche Tetralogie, der Vorhofseptumdefekt, ein rechtsseitiger Aortenbogen, ein Trunkus arteriosus communis und ein unterbrochener Aortenbogen [2, 64]. Wegen der Thymusaplasie ist die T-Zell-medierte Immunität beeinträchtigt. Betroffene Kinder leiden deshalb unter einer erhöhten Anfälligkeit für rezidivierende virale Infekte und Pilzinfektionen [2]. Ätiologisch spielt eine Mikrodeletion des Chromosoms 22q11.2 eine Rolle, die bei 90% der Patienten nachzuweisen ist. Neben dieser Mikrodeletion können auch andere Chromosomenaberrationen, wie die Monosomie 10p oder 17p, zum DiGeorge-Syndrom führen. Auch exogene Faktoren, wie ein mütterlicher Diabetes Mellitus und die Einnahme von Retinoiden oder der übermäßige Konsum von Alkohol während der Schwangerschaft, können zum DiGeorge-Syndrom führen [33]. Das Ziel der Therapie ist die Korrektur der lebensbedrohlichen Funktionsstörungen durch operative Maßnahmen wie Herzfehlerkorrektur oder Transplantation eines fetalen Thymus [31]. Viele betroffene Kinder mit DiGeorge-Syndrom sterben an den Folgen von Infektionen und Herzfehlern schon im Alter von 6 Jahren. Ein Überleben bis in die Pubertät oder bis ins Erwachsenenalter ist besonders dann möglich, wenn das Syndrom nur teilweise zum Ausdruck kommt und lebensbedrohliche Funktionsstörungen frühestmöglich beseitigt werden [2]. Über die Hälfte der Patienten ist psychomotorisch retardiert und fast 2/3 leiden an einer neonatalen Hypokalzämie [28, 33].

#### **4.5.2.2 Kearns-Sayre-Syndrom [KSS]**

Das Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) ist eine nichthereditäre mitochondriale Multisystemerkrankung, die meist vor dem 20. Lebensjahr ausbricht. Durch Deletionen oder Duplikationen der mitochondrialen DNA (mtDNA) [66] entstehen die charakteristischen Merkmale des KSS. Zu diesen zählen eine progressive externe Ophthalmoplegie (Augenmuskellähmung), eine retinale Pigmentveränderung mit dem Sehen von Doppelbildern und eines oder mehrere der folgenden Symptome, wie ein kompletter Herzblock, cerebellare Dysfunktionen und ein Cerebrospinales Fluid Protein >100 mg/dl [65] (18-58 mg/dl), welches im Plexus choroideus im lateralen und vierten Ventrikel gebildet wird. Das KSS ist in 10% [65] mit einer Vielzahl von endokrinen und metabolischen Störungen assoziiert. Dazu zählen ein kleiner Körperbau, gonadale Dysfunktionen, ein Diabetes Mellitus, Erkrankung der Schilddrüse, ein Hyperaldosteronismus, eine Hypomagnesiämie und ein Hypoparathyreoidismus [65, 66]. Weitere Abnormitäten, über die berichtet wurde, sind Sehverminderung, Hörverlust, mentale Retardierung oder Demenz, Krampfanfälle, Kardiomyopathien, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Neuropathien, renale Funktionsstörungen und tubuläre Dysfunktionen [66]. Der renale-tubuläre Schaden, der in einer Hypomagnesiämie, Hypokalzämie und einer Hypokaliämie resultiert, könnte der mögliche Entstehungsmechanismus eines Hypoparathyreoidismus beim KSS sein. Eine schwere Hypomagnesiämie supprimiert die PTH-Sekretion in der Nebenschilddrüse und könnte daher für die Entstehung eines Hypoparathyreoidismus verantwortlich sein [65].

#### **4.5.2.3 Das MELAS-Syndrom**

Das MELAS-Syndrom steht für Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactat Acidosis und Stroke-like episodes Syndrome. Es handelt sich dabei um eine mütterlich vererbte Multisystemerkrankung, die durch eine Mutation der mitochondrialen DNA (mtDNA) verursacht wird [67]. Die charakteristischen Merkmale des MELAS-Syndrom sind Enzephalopathie, die sich durch Demenz und Krampfanfälle äußert, Stroke-like Episoden, Laktatazidose und Myopathien. Weitere Manifestationen, die auftreten können, sind Migräneanfälle, Minderwuchs, die Entwicklung eines Diabetes Mellitus, Kardiomyopathien und die Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus [31, 67]. In einer kranialen Bildgebung lassen sich hypodense Läsionen in parietotemporalen oder posterioren Hirnregionen mit zunehmender Hirnatrophie und Verkalkung feststellen. Diese repräsentieren Infarkte, die sich in der Regel innerhalb von Stunden oder Tagen zusammen mit den begleitenden neurologischen Symptomen zurückbilden können. Die Stroke-like-Episoden mit Hemiparesen, Hemianopsien und Erblindung, begleitet von Erbrechen, Kopfschmerzen und Krampfanfällen, beginnen im Alter von 4-15 Jahren, wobei die Symptome auch schon beim Neugeborenen oder erst beim Erwachsene auftreten können [31]. Am häufigsten findet man beim MELAS-Syndrom die Punktmutation A3243G, seltener jedoch die Mutation T3271C und G3252A im mitochondrialen Gen für die tRNA (transfer RNA) [31]. Die tRNA A3243G Mutation ist eine der am häufigsten beobachteten Mutationen des mitochondrialen DNA Gens. 80% der Patienten mit dem heterogenen MELAS-Syndrom tragen diese Mutation [68].

#### **4.5.2.4 APECED oder Autoimmune Polyendokrinopathie Typ I**

Die Abkürzung APECED steht für Autoimmunpolyendokrinopathie-Candidiasis-ektodermale Dystrophie. *„Das APECED-Syndrom ist eine seltene autosomal rezessive Endokrinopathie, die in beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auftritt. Vor allem sind Patienten aus Sardinien, Finnland (1:25.000) und iranische Juden (1:6000-9000) betroffen [51].“* Der Defekt der Erkrankung liegt auf einem einzelnen Gen, das auf dem Chromosom 21q22.3 lokalisiert wurde [33]. Dieses Gen trägt den Namen autoimmunes Regulator-Gen (AIRE).

Es besteht aus 14 Exons und kodiert ein Protein mit 545 AS und einem Molekulargewicht von 58 kDa [51]. Aufgrund der strukturellen Eigenschaft des AIRE-Gens glaubt man, dass es sich um einen Transkriptionsfaktor handelt. Die genaue Funktion des Proteins ist jedoch nicht bekannt. Das AIRE-Gen wird in unterschiedlichen Geweben, vor allem aber im Thymus, in den Lymphknoten, in der Milz und in der fetalen Leber exprimiert. Insgesamt sind über 50 Mutationen [51] des AIRE-Gens, die zu einem verkürzten, funktionsunfähigen Protein führen, bekannt. Die häufigsten Mutationen finden sich im Exon 6, 8 und 10 [51]. Bei Verdacht auf ein APECED-Syndrom ist eine genetische Untersuchung des AIRE-Gens durchzuführen. Bei Patienten mit APECED werden in mehr als 50% [26] Autoantikörper gegen den CaSR gefunden. Die oft nachweisbaren zirkulierenden Antikörper gegen Bestandteile von Nebenschilddrüsen- und Nebennierenzellen und Zellen anderer Organe korrelieren jedoch nicht mit der klinischen Symptomatik und sind vermutlich nicht für die Destruktion der Organe verantwortlich [33]. Das Polyglanduläre Autoimmunsyndrom Typ I ist charakterisiert durch die Trias Hypoparathyreoidismus, Nebenniereninsuffizienz und mukokutanen Pilzbefall [4, 16, 26]. Die Erkrankung manifestiert sich bei 70% [4] der betroffenen Kinder im Alter von 5 Jahren zu Beginn meist in einem hartnäckigen Soorbefall der Finger- und Zehennägel, des Ösophagus und der Genitalien. In Einzelfällen kann der Soorbefall im Ösophagus zu schweren Komplikationen, wie zum Beispiel zu einer Ösophagusstriktur, führen [53]. Im Alter von 3-5 Jahren entwickelt sich meist ein Hypoparathyreoidismus gefolgt von einem Morbus Addison, der durch die Nebenniereninsuffizienz entsteht und im Alter von 10 bis 11 Jahren seine Erstmanifestation hat [28, 51]. Weiter Symptome die bei der APECED auftreten können, sind eine Gonadenunterfunktion vor allem bei weiblichen Patienten, die Thyreopathie, der Diabetes Mellitus Typ 1 und die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, die jedoch sehr selten auftritt [51]. Weitere Symptome sind Alopezie, Vitiligo, Steatorrhö, perniziöse Anämie aufgrund der chronischen atrophen Gastritis, eine autoimmune Hepatitis, die in 15% [51] auftreten kann, sowie ein Malabsorptionssyndrom, das mit einer Prävalenz von 18-22% [51] beobachtet wird [31, 51]. Sehr selten findet man eine Keratokonjunktivitis, zelluläre und humorale Immundefekte sowie eine Asplenie

und eine Cholezystolithiasis. (Abb. 4.1) Ahonen et al. [69] haben in einer Studie mit 68 finnischen Patienten im Alter von 10 Monaten bis 53 Jahren die häufigsten Symptome der Autoimmunen Polyendokrinopathie Typ I statistisch dargestellt.

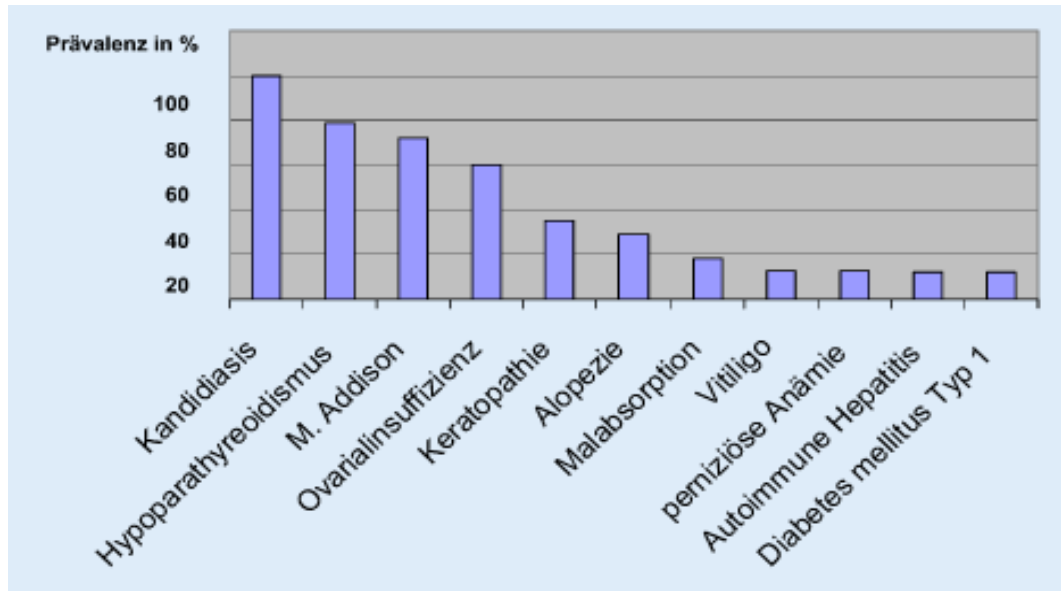


Abbildung 4.1: Prävalenz der häufigsten Symptome bei 68 finnischen APECED-Patienten [69].

Bei allen 69 Patienten trat eine Candidiasis auf, 79% bekamen einen HP und 72% entwickelten eine Nebenniereninsuffizienz. 60% der weiblichen Patienten und 14% der männlichen Patienten entwickelten eine Gonadendysfunktion [69]. Der Hypoparathyreoidismus stellt bei diesem Patientenkollektiv die häufigste Endokrinopathie dar, gefolgt von der Nebenniereninsuffizienz. Bei den meisten Patienten entwickeln sich 3 bis 5 Symptome bis zum 50 Lebensjahr [28, 33], wobei finnische APECED-Patienten überwiegend 4 assoziierte Symptome entwickeln [51]. *„Je früher die Erkrankung beginnt, desto mehr Symptome entwickeln sich im Verlauf. Umgekehrt zeigen sich bei später Manifestation weniger Krankheitskomponenten [51].“*

#### 4.5.2.5 Nephropathie und/oder Innenohrschwerhörigkeit (HDR-Syndrom)

Eine weitere Ursache für einen Hypoparathyreoidismus ist das HDR-Syndrom, wobei die Abkürzung HDR für **H**ypoparathyreoidismus, **n**eurosensorische Taubheit (**D**eafness) und **r**enale Dysplasie steht [26]. Das HDR-Syndrom kann autosomal rezessiv oder dominant vererbt werden und entsteht aufgrund einer Mutation des GATA3-Gens welches auf dem Chromosom 10p15 lokalisiert ist [70]. Das GATA3-Gen gehört zur Familie der Zinkfinger-Transkriptionsfaktoren und spielt bei der embryonalen Entwicklung von Nebenschilddrüsen, Nieren und Innenohr eine bedeutende Rolle [26, 70, 71]. Zinkfingerproteine sind eine Klasse von Proteinen, die eine bestimmte Proteindomäne besitzen, die sogenannte Zinkfingerdomäne, bei der ein Zinkatom gebunden ist. Die Fingerstruktur entsteht durch Cysteinyl- oder Histitylreste in der Peptidkette, die so positioniert sind, dass sie durch ein Zinkatom komplexiert werden können, wobei eine schleifenförmige Struktur, der so genannte Zinkfinger, entsteht, welcher mit der DNA und der RNA interagieren kann [21] (Abb. 4.3). Das GATA3-Protein besteht aus 6 Exons und kodiert für einen aus 444 AS bestehenden Transkriptionsfaktor, der aus zwei Zinkfingern (ZnF1 und ZnF2) besteht [70] (Abb. 4.2). Der C-terminale Finger (ZnF2) ist für die DNA-Bindung essenziell und der N-terminale Finger (ZnF1) scheint diese Bindung zu stabilisieren und für die Bindung anderer Proteine zuständig zu sein [70]. Bis heute wurde über 40 GATA3 Mutationen berichtet, welche das HDR-Syndrom verursachen. Zwei dieser 40 Mutationen zerstören den ZnF1 und destabilisieren somit die DNA -Bindung, 4 der Mutationen zerstören den

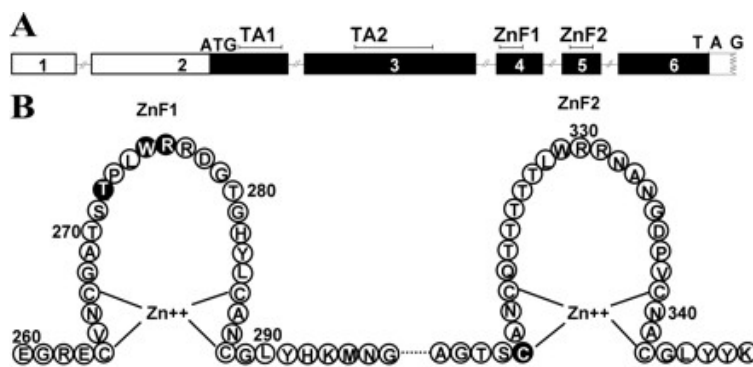


Abbildung 4.2: A: Das GATA3-Gen mit seinen 6 Exons. B: Die 2 Zinkfingerdomänen des GATA3-Gens [70].

ZnF2 und führen zu einem Verlust der DNA-Bindung. 28 der 40 Mutationen zerstören beide Zinkfinger und 6 Mutationen führen zu einem Verlust des gesamten Gens [70].

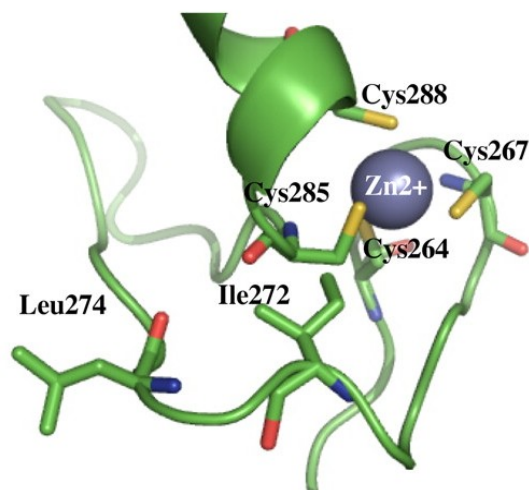


Abbildung 4.3: Die molekulare Struktur eines Zinkfingerproteins [70].

#### 4.5.2.6 **Das Kenny-Caffey-Syndrom**

Das Kenny-Caffey Syndrom (KCS) ist eine autosomal dominante Erkrankung, wobei autosomal rezessive Vererbungen von einigen Autoren beschrieben wurden [72]. Das KCS ist charakterisiert durch kortikale Verdickung und eine medulläre Stenose der langen Röhrenknochen in 96,2% der Fälle, durch Kleinwuchs in 92,3%, durch eine normale Intelligenz in 88%, durch niedriges PTH in 58,3%, Hypokalzämie mit Tetanien in 85% und durch okuläre Anomalien in 70,8% der Fälle [72]. Zu den okulären Anomalien zählen Mikrophthalmie, Myopie/Hyperopie, Optikusatrophie und Kalziumablagerungen in der Kornea und Retina. Weitere Symptome können hypoplastische Finger- und Zehennägel, kleine Hände und Füße, sowie eine Makrocephalie mit Kalkablagerungen in den Basalganglien und ein später Verschluss der vorderen Fontanelle sein [2, 19, 26, 33]. Das klassische Bild eines KCS ist charakterisiert durch das Vorhandensein einer normalen Intelligenz, eines späten Verschlusses der vorderen Fontanelle, einer Makrocephalie und einer postnatalen Wachstumsverzögerung [72]. 50% [2] der Patienten mit KCS weisen einen HP auf, wobei die Ursache des HP noch unbekannt ist. Bei einem verstorbenen Patienten mit KCS konnte kein Nebenschilddrüsengewebe nachgewiesen werden, was für das Vorhandensein eines embryonalen Defekts in der Entwicklung der Nebenschilddrüsen spricht.

Bei einem anderen Patienten fand sich ein Hinweis auf eine Strukturanomalie des PTH, wogegen eine andere molekulargenetische PTH-Untersuchung eines Patienten mit KCS keine Auffälligkeiten ergab [33].

#### **4.6 Der Sekundäre Hypoparathyreoidismus**

Ein sekundärer HP tritt weniger häufig in der Kindheit auf. Meist entsteht er nach einer Schilddrüsenoperation mit einer Prävalenz von 0,5 bis 6,6% [6]. Die Symptome beginnen üblicherweise 1 bis 2 Tage nach der Operation, wobei in 50% [26] der Fälle diese Abnormitäten vorübergehend sind und durch Ödeme oder glanduläre Blutungen verursacht werden. Die Inzidenz, einen permanenten HP zu entwickeln, hängt stark von der Grundkrankheit, vom Ausmaß der Thyreoidresektion und vor allem von der Erfahrung des Operateurs ab [6, 26]. Die PTH-Sekretionsreserven sind sehr groß, das heißt es muss ein beträchtlicher Schaden zugefügt werden, bevor sich ein HP entwickeln kann. Eine einzige Drüse ist ausreichend um den normalen PTH-Spiegel und somit die Kalziumhomöostase aufrecht zu erhalten [6]. Ein HP kann sich auch durch eine Hämochromatose aufgrund von Akkumulation von Eisen oder durch einen Morbus Wilson aufgrund von Akkumulation von Kupfer in der Nebenschilddrüse entwickeln. Weitere Ursachen für die Entstehung eines sekundären HP sind radioaktive Bestrahlung der Schilddrüse, Infiltrationen der Gll. parathyroidea durch Metastasen bei einem Tumor oder ein chronischer Magnesiumverlust [6, 19, 23]. Magnesium ist essenziell für die PTH-Sekretion und die Aktivierung des PTH-Rezeptors in den Geweben. Im Falle einer Hypomagnesiämie (Serummagnesium < 0,7 mmol/l bzw. 1,7 mg/dl) [28] ist die PTH-Sekretion der Nebenschilddrüse erniedrigt und die renale und skeletale Antwort auf PTH ist geschwächt (Endorganresistenz im Sinne eines Pseudohypoparathyreoidismus), was zu einer Verschlechterung des klinischen Bildes führt [6, 19, 28]. Die Serumkalziumwerte verringern sich dagegen nur geringfügig, wenn die primäre Störgröße ein Magnesiummangel ist. Das intakte PTH (1-84) ist zwar nachweisbar, aber unpassend niedrig [6]. Ursachen einer Hypomagnesiämie können eine Malabsorption und gastrointestinale Verluste, sowie vermehrte renale Ausscheidung von Magnesium sein [28]. Die intestinale Magnesiummalabsorption und die gestörte tubuläre Rückresorption von Magnesium können auch als angeborene familiäre Störungen vorkommen und zwar als primäre Hypomagnesiämie bzw. primär-renaler Magnesiumverlust [28].

## 4.7 Diagnose

„Die Diagnose des HP stützt sich auf den laborchemischen Nachweis von Hypokalzämie (Gesamt-Kalzium  $<8,4$  mg/dl bzw.  $2,1$  mmol/l, ionisiertes Kalzium  $<4,4$  mg/dl bzw.  $1,1$  mmol/l), Hyperphosphatämie und „niedrige“ Serum-PTH-Spiegel [23]“. Es ist wichtig bei allen Patienten mit HP eine Screening-Untersuchung der Familienmitglieder durchzuführen um einen familiären HP auszuschließen. Bei der physikalischen Untersuchung sollten die Patienten, neben der Testung des Chvostek- und Trousseau-Zeichens genau auf Halsnarben untersucht werden, da eine Halsoperation in der Krankengeschichte darauf hinweisen kann, dass die Nebenschilddrüsenfunktion durch das operative Prozedere gefährdet wurde [6, 23]. Ein gleichzeitiges Vorhandensein von Hypokalzämie, Kandidiasis, Vitiligo und anderen Endokrinopathien kann auf das APECED-Syndrom hinweisen, während eine Bronzefärbung der Haut und Zeichen einer Lebererkrankung eine Hämochromatose verbergen kann [6]. Merkmale wie Wachstumsstörungen, kongenitale Anomalien, Hörverlust oder psychomotorische Retardierung weisen auf die Möglichkeit einer genetischen Erkrankung hin. Die Messung von Kalzium, Magnesium und Kreatinin in der 24h-Harnsammlung kann für die Diagnose eines HP hilfreich sein. Bei Patienten mit einer Hypokalzämie aufgrund einer aktivierenden Mutation des CaSR ist die Kalzium/Kreatinin Ratio im 24h-Urin wesentlich höher als bei Patienten mit anderen Typen des HP. [6]. Es ist schwierig, eine Hypomagnesiämie als Ursache für eine Hypokalzämie auszuschließen, weil der Serummagnesiumspiegel auch normal sein kann wenn, die intrazellulären Magnesiumspeicher bereits reduziert sind. Wenn ein Magnesiummangel entdeckt wurde, ist es wichtig, noch vor dem Auffüllen des Mangels, eine 24h-Magnesium-Harnmessung durchzuführen, da erhöhte Magnesiumwerte im Urin auf einen renalen Verlust als Ursache für die Hypomagnesiämie hinweisend sind [6]. Wegen der Komplexität des Krankheitsbildes sind Zusatzuntersuchungen wie Nierensonographie, Audiometrie, Echokardiographie, augenärztliche- und röntgenologische Untersuchungen unbedingt notwendig, um einen isolierten HP von einem mit anderen Symptomen kombinierten HP abzugrenzen [33].

## 5 Pseudohypoparathyreoidismus

### 5.1 *Definition*

Der Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) ist eine sporadisch vorkommende oder eine genetisch vererbte seltene Erkrankung [17]. Er ist charakterisiert durch eine gesteigerte Freisetzung von PTH mit einer Unempfindlichkeit der Zielgewebe auf seine biologische Wirkung. Laborchemisch findet man hohe PTH-Werte im Serum, eine Hyperphosphatämie und eine Hypokalzämie [13, 23, 26].

### 5.2 *Ätiologie*

Aufgrund der biochemischen Ähnlichkeit des PHP mit dem HP, jedoch assoziiert mit hohen Serum-PTH-Werten, spricht man vom so genannten Pseudohypoparathyreoidismus. Im Gegensatz zum HP sind die Hypokalzämie und Hyperphosphatämie beim PHP nicht auf einen Mangel von PTH, sondern auf eine PTH-Resistenz in den Zielgeweben zurückzuführen [33]. Der PHP ist eine vererbte Erkrankung mit einer Endorganresistenz gegenüber PTH aufgrund einer Abnormalität in dem Gen, das für das stimulierende  $G_{\alpha}$ -Protein des Adenylatcyclasekomplexes kodiert [16]. Aufgrund der Resistenz gegenüber PTH kommt es durch einen negativen Rückkoppelungsprozess zu einer vermehrten Ausschüttung von PTH in der Nebenschilddrüse. Die genaue Untersuchung der molekularen Basis des PHP führte zu der Erkenntnis, dass das cAMP der Mediator für die verschiedenen PTH-Aktionen in der Niere und in den Knochen darstellt. Eine PTH-Infusion ist der konstanteste Test für die Unterscheidung der verschiedenen Formen des PHP [26]. Normalerweise kommt es nach der Injektion von PTH zu einem kräftigen Anstieg von cAMP in den Nierentubuluszellen mit Austritt in den Urin [33]. Basierend auf die Abweichung der verschiedenen Komponenten der Signaltransduktion der Zellmembran, kann man den PHP in verschiedene Formen einteilen [26, 31, 33].

### 5.3 *Klinik*

Die Klinik des PHP wird anhand der einzelnen Formen des PHP genauer beschrieben.

## 5.4 Einteilung des PHP

Die Einteilung des PHP erfolgt in einen Typ I und einen Typ II. Personen mit PHP Typ I haben einen Defekt in der Synthese von cAMP und präsentieren sich mit einer reduzierten renalen Ausscheidung von cAMP und Phosphat nach Gabe von humanem oder pövinem (vom Rind) PTH [19, 23, 37]. Patienten mit Typ II präsentieren sich zwar mit einem normalen Anstieg der cAMP-Ausscheidung, jedoch bleibt dessen Wirkung aus, was ebenfalls mit einer Beeinträchtigung der Phosphatausscheidung einhergeht. [10, 31]. Der Typ I lässt sich weiter in eine Typ Ia, Ib und Ic unterteilen (Tab. 5.1). Eine weitere Form ist der so genannte Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus (PPHP), der sich vom Typ Ia ableiten lässt [28].

PHP	Laborwerte im Serum	Albright'sche hereditäre Osteodystrophie	Hormonresistenz	PTH-Test	Gsα-Protein
Ia	Ca <sup>++</sup> : ↓ P: ↑ PTH: ↑	Ja	multiple	cAMP im Urin ↓	↓
Ib	Ca <sup>++</sup> : ↓ P: ↑ PTH: ↑	Nein	Nur PTH	cAMP im Urin ↓	Normal
Ic	Ca <sup>++</sup> : ↓ P: ↑ PTH: ↑	Ja	multiple	cAMP im Urin ↓	Normal
II	Ca <sup>++</sup> : ↓ P: ↑ PTH: ↑	Nein	Nur PTH	cAMP im Urin normal	Normal
Pseudo-PHP	Ca <sup>++</sup> : normal P: normal PTH: normal	Ja	multiple	cAMP im Urin normal	↓

*Tabelle 5.1: Einteilung des Pseudohypoparathyreoidismus [28, 33].*

### 5.4.1 PHP Typ Ia

60% [23] der Patienten mit PHP Typ Ia zeigen nur eine 50%ige [17, 23, 28] Aktivität der  $\alpha$ -Untereinheit des Gs-Proteins in Zellmembranen von Erythrozyten, Thrombozyten, Fibroblasten und Nierenzellen. Patienten mit Typ Ia präsentieren sich neben der Hypokalzämie meist mit Endokrinopathien wie Hypothyreose, Hypogonadismus und einem nephrogenen Diabetes insipidus. *„Die wird darauf zurückgeführt, daß das G-Protein nicht gewebsspezifisch ist und der Defekt auch in den Zielorganen anderer Peptidhormone vorliegt, deren Wirkung auf die Adenylatcyclase durch das gleiche, in der Konzentration oder Aktivität herabgesetzte G-Protein übertragen wird [23].“* Der PHP Typ Ia wird durch eine heterozygote deaktivierende Mutation innerhalb des für die  $\alpha$ -Untereinheit des G-Proteins codierenden GNAS1 Gens verursacht [12, 19, 22]. Das GNAS1 Gen liegt am Chromosom 20q13.2-20q13.3 [26] und besteht aus 13 Exons [22, 37]. Der PHP Typ Ia ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einer Resistenz von multiplen Hormonen und einer Konstellation von Entwicklungsstörungen, die als Albright'sche hereditäre Osteodystrophie (AHO) bezeichnet wird [20]. Die besonderen Merkmale der AHO sind eine kurze Statur, ein rundes Gesicht mit kurzem Hals, Fettleibigkeit, subkutane Kalzifikationen in 60% [22, 34] der Fälle, dentale Defekte, geistige Retardierung in 50-85% [27] und Brachydaktylie [12, 33]. Die *Brachydaktylie*, die Verkürzung einzelner oder mehrerer Finger und Zehen, ist das Hauptsymptom der AHO. Charakteristisch ist die Kombination einer ein- oder beidseitigen Brachymetakarpie (Verkürzung einzelner oder mehrerer Mittelhandknochen), der Mittelhandknochen IV, V und seltener I und II, mit einer Brachytelephalangie (Verkürzung der Phalangen) des Daumenendglieds. Häufig ist auch die Brachymetatarsie (Verkürzung der Mittelfußknochen) der Mittelfußknochen III-V [31]. Trotz des frühen Epiphysenschlusses in den Phalangen, Mittelhand- und Mittelfußknochen, können die Epiphysen der langen Röhrenknochen offen bleiben. Dadurch ist das Erreichen einer angemessenen Körpergröße mit Hilfe von Wachstumshormonen noch möglich [38]. *Adipositas* ist ein klassisches Merkmal der AHO. Der Mechanismus, der zur Fettanlagerung führt, ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt. Ong et al. [43] behaupten, dass eine Reduktion der Gs $\alpha$ -Proteinaktivität

aus einer verminderten Aktivität des Melanocortin-4-Rezeptors (MC4R) resultiert und folglich den adipösen Phenotyp erklärt. Der MC4R ist ein 7transmembraner GPCR, der vorwiegend im Hirn, inklusive Hypothalamus exprimiert wird. Er ist auf dem Chromosom 18q22 lokalisiert und codiert für ein 332 AS langes Rezeptorprotein, welches das Adenylatcyclasesystem aktivieren kann [46]. Seine Wichtigkeit liegt in der Regulation des Körpergewichtes beim Menschen [47]. Er vermittelt indirekt die Effekte von Leptin - einem Hormon, das von Fettzellen abgegeben wird und das Auftreten von Hungergefühlen hemmt - indem er nach Aktivierung eine Einstellung der Nahrungsaufnahme und eine Erhöhung der Stoffwechselrate bedingt [46]. Adipositas ist ein klassisches Zeichen bei Patienten mit einem Mangel an Gs $\alpha$ -Protein. Die Mobilisation der Fettreserven geschieht im Fettgewebe durch die Hydrolyse von Triclyceriden in Glycerol und Fettsäuren (Lipolyse). Katecholamine stimulieren die Lipolyse über Adrenorezeptoren im weißen Fettgewebe. Aktivierte Adrenorezeptoren regulieren die Aktivität der Adenylatcyclase (A), die cAMP Produktion und die Proteinkinase A (PKA), welche die Lipolyse aktiviert [44]. Corel et al. [44] und Bounagers et al. [45] haben in Studien herausgefunden, dass Patienten mit Gs-Protein-Mangel auch eine Resistenz gegenüber Katecholaminen zeigen und somit der lipolytische Effekt im Fettgewebe deutlich reduziert ist. Ein weiteres charakteristisches Merkmal der AHO sind *subkutane Verkalkungen*. Es handelt sich dabei um Kalziumablagerungen im Weichteilgewebe, die in verschiedenen Körperregionen auftreten können, am häufigsten aber im subkutanen Fettgewebe [38]. Die kurze Statur resultiert aus einer Kombination von verschiedenen Faktoren, wie epiphyseale Defekte und einer Resistenz gegenüber Groth Hormon (GH) [38]. Die Sekretion von GH benötigt die Bindung von Groth-Hormon-Releasing-Hormon (GHRH) aus dem Hypothalamus an spezifische Rezeptoren in der Hypophyse, die an stimulierende G-Proteine gekoppelt sind und dadurch das Adenylatcyclasesystem in Gang bringen. GHRH kann aufgrund der Resistenz die Hypophyse nicht stimulieren und GH wird vermindert ausgeschüttet [38, 41]. Germain-Lee et al. [41] stellten in einer Studie fest, dass die meisten Patienten mit PHP Typ Ia einen GH-Mangel haben. Das könnte eine Erklärung für den Kleinwuchs bei Patienten mit einer AHO sein.

Treten die Merkmale einer AHO ohne Störungen des Kalziumstoffwechsels auf, spricht man vom so genannten Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus (Pseudo-PHP), der im Kapitel 5.4.5 genauer beschrieben wird.

### 5.4.2 PHP Typ Ib

Patienten mit PHP Typ Ib haben ein normales Erscheinungsbild, eine normale  $Gs\alpha$ -Aktivität, aber eine isolierte Resistenz gegenüber PTH in den Nieren [9, 16, 17, 26]. Es wurde aber auch über eine Resistenz gegenüber TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon) berichtet [49]. Die Knochen bleiben jedoch PTH sensitiv, was zu einem erhöhten Knochenabbau führt, da PTH versucht, den Kalziumverlust über die Niere zu kompensieren [24]. In molekularen Studien hat man keine Mutation im Gen, das für PTH oder seinen Rezeptor codiert, gefunden [19, 26]. Die meisten Fälle treten sporadisch auf, wobei aber auch Fälle mit autosomal dominanter Vererbung beschrieben wurden. Ein molekularer Defekt wurde auf dem Chromosom 20q13.3 (Exon 1A) in der Nähe des GNAS1 Gens, das für  $Gs\alpha$  codiert, nachgewiesen. Das Exon 1A ist wichtig, um das gewebsspezifische Imprinting von  $Gs\alpha$  aufrecht zu erhalten. Normalerweise wird das Exon 1A im maternalen Allel und nicht im paternalen Allel methyliert. Durch die Methylierung, eine DNA-Modifikation, werden biologische Funktionen aufrechterhalten. Das Exon 1A beinhaltet ein regulatorisches Element, den so genannte Silencer, der methylierungssensitiv und gewebsspezifisch ist. Ein gewebsspezifischer Repressor - ein DNA-bindendes Regulatorprotein, das die Transkription eines Gens verhindert - bindet an den Silencer und unterdrückt die  $Gs$ -Expression auf dem paternalen Allel. Der Repressor bindet jedoch nicht an das maternale Allel aufgrund der Methylierung, weshalb eine maternale  $Gs\alpha$ -Expression stattfindet. In den meisten Geweben ist das Exon 1A methyliert, der Repressor ist jedoch nicht exprimiert [26]. Als Resultat wird  $Gs\alpha$  in den meisten Geweben biallel exprimiert. In einigen Geweben wird es jedoch nur maternal exprimiert, wie im proximalen renalen Tubulus, in der Schilddrüse, in den Gonaden und in der Hypophyse [49]. Bei Patienten mit PHP Typ Ib ist die Methylierung des Exons 1A im maternalen Allel nicht vorhanden.

Der Repressor kann daher auch an das maternale Allel binden und unterdrückt die  $G\alpha$ -Expression im proximalen renalen Tubulus, was zu einem  $G\alpha$ -Mangel und einer PTH-Resistenz führt [26].

#### **5.4.3 PHP Typ Ic**

Patienten mit PHP Typ Ic präsentieren sich im Phenotyp mit einer AHO, einer Resistenz gegenüber PTH und anderen Hormonen sowie einer normalen  $G\alpha$ -Aktivität. Man nimmt an, dass es sich um eine Mutation im Exon 13 des *GNAS1*-Gens handelt. Al Salameh et al.[49] berichten über ein Mädchen mit PHP Typ Ic und den typischen Merkmalen einer AHO. In einer genetischen Studie wurde eine heterozygote nonsense-Mutation im Codon 391 des Exon 13 gefunden, die zu einem verkürzten  $G\alpha$ -Protein führt [49]. Andere Studien haben gezeigt, dass eine reduzierte Aktivität der Adenylatcyclase besteht [26, 31]. Der genaue Defekt ist jedoch noch nicht geklärt [19, 26, 33].

#### **5.4.4 PHP Typ II**

Patienten mit Typ II zeigen eine PTH-Resistenz, eine verminderte Phosphatausscheidung über die Nieren und eine normale renale cAMP-Antwort nach Gabe von PTH. Der PHP Typ II ist außerordentlich selten und kommt nicht familiär vor. Er ist nicht mit der AHO oder Endokrinopathien kombiniert und hat eine normale  $G\alpha$ -Aktivität [26, 33]. Es liegt eine gestörte intrazelluläre Wirkung von cAMP vor. Welcher Pathomechanismus jedoch dahinter steckt, ist noch nicht geklärt [31].

#### 5.4.5 Pseudo-PHP (PPHP)

Dieser Begriff wurde verwendet, um Patienten zu beschreiben, die einen Albright'schen Phenotyp, jedoch ein normales Kalzium, Phosphat und PTH aufweisen. Der PPHP geht ebenfalls mit inaktivierenden Mutationen im GNAS1-Gen bzw. mit verminderten Konzentrationen des Gs $\alpha$ -Proteins auf etwa 50% der Norm einher [31, 33]. PPHP-Träger sind oft Verwandte von Patienten mit PHP und können Perioden von Hypokalzämie und Normokalzämie aufweisen. Patienten mit einem AHO-Phenotyp, welche die Gs $\alpha$ -Mutation im GNAS1-Gen von deren Mutter erben, entwickeln auch eine Resistenz gegenüber TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon), PTH und Gonadotropinen (PHP Typ 1a). Patienten welche die Gs $\alpha$ -Mutation von deren Vater erben, entwickeln nur den Phenotyp der Albright'schen hereditären Osteodystrophie (PPHP) [26]. Beide Erkrankungen werden autosomal dominant vererbt und kommen innerhalb der selben Familie vor. Das Vererbungsmuster spricht für das Vorliegen eines Imprinting, das folgendermaßen beschrieben wird: Die betroffenen Mädchen und Jungen einer Mutter mit einem PHP Typ 1a oder Pseudo-PHP haben immer eine PHP Typ 1a. Dagegen weisen Kinder von Vätern mit PHP Typ 1a oder Pseudo-PHP keine Kalziumstoffwechselstörungen, sondern nur den AHO-Phenotyp auf, leiden also nur an einem PPHP [16, 31, 33, 34, 40, 48]. *„Der Mechanismus dieses Imprintings ist bisher unklar. Eine einfache Erklärungsmöglichkeit bestünde darin, daß die Gs $\alpha$ -Protein-Aktivität der betroffenen Kinder von Müttern mit PHP Typ 1a oder Pseudo-PHP in allen Körperzellen herabgesetzt ist, während die betroffenen Nachkommen von Vätern mit PHP Typ 1a oder Pseudo-PHP eine reduzierte Gs $\alpha$ -Aktivität nur in einigen Zellen (Erythrozyten), nicht jedoch in der Niere aufweisen [33].“* Genomic Imprinting ist ein genetisches Phänomen, das eine kleine Anzahl von Genen betrifft und durch das ein Allel mütterlicher- oder väterlicherseits einem teilweisen oder vollständigem Expressionsverlust unterzogen wird. Imprinting kann ein Prozess sein, der sich erst in der postnatalen Periode entwickelt. Diese Hypothese wird von der Beobachtung unterstützt, dass Patienten mit PHP Typ 1a keine Zeichen der Hormonresistenz bei der Geburt zeigen, jedoch während der Kindheit und Adoleszenz Hypokalzämie, Hypothyreose und Hypogonadismus entwickeln [50].

## **5.5 Diagnose**

Die Diagnose PHP wird durch die Konstellation von Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und erhöhtem Serum-PTH-Spiegel gestellt, nachdem eine Hypomagnesiämie, eine exzessive Zufuhr oder endogene Freisetzung von Phosphat und eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen wurden. Zur weiteren Differenzialdiagnose müsste ein PTH-Test durchgeführt werden um zwischen PHP Typ I und II zu unterscheiden. Da jedoch PTH für den Test nicht mehr verfügbar ist, werden heutzutage molekulargenetische Tests durchgeführt [19], oder die Differenzierung muss sich auf die Messung der kreatininbezogenen Urin-cAMP-Ausscheidung im Spontanurin beschränken. Beim PHP Typ II mit sekundärem Hyperparathyreoidismus ist die Ausscheidung erhöht, beim PHP Typ I erniedrigt bis normal [33]. Die weitere Differenzierung des PHP Typ I ist abhängig vom Ausschluss (PHP Ib) oder Nachweis (Ia und Ic) einer AHO. Eine weitere Differenzierung zwischen den beiden letztgenannten Formen (Ia und Ic) setzt die Messung des Gs $\alpha$ -Proteins in Erythrozyten voraus. Dies ist durch eine Laboruntersuchung von 5ml ungekühltem heparinisiertem Vollblut möglich. Bei einer herabgesetzten Aktivität des Proteins handelt es sich um einen PHP Typ Ia oder einen Pseudo-PHP. Bei einer normalen Aktivität des Gs $\alpha$ -Proteins handelt es sich um einen Typ Ic. Beim Typ Ia und Ic müssen weitere Endokrinopathien, wie Hypothyreose und Hypogonadismus, ausgeschlossen werden [31, 33].

## **5.6 Therapie des HP und PHP**

Die Therapie des HP und PHP gliedert sich in eine Akut- und eine Dauertherapie. Die Ziele der Behandlung des HP und PHP sind es, die Symptome zu kontrollieren und die Komplikationen zu minimieren. Die Dringlichkeit der Behandlung sollte von der Schwere der Symptome und der Höhe des Serumkalziums geleitet werden. Schwere Symptome wie Krampfanfälle, Laryngospasmen, Bronchospasmen, kardiale Störungen und ein veränderter mentaler Status rechtfertigen die akute intravenöse Gabe von Kalzium, auch wenn der Serumkalziumspiegel nur geringfügig reduziert ist [6]. In diesem Fall wird eine langsame intravenöse Injektion einer 10%igen Kalzium-Glukonat-Lösung in einer Dosierung von 1-2ml/kg Körpergewicht angestrebt [3, 27, 38, 33]. Es ist sehr wichtig die Patienten

während der intravenösen Kalziumtherapie zu monitorisieren, da eine Hyperkalzämie zu Arrhythmien, Bradykardien und Asystolien führen kann [10, 19]. Die Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett, die Calcitriol induzierte Kalziumaufnahme aus dem Darm, die Hemmung der renalen Kalziumausscheidung und die Stimulation der renalen Phosphatausscheidung sind beim HP aufgehoben. Beim PHP hingegen sind alle PTH-Effekte bis auf die PTH-Wirkung auf den distalen Tubulus aufgehoben. [23]. Die renale Kalziumausscheidung und das Risiko, eine Nephrokalzinose zu entwickeln, ist daher bei PHP-Patienten im Gegensatz zu Patienten mit einem HP unter einer Vitamin-D-Behandlung nicht erhöht [23, 33]. Die Langzeitbehandlung der Hypokalzämie sollte diese etwas unterschiedliche Pathophysiologie des HP und PHP berücksichtigen. Sie besteht in beiden Fällen in der Stimulation der Kalziumaufnahme über den Darm durch Vitamin D<sub>3</sub> oder 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Calcitriol, Handelspräparat Rocaltrol) bei ausreichender Kalziumzufuhr über die Nahrung oder in Form eines Kalziumpräparats (0,5-1g elementares Kalzium/Tag) [28, 33]. Die Richtdosen für Rocaltrol betragen 50ng/kg KG/Tag und für Vitamin D etwa 2000IE (internationale Einheiten) entsprechend 50µg/kg KG/Tag [23, 27, 28, 33]. Als orale Vitamin-D-Präparate stehen Tabletten mit 400IE, 500IE, 1000IE und Kapseln mit 20000IE sowie Tropfen mit 20000IE/ml zur Verfügung. Calcitriol wird in Kapselform mit einem Gehalt von 0,25µg und 0,5 µg angeboten. Für Säuglinge und Kinder eignen sich Rocaltrol Tropfen (1ml=1µg) [28]. Die Rocaltroltherapie ist physiologisch besser steuerbar, aber auch teurer als die Therapie mit Vitamin D<sub>3</sub>. Vitamin D<sub>3</sub> hat jedoch den großen Nachteil, dass eine Normalisierung einer Hyperkalzämie infolge einer Überdosierung nach dem Absetzen der Vitamin D<sub>3</sub> Behandlung mehrere Wochen dauern kann, während eine Rocaltrol-induzierte Hyperkalzämie nach Absetzen des Medikaments nach wenigen Tagen abklingt [33, 28]. Hypoparathyreoidismus verursacht eine steigende Kalziumausscheidung über den Urin in Bezug auf den Serumkalziumwert. Dies kann zu Hyperkalziurie, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose führen. Der Serumkalziumwert sollte daher bei Patienten mit HP im unteren Normbereich gehalten werden (2-2,25 mmol/l bzw. 8-9mg/dl) [23, 33]. Bei fortbestehender ausgeprägter Hyperkalziurie, trotz niedrig bis normaler Serumkalziumwerte, muss an die Diagnose einer autosomal

dominanten Hypokalzämie (ADH) gedacht werden. Bei Vorliegen dieser Erkrankung sollte sogar von einer Behandlung ganz Abstand genommen werden. Bei den anderen HP Typen sollte bei einer stärkeren Hyperkalziurie eine zusätzlich Behandlung mit Hydrochlorthiazid (1-2mg/kg KG/Tag in 2-3 Einzeldosen) erwogen werden, um die renale Hyperkalziurie einzuschränken [28, 33, 35]. In diesem Fall wäre auch die Behandlung mit menschlichem PTH angezeigt, allerdings liegen diesbezüglich noch kaum klinische Erfahrungen vor [33]. Im Gegensatz zum HP dazu haben Patienten mit PHP eine niedrige Kalziumausscheidung über den Urin verglichen mit dem Serumkalziumwert. Der Serumkalziumspiegel kann daher im oberen Normbereich gehalten werden (2,25-2,5 bzw. 9-10 mg/dl) [23, 28], um einen sekundären Hyperparathyreoidismus und den dadurch erhöhten Knochenabbau, der zu Generalisierung und erhöhten Werten der alkalischen Serum-Phosphatase-Aktivität führt, zu verhindern [23]. Patienten mit HP und PHP müssen im Abstand von 3 Monaten auf erhöhte Urinkalziumausscheidung kontrolliert werden. Diese sollte unter 0,1mmol bzw. unter 4mg/kg KG im 24h Urin oder unter 0,7 mmol Kalzium/mmol Kreatinin bzw. 0,25 mg Kalzium/mg Kreatinin im 24h Urin oder Spontanurin liegen [28, 33]. Assoziierte Endokrinopathien wie Morbus Addison beim HP und Hypothyreose , Hypogonadismus und Diabetes Mellitus beim PHP müssen substituiert werden [23, 33, 38]. Der Hypogonadismus ist meist erst in der Pubertät durch einen hohe Spiegel von LH (Luteininisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) bei niedrigen Sexualhormonkonzentrationen im Serum, sowie durch eine verzögerte oder nur langsam fortschreitende Pubertätsentwicklung mit Oligomenorrhoe und Infertilität zu diagnostizieren. Die Behandlung erfolgt mit niedrig dosiertem Östrogen und Testosteron [28, 38]. Patienten mit PHP Typ Ia und einer positiven Familienanamnese mit Diabetes Mellitus Typ II haben ein erhöhtes Risiko, eine Insulinresistenz, einen Prädiabetes und einen Diabetes Mellitus Typ II zu entwickeln. Da bei dieser Patientengruppe das Risiko, ein metabolisches Syndrom zu bekommen, höher ist, gehört eine Änderung der Lebensweise unbedingt zum Management dieser Erkrankung. Eine frühe Einleitung von oralen Insulinsensibilisierenden Mitteln wie z. B. Metformin, kann vor allem bei Patienten mit Prädiabetes notwendig sein, sollte die Lifestyle-Änderung ineffektiv sein [38].

Die meisten Kinder mit PHP Typ Ia präsentieren sich noch vor Ausbruch der Hypokalzämie mit einer subklinischen Hypothyreose, die mit Levothyroxin behandelt wird. Das Ziel der Behandlung ist die Normalisierung von TSH und T4 [38]. Einige Kinder mit PHP Typ Ia haben einen Wachstumshormonmangel, ausgehend vom Hypothalamus aufgrund einer Wirkungsstörung von GHRH (Growth hormone releasing hormone) und einer dadurch verminderten Freisetzung von GH (Growth hormone) in der Hypophyse. Diese Kinder können durch eine Therapie mit Wachstumshormonen eine optimale Körpergröße erreichen [28, 38].

### 5.6.1 Therapie mit rekombinantem humanem PTH

Der Kalzium-Sensing-Rezeptor (CaSR) wird durch eine Erhöhung der extrazellulären Kalziumkonzentrationen aktiviert und fördert die Entstehung einer Normokalzämie durch Regulation der PTH-Sekretion und durch renale Kalziumausscheidung. Bei Patienten mit ADH (autosomal dominante Hypokalzämie) wurden über 50 verschiedene Mutationen im CaSR-Gen beschrieben, die eine erhöhte Sensitivität auf das extrazelluläre Kalzium verursachen und die Fähigkeit eine Hypokalzämie zu erkennen und zu korrigieren, beeinträchtigen [11]. Mittelman et al. [11] fanden in einer Studie heraus, dass die Verwendung von humanem PTH für die Behandlung von Patienten mit PTH-Mangel und Menschen mit aktivierten CaSR-Mutationen im Vergleich zur normalen Behandlung mit Kalzium und Calcitriol den Kalziumspiegel im unteren Bereich halten und die renale Kalziumausscheidung vermindern kann [11]. Wiener et al. [36] führten eine 3jährige anonymisierte Studie durch, in der die (1-34)-PTH- Therapie mit der Calcitriol und Kalziumtherapie verglichen wurde, um die Langzeitwirkung von PTH nachzuweisen. 27 Erwachsene Patienten mit HP im Alter von 18-70 Jahren wurden in 2 Gruppen geteilt. Die eine Gruppe erhielt eine PTH-Behandlung, die andere eine Behandlung mit Kalzium und Calcitriol. Die durchschnittliche Kalziumausscheidung war bei der Gruppe, die die herkömmliche Therapie bekam erhöht, während sich die Kalziumausscheidung in der (1-34)- PTH-Gruppe innerhalb der normalen Bandbreite bewegte [39]. 5 Jahre später führten Wiener et al. [39] bei 14 Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren mit HP eine randomisierte Cross-over-Studie durch, in der das Ansprechen auf eine 1xtägliche im Gegensatz zu einer 2xtäglichen (1-34)-PTH-Therapie verglichen werden sollte. Wiederholte Serummessungen innerhalb von 24 Stunden zeigten, dass eine 2xtägliche (1-34)-PTH-Therapie das Serumkalzium und Serummagnesium effektiver erhöht als eine 1xtägliche Gabe. Dies wurde vor allem in der zweiten Tageshälfte erwiesen. Die durchschnittliche Kalziumausscheidung im 24h-Harn wurde in beiden Behandlungsschemen normalisiert. Die Gesamtdosis an verabreichtem (1-34)-PTH war bei einer zweimaligen Gabe niedriger als bei einer einmaligen Gabe [39].

Wiener et al. [39] fassen also zusammen, dass eine 2xtägliche (1-34)-PTH-Gabe verglichen mit einer 1xtäglichen (1-34)-PTH-Gabe eine effektivere Behandlung bietet, da die Schwankungen des Serumkalziumwertes mit niedrigeren (1-34)-PTH-Dosen besser reduziert werden können als mit höheren Dosen von (1-34)-PTH [39]. Gleichzeitig hat sich in Studien gezeigt, dass sich durch die Verabreichung von klinisch relevanten Dosen von PTH bei Ratten, Affen und Menschen der Knochenumsatz durch Stimulation der Knochenbildung und gleichzeitig verminderter Knochenresorptionsaktivität verbessert hat [42]. Es sind jedoch noch weitere Studien notwendig, um die PTH-Effekte und die Sicherheit einer Langzeitbehandlung bei Kindern mit HP zu ermitteln [39].

## **6 Patienten mit HP und PHP an der Kinderklinik Graz**

Um die theoretisch behandelten Themen dieser Arbeit praktisch zu verifizieren, wurden die Krankheitsverläufe von 10 Patienten (A bis J) tabellarisch festgehalten. Auf die Daten dieser Aufzeichnungen und die daraus folgenden Ableitungen, wird in diesem Kapitel genauer eingegangen. Die Ziele dieses Kapitels sind, die verschiedenen klinischen Merkmale des Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus im Kindes- und Jugendalter darzustellen, anhand von konkreten Beispielen zu veranschaulichen und eventuelle Unterschiede zwischen Theorie und Praxis herauszuarbeiten. Insbesondere wird dabei genauer auf das DiGeorge-Syndrom, das HDR-Syndrom, den PHP Typ 1a, den PHP Typ 1b, den PHP Typ II, den erworbenen primären Hypoparathyreoidismus und den kongenitalen Hypoparathyreoidismus eingegangen.

### *Patient A*

Dieser Fall beschreibt eine heute 22 Jahre alte Frau mit einem im Jahr 2002 diagnostizierten PHP Typ II. Im Alter von 1 ½ Jahren wurde das Kind, wegen eines Krampfanfalles ins Krankenhaus gebracht. Eine Epilepsie konnte damals im EEG ausgeschlossen werden. Während ihrer Kindheit klagte das Mädchen immer wieder über Schwindel bei Anstrengung und Kopfschmerzen. Dazu entwickelte sich eine zunehmende Adipositas und eine Alopezie. Aufgrund dieser Symptome wurde das Mädchen an der Kinderklinik Graz intensiven Untersuchungen unterzogen. Im Rahmen einer 24h-Blutdruckmessung wurde eine juvenile Hypertonie, sowie ein niedriges Serumkalzium festgestellt. Im Jahr 2002 wurde das Mädchen erstmals in der nephrologischen Ambulanz vorgestellt, wo eine Nephrokalzinose diagnostiziert wurde. Diese Konstellation von Symptomen führte zu genaueren Untersuchungen der Laborwerte inklusive iPTH, Gesamtkalzium, ionisiertes Ca<sup>++</sup>, Phosphat und Kalzium/Kreatinin-Quotient im Urin. Es wurden ein enorm hohes iPTH von 459pg/ml (10-55pg/ml), ein Gesamtkalzium von 2,19 mmol/l (2,20-2,70), ein ionisiertes Ca<sup>++</sup> von 1,08 mmol/l (1,12-1,35 mmol/l), ein Phosphatwert von 1,55mmol/l (0,75-1,95) und ein Kalzium/Kreatinin-Quotient von 0,23 mmol/mmol (bis 0,06) im Spontanurin festgestellt. Aufgrund des hohen iPTH-

Wertes und des niedrigen ionisierten  $\text{Ca}^{++}$  wurde der Verdacht auf eine PHP gestellt. Um diese Verdachtsdiagnose zu verifizieren und weiter zu differenzieren, wurde die  $\text{G}\alpha$ -Proteinaktivität in der Erythrozytenmembran überprüft. Die Ergebnisse von 85,8% und 90,5% waren jeweils normal. Daher konnte ein PHP Typ Ia ausgeschlossen werden. In der molekulargenetischen Untersuchung von Exon 1-13 des  $\text{GNAS1}$ -Gens konnten keine Auffälligkeiten gefunden werden. Diese Befundkonstellation ergab auch bei fehlendem AHO-Phänotyp und normalem cAMP-Anstieg im Spontanurin die Diagnose eines PHP Typ II. Vom Auftreten des möglichen Erstsymptoms (Krampfanfall) im Alter von 1 ½ Jahren bis zur Diagnose der Erkrankung vergingen 12 Jahre. Die Behandlung der Patientin erfolgte mittels Rocaltrol 0,25µg und Calcisan. Die Blutdrucktherapie erfolgte mit Seloken und Renitec. Im Schädel-CT vom April 2009 konnte keine Hinweis auf Intracranielle Verkalkungen festgestellt werden.

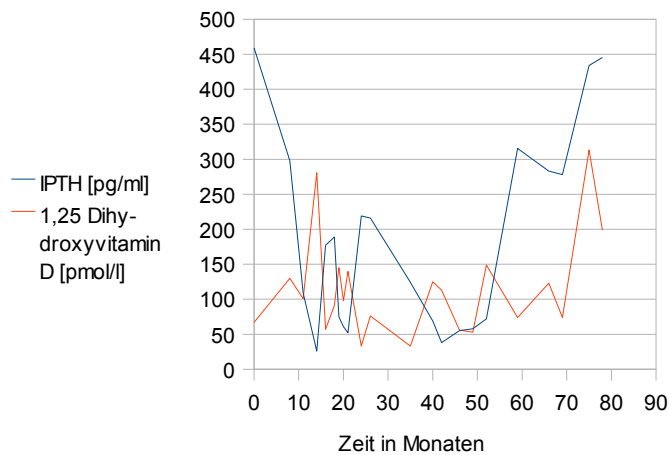


Abbildung 6.1: iPTH und 1,25 Dihydroxyvitamin D im Verlauf der Zeit.

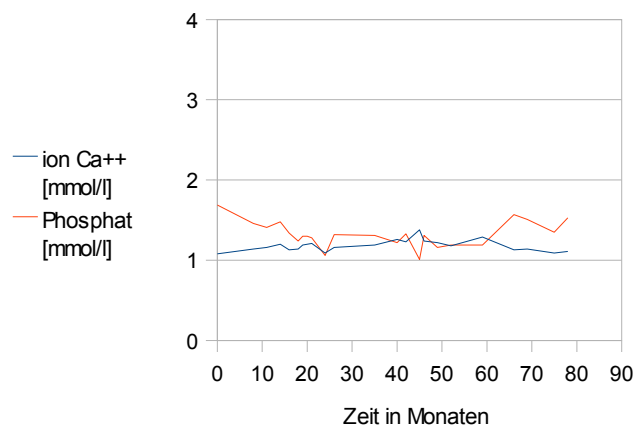


Abbildung 6.2: ionisiertes  $\text{Ca}^{++}$  und Phosphat im Verlauf der Zeit.

(Abb. 6.1 und 6.2) Zu Beginn der Therapie im Jahr der Erstdiagnose des PHP Typ II sieht man deutlich den extrem hohen PTH-Wert von 459 pg/ml (10-55) und das im Vergleich dazu niedrige ionisierte Ca<sup>++</sup> von 1,08 mmol/l (1,12-1,35). Es wurde aufgrund des niedrigen 1,25-Dihydroxyvitamin D von 67,9 pmol/l (84-110) im Serum mit der Gabe von Rocaltrol 0,25µg 2x1 täglich begonnen. Zusätzlich wurden Calcisan-Tabletten 2x1 (wobei 1 Tablette 83mg Ca<sup>++</sup> enthält) verschrieben. Nach einer Behandlungsdauer von ca. 14 Monaten stieg das 1,25-Dihydroxyvitamin D auf 281 pmol/l und das ionisierte Ca<sup>++</sup> auf 1,2 mmol/l. Gleichzeitig fällt das iPTH auf einen Wert von 26 pg/ml. Bis zum 21. Behandlungsmonat wurde die Dosis der Calcisantabletten auf 2x4 und Rocaltrol 0,25µg auf 2x2 gesteigert. Man sieht zu diesem Zeitpunkt einen deutlichen Anstieg der ionisierten Kalziumfraktion auf 1,21 mmol/l, einen Abfall des iPTH und einen Anstieg des 1,25-Dihydroxyvitamin D. Im 42. Behandlungsmonat wurde Calcisan weggelassen und auf Maxikalztabletten 2x1 à 500 mg umgestiegen. Der Wert des ionisierten Ca<sup>++</sup> blieb in den darauf folgenden Monaten im Normbereich und erreichte seinen Höhepunkt mit 1,38mmol/l im 45. Behandlungsmonat. Die Dosis von Maxikalztabletten wurde daraufhin auf 1x1 morgens und Rocaltrol 0,25µg auf 2x1 reduziert. Der Kalziumwert blieb in den folgenden Monaten konstant, bis er im 70. Behandlungsmonat wieder auf 1,02 sank. Der iPTH-Wert stieg im Laufe der Zeit wieder auf 434 pg/ml an, wobei das 1,25-Dihydroxyvitamin D zuerst sank und dann auf Werte bis 300pmol/l anstieg. Maxikalz wurde daraufhin auf 2x1 Tablette erhöht und Rocaltrol 0,25 µg wurde auf 1x1 reduzierte. Die Graphik soll veranschaulichen wie schwierig es ist einen konstanten Kalziumwert im Serum zu erreichen und in welchem Ausmaß die dargestellten Laborwerte unter der Therapie schwanken können. In der Abbildung 4.2 sieht man sehr deutlich, wie der Phosphatspiegel im Blut sinkt, wenn das ionisierte Ca<sup>++</sup> steigt. Dies bestätigt die theoretische Meinung, dass eine Dialysetherapie aufgrund der Hyperphosphatämie selten indiziert ist, da sich der Phosphatspiegel automatisch normalisiert, wenn sich der Kalziumspiegel im Normbereich hält. Trotzdem müssen die Kalzium- und Phosphatwerte genau beobachtet werden, um extraskeletale Kalzifikationen zu vermeiden. In der Literatur wird angegeben, dass bei Patienten mit einem PHP keine Tendenz besteht, eine Hyperkalziurie zu

entwickeln, und dass der Kalzium/Kreatinin Quotient auch unter Behandlung mit einem Vitamin-D-Präparat im Normbereich bleibt [33]. Dieser Fall beweist das Gegenteil, denn diese Patientin entwickelte aufgrund ihres PHP Typ II eine Nephrokalzinose und auch die Kalzium/Kreatinin-Werte befanden sich während der Behandlungszeit, bis auf zwei Ausnahmen im 35. und 75. Behandlungsmonat, über dem angegebenen Maximalwert von 0,06 mmol/mmol (Abb. 6.3).

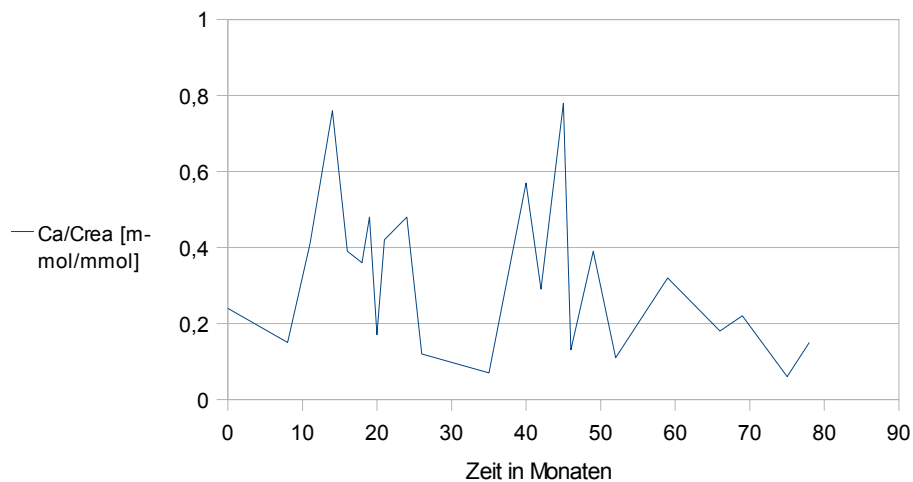


Abbildung 6.3: Der Kalzium/Kreatinin Quotient im Verlauf der Zeit.

### *Patient B*

Dieser Fall beschreibt ein 14 jähriges Mädchen mit PHP Typ Ia, der im Jahr 2007 diagnostiziert wurde. Die Patientin ist nach einer unkomplizierten Schwangerschaft mit einem Gewicht von 3270 g und einer Länge von 54 cm zur Welt gekommen. Schon als Baby war sie adipös, was für den PHP Typ Ia sehr typisch ist. Im Laufe der Entwicklung wurde eine verzögerte Sprachentwicklung und eine psychomotorische Retardierung bemerkbar. Weiter Auffälligkeiten waren eine Makrocephalie, trockene Haut und eine latente Hypothyreose. Im Jahr 2007 wurde man auf folgende Laborwerte aufmerksam: Gesamtkalzium von 1,64 mmol/l (2,2-2,7mmol/l), ionisiertes Ca<sup>++</sup> von 0,89 mmol/l (1,12-1,35 mmol/l) ,iPTH von 514 pg/ml (10-55 pg/ml), 25-Hydroxyvitamin D von 30,1 ng/ml (von 30-60 ng/ml) und ein Phosphat von 2,68 mmol/l (0,75-1,95) Die Konstellation von

Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, erhöhtem PTH, Adipositas, latenter Hypothyreose, Makrocephalie, trockener Haut, psychomotorischer Retardierung und der Ausschluss eines Vitamin D-Mangels legten den Verdacht auf einen PHP Typ Ia mit Albright'scher hereditäre Osteodystrophie nahe. Eine Gs $\alpha$ -Proteinaktivitätsbestimmung auf den Erythrozytenmembranen, eine genetische Untersuchung sowie eine Röntgen der linken Hand bestätigten den Verdacht. Die Gs $\alpha$ -Proteinaktivität war mit 59,2% bei einem Normalwert von 85-115% deutlich reduziert. In der Untersuchung des GNAS1-Gens zeigte sich im Bereich Exon 6 zu Intron 6 ein Austausch von Guanin gegen Adenosin. Dieser Befund wurde ein zweites mal verifiziert und begründete die reduzierte Gs $\alpha$ -Proteinaktivität, die mit einem PHP Typ Ia einhergeht. Die Röntgenuntersuchung ergab den typischen Befund von PHP Typ Ia Patienten: eine Brachymetakarpie des os Metacarpale IV und V links, eine Brachyphalanie des IV. und V. Strahls links sowie ein tief angesetzter Daumen beidseitig. Herzultraschall und Schädel MR ergaben unauffällige Befunde. Bereits im Dezember 2003 war in einem Labor das sehr niedrige Gesamtkalzium von 1,82 mmol/l und das hohe Phosphat von 2,85 mmol/l auffällig. Es wurden aber keine weiteren Untersuchungen bezüglich des ionisierten Ca<sup>++</sup> und PTH unternommen. Die Erstsymptome für einen PTH Typ Ia war die Adipositas im frühen Kindesalter, die psychomotorische Retardierung, die Makrocephalie sowie die latente Hypothyreose. Ein Anfallsleiden konnte trotz der niedrigen Kalziumwerte ausgeschlossen werden. Es dauerte beinahe 14 Jahre bis der PHP Typ Ia diagnostiziert wurde. Dies veranschaulicht, wie schwierig es ist, diesen Symptomenkomplex richtig zu interpretieren und zu diagnostizieren. Das heute 14 jährige Mädchen wird mit Rocaltrol, Calcisan und Eutyrox behandelt. Dieser Fall spiegelt sehr schön die in der Theorie besprochenen Symptome der AHO, wie Adipositas, Hypothyreose, psychomotorische Retardierung und trockene Haut.

### Patient C und D

Bei diesen Patienten handelt es sich um heute 16jährige Zwillinge, die in der 36. SSW zur Welt kamen und bei denen im Jahr 2005 ein PHP Typ Ib diagnostiziert wurde. Die Erstsymptome manifestierten sich in einem Alter von 6 Jahren mit rezidivierenden Krampfanfällen und einem Entwicklungsrückstand. Beide Kinder entwickelten im Laufe ihrer Kindheit eine latente Hypothyreose. In den Laborwerten konnten bei beiden extrem hohe iPTH-Werte, ein niedriges ionisiertes  $\text{Ca}^{++}$  und eine Hyperphosphatämie erkannt werden. Eine Hypomagnesiämie, eine exzessive Zufuhr von Phosphat über die Nahrung und eine Niereninsuffizienz, sowie der Phänotyp einer AHO konnten ausgeschlossen werden. Aufgrund dieser Konstellation konnte man auf einen PHP Typ Ib schließen. Um diese Verdachtsdiagnose zu bestätigen, wurde eine genetische Untersuchung, in der die Methylierung des GNAS1-Gens geprüft wird, angeordnet. Das Ergebnis bestätigte das Vorhandensein einer PHP Typ Ib. Bei beiden Kindern kam es zu einem Verlust der Methylierung im Exon 1A im maternalen Allel. Vom Erstsymptom bis zur Diagnose der Erkrankung vergingen 5 Jahre. Die folgenden Abbildungen stellen den Verlauf von Phosphat und ionisiertem  $\text{Ca}^{++}$ , sowie von iPTH im Behandlungszeitraum dar.

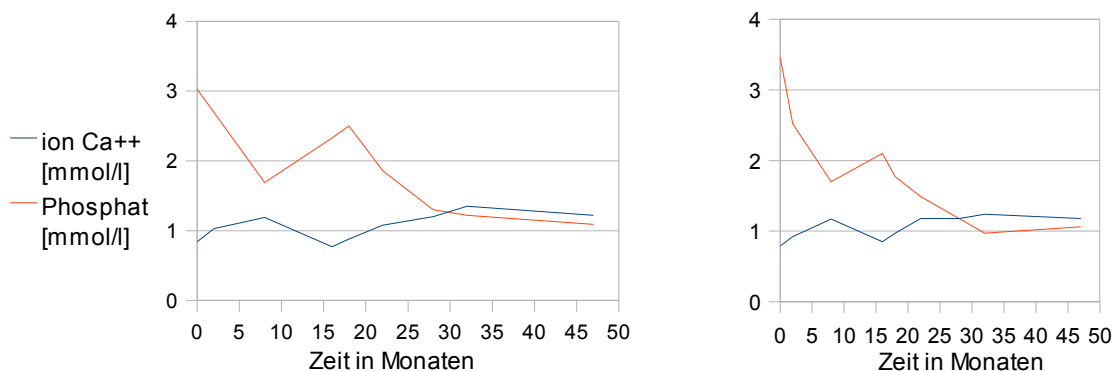


Abbildung 6.4: Phosphat und ionisiertes Kalzium im Verlauf der Zeit. (Patient C links und Patient D rechts)

(Abb. 6.4) Bei beiden Patienten kann man sehen, dass sich im Laufe der Therapie mit Rocaltrol und Calcisan die Phosphat- und Kalziumwerte normalisierten. Zu Beginn der Therapie betrug die Phosphatwerte bei Patient C 3,03 mmol/l und das ionisierte Ca<sup>++</sup> lag mit 0,84 mmol/l weit unterhalb des Normbereiches (1,12-1,35). Bei Patient D lag der Phosphatwert im Blut bei 3,76 mmol/l und das ionisierte Ca<sup>++</sup> bei 0,79 mmol/l. Der Kalzium/Kreatinin-Quotient lag bei beiden Patienten während der bisherigen Behandlungszeit im Normbereich.

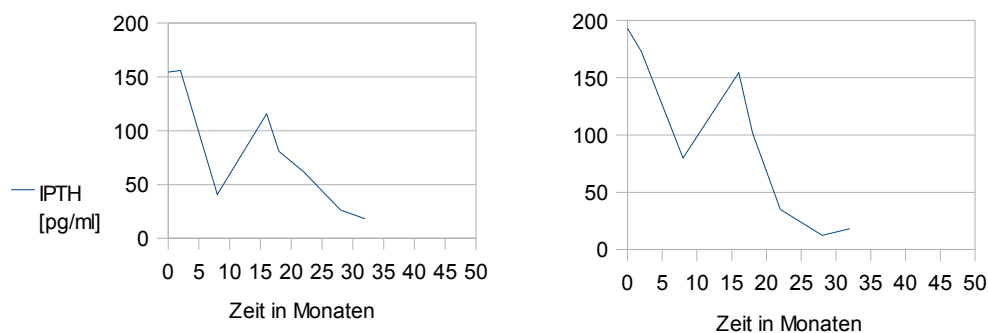


Abbildung 6.5: iPTH im Verlauf der Zeit (links Patient C, rechts Patient D).

In Abb.6.5 sieht man sehr deutlich den hohen iPTH-Wert vor Beginn der Therapie. Bei Patient C wurde ein PTH-Wert von 154 pg/ml und bei Patient D ein PTH-Wert von 193 pg/ml gemessen. Nach einer 8monatigen Gabe von Rocaltrol und Calcisan in ansteigender Dosierung sieht man bei beiden Patienten einen deutlichen Rückgang der iPTH Werte. Nach einer Dosisreduktion von Calcisan kommt es im 16. Behandlungsmonat erneut bei beiden Patienten zu einem Anstieg von iPTH auf 115,8 pg/ml bei Patient C und auf 154,3 pg/ml bei Patient D. Parallel dazu sieht man in Abb. 6.4, wie sich bei beiden Patienten das Phosphat wieder erhöht und das ionisierte Ca<sup>++</sup> sinkt. Diese Graphiken sollen veranschaulichen, dass geringe Veränderungen in der Medikamentendosierung massive Auswirkungen auf die Laborwerte haben können und dass die Compliance der Patienten von großer Wichtigkeit für den Erfolg der Therapie ist.

### *Patient E und F*

Diese beiden Patienten präsentieren sich mit dem Bild eines DiGeorge-Syndroms. Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung des Syndroms werden die Patienten einzeln beschrieben, um anschließend auf Gemeinsamkeiten einzugehen. Bei *Patient E* handelt es sich um einen heute 18jährigen männlichen Jugendlichen, bei dem in einem Alter von 14 Jahren ein DiGeorge-Syndrom diagnostiziert wurde. Die Erstsymptome machten sich bereits in einem Alter von 2 Jahren durch rezidivierende Krampfanfälle bemerkbar. Weitere Auffälligkeiten, die sich im Laufe der Kindheit zeigten und für das Vorhandensein eines DiGeorge-Syndroms sprechen, waren eine psychomotorisch Retardierung, dysplastische Ohren, ein näseler Stimmklang durch mangelnden Abschluss des Nasenraums vom Mundraum (Hyperrhinophonie) und eine Immunschwäche, die sich durch rezidivierende Infekte bemerkbar machte. Weiters war das Kind durch seine verzögerte Sprachentwicklung und sein aggressives Verhalten in der Schule auffällig geworden, weswegen es in eine Integrationsschule kam. Aufgrund der rezidivierenden Krampfanfälle erfolgten eingehende Untersuchungen auf der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz. Folgende Laborparameter wurden auffällig: Ein ionisiertes Kalzium von 0,78mmol/l (1,12-1,35mmol/l), ein Gesamtkalzium von 1,61mmol/l (2,20-2,70), ein Phosphat von 3,49 mmol/l (0,75-1,95), ein iPTH von 7,3 pg/ml (10-55pg/ml) und ein 1,25-Dihydroxyvitamin D3 von 110pmol/l (84-110pmol/l). Die Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und der Hypoparathyreoidismus zusammen mit den oben genannten Symptomen legten den Verdacht eines DiGeorge-Syndroms nahe. In einem MR des Schädels wurden weiters Intracranielle Verkalkungen diagnostiziert, eine Stammganglienverkalkung konnte jedoch ausgeschlossen werden. In einer genetischen Untersuchung im Jahr 2006 konnte eine Deletion am Chromosom 22q11.2 diagnostiziert werden, die das Vorhandensein des DiGeorge-Syndroms bestätigte. Vom Erstsymptom im Alter von 2 Jahren bis zur Diagnosestellung des DiGeorge-Syndroms vergingen 12 Jahre. In einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung konnten Zysten gesehen werden. Die Nebenschilddrüse war nicht darstellbar. Der Herzultraschall ergab keine Auffälligkeiten und auch in der Nierenultraschalluntersuchung konnten keine pathologischen Befunde festgestellt werden. In der Familienanamnese konnte bei beiden

Elternteilen ein normaler Phänotyp festgestellt werden. Sozialanamnese: Die Mutter gab an, dass der Kindesvater ein Drogen- und Alkoholproblem habe. Die Mutter selbst habe während der Schwangerschaft keinen Alkohol oder Drogen konsumiert. Zwischen Vater und Mutter besteht kein Kontakt. Auch zwischen Mutter und Sohn besteht eine Beziehungsproblematik. Es wurde eine Psychotherapie nahegelegt.

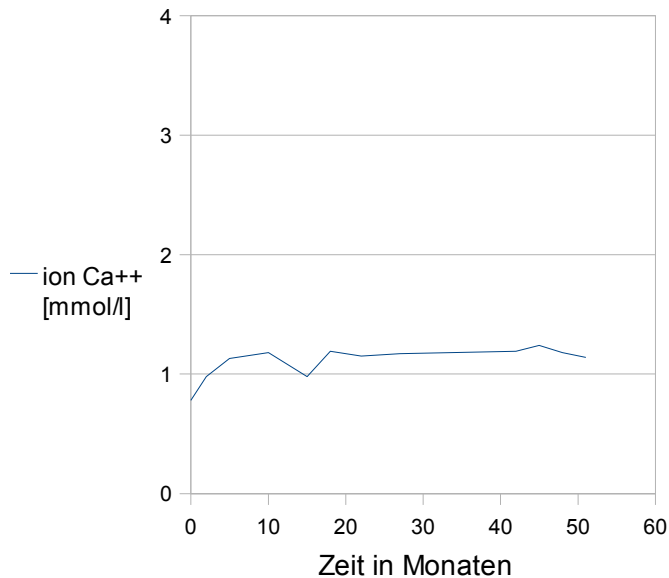


Abbildung 6.6: Ionisiertes Ca<sup>++</sup> im Verlauf der Zeit.

In Abb. 6.6 wird der Verlauf des ionisierten Ca<sup>++</sup> dargestellt. Man sieht den sehr niedrigen Wert von 0,78 mmol/l zu Beginn der Behandlung mit Rocaltrol und Calcisan. Es kommt zu einem Anstieg des Kalziums auf 1,18 mmol/l im 10. Behandlungsmonat. Nach einem kurzen Abfall des Wertes auf 0,98 mmol/l im 15. Behandlungsmonat normalisiert sich der Kalziumwert zunehmend. Das Krampfleiden wird mit Depakine 300 mg 2x1/2 Tablette behandelt. Dieser Fall soll veranschaulichen, dass sich nicht immer das Vollbild eines DiGeorge-Syndroms zeigen muss. Bei diesem Patienten wurden keine Herzanomalie, kein Hinweis auf eine Thymusaplasie und keine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte gefunden, was die Prognose für diesen Jungen verbessert. Der heute 18jährige junge Mann ist gut kontaktfähig, hat eine fließende Sprache und hat sein aggressives Verhalten abgelegt.

Bei *Patient E* handelt es sich um einen heute 10 Jahre alten männlichen Patienten bei dem bereits in der 22. SSW im Rahmen einer Amniozentese ein DiGeorge-Syndrom mit einer Deletion am Chromosom 22q11.2 diagnostiziert wurde. Der Grund für diese Untersuchung war eine positive Familienanamnese seitens der Mutter. Bei ihr wurde ebenfalls dieselbe Deletion am Chromosom 22 bestätigt. Die ersten Symptome des Syndroms machten sich beim Kind durch einen Entwicklungsrückstand mit verminderter Gewichtszunahme in den ersten 3 Lebensmonaten bemerkbar. Im Laufe seiner Kindheit präsentierten sich bei dem Patienten eine latente Hypothyreose, eine psychomotorische Retardierung, eine sprachliche Entwicklungsverzögerung, eine hypoplastische Schultermuskulatur und rezidivierende Infekte mit einer Thrombozytopenie. Weitere Auffälligkeiten, die für das DiGeorge-Syndrom sprechen, sind Gesichtsveränderungen. Diese wurden bei ihm durch die Entwicklung einer schmalen Oberlippe und einer prominenten Nase sichtbar. Im ersten Lebensjahr trat ein einmaliger Krampfanfall auf. Im Herzultraschall konnte ein kleiner persistierender Ductus arteriosus festgestellt werden. Von einer Operation dieses Defektes wird aufgrund der ausbleibenden Symptomatik jedoch Abstand genommen. Im Nierensultraschall wurde eine Hydronephrose Grad II rechts und Grad III links diagnostiziert. Aufgrund der frühen Diagnose des DiGeorge-Syndroms konnten alle wesentlichen Laborwerte im Normalbereich gehalten werden. Das ionisierte Kalzium betrug bei der Erstmessung 1,14 mmol/l.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Hauptmerkmale, die sich bei Patient E und F äußerten, die sprachliche und somatomotorische Entwicklungsverzögerung, die Gesichtsveränderungen (dysplastische Ohren bei Patient E, schmale Oberlippe und prominente Nase bei Patient F) und die Schilddrüsenveränderungen (Zysten in der Schilddrüse bei Patient E, latente Hypothyreose bei Patient F) sind, also Fehlbildungen von Organen, deren Entwicklung in der 4. bis 7. Embryonalwoche in enger topographischer Nachbarschaft stattfindet. Patient E präsentierte sich zusätzlich mit einer nicht darstellbaren Nebenschilddrüse im Ultraschall und Patient F mit einer hypoplastischen Schultermuskulatur.

Bei beiden konnte eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, eine schwere Herzanomalie sowie eine Thymusaplasie ausgeschlossen werden. Aufgrund des frühen Zeitpunktes der Diagnose bei Patient F konnte, im Gegensatz zu Patient E, das Auftreten von rezidivierenden Krampfanfällen, bis auf eine Ausnahme, verhindert werden. Aufgrund des nicht vollständig ausgeprägten Bildes des DiGeorge-Syndroms, haben beide Patienten eine gute Prognose und können das Erwachsenenalter, unter Einhaltung der entsprechenden Therapien, erreichen.

### *Patient G*

Dieser Fall behandelt eine heute 18jährige Patientin mit einem erworbenen primären Hypoparathyreoidismus (HP), der im Jahr 2008 diagnostiziert wurde. Die Erstsymptome machten sich in einem Alter von 12 Jahren mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Taubheitsgefühl in den Extremitäten bemerkbar. Im Labor vom März 2008 wurden folgende Parameter bestimmt: ionisiertes  $\text{Ca}^{++}$  von 0,84 mmol/l (1,12-1,35 mmol/l), ein Gesamtkalzium von 1,56 mmol/l (2,20-2,70 mmol/l) ein Phosphat von 1,92 mmol/l (0,75-1,95 mmol/l) sowie ein iPTH von 6,9 pg/ml (10-55 pg/ml). Aufgrund dieser Laborkonstellation und dem Ausschluss einer Hypomagnesiämie wurde der Verdacht auf einen HP gestellt. Um eine autoimmune Polyendokrinopathie Typ I (APECED) auszuschließen, wurden in einer genetischen Untersuchung alle 14 Exons des AIRE-Gens mittels PCR amplifiziert und doppelsträngig sequenziert. Es wurde keine Mutation nachgewiesen und der Verdacht auf ein APECED wurde nicht bestätigt. Somit wurde die Diagnose erworbener primärer HP gestellt. Vom Erstsymptom bis zur Diagnose vergingen 4 Jahre.

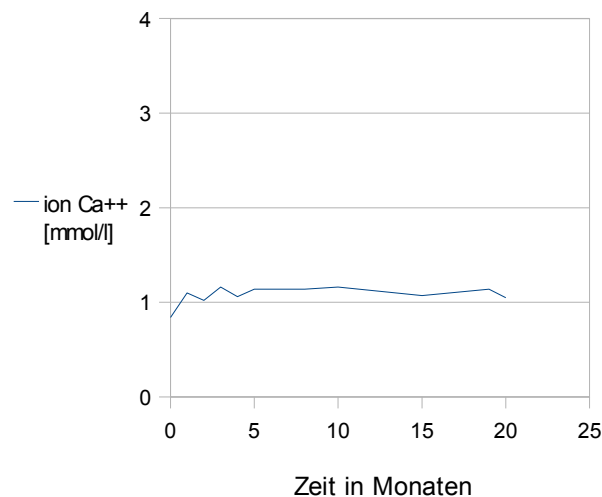


Abbildung 6.7: Ionisiertes  $\text{Ca}^{++}$  im Verlauf der Zeit.

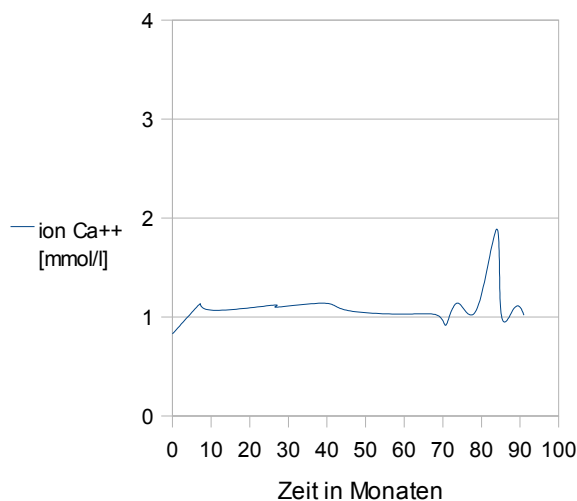
In Abb. 6.7 sieht man den Verlauf des ionisierten  $\text{Ca}^{++}$  in einem Behandlungszeitraum von 20 Monaten. Vor Beginn der Behandlung mit Rocaltrol  $0,25\mu\text{g}$  2x1 und Maxikalz  $1000\text{mg}$  3x1 lag der Wert mit  $0,84\text{ mmol/l}$  weit unterhalb des Normbereiches. Bereits nach einer Behandlungsdauer von einem Monat kann man den deutlichen Anstieg des Kalziumwertes sehen. Dieser Wert bleibt in den folgenden Behandlungsmonaten im unteren Bereich des Referenzbereiches, um die Entstehung einer Nephrokalzinose zu verhindern. Die Phosphat- und Magnesiumwerte bleiben weitgehend im Normbereich. Die Verlaufswerte des iPTH gehen aus der Patientenkurve nicht hervor und können somit auch nicht dokumentiert und interpretiert werden.

### *Patient H*

Dieser Fall behandelt einen heute 28jährigen Mann mit einem kongenitalen HP, der bei ihm in einem Alter von 4 Jahren diagnostiziert wurde. Die Erstsymptome des HP präsentierten sich in einem Alter von 2 Jahren mit rezidivierenden Krampfanfällen. Die Erstmessung des ionisierten  $\text{Ca}^{++}$  im Jahr der Diagnosestellung betrug  $0,83\text{ mmol/l}$  ( $1,12-1,35$ ) und die des Gesamtkalziums  $2,52\text{ mmol/l}$  ( $2,2-2,7\text{ mmol/l}$ ). Das Phosphat betrug  $2,81\text{ mmol/l}$  ( $0,75-1,95\text{ mmol/l}$ ) und das iPTH war mit einem Wert von  $5,7\text{ pg/ml}$  ( $10-55\text{ pg/ml}$ ) deutlich erniedrigt. Im Laufe seiner Jugend entwickelte der Patient eine Nephrokalzinose mit Nephrolithiasis aufgrund einer sekundären Hyperkalziurie. Die Kalzium/Kreatinin Ratio war mit Werten bis zu  $1\text{ mmol/mmol}$  ( $0-0,06\text{ mmol/mmol}$ ) deutlich erhöht. Dies kann auf eine aktivierende Mutation des CaSR bzw. eine autosomal dominante Hypokalzämie (ADH) hinweisend sein. Zusätzlich präsentierte sich eine Soordermatitis, was auf das Vorhandensein eines APECED-Syndroms hinweisend sein könnte. Die genaue Mutation ist aus der Krankenakte nicht ersichtlich. Die Behandlung des Patienten erfolgt mit Rocaltrol und Kalziumbrausetabletten. Zusätzlich wird sein Anfallsleiden mit Depakine behandelt. Der Patient wurde bereits vor einigen Jahren aus dem Behandlungsprogramm für HP im Kindes- und Jungendalter ausgeschleust. Dieser Fall repräsentiert sehr gut die Theorie, die besagt, dass die Werte des Kalziums bei einem Patienten mit HP im unteren Normbereich gehalten werden sollten, um eine Nephrokalzinose und die Entstehung einer Nephrolithiasis zu vermeiden.

### *Patienten I und J*

Diese beiden Patienten präsentieren sich mit dem typischen Bild eines HDR-Syndroms. Bei *Patient I* handelt es sich um einen heute 13jährigen Jungen, bei dem sich die Erstsymptome des HDR-Syndroms in einem Alter von 2 Jahren mit Fieberkrämpfen präsentiert haben. Die Zeitspanne vom Erstsymptom bis zur Diagnose der Erkrankung betrug 4 Jahre. Er präsentierte sich mit dem typischen Bild eines HDR-Syndroms: angeborene Innenohrschwerhörigkeit, eine Nierenagenesie rechts sowie ein HP. Im Jahr 2001 konnte der Verdacht auf ein DiGeorge-Syndrom mittels Genanalyse bei Eltern und Kind ausgeschlossen werden. Im Jahr 2003 wurde der Verdacht auf das HDR-Syndrom gestellt und mittels Genanalyse bestätigt. Dabei wurde die, für das HDR-Syndrom verursachende GATA3-Mutation auf dem Chromosom 10p15 diagnostiziert. Das ionisierte  $\text{Ca}^{++}$  betrug im Alter von 6 Jahren 1,2 mmol/l (1,12-1,35 mmol/l), das Gesamtkalzium 2,19 mmol/l (2,20-2,70 mmol/l) und das Phosphat betrug 1,7 mmol/l (0,75-1,95 mmol/l). Der iPTH-Wert war mit 1pm/ml (10-55 pm/ml) deutlich erniedrigt.



*Abbildung 6.8: ionisiertes  $\text{Ca}^{++}$  im Verlauf der Behandlung bei Patient I.*

Die Abb. 6.8 zeigt sehr deutlich die Wirkung der Therapie ab dem 7. Behandlungsmonat mit einem Anstieg des ionisierten  $\text{Ca}^{++}$  von 0,83 mmol/l auf 1,12 mmol/l. Im Laufe der Behandlung mit Rocaltrol und Kalzium bleibt der Wert, bis auf eine Ausnahme im 71. Behandlungsmonat, über einem 1mmol/l und erreicht im 83. Behandlungsmonat sogar einen Wert von 1,89 mmol/l.

Bei *Patientin J*, einer 20jährigen Frau, wurden die Erstsymptome des HDR-Syndroms in einem Alter von 8 Monaten, mit ebenfalls rezidivierenden Krampfanfällen sichtbar. Auch bei ihr konnte eine angeborene Innenohrschwerhörigkeit, eine beidseitige Nierendysplasie und ein HP festgestellt werden. In einer Genanalyse konnte schließlich im Jahr 2005 die GATA3-Mutation diagnostiziert werden. Vom Erstsymptom der Erkrankung bis zur Diagnose vergingen 15 Jahre. Zum Zeitpunkt der Diagnose betrug das ionisierte  $\text{Ca}^{++}$  0,93 mmol/l (1,12-1,35), das Gesamtkalzium 1,95 mmol/l (2,2-2,7 mmol/l), das Phosphat 1,3 mmol/l (0,75-1,95) und das iPTH war mit 11pg/ml (10-55 pg/ml) erniedrigt. Im Laufe der Zeit entwickelte sie eine chronische Nierenerkrankung mit rezidivierenden Harnwegsinfekten. Sozialanamnese: Mit 16 Jahren gebar sie eine Tochter. Die Patientin leidet heute unter einer chronischen psychosozialen Belastung. Aufgrund ihrer Non-Compliance ist die Patientin schwer zu behandeln. Zusätzliche Komplikationen sind eine Steatosis hepatis und eine Adipositas mit Hyperlipidämie, sowie eine Eisenmangelanämie, die mit Ferro-Gradumet behandelt wird.

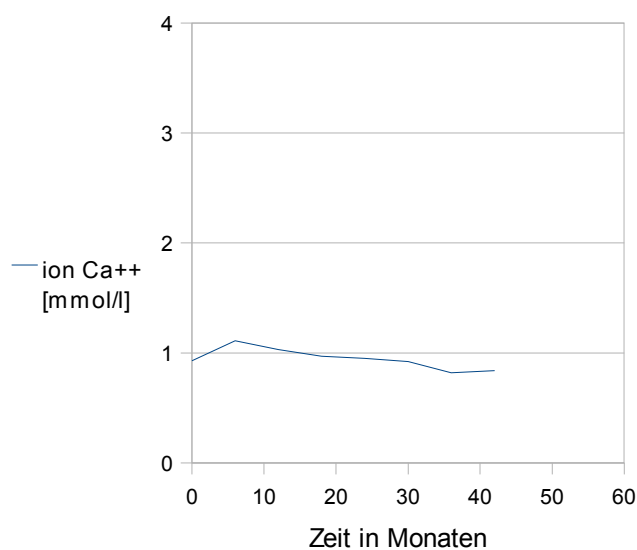


Abbildung 6.9: Ionisiertes  $\text{Ca}^{++}$  im Verlauf der Zeit.

Trotz adäquater Behandlung mit Calcipot D3 (eine Vitamin D und Kalziumpräparat) sieht man in Abb.6.9, dass sich die Werte des ionisierten  $\text{Ca}^{++}$  im Laufe der Therapie nicht wesentlich erhöhen und sich die meiste Zeit unterhalb des Normbereiches bewegen, was vermutlich auf die Non-Compliance der Patientin zurückzuführen ist. Gleichzeitig ist es jedoch wichtig, den Wert des ionisierten  $\text{Ca}^{++}$  im unteren Bereich zu halten, um die Entstehung einer Nephrokalzinose beim HP zu vermeiden. Zusammenfassend kann man sagen, dass sich das HDR-Syndrom in beiden Fällen sehr deutlich mit den typischen Symptomen HP, neurosensorische Taubheit und renale Dysplasie präsentiert hat. Trotzdem stellt es für Spezialisten eine große Herausforderung dar, dieses Syndrom rechtzeitig zu diagnostizieren, um chronische Nierenschädigungen und rezidivierende Krampfanfälle zu verhindern und daraus entstehende Komplikationen zu vermeiden.

## 7 Methoden

### 7.1 *Literaturrecherche*

Den Beginn der Arbeit stellte eine umfassende Literaturrecherche auf der Basis von Literaturdatenbanken (PubMed), Büchern und Zeitschriften zur Erhebung von Daten betreffend das Krankheitsbild des Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus dar. Der Schwerpunkt wurde dabei auf die klinische Präsentation, die durchgeführte Diagnostik, die Verteilung der Erkrankung und in weiterer Folge auf die durchgeführte Therapie und den klinischen Verlauf der beiden Krankheitsbilder gesetzt, um eine kritische Beurteilung von bereits vorhandenen Patientendaten der Univ.-Kinderklinik Graz zu erlangen und diese mit den erhobenen Daten zu vergleichen. Anhand des Patientengutes an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz, sollen die Patienten/Innen mit Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus anhand von Patientendaten der letzten 10 Jahre analysiert werden. Die Kernfrage bezieht sich dabei auf die klinische Symptomatik, die diagnostische Verteilung, die durchgeführte Therapie sowie auf den Verlauf der Erkrankung und auf die Dauer der Diagnosestellung vom Zeitpunkt des ersten Symptoms an.

### 7.2 *Datenerhebung*

Der praktische Teil der Arbeit beinhaltet die umfassende Datenerhebung aus den Patientenmappen von 10 Patienten der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz auf den Station für Endokrinologie und Nephrologie. In dieser retrospektiven Studie wurde das Hauptaugenmerk auf folgende Daten gelegt:

*Erhobene Daten:*

- allgemeine Daten der Patienten
- Alter bei Erstsymptomatik
- Die Zeitspanne von der Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung
- Familienanamnese, sofern diese bekannt ist

- iPTH (1-84)
- Ca<sup>++</sup> ionisiert im Serum
- Ca<sup>++</sup> gesamt im Serum
- Phosphat im Serum
- 1,25-Dihydroxyvitamin D
- 25-Hydroxyvitamin D
- Kalzium/Kreatinin-Quotient
- cAMP Ausscheidung über die Niere

Die erhobenen Daten wurden in elektronischer Form im Microsoft Excel erfasst und anschließend ausgewertet. Die Erstsymptome des Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus, die Verläufe der verschiedenen Laborparameter sowie die medikamentöse Therapie wurden innerhalb des Patientengutes miteinander verglichen und mit der erhobenen Literatur aus der Literaturrecherche verifiziert.

## 8 Ergebnisse

### 8.1 Grunddaten der Patienten und Patientinnen

Von den 10 Patienten (A bis J) der Univ.-Klinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz mit Hypo- oder Pseudohypoparathyreoidismus waren 6 (60%) davon männlich und 4 (40%) weiblich (Abb. 8.1).

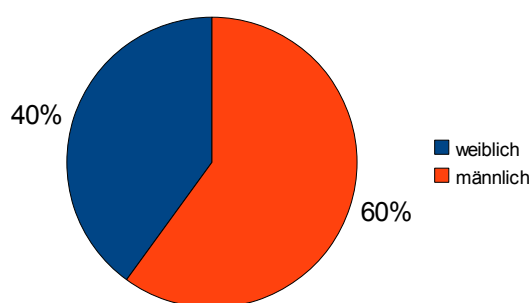
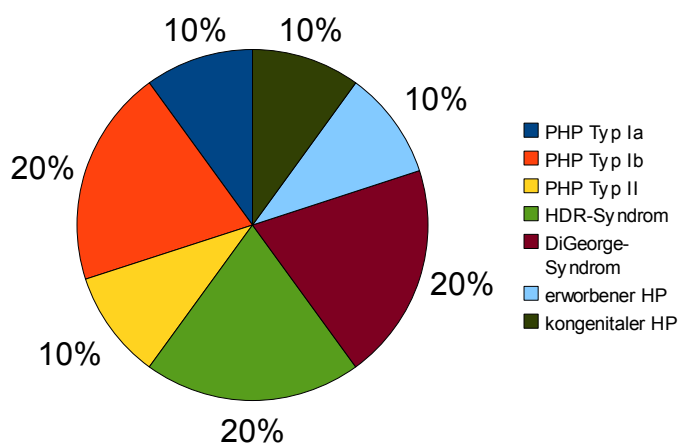


Abbildung 8.1: Geschlecht

Von den 10 Patienten präsentieren sich 2 männliche (20%) mit einem DiGeorge-Syndrom, 1 männlicher/1 weiblicher (20%) mit einem HDR-Syndrom, 2 männliche (20%) mit einem PHP Typ Ib. Eine (10%) Patientin präsentiert sich mit einem PHP



Typ Ia, eine (10%) Patientin mit einem PHP Typ II, eine (10%) Patientin mit einem erworbenen HP und ein (10%) Patient mit einem kongenitalen HP (Abb. 8.2).

Abbildung 8.2: Verteilung des Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus an der Kinderklinik Graz.

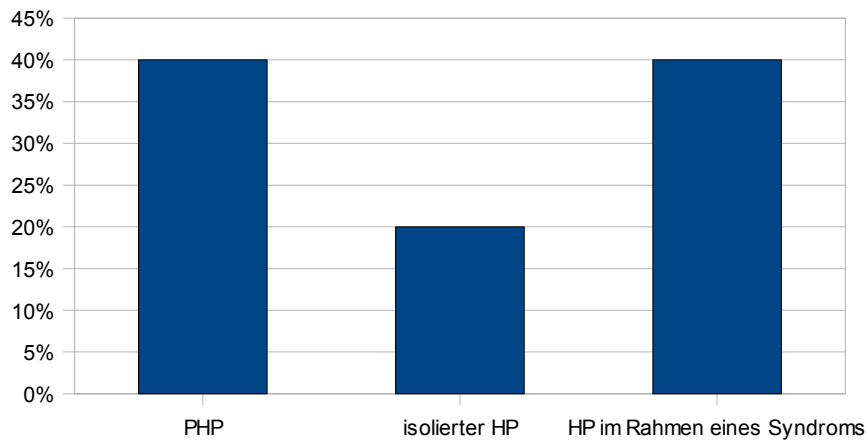


Abbildung 8.3: Verteilung von HP und PHP.

4 (40%) der Patienten präsentieren sich demnach mit einem PHP. Von den 6 Patienten (60%) mit einem HP präsentieren 4 den HP im Rahmen eines Syndroms. Bei 2 Patienten tritt der HP isoliert auf: einmal primär kongenital und einmal primär erworben (Abb.8.3).

## 8.2 Kalziumscreening und Erstsymptome

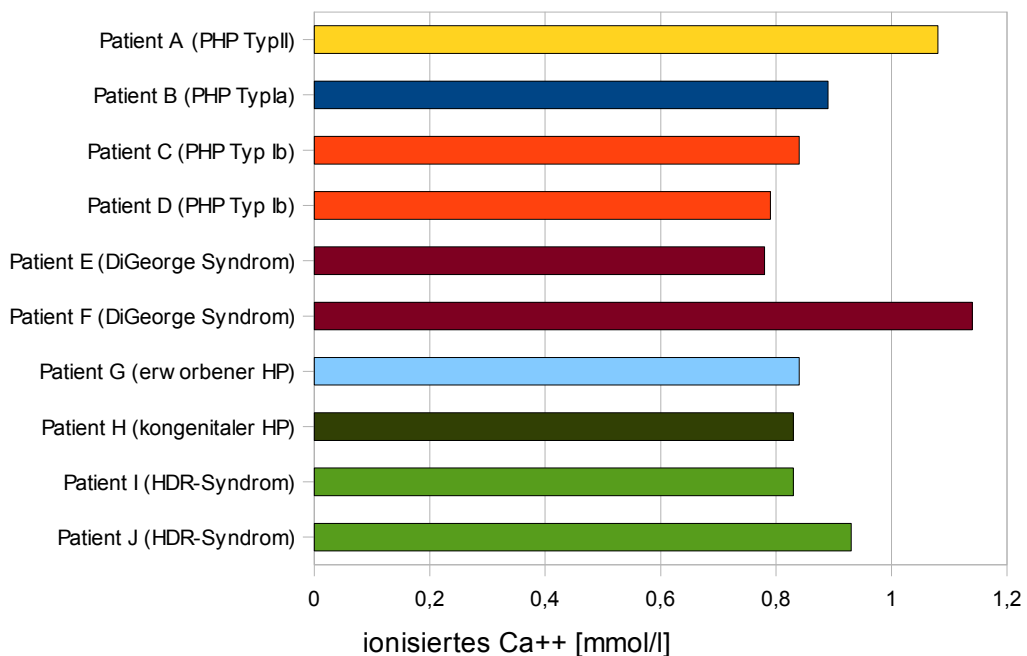


Abbildung 8.4: Ionisiertes Ca<sup>++</sup> zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Alle 10 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ihrer Erkrankung eine Hypokalzämie mit Werten im unteren Bereich des Referenzbereiches von [1,12-1,35 mmol/l] oder niedriger als 1,12 mmol/l (Abb. 8.4). Die Erstsymptome entstanden bei allen 10 (100%) Patienten durch die Hypokalzämie. Dies äußerte sich bei 8 Patienten (80%) durch rezidivierende oder nur einmalig auftretende Krampfanfälle. Nur 2 (20%) Patienten entwickelten während ihres Krankheitsverlaufs keinen Anfall. Bei Patient G, mit erworbenem HP, waren Übelkeit, Kopfschmerzen und Parästhesien die Erstsymptome der Erkrankung, während sich bei der Patientin B mit PHP Typ Ia die Hypokalzämie durch eine trockene Haut bereits im Babyalter präsentierte. Weitere Symptome, die sich aufgrund der Hypokalzämie während des Krankheitsverlaufs entwickelten, waren Reizbarkeit (Patient E), Soordermatitis (Patient H), die Entstehung einer Nephrokalziurie mit Nephrolithiasis (Patient A und H) und intrakranielle Verkalkungen (Patient E) (Abb.8.5).

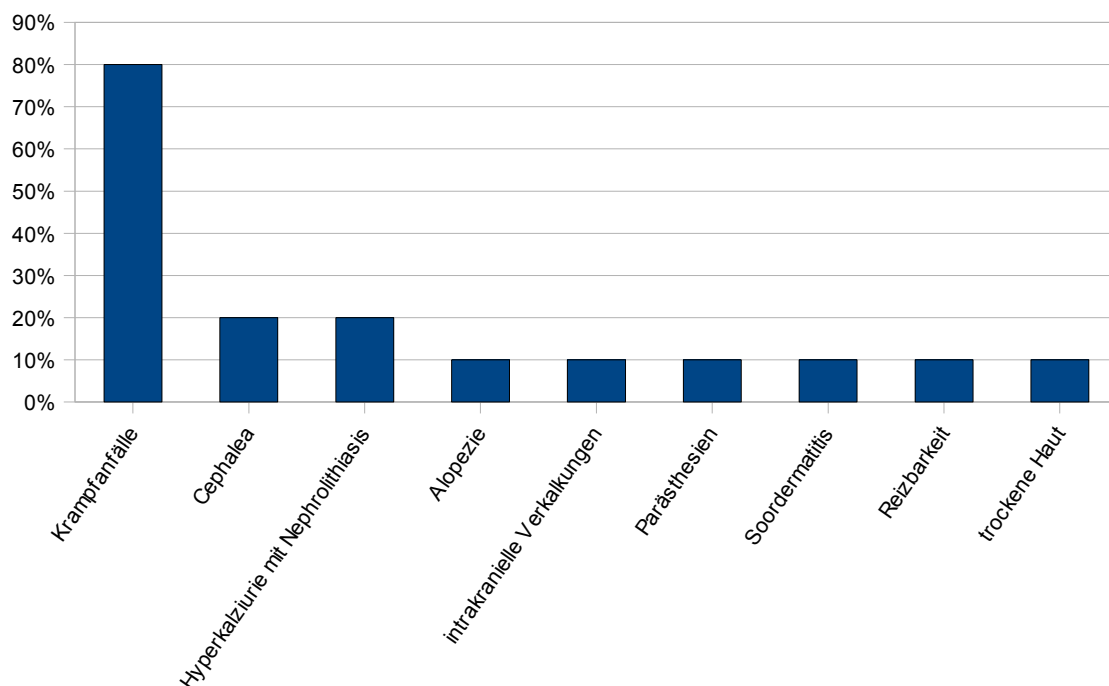


Abbildung 8.5: Symptome der Hypokalzämie.

### **8.3 Symptome des HDR- und DiGeorge-Syndroms sowie des PHP Typ Ia**

Zwei (20%) der 10 Patienten präsentieren sich mit einem HDR-Syndrom (Patient E und I). Bei beiden findet man neben den Symptomen der Hypokalzämie die typischen Merkmale des HDR-Syndroms: Hypoparathyreoidismus, angeborene Innenohrschwerhörigkeit und renale Dysplasie. Die zwei Patienten (20%) mit DiGeorge-Syndrom (Patient E und F) zeigen ebenfalls die für dieses Krankheitsbild typischen Merkmale: psychomotorische Retardierung mit sprachlicher Entwicklungsverzögerung, rezidivierende Infekte, einen Hypoparathyreoidismus und Gesichtsveränderungen. Trotz der hohen Prävalenz von 70% [64], an einem kongenitalen Herzfehler zu sterben, zeigen sich bei diesen beiden Patienten keine lebensbedrohlichen Herzanomalien. Bei Patient F wurde jedoch ein kleiner persistierender ductus arteriosus gefunden. Patient B präsentiert sich mit dem typischen Bild eines PHP Typ Ia (AHO): Adipositas, trockene Haut, Hypothyreose, psychomotorische Retardierung, Brachymetakarpie, Makrocephalie und verzögerte Sprachentwicklung.

## 8.4 Zeitraum von Erstsymptom bis zur Diagnosestellung

Der Zeitraum vom Erstsymptom bis zur Diagnose der Erkrankung beträgt bei Patientin A 12 Jahre, bei Patientin B 14 Jahre bei den Zwillingen C und D 5 Jahre, bei Patient E 12 Jahre, bei Patientin G 4 Jahre, bei Patient I 2 Jahre und bei Patientin J sogar 15 Jahre. Das DiGeorge Syndrom bei Patient F wurde aufgrund einer positiven Familienanamnese noch vor der Geburt im Rahmen einer Amniozentese diagnostiziert (Abb. 8.6). Der Grund für die lange Dauer der Diagnosestellung liegt oft darin, dass die Krampfanfälle durch die Hypokalzämie, die in 80% der Fälle das Erstsymptom darstellen, oft als Epilepsie verkannt werden und daraufhin keine weiteren diagnostischen bzw. genetischen Untersuchungen der Patienten und deren Familienmitglieder durchgeführt werden.

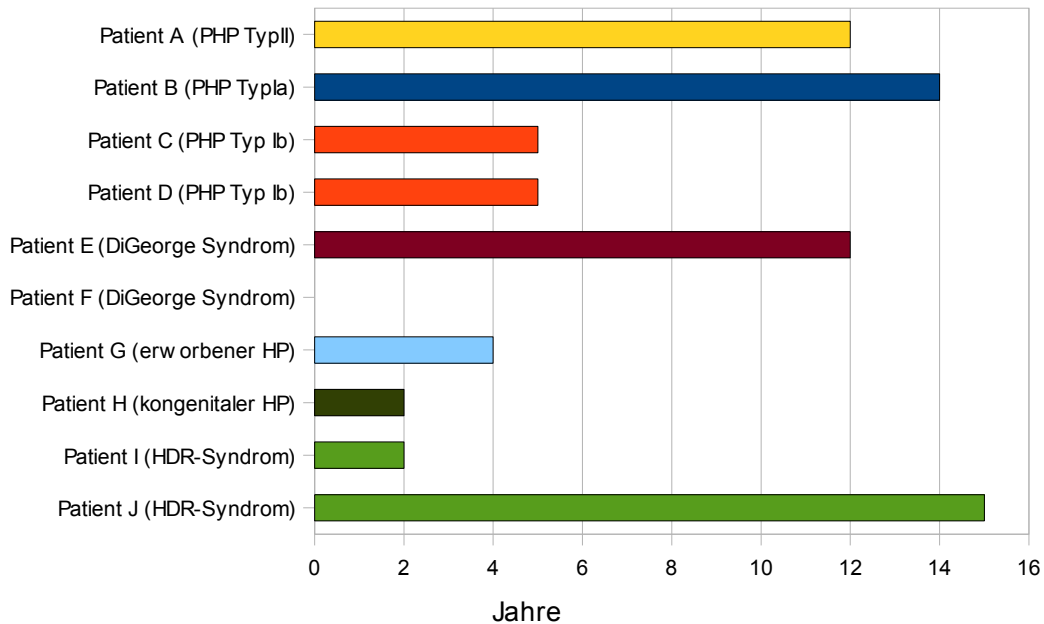


Abbildung 8.6: Zeitraum vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung.

## 8.5 *iPTH*-Werte bei Diagnosestellung

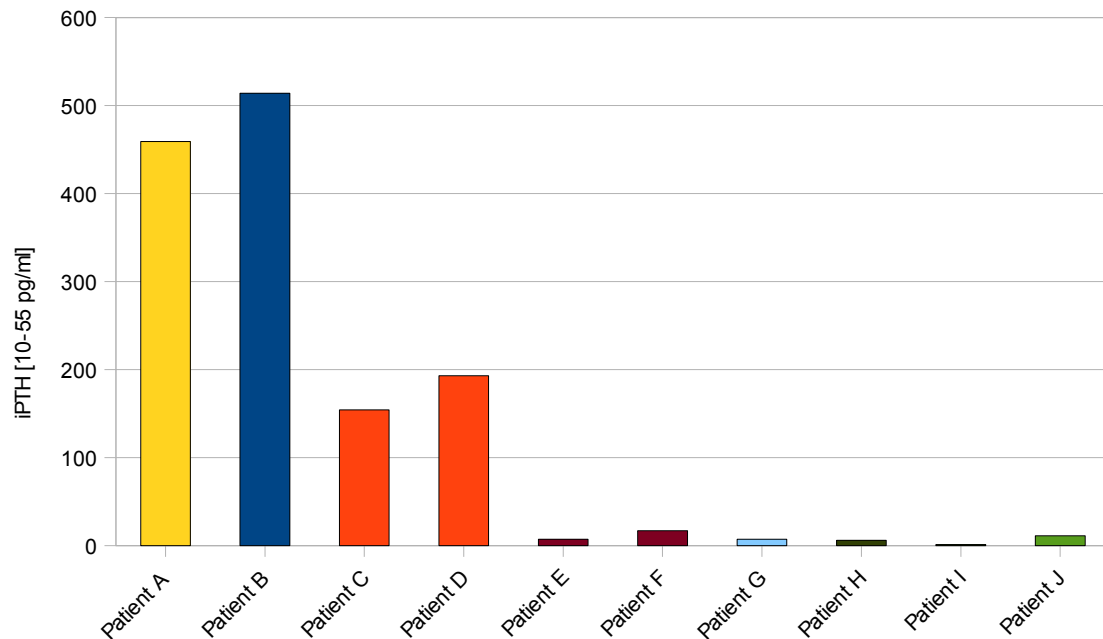


Abbildung 8.7: *iPTH*-Werte bei Diagnosestellung.

Die Abbildung 8.7 verdeutlicht den Unterschied in der *iPTH*-Produktion beim HP und PHP. Die *iPTH*-Werte bei den Patienten A bis D, die an einem PHP leiden, liegen aufgrund der Endorganresistenz gegenüber *iPTH* alle weit über dem Grenzwert von 55pm/ml. Vergleichsweise dazu liegen die *iPTH*-Werte bei den Patienten E bis J (mit einem isolierten HP oder im Rahmen von Syndromen vorkommenden HP) unterhalb von 10pg/ml oder im unteren Referenzbereich.

## 9 Diskussion

Der Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus sind komplexe Krankheitsbilder mit sehr individuellen Ausprägungen. Der Hypoparathyreoidismus (HP) kommt entweder isoliert oder im Rahmen von Syndromen vor und ist gekennzeichnet durch einen niedrigen iPTH-Wert, Hypokalzämie und Hyperphosphatämie. Der Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) lässt sich in einen Typ I und II unterteilen. Der PHP Typ I lässt sich wiederum in vier verschiedene Typen (PHP Typ Ia, Ib, Ic und Pseudo-PHP) unterteilen, die jeweils eine etwas unterschiedliche Ausprägung der Symptome mit sich bringen und charakterisiert sind durch hohe iPTH-Werte, Hypokalzämie und Hyperphosphatämie. Die Diagnose dieser seltenen Erkrankungen ist sehr schwierig und führt initial oft zu einer inadäquaten Therapie. Der niedrige Kalziumspiegel im Blut ist für das Auftreten der typischen Symptome verantwortlich und verursacht die sehr häufig auftretenden Krampfanfälle und Parästhesien, die meist als Epilepsie verkannt werden. Die hier vorgelegte Arbeit, in der 10 Patienten der Univ- Klinik für Kinder und Jugendheilkunde am LKH-Graz mit Hypo- oder Pseudohypoparathyreoidismus analysiert wurden, zeigt, wie unterschiedlich sich die Symptome des HP und PHP präsentieren können, und wie lange es dauern kann, diese Krankheitsbilder zu diagnostizieren. Von diesen 10 Patienten präsentieren sich 40% mit einem PHP, 40% mit einem HP im Rahmen eines Syndroms und 20% präsentieren sich mit einem isolierten HP. Bei 80% der Patienten war die initiale Symptomatik das Auftreten von Krampfanfällen. Weitere typische Symptome, die sich durch die Hypokalzämie bemerkbar machten, waren Cephalea und intracranielle Verkalkungen in 20%, sowie Hyperkalziurie mit Nephrokalzinose und Nephrolithiasis, Alopezie, trockene Haut mit Pilzbefall und Reizbarkeit in je 10% der Fälle. Die Dauer vom Auftreten der Erstsymptome bis zur Diagnosefindung beträgt bei 4 Patienten über 10 Jahre und bei den restlichen 6 Patienten zwischen 2 und 5 Jahren. Diese Arbeit soll veranschaulichen, dass Kinder mit Krampfanfällen und anderen möglichen Folgen des niedrigen Kalziums immer einer kompletten biochemischen Untersuchung mit der Messung von Kalzium, Phosphat, Magnesium und Parathormon unterzogen

werden sollen, um einen HP oder PHP ausschließen zu können. Dies könnte die enorme Zeitspanne bis zur Diagnosefindung deutlich verkürzen. Das Ziel der Therapie ist es, den Wert des ionisierten  $\text{Ca}^{++}$  durch geeignete Medikament (Rocaltrol und Kalzium) auf einen Wert zwischen [1,12-1,35 mmol/l] zu bringen und zusätzliche Endokrinopathien, die sich vor allem beim PHP entwickeln können, zu substituieren.

## 10 Literatur

1. Kruse K.  
Der perinatale Kalziumstoffwechsel: Physiologie und Pathophysiologie.  
*Monatsschr Kinderheilkd* 1992 Sept;140(9 Suppl 1):1-7.
2. Hsu CS, Levine MA.  
Perinatal calcium metabolism: physiologie and pathophysiologie.  
*Semin Neonatol* 2004;9:23-36.
3. Oberlin JM, Rogers WM, Fenton CL.  
Endocrine Emergencies: Rocognizing Signs and Symptoms.  
*Pediatr Ann* 2005 Nov;34(11):870-7.
4. Janner M, Mullis PE. Störungen der Kalziumhomöostase im Kindesalter- wann muss man daran denken? *Ther Umsch* 2007 Mai;64(5):271-5.
5. Bosworth M, Mouw D, Skolnik DC, Hoekzema G.  
Clinical Inquiries: What is the best workup for hypocalcemia?  
*J Fam Pract* 2008 Oct;57(10):677-9.
6. Shoback D. Clinical Practice: Hypoparathyroidism.  
*N Engl J Med* 2008 Jul;359(4):391-403.
7. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium.  
*Lancet* 1998 Jul;352(9124):306-11.
8. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia.  
*BMJ* 2008;336:1298-1302.
9. Tamada Y, Kanda S, Suzuki H, Tajima T, Nishiyama T.  
A Pseudohypoparathyroidism Type Ia Patient with Normocalcemia.  
*Endocr J* 2008 Mar;55(1):169-73.
10. Compston J.E.  
Investigation of hypocalcaemia.  
*Clin Endocrinol* 1995 Feb;42(2):195-8.
11. Mittelman SD, Hendy GN, Fefferman RA, Canaff L, Mosesova I, Cole DE et al. A Hypocalcemic Child with a Novel Activating Mutation of the Calcium-Sensing Receptor Gene: Successful Treatment with Recombinant Human Parathyroid Hormone.  
*J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jul;91(7):2474-9.

12. Vlaeminck-Guillem V, D'Herbomez M, Pigny P, Fayard A, Bauters C, Decoux M et al.  
Pseudohypoparathyroidism Ia and Hypercalcitoninemia.  
*J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jul;86(7):3091-6.
13. Kanatani M, Sugimoto T, Kaji H, Ikeda K, Chihara K.  
Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism.  
*Eur J Endocrinol* 2001 Mar;144(3):263-9.
14. Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. 2<sup>nd</sup> ed.  
Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005; pp. 6-7.
15. Stadler A. Untersuchung der Bedeutung der Calcium Rezeptor Expression im Verlauf des sekundären Hyperparathyreoidismus (2001). Available from:  
URL:<[http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=964767880&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=964767880.pdf](http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=964767880&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=964767880.pdf)>  
Accessed December 2009.
16. Fuleihna GEL, Rubeiz N.  
Dermatologic manifestations of parathyroid-related disorder.  
*Clin dermatol* 2006 Jul-Aug;24(4):281-8.
17. Shalitin S, Davidovits M, Lazar L, Weintrob N.  
Clinical Heterogeneity of Pseudohypoparathyroidism: From Hyper- to Hypokalcemia. *Hrom Res* 2008;70(3):137-44.
18. Felderbauer P, Klein W, Bulut K, Ansorge N, Dekomien G, Werner I, Epplen JT, Schmitz F, Schmidt WE. Mutations in the calcium-sensing receptor: A new genetic risk factor for chronic pancreatitis?  
*Scand J Gastroenterol* 2006 Mar;41(3):343-348.
19. De Sanctis C, De Sanctis V, Radetti G, Rigon F, Tato L, Tonini G et al.  
Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism.  
*Minerva Pediatr* 2002 Jun;54(3):271-8.
20. Jan de Beur S, Ding C, Germain-Lee E, Cho J, Maret A, Levin MA.  
discordance between genetic and epigenetic defects in pseudohypoparathyroidism type 1b by inconsistent loss of maternal imprinting at GNAS1. *Am Hum Genet* 2003 Aug;73(2):314-22.
21. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Biochemie & Pathobiochemie. 8<sup>th</sup> ed.  
Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. pp. 781, 934.

22. Rickard SJ, Wilson LC.  
Analysis of GNAS1 and overlapping transcripts identifies the paternal origin of mutations in patients with sporadic Albright Hereditary Osteodystrophy and reveals a model system in which to observe the effects of splicing mutations on translated and untranslated messenger RNA.  
*Am J Hum Genet* 2003 Apr;72(4):961-74.
23. Kruse K.  
Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus: Neue Aspekte in der Pathogenese, Diagnose und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1988;136:652-666.
24. Agarwal C, Seigle R, Agarwal S, Bilezikian JP, Hyman JE, Oberfield SE.  
Pseudohypoparathyreoidismus: A rare cause of bilateral slipped capital femoral epiphyses *J Pediatr*. 2006 Sept;149(3):406-8.
25. Bock A, Keusch G, Kress P, Martin PY.  
Das Kalzium-Phosphat-Problem bei chronischer Niereninsuffizienz: Neue Therapieoptionen in der Schweiz. *Schweiz Med Forum* 2005;5:976-982.
26. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M.  
Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism.  
*Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006 Aug;50(4):664-73.
27. Sitzmann FC. Duale Reihe: Pädiatrie. 3<sup>rd</sup> ed.  
Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007. pp. 113, 207-208, 539.
28. Reinhardt D. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8th ed.  
Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. pp. 258-262.
29. Schiebler TH. Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 9<sup>th</sup> ed.  
Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. p. 444.
30. Benninghoff, Drenckhahn D. Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 2. 16<sup>th</sup> ed.  
München: Urban & Fischer Verlag; 2004. pp. 204-206.
31. Lentze MJ, Schaube J, Schulte FJ, Spranger J.  
Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 3<sup>rd</sup> ed.  
Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. pp. 395, 542-548.
32. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 2<sup>nd</sup> ed.  
Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005. p. 922.

33. Kruse K.  
Neue Aspekte zum Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997;145:1264-1280.
34. Ahrens W, Hiort O, Staedt P, Kirschner T, Marschke C, Kruse K.  
Analysis of the GNAS1 gene in Albright's Hereditary Osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Oct;86(10):4622-4.
35. Lienhardt A, Bai M, Legarde JP, Rigaud M, Zhang Z, Jiang Y, Kottler ML et al.  
Activating mutations of the Calcium-Sensing Receptor: Management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Nov;86(11):5313-23.
36. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D et al.  
Long-term treatment of hypoparathyroidism: A randomized controlled study comparing parathyroid hormone (1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Sep;88(9):4214-20.
37. Bastepe M, Jüppner H.  
Editorial: Pseudohypoparathyroidism and mechanisms of resistance toward multiple hormones: Molecular evidence to clinical presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Sep;88(9):4055-8.
38. Nwosu BU, Lee MM.  
Pseudohypoparathyroidism type 1a and insulin resistance in a child. *Nat Rev Endocrinol* 2009 Jun;5(6):345-50.
39. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler GB Jr.  
Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Sep;93(9):3389-95.
40. Long DN, McGuire S, Levine MA, Weinstein LS, Germain-Lee EL.  
Body mass index differences in pseudohypoparathyroidism type 1a versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of Gsa in the development of human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Mar;92(3):1073-9.
41. Germain-Lee EL, Groman J, Crane JL, Jan de Beur SM, Levine MA.  
Growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a: Another manifestation of multihormone resistance. *J Endocrinol Metab* 2003 Sep;88(9):4059-69.
42. Sato M, Vahale J, Schmidt A, Westmore M, Smith S, Rowley E, Ma LY.  
Abnormal bone architecture and biochemical properties with near-lifetime treatment of rats with PTH. *Endocrinology* 2002 Sep;143(9):3230-42.

43. Ong KK, Amin R, Dunger DB.  
Pseudohypoparathyroidism – another monogenic obesity syndrome.  
*Clin Endocrinol* 2000 Mar;52(3):389-91.
44. Carel JJ, Le Stunff C, Condamine L, Mallet E, Chaussain JL, Adnot P et al.  
Resistance to the lipolytic action of epinephrine: a new feature of protein Gs deficiency. *J Clin Endocrinol* 1999 Nov;84(11):4127-31.
45. Bougneres P, Le Stunff C, Pecqueur C, Pinglier E, Adnot P, Ricquier D.  
In vivo resistance of lipolysis to epinephrine: A new feature of childhood onset obesity. *J Clin Invest* 1997 Jun;99(11):2568-73.
46. Hortens S, Hohmann.  
Funktionale Konsequenzen von Melanocortin-4 Rezeptor Mutationen bei adipösen Patienten. Available from:  
URL <<http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2006/0419/>>  
Accessed August 31, 2009.
47. Yeo GS, Lank EJ, Farooqi IS, Keogh J, Challis BG, O'Rahilly S.  
Mutations in the human melanocortin-4 receptor gene associated with severe familial obesity disrupt receptor function through multiple molecular mechanisms. *Hum Mol Genet* 2003 Mar;12(5):551-74.
48. Yu S, Gavrilova O, Chen H, Lee R, Liu J, Pacak K et al.  
Paternal versus maternal transmission of a stimulatory G-protein  $\alpha$  subunit knockout produces opposite effects on energy metabolism.  
*J Clin Invest* 2000 Mar;205(5):615-23.
49. Al Salameh A, Despert F, Kottler ML, Linglart A, Carel JC, Lecomte P.  
Resistance to epinephrine and hypersensitivity (hyperresponsiveness) to CB1 antagonists in a patient with Pseudohypoparathyroidismus type 1c.  
*Eur J Endocrinol* 2010 Jan 14.
50. Mantovani G, Ballare E, Giammona E, Beck-Peccoz P, Spada A.  
The Gs $\alpha$  Gene: Predominant maternal origin of transcription in human thyroid gland and gonads.  
*J Clin Endocrinol* 2002 Oct;87(10):4736-40.
51. Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP, Manns MP.  
Genetik in der Inneren Medizin: Autoimmun polyglanduläre Syndrom.  
*Internst (Berl)* 2005 Jul;46(7):750-8.
52. Heindel U.  
G-Protein gekoppelte Rezeptoren für Parathormon: molekulare Determinanten der intrazellulären Signalwegkopplung. Available from:  
<<http://opus-bayern.de/uni-wuerzburg/volltext/2006/1721/>>  
Accessed September 2009.

53. Horn F, Moc I, Schneider S, Lindenmeier G. Biochemie des Menschen. 3<sup>rd</sup> ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. pp. 346-347.
54. Schmidt RF, Thews G, Lang F. Physiologie des Menschen. 28<sup>th</sup> ed. Heidelberg-Berlin-New York: Springer-Verlag; 2000. pp 785-786.
55. Tillmann BN. Atlas der Anatomie des Menschen. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2005. p 167.
56. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DE. Mutations of the Calcium-Sensing Receptor (CARS) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2000 Oct;16(4):281-96.
57. Finegold DN, Armitage MM, Galiani M, Matise TC, Pandian MR, Perry YM et al. Preliminary localization of gene for autosomal dominant hypoparathyroidism to chromosome 3q13. *Pediatr Res Sep*;36(3):414-7.
58. Canaff L, Zhou X, Mosesova I, Cole DE, Hendy GN. Glial Cell Missing-2 (GCM2) transactivates the Calcium-Sensing Receptor Gen: Effect of a dominant-negative GCM2 mutant associated with autosomal dominant Hypoparathyroidism. *Hum Mutat* 2009 Jan;30(1):85-92.
59. Baumber L, Tufarelli C, Patel S, King P, Johnson CA, Maher ER et al. Identification of a novel mutation disrupting the DNA binding activity of GCM2 in autosomal recessive familial isolated hypoparathyroidism. *J Med Genet* 2005 May;42(5):443-8.
60. Parkinson DB, Thakker RV. A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene i associated with autosomal recessive hypoparathyroidism. *Nat Genet* 1992 May;1(2):149-52
61. Tump D, Dixon PH, Mumm S, Wooding C, Davies KE, Schlessinger D et al. Localisation of X linked recessive idiopathic hypoparathyroidism to a 1.5 Mb region on Xq26-q27. *J Med Genet* 1998 Nov;35(11):905-9.
62. Thakker RV, Davies KE, Whyte MP, Wooding C, O'Riordan JL. Mapping the gene causing X-linked recessive idiopathic hypoparathyroidism to Xq26-Xq27 by linkage studies. *J Clin Invest* 1990 Jul;86(1):40-5.
63. Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA, Belmont JW, Patel MS, Hummel M et al. 22q11.2 distal deletion: A recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge Syndrome and Velocardiofacial Syndrom. *Am J Hum Genet* 2008 Jan;82(1):214-221.

64. Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrom: 30 Years of Study.  
*Dev Disabil Res Rev* 2008;14(1):3-10.
65. Katsanos KH, Elisaf M, Bairaktari E, Tsianos EV.  
Severe Hypomagnesemia and Hypoparathyroidism in Kearns-Sayre  
Syndrome. *Am J Nephrol* 2001;Mar-Apr:21(2):150-3.
66. Boles RG, Roe T, Senadheera D, Mahnovski V, Wong LJ.  
Mitochondrial DNA deletion with Kearns Sayre syndrome in a child with  
Addison disease. *Eur J Pediatr* 1998 Aug;157(8):643-7.
67. Mierzewska H, Mroczek K, Pronicki M, Pronicka E, Karczmarewicz E,  
Bartnik E et al. MELAS-mitochondrial encephalomyopathy with lactic  
acidosis and stroke-like episodes syndrome-tow cases confirmed by  
biochemical and molecular investigations:Differential diagnosis of stroke  
causes. *Neurol Neurochir Pol* 2002 May-Jun;36(3):457-70.
68. Finsterer J. Manifestations of the mitochondrial A3243G mutation.  
*Int J Cardiol* 2009 Sep 11;137(1):60-2.
69. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J.  
Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-  
ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients.  
*N Engl J Med* 1990 Jun 28;322(26):1829-36.
70. Gaynor KU, Grigorieva IV, Nesbit MA, Cranston T, Gomes T, Gortner L et al.  
A Missense GATA3 Mutation, Thr272Ile, causes the  
Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome.  
*J Clin Endocrinol Metab* 2009 Oct;94(10):3897-904.
71. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P,  
Vanderlinden G et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR  
syndrome. *Nature* 2000 Jul 27;406(6794):419-22.
72. Sabry MA, Farag TI, Shaltout AA, Zaki M, Al-Mazidi Z, Abulhassan SJ et al.  
Kenny-Caffey Syndrome: An Arab variant?  
*Clin Genet* 1999 Jan;55(1):44-9.

# 11 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Vorname: Stefanie

Nachname: Matzer

Geburtsdatum: 23.12.1981

Staatsbürgerschaft: Österreich

## Schulbildung

1988-1992: Volksschule, St. Ruprecht/Raab

1992-1996: Bundesrealgymnasium, Weiz

1996-2001: Höhere Lehranstalt für wirtschaftliche Berufe, Weiz

2002-2010: Studium für Humanmedizin an der Universität Graz

## Berufserfahrung

2003-2009: Freiwillige Mitarbeiterin beim Österreichischen Roten Kreuz, Graz

2002-2010: Gastronomie

Juli 2007: Praktikum im Concord-Hospital-Sydney, Rheumatologie

2009: 3monatiges Praktikum, Rheumatologie Graz (6.Studienjahr)

3monatiges Praktikum, Gefäßchirurgie Graz (6.Studienjahr)

4wöchiges Praktikum, Kinderklinik Graz (6.Studienjahr)

5wöchiges Praktikum, Allgemeinmedizin Graz-Umgebung (6.Studienjahr)

## Hobbies

Mountainbiken, Skitourengehen, wandern