

Diplomarbeit

# **Hypoparathyreoidismus**

## **Aufbau einer prospektiven Kohorte**

eingereicht von

**Maximilian Zach**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**  
**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie/  
Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

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

Univ.-Ass.in Priv.-Doz.in Dr.in.med.univ Astrid Fahrleitner-Pammer

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 21.11.2017*

*Maximilian Zach eh*

## Danksagungen

Zuerst möchte ich mich vor allem bei Frau Assoz. Prof. Dr. Karin Amrein für die hervorragende Betreuung bedanken. Ich wurde vom ersten bis zum letzten Tag des Projektes sehr engagiert beraten und bei meinen Tätigkeiten und der Umsetzung dieser Arbeit unterstützt. Darüber hinaus stand sie mir immer mit ausgezeichnetem fachlichen Rat zur Seite und motivierte mich zu selbstständigem und selbstbewusstem Arbeiten im mir bis dahin noch unbekanntem klinisch-wissenschaftlichen Bereich der Medizin.

Außerdem möchte ich meiner Familie danken, dass sie mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht hat. Sie hat mich im Laufe meiner Ausbildung in allen Belangen bestmöglich unterstützt und mir zu jedem Zeitpunkt einen sicheren Rückhalt gegeben.

Zuletzt will ich meiner Freundin Julia einen großen Dank aussprechen. Ihre Unterstützung war mir in den 6 Jahren des Studiums eine sehr große Hilfe, auch weil sie mir oft gezeigt hat, dass man zwischendurch einen Schritt zurück machen muss, um ein Problem fokussiert, von der richtigen Seite und mit frischer Energie anzugehen.

Eine Zwischenanalyse der ersten Daten der HYP AUS-Studie wurde am 23. März 2017 im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel in Form von zwei freien Vorträgen präsentiert. („Einschränkung von Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit bei permanentem Hypoparathyreoidismus“ sowie „Die HYP AUS-Studie: Prospektive Hypoparathyreoidismus-Kohorte“).

Die finale Datenanalyse wurde am 7. November 2017 im Rahmen einer Nachmittagsfortbildung (Titel: Update Hypoparathyreoidismus und Grazer Daten) an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie des LKH Graz präsentiert.

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Der Hypoparathyreoidismus ist die letzte klassische, nicht mit dem fehlenden Hormon behandelte Endokrinopathie. Die Erkrankung tritt in den meisten Fällen postoperativ nach Eingriffen an der Schilddrüse oder den Nebenschilddrüsen (Thyreoidektomie bzw. Parathyreoidektomie) oder nach einer Neck Dissection auf, kann aber auch genetisch (DiGeorge-Syndrom) oder autoimmun (autoimmun bedingtes pluriglanduläres Syndrom) bedingt sein. Die derzeitige Standardtherapie ist rein symptomatisch und erfolgt vor allem mit Calcium und Vitamin D (natives und aktives Vitamin D/Calcitriol), wobei sich die Dosierung an der Symptomausprägung orientiert, nicht an offiziellen Richtlinien. Dennoch kommt es trotz Therapie oft zu Hypokalziämie-getriggerten Symptomen, die aus dem Parathormon-Mangel resultieren (Parästhesien, Krampfanfälle, Laryngospasmen, Herzinsuffizienz, EKG-Veränderungen, Papillenödem). Weiters kann es zu gravierenden Folgen durch die langzeitige, oft überdosierte Calcium-Substitution und die gestörte Calcium-Homöostase kommen (Nephrokalzinose, Basalganglienverkalkungen, neuropsychiatrische Erkrankungen, Veränderungen in der Knochenstruktur und verminderter Knochenumbau). Ein Großteil der PatientInnen beklagt eine deutlich beeinträchtigte Lebensqualität, bedingt durch die dauerhafte Medikamenteneinnahme, häufige Arzt- u. Krankenhausbesuche und die Begleitsymptome der Erkrankung und der Therapie. Bisher liegen aber noch kaum Daten über Symptome und Komplikationen aus Langzeitbeobachtungen von Hypoparathyreoidismus-PatientInnen vor, außerdem wird die Bürde, die PatientInnen mit dieser Krankheit zu tragen haben, von Außenstehenden und auch von den behandelnden Ärzten oftmals unterschätzt. In den letzten Jahren zeigten einige Studien zur Behandlung der Erkrankung mit Parathormon bei Kindern und Erwachsenen vielversprechende Ergebnisse. Dementsprechend könnte der Ersatz von Parathormon in den nächsten Jahren Einzug in die alltägliche Praxis finden und als Standardtherapie für diese chronische Erkrankung etabliert werden.

## **Methoden**

Ziel dieser prospektiven Studie ist der Aufbau einer Kohorte von an chronischem Hypoparathyreoidismus erkrankten PatientInnen. Die Identifikation dieser erfolgt am Univ.-Klinikum LKH Graz, der Medizinischen Universität Wien, der Medizinischen Universität Innsbruck sowie in drei österreichischen Privatinstituten mit Spezialisierung auf Schilddrüsenerkrankungen. Die PatientInnen werden zur Untersuchung/Befragung im Rahmen der Routineuntersuchung befragt (alternativ: Telefoninterview) und nach ausführlicher Aufklärung über das Vorgehen und den Ablauf der Studie und der Unterzeichnung des Informed Consent untersucht. Weiters wird bei Zustimmung eine Blutprobe zur Lagerung auf der Biobank abgenommen, um für zukünftige Forschungsprojekte repräsentative Proben rasch verfügbar zu haben. Die erhobenen Daten werden im Anschluss in eine Online-Datenbank eingegeben und sollen jährlich statistisch ausgewertet werden.

## **Ergebnisse**

Über einen Datensammlungszeitraum von 10 Monaten wurden 30 ProbandInnen inkludiert, davon 70% Frauen und 30% Männer. Bei der Ätiologie trat der postoperative Hypoparathyreoidismus mit 83% am häufigsten auf, in den restlichen Fällen war die Ursache ein Autoimmunprozess, ein Gendefekt oder idiopathisch. Viele PatientInnen leiden trotz der Standardtherapie an Symptomen, welche äußerst variabel ausgeprägt sein können. Die Lebensqualität war im Gesamtdurchschnitt vermindert, wobei die individuelle Ausprägung von psychischen und physischen Beeinträchtigungen sehr variabel ist. Viele PatientInnen erfahren unter der Standardtherapie eine akzeptable Symptomkontrolle, in wenigen Fällen war die Symptomkontrolle unzureichend, weswegen ein Therapieversuch mit Teriparatid gestartet wurde.

## **Conclusio**

Diese Studie soll den Grundstein für die Erstellung einer international vergleichbaren, prospektiven Kohorte zum Thema Hypoparathyreoidismus schaffen. Es zeigt sich zudem, dass es bezüglich dieses Themas sowohl unter den Betroffenen als auch unter ÄrztInnen noch einiges an Aufklärungsbedarf gibt

und die Krankheit mit ihren Symptomen oft unzureichend beachtet oder ernst genommen wird.

## **Abstract**

### **Abstract**

Hypoparathyroidism represents the last endocrine disorder that is not treated by replacement of the missing hormone. The disease occurs mostly postoperatively after thyroid- or parathyroid-surgery or neck dissections. In some cases it can also have a genetical (DiGeorge-syndrome) or autoimmune cause (Autoimmune Polyendocrine Syndrome). Currently, the standard treatment is only symptomatic, requiring calcium and vitamin D (native and active Vit. D/Calcitriol). The dosage is adapted according to symptoms and on recent official guidelines. Nevertheless, hypocalcemia-induced symptoms resulting from the lack of parathormone frequently occur (paraesthesia, seizures, laryngospasm, cardiac insufficiency, electrocardiogram-alterations, papilledema). Serious consequences resulting from the long-term, mostly overdosed calcium-substitution and the abnormal calcium-homeostasis may also occur (nephrocalcinosis, basal nuclei calcifications, neuropsychiatric disorders, alterations of bone structure and decreased bone-turnover). Most of the patients complain about a distinctly impaired quality of life resulting from long-lasting intake of medication, frequent visitation of doctors or hospitals and the accompanying symptoms of their disorder or their therapy. So far, there is only limited data about symptoms and long term-complications of patients suffering from hypoparathyroidism. Furthermore the burden that the patients suffering from this disorder have to carry, is often underestimated by laypersons and also by endocrine surgeons. In recent years, several studies about the treatment of hypoparathyroidism by parathormone-replacement in children and adults showed some promising results. Following this, PTH-replacement could evolve as the standard treatment for this chronic disorder.

### **Methods**

The aim of this prospective study is the creation of a cohort of patients with chronic hypoparathyroidism. Patients are identified at the University Hospital Landeskrankenhaus Graz, at the Medical University of Vienna, the Medical University of Innsbruck and three private institutions focussing on thyroid diseases. Data are collected at routine check-up by interview (alternatively: interview via telephone) and get examined after having received detailed information about the procedure and the aims of the study and after signing an informed consent.

Furthermore, in case of specific consent, a blood sample is taken and stored at the biobank to have quick recourse to representative blood samples available for future research questions. The collected data are collected into an online database and shall be analysed statistically annually.

## **Results**

Data have been collected over a period of 10 months. 30 study participants have been included so far, 70% of these were female and 30% male. Regarding etiology, postsurgical hypoparathyroidism was the most frequent etiology with 83%. In the other 5 cases, the etiology was either an autoimmune process, a genetic defect or idiopathic. Despite standard therapy, many patients suffer from a variety of symptoms. Overall, the patients quality of life was reduced, although the psychological and physical impairment varied considerably between individuals. Symptom-control is acceptable for most of the patients. In some cases, symptom-control was insufficient despite standard therapy, and a therapeutic attempt with teriparatide (1-34 PTH) was started.

## **Conclusion**

This study's aim was to set a foundation for the creation of an internationally comparable, prospective cohort in patients with chronic hypoparathyroidism. It seems that there is still some education required both for patients and doctors, because the disease and its symptoms are often insufficiently trivialized and insufficiently acknowledged.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>2</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>10</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>11</b>
1.1 GRUNDLAGEN ZUM PARATHORMON.....	12
1.1.1 PTH-Sekretion.....	13
1.1.2 Vitamin D.....	13
1.2 CALCIUMSTOFFWECHSEL.....	15
1.2.1 Calciumhomöostase.....	16
1.2.2 Funktion von Calcium im Körper.....	17
1.2.3 Hypokalziämie.....	17
1.2.4 Klinische Zeichen einer Hypokalziämie.....	19
1.2.5 Therapie einer akuten Hypokalziämie.....	21
1.2.6 Hypokalziämie bei Hypoparathyreoidismus.....	21
1.3 HYPOPARATHYROIDISMUS.....	22
1.3.1 Postoperativer Hypoparathyreoidismus.....	23
1.3.2 Autoimmuner Hypoparathyreoidismus.....	28
1.3.3 Gendefekte.....	29
1.3.4 Andere Ursachen des Hypoparathyreoidismus.....	33
1.3.5 Pseudohypoparathyreoidismus (PHP).....	34
1.4 BEEINFLUSSENDE FAKTOREN UND PARAMETER BEZÜGLICH CALCIUM- UND PTH-REGULATION.....	35
1.4.1 Laborparameter und Diagnostik.....	35
1.4.2 Albumin und albuminkorrigiertes Calcium.....	36
1.4.3 Vitamin D.....	37
1.4.4 Magnesium.....	37
1.4.5 Kreatinin und Phosphat.....	39
1.5 KOMPLIKATIONEN DES CHRONISCHEN HYPOPARATHYROIDISMUS.....	39
1.5.1 Renale Komplikationen.....	43
1.5.2 Knochenstoffwechsel.....	44
1.5.3 Kardiovaskuläre Komplikationen.....	46
1.5.4 Katarakt.....	48
1.5.5 Neuropsychiatrische Komplikationen.....	49
1.5.6 „Well-being“ und Quality of Life.....	55
1.6 AKTUELLE THERAPIE UND ZUKUNFTSAUSBLICK.....	58
1.6.1 Therapie in der Schwangerschaft.....	60
1.6.2 PTH-Ersatz.....	61
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>66</b>
2.1 AUFBAU DER KOHORTE.....	66
2.2 STUDIENCHARAKTER UND ETHIKKOMMISSION.....	67
2.3 UNTERSUCHUNG DER PATIENTINNEN.....	67
2.3.1 Fragebogen (CRF) bzw. erhobene Daten.....	68
2.4 DATENBANK UND DATENSCHUTZ.....	70
2.5 DATENAUSWERTUNG.....	70
2.6 LIMITATIONEN.....	71
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>72</b>
3.1 DEMOGRAPHIE.....	72

3.2	ÄTIOLOGIE .....	72
3.3	THERAPIE.....	74
3.4	LEBENSQUALITÄT (QOL) .....	75
3.5	SYMPTOME UND KOMPLIKATIONEN.....	79
3.6	LABORWERTE UND KNOCHENDICHTE.....	84
3.7	FALLBEISPIELE .....	86
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>88</b>
4.1	DEMOGRAFIE UND ÄTIOLOGIE.....	88
4.2	THERAPIE.....	90
4.3	SYMPTOME UND LEBENSQUALITÄT .....	91
4.4	AWARENESS UND EMPATHY GAP.....	93
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>95</b>
	<b>ANHANG .....</b>	<b>97</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>119</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>121</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>122</b>

## Abkürzungen

- AD - autosomal dominant
- ADH - autosomal dominante Hypokalziämie (Typ 1 bzw. 2)
- APS1 - autoimmun bedingtes pluriglanduläres Syndrom Typ 1
- AR - autosomal rezessiv
- BGC - Basalganglienverkalkungen
- Ca<sup>2+</sup> - Calcium
- Ca<sup>2+</sup><sub>gesamt</sub> - Gesamtcalcium
- Ca<sup>2+</sup><sub>ion</sub> - ionisiertes/freies Calcium
- CaSR - Calcium-sensitiver Rezeptor
- CK - Creatinkinase
- CKD - Chronic Kidney Disease (Niereninsuffizienz)
- Cl<sup>-</sup> - Chlorid
- CRF - Case Report Form/Fragebogen
- CT - Computertomographie
- CVD - Cardiovascular Disease
- DXA - Osteodensitometrie
- eCRF - elektronischer Fragebogen in der Phoenix-Datenbank
- eGFR - estimated Glomerular Filtration Rate
- GCMB - glial cells missing B
- HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale
- HR - Hazard Ratio
- HYPAUS - Hypoparathyreoidismus Austria
- ICU - Intensive Care Unit/Intensivstation
- IFN - Interferon (mit entsprechender Subklasse  $\alpha$  bzw.  $\omega$ )
- IU - International Units
- i.v. - intravenös
- KI - Konfidenzintervall
- M-CSF - Makrophagenkolonie stimulierender Faktor
- MRT - Magnetresonanztomographie
- n - Fallzahl, Anzahl der in eine Studie eingeschlossenen PatientInnen
- NALP5 - NACHT leucine-rich-protein 5
- NSD - Nebenschilddrüsen, Glandulae Parathyroideae
- OP - Operation
- OPG - Osteoprotegerin
- OR - Odds Ratio
- PHP - Pseudohypoparathyreoidismus
- PTH - Parathormon
- iPTH - intaktes PTH (aktives PTH, welches laborchemisch gemessen wird)
- rhPTH - rekombinantes humanes PTH
- QoL - Quality of Life
- RR - relatives Risiko
- s.c. - subcutan
- SF-12/36 - Short Form 12/36 (SF-36=RAND 36-Item Health Survey)
- Vit.D<sub>3</sub> - Vitamin D3

# 1 Einleitung

Das Parathormon (PTH) ist ein aus 84 Aminosäuren bestehendes Polypeptidhormon, welches in den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen über die Vorstufen Prepro-PTH und Pro-PTH produziert wird und über die Schilddrüsenvenen in den Blutkreislauf gelangt. Es hat dort eine Halbwertszeit von wenigen Minuten. PTH ist der stärkste Regulator des Calcium-Haushalts und wird bei einem Abfall des Serum-Calciums unter den Normbereich (gemessen von Calcium-sensitiven Oberflächenrezeptoren der Epithelzellen der Nebenschilddrüsen) rasch freigesetzt. (1)

Ein postoperativer Hypoparathyreoidismus kann sowohl transient als auch permanent auftreten, die weitaus häufigste Ursache dafür ist eine iatrogene Verletzung der Epithelkörperchen bzw. ihrer versorgenden Gefäße, seltener besteht eine autoimmune oder genetische Genese. (2)

Die Therapie des Hypoparathyreoidismus besteht derzeit vor allem in der Gabe von Calcium und Vitamin D (nativ und aktiv), die Erkrankung repräsentiert also die letzte nicht mit dem fehlenden Hormon behandelte Endokrinopathie. Die Therapie richtet sich kaum nach standardisierten Richtlinien, da diese Daten derzeit schlichtweg fehlen. Die Dosierungen orientieren sich hauptsächlich an den auftretenden Symptomen und können möglicherweise zu Nebenwirkungen und Langzeitfolgen führen, worüber derzeit aber nur sehr wenige Daten vorliegen. Einige Studien zur Behandlung der Erkrankung mit intaktem PTH (Aminosäuren 1-84) oder Teriparatid (Aminosäuren 1-34) haben in den letzten Jahren vielversprechende Ergebnisse geliefert. (3) Ziel dieser Studie ist es, erwachsene PatientInnen, die an chronischem Hypoparathyreoidismus leiden, an der endokrinologischen Ambulanz des Landes-Universitätsklinikums Graz sowie anderen Zentren zu identifizieren und Routinedaten zu erfassen und auszuwerten. Im Zuge dieser Untersuchung werden Langzeitfolgen der Erkrankung und der Therapie evaluiert, es werden sowohl physische als auch psychische Aspekte betrachtet und anschließend statistisch ausgewertet.

Den PatientInnen wird bei zusätzlichem Einverständnis außerdem Blut zur Lagerung auf der Biobank abgenommen, um für zukünftige Forschungsprojekte repräsentative Proben verfügbar zu haben. Weiters soll ein

Hypoparathyreoidismus-Register erstellt werden, um für zukünftige Forschung zu diesem Thema eine bessere Datenvergleichbarkeit zu schaffen und systematisch Symptome, Therapien und Langzeitfolgen analysieren zu können.

## **1.1 Grundlagen zum Parathormon**

Das Parathormon ist ein Polypeptidhormon, welches aus 84 Aminosäuren besteht. Wenn der Serumspiegel des ionisierten (also biologisch aktiven) Calciums unter den Normwert absinkt, wird PTH aus den Epithelkörperchen freigesetzt und gelangt über die Schilddrüsenvenen sehr rasch in den Blutkreislauf, wo es eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten hat. An seinen Zielzellen bewirkt es durch Bindung an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor eine Aktivierung innerhalb weniger Sekunden.

Im Knochen greift PTH in das RANK-RANKL-OPG-System ein und bewirkt dadurch eine rasche Mobilisierung der kristallinen Strukturen (Hydroxylapatitkristalle). Als Zielzelle fungieren hier die Osteoblasten, die nach Aktivierung beginnen, Zytokine (M-CSF) auszuschütten, welche wiederum die Osteoklasten aktivieren. Diese lösen Calcium und Phosphat durch Ausschüttung von Kollagenasen aus ihrer kristallinen Form und geben es in den Blutkreislauf ab. Zusätzlich ist PTH in der Lage, die Biosynthese des ebenfalls von den Osteoblasten produzierten Glykoproteins Osteoprotegerin (OPG), welches die Ausreifung von Osteoklasten verhindert, zu hemmen. Der relative Anteil des ionisierten Calciums am Gesamt-Calcium steigt zu Beginn jedoch nicht an, da die frei gewordenen Ca-Ionen mit dem ebenfalls freigesetzten Phosphat im Serum eine Bindung eingehen. Erst durch die Wirkung auf das Nierenepithel des proximalen Tubulus (am PTH<sub>1</sub>-Rezeptor), wodurch die Ausscheidung von Phosphat erhöht wird, steigt die Konzentration an freien Ca<sup>2+</sup>-Ionen im Blut an. Zudem wird auch die renale Calcium-Rückresorption gesteigert (v.a. im proximalen Tubulus), wodurch das freigewordene Calcium dem Organismus größtenteils erhalten bleibt. Insgesamt wird unter dem Einfluss von PTH jedoch mehr Calcium ausgeschieden als ohne, da mehr freies Calcium im Blut zirkuliert und dadurch in den Nieren auch mehr filtriert wird. PTH erhöht also kurzfristig den Calciumspiegel, der Gesamt-Calciumbestand des Körpers wird in Summe aber etwas verringert. (1)

### **1.1.1 PTH-Sekretion**

Wie bereits erwähnt besteht der Reiz für eine rasche PTH-Ausschüttung in einem Abfall der Serum-Calciumkonzentration unter den Normwert. Verantwortlich dafür sind die Calcium-sensitiven Rezeptoren (CaSR), G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die vor allem an der Oberfläche der Nebenschilddrüsen, aber auch in der Niere, Knochen und Darm vorhanden sind. Der CaSR ist der „master-controller“ der extrazellulären Calciumhomöostase und reguliert vor allem die PTH-Sekretion, zusätzlich beeinflusst er aber auch die Vitamin D-Synthese und die Resorption in der Niere bzw. die Absorption im Darm. (4) PTH ist dadurch in der Lage den Calciumspiegel rasch anzuheben und so eine Hypokalziämie kurzfristig auszugleichen. Langfristig würde es jedoch zu einer Entmineralisierung des Knochens kommen. Die Aufrechterhaltung einer physiologischen Calciumhomöostase wird daher durch ein Zusammenspiel von PTH, Vitamin D und Calcitonin bewerkstelligt, was sich auch in der Hemmung der PTH-Sekretion durch hohe Vitamin D-Spiegel widerspiegelt.

Bei einem Anstieg des Serum-Calciumspiegels über den Normwert wird das aus 32 Aminosäuren bestehende Peptidhormon Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse freigesetzt (in geringen Mengen auch in Nebenschilddrüse und Thymus). Es wirkt in erster Linie als Gegenspieler des Parathormons, da es im Knochen die Osteoklasten hemmt und die Osteoblasten zu verstärktem Calciumeinbau stimuliert. Zudem ist Calcitonin in der Lage, in der Niere die Ausscheidung von Calcium und Phosphat zu fördern. Diese Mechanismen bewirken eine Absenkung des Calciumspiegels. (1, 5) Magnesium bindet ebenfalls an den CaSR und kann an diesem bei erhöhten Spiegeln hemmend und bei akutem Abfall aktivierend wirken, ein chronischer Magnesiummangel hingegen kann zu einer paradoxen Hemmung der PTH-Sekretion führen. (6)

### **1.1.2 Vitamin D**

#### **1.1.2.1 Biosynthese**

PTH nur in der Lage, den Calciumspiegel kurzfristig anzuheben. Die Aufgabe der langfristigen Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase wird vor allem durch

Calcitriol reguliert. Calcitriol (bzw. aktives Vitamin D oder 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol) ist ein Steroidhormon. Die Synthese erfolgt in mehreren Schritten und in mehreren Organen. In der Haut wird die erste Vorstufe des Calcitriols, das Cholecalciferol bzw. Vitamin D<sub>3</sub>, unter dem Einfluss von UV-Strahlung aus 7-Dehydrocholesterin gebildet. In der Leber entsteht daraus Calcidiol, anschließend bildet die 1- $\alpha$ -Hydroxylase in der Niere das aktive Vitamin D bzw. Calcitriol.

### **1.2.1.2 Physiologische Wirkung von Vitamin D**

Die Wirkung erfolgt intrazellulär, indem nach Bindung des Hormons an den Vitamin D-Rezeptor die Proteinbiosynthese durch verstärkte Expression von vitamin D-sensitiven Genen gesteigert wird (Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor; langsamere Wirkung als PTH, da Vitamin D ein Steroidhormon ist). (7) Um einer langfristig negativen Auswirkung auf die Knochenmikrostruktur entgegenzuwirken, fördert PTH die Bildung von Calcitriol über die Aktivierung der 1- $\alpha$ -Hydroxylase, ein Enzym, welches vor allem in den Nephronen der Niere, aber auch in extrarenalen Geweben wie Lymphknoten oder der Haut vorkommt. (8) Ebenso aktivieren ein niedriger Calcium- oder Phosphatspiegel dieses Enzym, dessen Aktivität den entscheidend regulierenden Schritt in der Calcitriol-Biosynthese darstellt. Calcitriol steht in seiner Funktion zur Aufrechterhaltung eines physiologischen Calciumspiegels in enger Zusammenarbeit mit dem PTH, wobei PTH vor allem dann sezerniert wird, wenn die Calcitriolwirkung zur Aufrechterhaltung dieser Spiegel insuffizient ist. Calcitriol steigert die Resorption von Calcium im Darm und die Reabsorption in der Niere (v.a. proximaler Tubulus und PTH-abhängig im distalen Tubulus), zudem wird die Mineralisation des Knochens gefördert. Der Vitamin D-Rezeptor ist in vielen verschiedenen Zelltypen zu finden ist, z.B. Nebenschilddrüsenzellen, Keratinozyten, Promyelozyten, Lymphozyten, Colonzellen und im Ovar, was auf die Vielseitigkeit der Wirkungen von Vitamin D hinweist. (9) Im Darm ist Calcitriol in der Lage, die sonst eher ineffektive Ca<sup>2+</sup>-Ionen-Resorption auf bis zu 90% zu steigern, indem es Calcium-Kanäle im Bürstensaumepithel des Dünndarms öffnet, zudem erhöht es die enterale Phosphatresorption.

Im Knochen bewirkt Vitamin D bei normalen PTH- und Calciumspiegeln einen

geregelten bone-turnover (Erneuerung der Mikroarchitektur durch Knochenauf- und Abbau), d.h. es wirkt sowohl auf die Osteoblasten als auch indirekt auf die Osteoklasten. In den Osteoblasten bewirkt es eine vermehrte Synthese von Osteocalcin, wodurch die Mineralisation des Knochens gesteigert wird. Zusätzlich wird in den Osteoblasten die Bildung von Osteoprotegerin gehemmt und die Synthese von RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand) gesteigert, welcher wiederum Osteoklasten aktiviert und dadurch den Knochenabbau begünstigt. (10)

## **1.2 Calciumstoffwechsel**

Der menschliche Körper enthält ungefähr 1kg aus Calcium. 99% davon sind als Calciumphosphat (Apatit) in Skelett und Zähnen eingelagert, lediglich 1% befindet sich im Intra - bzw. Extrazellulärraum, dieses ist jedoch eng reguliert. Die normale Serumcalcium-Konzentration liegt zwischen 2,2 und 2,65 mmol/l (Gesamt-Calcium) bzw. 1,1 und 1,3 mmol/l (ionisiertes/freies Calcium), d.h. der Anteil des freien und somit biologisch aktiven Calciums liegt bei ungefähr 45% des Gesamt-Calciums. Weitere 45% liegen in proteingebundener Form vor (v.a. an Albumin gebunden), die verbleibenden 10% sind mit niedermolekularen Stoffen verbunden (z.B. Phosphat). Das relative Verhältnis des freien Calciums kann sich durch Einflüsse wie z.B. Veränderungen des pH-Wertes verändern. So sinkt der Anteil des freien Calciums bei einer Alkalose ab, da Calcium bei erhöhtem pH-Wert verstärkt in proteingebundener Form vorliegt und steigt bei einer Azidose an. (5, 11) Zusätzlich kann eine Hypo- und Hypermagnesiämie oder eine erhöhte sympathische Aktivität die Entstehung einer Hypokalziämie bedingen. (12)

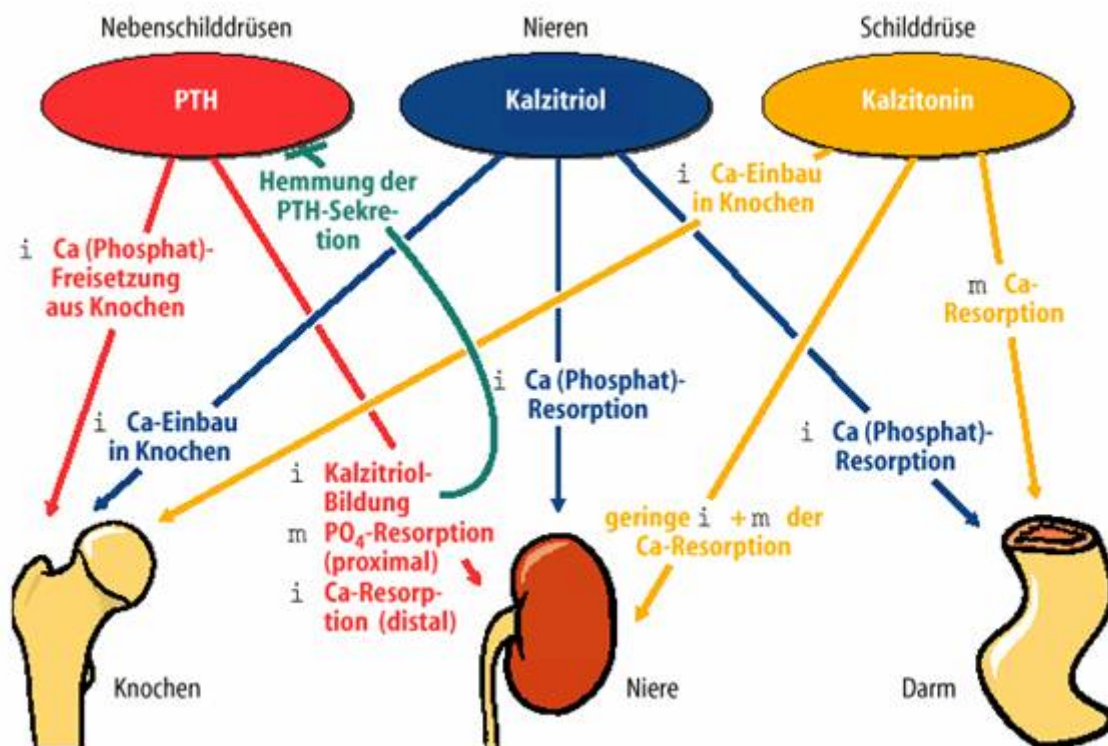


Abbildung 1: Regulation des Calciumstoffwechsels (aus: Schmidt, Thews: Physiologie des Menschen, 27. Auflage; Springer Verlag, Berlin)

### 1.2.1 Calciumhomöostase

Der Mensch nimmt täglich ungefähr 800 mg Calcium mit der Nahrung auf, was in etwa dem Tagesbedarf eines Erwachsenen entspricht (der Tagesbedarf erhöht sich v.a. im Wachstum und in der Schwangerschaft auf bis zu 1200mg/Tag). Die Aufnahme (sehr ineffektiv, nur ungefähr 300mg/Tag) erfolgt im Duodenum über einen calcitriol-abhängigen aktiven Transporter und über Diffusion im gesamten Dünndarm. (5)

Die Ausscheidung erfolgt über den Harn (10%) und über den Stuhl (90%). Im Dünndarmepithel kommt es daher zu einem bidirektionalen Transport von Calcium, da es sowohl resorbiert als auch ausgeschieden werden kann. Die so genannte Nettoresorption ergibt sich als Summe aus Resorption und Sekretion im Duodenum. Entspricht diese Nettoresorption der Menge an Calcium, das über Harn und Stuhl ausgeschieden wird, liegt eine ausgeglichene Calciumbalance vor. Von der Filtration in den Nieren sind die 45% proteingebundenes Calcium nicht betroffen (Proteine werden unter physiologischen Verhältnissen nicht filtriert).

Täglich werden ungefähr 225 mmol Calcium filtriert, wobei 99% davon bei ausgeglichener Balance rückresorbiert werden. 65% werden im proximalen Tubulus, 25% im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife, 8% vom distalen Tubulus und 1,5% vom Sammelrohr rückresorbiert. Die ersten 2/3 der Resorption im proximalen Tubulus finden ohne besondere Regulation durch das transepitheliale Potenzial, welches durch die Cl<sup>-</sup>-Ionen-Resorption entsteht, statt. Die Resorption in der Henle-Schleife und im distalen Tubulus findet hormonreguliert unter dem Einfluss von Parathormon und Calcitriol statt. Die Ausscheidung von Calcium erfolgt hormonabhängig im frühdistalen Tubulus und ist durch diese Steuerung genau auf den Bedarf des Körpers abgestimmt. Ein erhöhter Serum-Calciumspiegel fördert die Ausscheidung bzw. den Einbau ins Skelett (gesteuert durch Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse), PTH und Calcitriol fördern die Resorption bzw. die Freisetzung aus den Knochen. (11)

### **1.2.2 Funktion von Calcium im Körper**

Calcium liegt zu 99% als Calcium-Hydroxylapatit in mineralisierter Form im Knochen und im Zahn vor und dienen dort sowohl der Mineralisation als auch der Speicherung. Der Rest liegt in der Extrazellulärflüssigkeit, in verschiedenen Geweben (Herz, Nerven, Skelettmuskeln) und im Blutkreislauf und erfüllt dort ein breites Spektrum wichtiger Funktionen. Dazu gehören die Signaltransmission im Nervengewebe, second messenger-Funktionen zur intrazellulären Signaltransduktion, Muskelkontraktion, die Initiierung von Vasokonstriktion und -dilatation, Hormonsekretion und Blutgerinnung. Um diese Körperfunktionen bestmöglich aufrecht zu erhalten, ist es notwendig, bei schwankenden Calciumspiegeln im Serum den Spiegel an biologisch aktiven freien Calcium-Ionen möglichst rasch in einen physiologischen Bereich zu bringen, was durch eine rasche Freisetzung aus dem Knochen unter PTH-Einfluss sichergestellt wird. (13)

### **1.2.3 Hypokalziämie**

Eine Hypokalziämie kann bei niedrigen Spiegeln des freien ionisierten Calciums (Albumin-korrigiertes Calcium im Serum <2,2 mmol/l bzw. ionisiertes Calcium

<1,1mmol/l) eine Vielzahl an Symptomen in verschiedensten Organsystemen verursachen. Je nach Ausmaß und Geschwindigkeit des Calcium-Abfalls können sich die Symptome rasch und dramatisch präsentieren (bei schnellem Abfall) oder beinahe ausbleiben (bei langsamen und kontinuierlich sinkenden Spiegel) und sich als nur als pathologische Laborkonstellation präsentieren. Zuvor erwähnte Faktoren wie der Säure-Basen-Haushalt, das Vorliegen einer Hypo-/Hypermagnesiämie oder erhöhte sympathische Aktivität beeinflussen diesen Zustand, außerdem können einige Medikamente (z.B. Bisphosphonate, Denosumab, Cisplatin, Ketoconazol) eine Hypokalziämie auslösen. Weiters zählen ein schwerer Vitamin D-Mangel, eine Hyperphosphatämie (durch chronisches Nierenversagen, massive Tumorlyse oder Rhabdomyolyse), akute Pankreatitis, das Hungry Bone Syndrom und Calcium-Chelatbildner (Phosphat, Citrat z.B. als Gerinnungshemmer in Blutkonserven) zu den möglichen Verursachern einer Hypokalziämie. (12) Die Prävalenz einer Hypokalziämie liegt bei >15% in der Allgemeinbevölkerung und bei 85% in der Gruppe der hospitalisierten bzw. Intensiv-PatientInnen. (14)

Die Symptomatik einer Hypokalziämie umfasst neurologische, muskuläre, psychiatrische, kognitive und kardiovaskuläre Zeichen, die sich individuell in unterschiedlichen Schweregraden zeigen können. (2) Bei einem akutem Auftreten steht oft die Tetanie im Vordergrund, welche sich einerseits in leichter Form mit perioralem Taubheitsgefühl, Parästhesien an Händen und Füßen sowie Muskelkrämpfen und andererseits in schwerer Form mit Carpopedalspasmen, einem Laryngospasmus oder tonischen Muskelkrämpfen präsentieren kann. Diese entspricht einer erhöhten neuromuskulären Erregbarkeit, welche meist erst bei einer schweren Hypokalziämie auftritt, d.h. bei albumin-korrigiertem Calcium <1,9mmol/l bzw. ionisiertes Calcium <0,95mmol/l). (15, 16) Zudem können epileptische Anfälle auftreten, die in ihrer Ausprägung von fokalen Anfällen bis hin zu Petit- und Grand-Mal Anfällen reichen. (17, 18)

Kardiovaskulär kann es zu EKG-Veränderungen (Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit bzw. frequenz-korrigierten QT-Zeit), Bradykardie, ventrikulärer Arrhythmie, Hypotonie mit Kollaps (ohne Besserung durch Gabe von Volumen oder Vasopressoren) und Herzinsuffizienz durch Low-Output-Syndrom bzw. hypokalziämischer Kardiomyopathie durch verminderte Kontraktilität des Myokards kommen. Da die

QT<sub>c</sub>-Zeit die gemessene QT-Zeit auf eine Herzfrequenz von 60/min umrechnet, ist gut ersichtlich, wie sich eine durch Hypokalziämie ausgelöste Bradykardie verlängernd auf die QT<sub>c</sub>-Zeit auswirkt. (19, 20).

Neuropsychiatrische Manifestationen reichen von emotionaler Instabilität und Angstzuständen bis hin zu Verwirrtheit, Psychosen und Konvulsionen, welche differentialdiagnostisch von tetanischen Muskelkrämpfen unterschieden werden müssen. Weiters ist eine erhöhte Empfindlichkeit, Dystonie durch die Einnahme von Neuroleptika (Phenothiazinen) zu entwickeln, beschrieben. Ophthalmologisch trat in vereinzelt Fällen ein akutes Papillenödem oder ein Katarakt auf. (21)

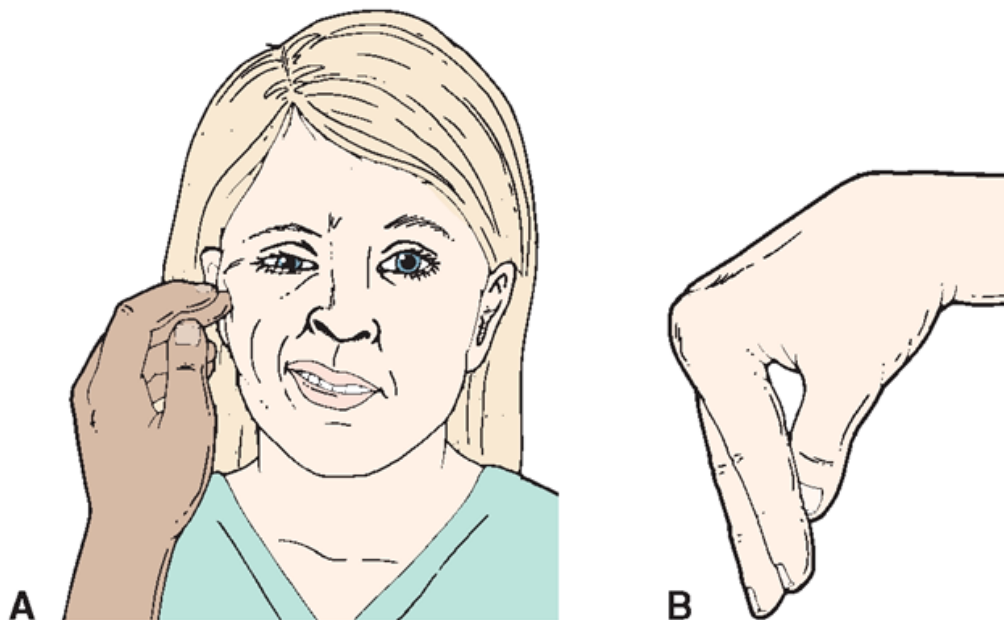
Bei einer chronischen Hypokalziämie, wie es beim Hypoparathyreoidismus der Fall ist, kommt es zu einer Reihe an zusätzlichen Symptomen, die sich in der Regel eher schleichend über Jahre entwickeln und individuell teilweise sehr lange ohne starke Symptomausprägung toleriert werden. Dazu gehören extrapyramidale Bewegungsstörungen (parkinson- bzw. chorea-artig, eventuell bedingt durch Basalganglienkalzifikationen), (22) kognitive Einbußen und Konzentrationsschwierigkeiten („brain fog“), Depressionen, subkapsulärer Katarakt, Nephrokalzinose, erhöhte Knochendichte bei verschlechterter Mikroarchitektur, gastrointestinale Beschwerden durch Spasmen der glatten Muskulatur (biliäre und intestinale Krämpfe, Dysphagie, laryngealer Stridor), Dysfunktion des Musculus Detrusor Vesicae, Myalgien, Alopezie und Zahnveränderungen. (2, 12)

#### **1.2.4 Klinische Zeichen einer Hypokalziämie**

Klinisch sind die für Diagnostik und Therapieverlauf wichtigen (weil relativ zuverlässig und einfach durchführbaren) Trousseau- und Chvostek-Zeichen als typische Zeichen von erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit bzw. Hyperreflexie zu erwähnen. (2, 12, 14)

Das Chvostek-Zeichen (A in Abb.2) beschreibt die Kontraktion der Gesichtsmuskulatur (v.a. periorale Muskulatur und Musculus Orbicularis Oculi der entsprechenden Seite) durch Beklopfen des Nervus Facialis (VII. Hirnnerv) an einem spezifischen Punkt, welcher sich 0,5-1cm unter dem Processus

Zygomaticus des Os Temporale, 2cm vor dem Ohrläppchen und in einer Linie mit dem Mandibula-Winkel befindet. Die pathophysiologische Grundlage dafür wird in einer direkten mechanischen Stimulation der motorischen Fasern des Nervus facialis vermutet, die Auslösung eines Reflexes durch das Beklopfen kommt nur äußerst selten vor. Das Chvostek-Zeichen wird heute eher selten verwendet, da es bezüglich Sensitivität und Spezifität einige Mängel aufweist. Studien haben gezeigt, dass das Chvostek-Zeichen bei 10-25% aller gesunden Individuen vorkommt und umgekehrt bei bis zu 29-33% einer Kohorte mit nachgewiesener Hypokalziämie negativ war. Zusätzlich kann es bei PatientInnen mit Rachitis, Diphtherie oder Masern auftreten. (23)



**Abbildung 2: Chvostek- (A) und Trousseau- (B) Zeichen**

Das Trousseau-Zeichen (B in Abb. 2) wird in der Literatur häufiger als der bessere klinische Test auf Hypokalziämie angesehen. Hierbei wird eine Blutdruckmanschette am Oberarm angelegt und auf 20mmHg über den aktuellen systolischen Blutdruck aufgepumpt. Nach spätestens 3 Minuten zeigt sich bei Hypokalziämie ein carpaler Spasmus durch Okklusion der Arteria Brachialis, welcher sich als Flexion im Handgelenk, Daumen und den Metacarpophalangealgelenken bzw. einer Hyperextension der Finger präsentiert („Pfötchenstellung“). Die Pfötchenstellung entsteht durch tonische Spasmen der Unterarm- und Handmuskulatur, die durch das Zusammenspiel der gesteigerten

Erregbarkeit durch die Hypokalziämie und die durch die Gefäßokklusion bedingte Ischämie ausgelöst wird. Zusätzlich zu den gut sichtbaren Manifestationen kann es auch zu Parästhesien der Finger, Muskelfaszikulationen und dem Gefühl eines Muskelkrampfes kommen. Bezüglich Sensitivität und Spezifität ist das Trousseau-Zeichen dem Chvostek-Test deutlich überlegen, eine Studie zeigte, dass es bei 94% der PatientInnen mit Hypokalziämie und bei nur 1% der gesunden Individuen auftritt. (23) Ein positiver Trousseau-Test kann auch bei einer Hypomagnesiämie auftreten, wobei dieser Zustand oft mit einer Hypokalziämie einhergeht, weswegen die Differentialdiagnose, welche dieser beiden Elektrolytverschiebungen für den Zustand verantwortlich ist, schwierig zu stellen ist. (23, 24) Die beiden Tests sind in Zeiten modernster laboranalytischer Methoden zur Messung des Calciumspiegels im Serum vor allem im klinischen Alltag in den Hintergrund gerückt, können aber präklinisch einen Verdacht auf Hypokalziämie suggerieren. Die Anwendung dieser beiden Tests hat im niedergelassenen Bereich noch eine höhere Wertigkeit, um Verdachtsdiagnosen zu erhärten oder den Therapieverlauf einer Calciumsubstitution zusätzlich zur Laborkontrolle zu überwachen.

### ***1.2.5 Therapie einer akuten Hypokalziämie***

Bei einer schweren und akuten Hypokalziämie sollten initial 1-2g Calciumgluconat (z.B. Calcium FRESENIUS Ampullen) in 50ml 5%iger-Glucoselösung über 10-20 Minuten i.v. verabreicht werden. Darauf folgt eine Dauerinfusion mit 1mg/ml Calciumgluconat mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50mg/h (auf Grund von kardialen Nebenwirkungen auf langsame Infusionsgeschwindigkeit und EKG-Kontrolle achten). Die Infusion darf kein Phosphat oder Bikarbonat enthalten, da das Calcium sonst ausfällt. (15, 25)

### ***1.2.6 Hypokalziämie bei Hypoparathyreoidismus***

Wie bereits erwähnt, ist PTH in der Lage, bei einem akuten Abfall des Serumcalciums unter den Normalspiegel, diesen rasch durch eine schnelle Freisetzung von ionisiertem Calcium aus dem Knochen wieder anzuheben. Bei einem Mangel an PTH liegt die Hauptursache für die chronische Hypokalziämie

jedoch nicht im verminderten Knochenumbau, sondern beruht auf zwei anderen Mechanismen. Durch verminderte Stimulation der 1- $\alpha$ -Hydroxylase kommt es zu einer verminderten Produktion von Calcitriol in der Niere, daraus resultiert eine fehlende Steigerung der Absorption von Calcium über die intestinalen Bürstensaumzellen. (16) PTH wirkt in der Pars Convoluta des distalen Tubulus außerdem stark antikalziuretisch, bei einem Mangel an PTH kommt es daher zu einer massiv erhöhten Ausscheidung von Calcium über den Harn. Dieser Effekt kann durch die Tatsache veranschaulicht werden, dass die Extrazellulärflüssigkeit des Körpers ungefähr 1000mg Calcium enthält, die Glomeruli 10000 mg/Tag filtern und im distalen Tubulus 1000mg/Tag reabsorbiert werden. Durch seine starke antikalziuretische Wirkung kann PTH die renale Calciumexkretion auf nahezu null reduzieren. Diese Zahlen illustrieren die enorm wichtige Rolle der Niere in der Calciumhomöostase und die sehr potenten Eigenschaften von PTH auf die Calciumreabsorption. Die pathophysiologische Ursache für eine Hypokalziämie bei Hypoparathyreoidismus liegt daher also in einer indirekten Resorptionsstörung im Darm durch Wegfallen der Calcitriol-Wirkung und in einem direkten Verlust über die Harnwege durch unzureichende Reabsorption, darüber hinaus kommt noch die ausbleibende Sekretion von PTH bei unzureichender Wirkung von Vitamin D auf die Aufrechterhaltung des Calciumspiegels hinzu. (26)

### **1.3 Hypoparathyroidismus**

Beim Hypoparathyreoidismus stehen die Hypokalziämie und deren bereits erwähnte Symptome im Vordergrund. Typischerweise findet sich eine Laborkonstellation bestehend aus niedrigem Calcium und hohem Phosphat im Serum, hohem Calcium im Harn und erniedrigtem bzw. nicht detektierbarem PTH (<15pg/ml) oder einem in Anbetracht der Hypokalziämie pathologisch normalem PTH. (27) Ätiologisch an erster Stelle liegt mit ungefähr 75% der Fälle der postoperative Hypoparathyreoidismus (je nach Studie zwischen 66% und 78%). Die restlichen 25% entfallen auf genetische, autoimmune oder idiopathische Ursachen bzw. maligne Infiltrationen der Nebenschilddrüsen oder Ablagerungen von Eisen oder Kupfer in Folge von Speicherkrankheiten. (28) Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei etwa 37/100000. (28) Diese Zahl beruht auf einer Studie aus den USA, (29) Powers et al. identifizierten aus einer Datenbank von 77 Millionen

versicherten PatientInnen 58793 Individuen mit chronischem Hypoparathyreoidismus im Studienzeitraum. Mit 70-80% der Erkrankten kommt die Krankheit deutlich öfter bei Frauen vor, (30) was darauf zurückzuführen ist, dass operative Eingriffe bei Schilddrüsenerkrankungen häufiger bei Frauen durchgeführt werden und vor allem autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wie z.B. der Mb. Basedow bei Frauen 5 mal häufiger auftreten als bei Männern. (27)

### ***Ätiologie des Hypoparathyreoidismus***

---

-> Zerstörung der NSD:

**-Operation (häufigste Ursache)**

- autoimmun (isoliert oder polyglandulär)
- Infiltration durch Metastasen oder im Rahmen von Systemerkrankungen (Mb. Wilson, Hämochromatose, Thalassämie, Amyloidose, Sarkoidose)

-> Funktionseinschränkung der NSD oder vermindertes Ansprechen auf PTH:

- Mutationen des CaSR
- Defekte des PTH-Gens
- Hypo-/Hypermagnesiämie (-Pseudohypoparathyreoidismus)

-> NSD-Agenesie:

- DiGeorge Syndrom
- Kenny-Caffey Syndrom
- isolierter X-chromosomaler Hypoparathyreoidismus
- Mitochondriopathien

**Tabelle 1 (Ätiologie des Hypoparathyreoidismus; aus: Maeda et al, 2006)**

#### ***1.3.1 Postoperativer Hypoparathyreoidismus***

Der postoperative Hypoparathyreoidismus ist die weitaus häufigste Ursache für einen chronisch verminderten PTH-Spiegel. Die hierfür verantwortlichen Operationen (OPs) beziehen sich auf Schilddrüse, Nebenschilddrüsen, Larynx oder „Neck Dissection“ auf Grund von malignen oder nicht-malignen Ursachen. Pathophysiologische Ursache für den Hypoparathyreoidismus kann das unerwünschte Entfernen der Nebenschilddrüsen bzw. die Verletzung der versorgenden Gefäße sein. Grundsätzlich wird zwischen einem transienten/passageren (<6 Monate post OP) und einem chronischen/permanenten (>6 Monate post OP) Hypoparathyreoidismus unterschieden.

### **1.3.1.1 Pathophysiologie**

Oft besteht ein Latenzintervall zwischen Operation und Diagnose, der mehrere Jahre lang andauern kann. Die Erkrankung wird dann erst durch die pathologische Laborkonstellation bei einer Routineuntersuchung oder der Abklärung von mit der Krankheit assoziierten, aber unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit oder Muskelschmerzen entdeckt. Der pathophysiologische Prozess, der dieser langsamen Funktionsabnahme der Nebenschilddrüsen nach operativen Eingriffen am Hals zugrunde liegt, ist noch unklar. Eine mögliche Erklärung wäre eine intraoperative Unterbrechung eines Teiles der Blutversorgung mit konsekutiver Abnahme der Organfunktion. (30) Die Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus ist in den letzten 20 Jahren gestiegen, was in einer Studie darauf zurückgeführt wurde, dass die totale Thyreoidektomie mit 80% den Großteil der Thyreoidektomien ausmacht und die Gefahr einer Verletzung der Nebenschilddrüsen oder deren Gefäßversorgung mit dem Ausmaß des entfernten Schilddrüsengewebes zunimmt. (31)

Ein transienter Hypoparathyreoidismus ist mit 10-46% relativ häufig, im Vergleich dazu tritt ein permanenter Hypoparathyreoidismus in 1-10,6% der Fälle auf. (32-35) In der Studie von Powers et al. wurden im Studienzeitraum von einem Jahr 117342 relevante Operationen („neck operations“) detektiert, in deren Verlauf es in 8901 Fällen (7,6%) zum Auftreten eines Hypoparathyreoidismus in den ersten 12 Monaten nach der Operation kam, wobei 75% der Fälle einen transienten und 25% einen permanenten Verlauf aufzeigten. (28)

Als weitere Ursache für eine Hypokalziämie kommt das Hungry-Bone-Syndrom in Betracht, welches vor allem bei primärem Hyperparathyreoidismus entsteht. Durch die erhöhte Knochenresorption kommt es nach dem Entfernen der betroffenen hypertrophierten Nebenschilddrüse zu einer verstärkten Nettobewegung von Calcium und Phosphat in den Knochen und daraus resultierend zu niedrigen Serumspiegeln dieser Elektrolyte. Vor allem bei Vorliegen von radiologischen Zeichen für eine erhöhte Knochenresorption kommt es bei 25-90% der Patienten postoperativ zu einer Hypokalziämie. (36, 37)

### **1.3.1.2 Risikofaktoren**

Das Risiko einer Hypokalziämie hängt, vor allem bei den sehr häufigen Operationen der Schilddrüse auf Grund von Mb. Basedow, Struma oder Malignität, von verschiedenen Faktoren ab. Die Operationsart, die Erfahrung des Chirurgen und die Operationstechnik haben einen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Hypokalziämie. (38) Die intraoperative Darstellung und Schonung der Nebenschilddrüsen bzw. ihrer versorgenden Gefäße ist essentiell und wird als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Hypoparathyreoidismus angesehen. (39) Eine retrospektive Analyse von Lorente-Poch et al. kam zu dem Schluss, dass der Erhalt von NSD-Gewebe den entscheidende Faktor zur Risikominimierung bei Thyroidektomie repräsentiert. Im Zuge der Studie wurde der postoperative Verlauf von 669 PatientInnen nach Thyroidektomie in Zusammenhang mit dem individuellen Erhalt von Epithelkörperchen verglichen. Für jeden Patienten wurde ein PGRIS-Score ermittelt (Parathyroid Gland Remaining in situ/postoperativ in situ erhaltene Nebenschilddrüsen): 4 minus (autotransplantierte NSD+NSD im OP-Präparat). Ein niedriger Score (1-2, entsprechend einer Entfernung von 2-3 Nebenschilddrüsen) zeigte hier einen signifikanten Zusammenhang mit einem schlechteren Outcome bezüglich der NSD-Funktion und einer höheren Anzahl an unbeabsichtigten NSD-Entfernungen, PatientInnen mit einem Score von 4 zeigten diesbezüglich deutlich bessere Ergebnisse, außerdem zeigten die Ergebnisse einen engen Zusammenhang des PGRIS-Score mit den Serum-iPTH und -calciumspiegeln 1 Tag bzw. 1 Monat post-OP. Dennoch sind die Autoren der Meinung, dass eine postoperative Ischämie der Epithelkörperchen einen bedeutenden Einfluss auf die postoperativen Spiegel von intaktem PTH hat, da auch in der PGRIS-Gruppe 4 ungefähr ein Drittel der PatientInnen eine Hypokalziämie und 2,6% einen permanenten Hypoparathyreoidismus (keine Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion >1 Jahr nach totaler Thyroidektomie) entwickelten. (39)

### **1.3.1.3 Auto- und Allotransplantation der NSD**

Bei Verdacht auf eine Devaskularisierung der in situ dargestellten Epithelkörperchen besteht die Möglichkeit, die entsprechende(n) Nebenschilddrüse(n) per Autotransplantation in gut durchblutete Muskel (M. Sternocleidomastoideus oder Unterarmmuskulatur) zu transplantieren. (32) Dieses Verfahren wird in der Literatur jedoch kontrovers betrachtet. Während einige Studien bereits die Autotransplantation von nur teilweise devaskularisierten NSD oder das Verfahren als Standardverfahren zur Prophylaxe eines postoperativen Hypoparathyreoidismus empfehlen (40), sind andere Autoren der Meinung, dass eine intraoperative Verfärbung der NSD (als Anzeichen für eine Ischämie durch Läsion der versorgenden Gefäße) in den meisten Fällen nur ein vorübergehender Zustand ist und der Funktionserhalt wahrscheinlicher bei einem Belassen der Drüse in situ anstatt einer Autotransplantation gegeben ist. (41) Eine Metaanalyse von 115 Studien zeigte, dass das Risiko einer Hypokalziämie nach Thyreoidektomie durch die OP-Indikation auf Grund einer autoimmunen Thyreopathie (Mb. Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis), die Durchführung einer totalen Thyreoidektomie, das Vorliegen eines retrosternalen Strumas, die Notwendigkeit einer NSD-Autotransplantation oder ein Zweiteingriff negativ beeinflusst wird. (33, 42)

Ein neuer Ansatz besteht in einer Allotransplantation von Epithelkörperchen, ein erster Fallbericht bei einer jungen Patientin mit schwerem, therapierefraktärem postoperativem Hypoparathyreoidismus zeigte gute Ergebnisse. Bei einem OP-Erfolg besteht die Möglichkeit, die zuvor notwendige, aber sehr belastende  $\text{Ca}^{2+}$ -Substitutionstherapie schrittweise auszuschleichen und schlussendlich abzusetzen. (43)

### **1.3.1.4 Intraoperative Darstellung durch Fluoreszenzangiographie**

Ein weiterer Ansatz zur Reduktion des Risikos einer unbeabsichtigten NSD-Entfernung im Zuge einer Thyreoidektomie, aber auch zur Verhinderung eines Hypoparathyreoidismus nach subtotaler Parathyreoidektomie bei primärem Hyperparathyreoidismus, besteht in einer intraoperativen NSD-Angiographie mit dem Fluoreszenzfarbstoff Indocyanin-Grün zur Darstellung des Vaskularisations-

Status der einzelnen Epithelkörperchen. Erste Versuche waren erfolgversprechend, in einer kleinen Studie mit 36 PatientInnen kam es bei Darstellbarkeit von mindestens einer gut durchbluteten Drüse zu keinem Hypoparathyreoidismus und zu keinem Abfall des iPTH-Spiegels unter die Norm, wobei der mittlere follow-up Zeitraum von lediglich 4 Monaten eine deutliche Limitation dieser Studie darstellt. (44, 45)

### **1.3.1.5 Postoperativer Follow-up**

In Anbetracht der Auswirkungen eines postoperativen Hypoparathyreoidismus ist eine Möglichkeit der Vorhersage, mit welcher Wahrscheinlichkeit dieser Zustand postoperativ eintreten wird, von großer Bedeutung. Als gute Möglichkeit hat sich in einer Studie von Asari et al. die Kombination der Messung von iPTH ( $<15\text{pg/ml}$ ) am ersten und Serum- $\text{Ca}^{2+}$  ( $<1,9\text{mmol/l}$ ) am zweiten postoperativen Tag herausgestellt. Bei der statistischen Auswertung zeigte sich eine Sensitivität von 96,3% und eine Spezifität von 96,1% bei einem positiv prädiktiven Wert (PPV) von 86% und einem negativ prädiktivem Wert (NPV) von 99%. (34) Eine Metaanalyse von Lee et al. ergab, dass auch die intraoperative Messung von iPTH keine signifikanten Nachteile im Vergleich zu Messungen am ersten postoperativen Tag aufweist, die Kombination mit der Messung des Serum- $\text{Ca}^{2+}$  bleibt dennoch die aussagekräftigste Methode. (46) Ein rascher Start einer Calciumsubstitution zur Vermeidung einer Hypokalziämie wurde mit einem besseren Outcome assoziiert, in einer Studie zeigte sich eine Tendenz zur besseren Erholung der NSD-Funktion bei transientem Hypoparathyreoidismus innerhalb von einem Monat post-OP bei konsequenter Substitutionstherapie. (47) Ein präoperativer Vitamin D-Mangel scheint keinen starken Einfluss auf das Risiko einer Hypokalziämie nach Thyreoidektomie oder auf iPTH-Spiegel als prädiktiver Marker zu haben. (48) Villarroya-Marquina et al. kamen in ihrer Arbeit zur Regenerationsfähigkeit der Nebenschilddrüsen nach Operation zu dem Schluss, dass eine Wiederaufnahme der normalen Nebenschilddrüsenfunktion auch ein Jahr postoperativ möglich ist. Dies trat signifikant häufiger auf, wenn keine Nebenschilddrüsen am OP-Präparat auffindbar waren und die Serumcalcium-Konzentration ein Monat postoperativ  $>2,25\text{mmol/l}$  lag. (49)

Eine retrospektive Datenanalyse von 105 PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus am LKH Univ.-Klinikum Graz (Diplomarbeit von Martin Kern: Hypoparathyreoidismus – retrospektive Beobachtungsstudie, 2015) ergab bei Betrachtung des Zeitintervalls zwischen der ersten Schilddrüsenoperation und der Stellung der Diagnose „chronischer Hypoparathyreoidismus“ einen medianen Zeitraum von 5,5 Jahren. Die Diagnosestellung erfolgte bei 30,5% der PatientInnen im ersten postoperativen Jahr, bei 27,7% 2-10 Jahre postoperativ, bei 16,2% 10-20 Jahre postoperativ und 25,7% der PatientInnen wurde erst 20 Jahre postoperativ diagnostiziert. Als Erklärungsansatz wird das „two-hit-model“ diskutiert. Darin wird vermutet, dass die intraoperativ geschädigten Nebenschilddrüsen im Verlauf zum Teil regenerieren und bis zu einer weiteren Schädigung (z.B. durch Atherosklerose oder Radiotherapie) eine suffiziente Funktion aufweisen. Eine normale präoperative Nebenschilddrüsenfunktion könnte so über einen latenten Hypoparathyreoidismus in eine manifeste Form mit vermutlich häufig verzögerter Diagnosestellung übergehen. Als Ursache dieser Verzögerung werden ein schleicher Beginn mit fehlender schwerer Symptomausprägung, unspezifische Symptome (z.B. Müdigkeit, Leistungsschwäche) und die meist fehlende Routinekontrolle der Calcium- und PTH-Spiegel nach Schilddrüsenoperationen diskutiert.

### **1.3.2 Autoimmuner Hypoparathyreoidismus**

Nach dem postoperativen Hypoparathyreoidismus ist die autoimmune Ätiologie am zweithäufigsten, wobei die Betroffenheit der NSD isoliert oder im Rahmen des autoimmun bedingten pluriglandulären Syndroms (APS) auftreten kann. Eine weitere autoimmune Ursache besteht in der Aktivierung des CaSR durch Autoantikörper, was in einer verminderten PTH-Sekretion mit konsekutiver Hypokalziämie resultiert. (50) Dennoch ist es unklar, ob diese Antikörper einen direkten Einfluss auf den Hypoparathyreoidismus haben oder als Marker einer NSD-Destruktion zu sehen sind (Entwicklung einer Autoimmunität nach vorheriger Zerstörung von NSD-Gewebe). In einigen Studien konnte kein aktivierendes Potenzial von CaSR-Antikörpern nachgewiesen werden, sie sind jedoch als sehr spezifische Marker für parathyreoide Autoimmunität von Bedeutung. Eine weitere Vermutung besteht in einer Zerstörung der NSD-Zellen durch Komplementfixierung und induzierte Zytolyse. (51, 52)

### **1.3.2.1 APS Typ 1**

Dem äußerst seltenen (Inzidenz 1:1 Million) APS (autoimmun bedingtes pluriglanduläres Syndrom) bzw. APECED (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy) liegt eine Mutation des AIRE-Gens (autoimmune regulator of endocrine function auf Chromosom 21, AR Erbgang) zugrunde. Dadurch kommt es zu einer Fehlregulation der negativen Selektion von autoreaktiven T-Lymphozyten und einer immunmedierten Zerstörung von NSD-Gewebe. (27, 53) Beim APS Typ 1 liegt in 80% ein Hypoparathyreoidismus vor, das Erkrankungsalter ist meist die Kindheit bis zur frühen Adoleszenz. (50) Zusätzlich auftretende Symptome sind mucocutane Candidiasis, Mb. Addison, Zahnschäden, Alopezie, Diabetes Typ 1, chronische Hepatitis, primärer Hypogonadismus, autoimmune Thyreopathie oder perniziöse Anämie. (2) Bei einem Vorliegen von Antikörpern gegen die NSD wurden auch vermehrt organspezifische Antikörper gegen die Nebennierenrinde (Mb. Addison, 26%), die Schilddrüse (Mb. Hashimoto, 12%) oder Parietalzellen des Magens (perniziöse Anämie) nachgewiesen. Diese NSD-spezifischen Antikörper richten sich jedoch nicht gegen PTH selbst und zeigen keine Kreuzreaktion mit Zellen der Schilddrüse, Magen, Nieren oder Nebennieren. (54) Bei einem klinischen Verdacht auf APS Typ 1 empfiehlt sich auch die Testung auf  $\text{INF}_\omega$  – Antikörper, da diese in bis zu 97% der PatientInnen mit APS1 vorkommen und dadurch äußerst spezifisch für die Erkrankung sind. (55) Zusätzlich wird in manchen Studien der Nachweis von  $\text{INF}_\alpha$ -Antikörpern zur Evaluierung eines APS1 bei idiopathischem Hypoparathyreoidismus empfohlen. (56) Weiters wurde NALP5, ein Protein das überwiegend in NSD-Zellen exprimiert wird, als Autoantigen für äußerst spezifische Antikörper im Rahmen der NSD-Beteiligung bei APS1 identifiziert, die NALP5-Antikörper können daher durch ihre hohe Spezifität zur Diagnostik dieser Komponente des APS1 herangezogen werden. (57)

### **1.3.3 Gendefekte**

Dem Hypoparathyreoidismus kann eine Vielzahl an genetischen Defekten zugrunde liegen, wobei die Erkrankung isoliert oder als Syndrom in Kombination mit anderen Symptomen und Begleiterkrankungen auftreten kann. Isoliert tritt er

unter anderem bei Gendefekten des PTH selbst (autosomal rezessiv/AR oder autosomal dominant/AD), GCMB (Parathyroidea-spezifischer Transkriptionsfaktor; AR oder AD), CaSR (aktivierende Mutation der extrazellulären Rezeptordomäne; AD) oder der Gα11 (G-protein α – Subunit des CaSR; AD) auf. Auch eine Mutation des SOX3-Gens, welches als Transkriptionsfaktor in der Entwicklung der NSD fungiert, kann über eine NSD-Fehlentwicklung zu einem Hypoparathyreoidismus führen und wird X-chromosomal rezessiv vererbt. (58) Zusätzlich wurden eine Reihe anderer Transkriptionsfaktoren für die NSD-Entwicklung erforscht (Tbx1, Gata3, Gcm2, Aire1). Es wird vermutet, dass auf durchschnittlich 4000 Lebendgeburten ein Fall von parathyreoider Fehlentwicklung aus dem Endoderm der dritten und vierten Schlundtasche kommt, wobei sich klinisch nicht in allen Fällen ein chronischer Hypoparathyreoidismus manifestiert. (59) Homozygote Mutationen im GCMB-Gen können auch zu einer verminderten PTH-Sekretion führen. In einer Studie von Mannstadt et al. wurden zwei Familien identifiziert, bei denen es zu autosomal dominanten Erbgängen kommt. (60)

### **1.3.3.1 Mutation des CaSR**

Bei einer aktivierenden Mutation des CaSR (G-Protein gekoppelter Rezeptor) kommt es zu einer genetisch determinierten Veränderung seiner extrazellulären Domäne und einem verminderten Setpoint für die Wahrnehmung von zu niedrigen Calciumspiegeln. PTH wird dadurch erst bei äußerst niedrigen Calciumspiegeln ausgeschüttet und kann sich sowohl im inadäquat niedrigen als auch unter dem normalen Referenzbereich befinden, was eine Hypokalziämie und durch den fehlenden Einfluss von PTH auf die Nieren eine Hyperkalziurie zur Folge hat. Derzeit sind ungefähr 70 verschiedene aktivierende Mutationen des CaSR oder der Gα11-Subunit beschrieben. (61) Die daraus resultierenden Krankheitsbilder werden autosomal dominant vererbt und können sich in ihrer Ausprägung als autosomal dominante Hypokalziämie Typ 1 (ADH Typ 1) oder Bartter Syndrom Typ 5 (BS5) präsentieren. Zusätzlich ist die äußerst seltene Gα11-Subunit-Mutation beschrieben, die zur Ausprägung von ADH Typ 2 führt. (62) Während es bei der ADH Typ 1 zu einer milden Hypokalziämie und hohen Phosphatspiegeln kommt, zeigt sich beim BS5 durch bisher ungeklärte molekulare

Mechanismen ein zusätzlicher renaler Verlust von Magnesium und Natrium, was Hypotonie und metabolische Alkalose zur Folge haben kann. Die Substitutionstherapie mit Calcium und Vitamin D kann bei diesen PatientInnen eine verstärkte Hyperkalziurie und entsprechende Begleit- und Folgeerscheinungen (z.B. Nephrokalzinose, Verkalkung von Basalganglien und Linsen) zur Folge haben. (30, 63) In den Nieren wird der CaSR vor allem im Pars Ascendens der Henle-Schleife exprimiert, Versuche im Tiermodell zeigten, dass der CaSR in der Lage ist, die Retention oder Exkretion von Calcium im glomerulären System direkt und unabhängig von PTH zu beeinflussen. (64) Therapeutisch ist es also wichtig, die Calciumspiegel im unteren Normbereich zu halten, um eine verstärkte Hyperkalziurie zu vermeiden. Behandlungsversuche mit intaktem PTH konnten bereits Erfolge im Bezug auf das Anheben der Serumspiegel von Calcium verzeichnen, (65) dennoch besteht trotz PTH-Therapie bei PatientInnen mit mutiertem CaSR ein erhöhtes Risiko einer Nephrokalzinose. (66) Einige neue Studien postulieren einen möglichen positiven Effekt von CaSR-Antagonisten („Calcilytics“, z.B. Ronacaleret), da sie über eine Rezeptorblockade zu einer verstärkten PTH-Freisetzung und einer verminderten Kalziurie mit konsekutivem Anstieg des Serumcalciums führen und so die ADH an ihrem pathophysiologischen Ursprung behandeln. (63) Daten zu Langzeiteffekten und Nebenwirkungen sowie einem Effekt auf den Salzverlust beim BS5 sind jedoch noch ausständig.

### **1.3.3.2 Syndrome mit inkludiertem Hypoparathyreoidismus**

Spezielle genetische Defekte können sich phänotypisch unter anderem in chronischem Hypoparathyreoidismus äußern, wie es z.B. beim eher seltenen Barakat- bzw. HDR-Syndrom (Hypoparathyroidism, Sensorineural Deafness, Renal Dysplasia) der Fall ist, welches durch eine AD vererbte Mutation des GATA-3 Gens verursacht wird. GATA-3 codiert einen Transkriptionsfaktor, der in der Embryonalentwicklung eine essentielle Rolle für die normale Entwicklung der NSD, des Innenohrs und der Nieren spielt. (67) Weiters beschrieben ist das Kenny Caffey Syndrom (KCS), welches zum größten Teil im mittleren Osten vorkommt. Neben Hypokalziämien, Krampfanfällen und Gewebeverkalkungen bedingt durch Hypoparathyreoidismus kommt es zu Kleinwuchs, Körperdysmorphien, retardierter Entwicklung, gastrointestinalen bzw. respiratorischen Störungen und medullären

Stenosen der langen Röhrenknochen durch Kortikalisverdickung. Dessen zugrunde liegt eine Mutation des TBCE-Gens, welche AD oder in selteneren Fällen AR vererbt wird. (68)

Das DiGeorge-Syndrom (bzw. Catch 22-Syndrom oder Chromosom 22q11.2-Deletionssyndrom) tritt in 1:4000-5000 Lebendgeburten auf und äußert sich in folgenden Symptomen: Herzfehler bzw. Fehlbildung großer Gefäße im Sinne einer Fallot-Tetralogie, Gesichtsdysmorphie, Thymusaplasie bzw. -hypoplasie, Gaumenspalte und Hypoparathyreoidismus (je nach Genetik in verschieden starkem Ausmaß, was den Zeitpunkt der Diagnosestellung teilweise bis ins frühe Erwachsenenalter hinauszögern kann). In 60% der Fälle kommt es hier zu einem Hypoparathyreoidismus und durch die fehlende Thymusentwicklung kommt es zu einer T-Zell-Defizienz mit daraus resultierender Infektanfälligkeit (v.a. Candidiasis und virale Infekte). (69) Außerdem kommt es bei den meisten Betroffenen zu kognitiven Einschränkungen in variablen Ausprägungen, welche zu 90% die motorischen und sprachlichen Exekutivfunktionen betreffen. Die Erkrankung ist außerdem mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen und Verhaltensstörungen assoziiert. (70) Die große Variabilität der Organmanifestationen erklärt sich im frühen Auftreten des Defektes in der embryonalen Entwicklung. Zuletzt kann es beim Kearns-Sayre-Syndrom, MELAS-Syndrom und dem mitochondrialen trifunktionalen Proteindefizienz-Syndrom zu Hypoparathyreoidismus kommen, welche durch eine mitochondriale Dysfunktion bedingt sind.

Krankheit/Syndrom	Vererbung	Def. Gen/Protein	Chromosom
APS Typ 1	AR	AIRE-1	21q22.3
DiGeorge Syndrom Typ1	AD	TBX1	22q11.2/10p
DiGeorge Syndrom Typ2	AD	NEBL	10p13-p12
HDR Syndrom	AD	GATA3	10p14
Kenny-Caffey Typ 1	AD/AR	TBCE	1q42.3
Kenny-Caffey Typ 2	AR	FAM111A	11q12.1
Barakat	AR	Unbekannt	Unbekannt
Bartter Typ 5	AD	CaSR	3q21.1
KSS/MELAS/MTPDS	Maternal	Mitochondr. Gen	
Isolierter Hypoparathyr.	AD/AR	PTH, GCMB	11p15, 6p24.2
ADH1	AD	CaSR	3q21.1
ADH2	AD	G-alpha11	19p13

**Tabelle 2 (genetische Defekte assoziiert mit Hypoparathyroidismus; aus: Clarke et al, 2016)**

### **1.3.4 Andere Ursachen des Hypoparathyroidismus**

Eine weitere Ursache einer verminderten NSD-Funktion besteht in einer Akkumulation von Eisen in den Epithelkörperchen, z.B. im Rahmen einer Hämochromatose (71) oder einer Hämosiderose bei permanenter Transfusionsbedürftigkeit z.B. im Rahmen einer Thalassämie. Die Symptome, die durch die Ablagerung von Eisen in verschiedenen Organen entstehen, können sich klinisch ähnlich dem Bild eines APS1 präsentieren, weswegen die Hämochromatose bei Verdacht auf APS1 als Differentialdiagnose ausgeschlossen werden sollte. (72) Bei einer Eisenüberladung im Rahmen von wiederholten Transfusionen kommt es neben anderen Endokrinopathien wie Hypogonadismus (47%) oder Wachstumsretardierung (40%) (73) in 10-24% zu einem Hypoparathyroidismus, außerdem kann es auch zur Entstehung eines Diabetes mellitus kommen. Die Häufigkeit dieser Komplikationen kann durch das Einsetzen von Chelatbildnern gesenkt werden und steigt bei einem erhöhten Serumferritin-Spiegel >2500µg/l. (2) In seltenen Fällen kann es auch im Rahmen eines Mb. Wilson durch übermäßige Kupferakkumulation in der NSD zu einer Funktionseinschränkung kommen, (74, 75) auch können eine Radiojodtherapie,

ein parathyroider Befall im Rahmen einer systemischen Sarkoidose oder Amyloidose oder eine Metastasierung der NSD für eine verminderte Funktion verantwortlich sein. (12) Ein so genannter „reversibler Hypoparathyreoidismus“ kann bei einer Verschiebung des Magnesiumhaushaltes auftreten, einerseits im Rahmen einer chronischen Hypomagnesiämie (durch Malabsorption, Malnutrition, Alkoholismus) (30) und andererseits auch im Rahmen einer akuten Hypermagnesiämie, z.B. im Rahmen einer tokolytischen Therapie bei Schwangeren durch die Magnesium-induzierte Hemmung der PTH-Freisetzung. (76)

### **1.3.5 Pseudohypoparathyreoidismus (PHP)**

In die Gruppe des Pseudohypoparathyreoidismus fallen genetisch bedingte Erkrankungen, bei denen es zu einer Endorganresistenz gegenüber PTH kommt. Laborchemisch findet sich hier eine Hypokalziämie und Hyperphosphatämie, aber erhöhten Serumspiegeln von PTH. Differentialdiagnostisch muss ein Magnesium- oder Vitamin D-Mangel und eine chronische Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden. Je nach Mutation bzw. betroffenem fehlcodierten Protein wird die Erkrankung in Typ 1a/b/c bzw. Typ 2 unterteilt, wobei dem PHP in den meisten Fällen eine inaktivierende Mutation des GNAS-Gens zugrunde liegt, welche für die  $\alpha$ -Subunit des G-Proteins codiert und dadurch die zelluläre Antwort auf PTH in Form von verstärkter cAMP-Bildung ausbleibt. (77) Diagnostisch kann eine Injektion von PTH vorgenommen werden, und ein fehlendes Ansteigen von cAMP und Phosphat im Harn kann zur Unterscheidung der verschiedenen Subtypen herangezogen werden. Je nach Subtyp können sich PatientInnen mit einem (nach dem Erstbeschreiber Fuller Albright benannten) Albright Hereditary Osteodystrophy-Phänotyp (AHO) präsentieren, welcher ein rundes Gesicht, Kleinwuchs, Adipositas (durch fehlende Induktion der Lipolyse aufgrund der ausbleibenden Zellantwort durch Bildung von cAMP auf beta-adrenerge Stimulation), Brachydaktylie, flache Nase, Strabismus und ektope Kalzifikationen beinhaltet. Zusätzlich können PatientInnen je nach Subtyp Resistenzen auf andere Peptidhormone aufweisen, wie z.B. TSH, Gonadotropine oder Glucagon. Vom PHP lässt sich abschließend noch der Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus (PPHP) unterscheiden, welcher meist mit dem AHO-Phänotyp, aber ohne die

laborchemischen Abnormalitäten einhergeht. PatientInnen mit PPHP sind oft Verwandte von jenen mit PHP und haben die Mutation paternal vererbt bekommen. Bei einer Vererbung über das väterliche Allel kommt es meist zu keinen Auswirkungen auf die zelluläre Hormonantwort, da das  $G_s$ - $\alpha$ -Subunit Gen in den einzelnen Geweben vorwiegend maternal vererbt wird. (12, 30)

## **1.4 Beeinflussende Faktoren und Parameter bezüglich Calcium- und PTH-Regulation**

### **1.4.1 Laborparameter und Diagnostik**

Bei einem Verdacht auf Hypokalziämie bzw. Hypoparathyreoidismus sollte nach ausführlicher Anamnese (Familie, Operationen, etc.) und klinischer Untersuchung eine Blutabnahme zur Erhebung von spezifischen Laborparametern durchgeführt werden, die Einfluss auf den vorliegenden Zustand haben können. Dazu gehören die Bestimmung des Gesamt-Calcium und ionisierten Calcium bzw. albuminkorrigierten Calcium, Albumin, Phosphat, Magnesium, iPTH, 25-Hydroxy-Vitamin D, eGFR oder Kreatinin, Creatinkinase und Amylase. (25) Bei Vorliegen eines Hypoparathyreoidismus kommt es laborchemisch zu einem erniedrigten ionisiertem Calcium bzw. albuminkorrigiertem Calcium bei erniedrigtem oder inadäquat normalem iPTH-Spiegel, die Serumphosphatspiegel hingegen sind erhöht. Vitamin D-Spiegel und Bone Turnover-Marker (z.B. alkalische Phosphatase) liegen im erniedrigten bis tief normalen Bereich. Die Calciumkonzentration im Harn (24h-Harnsammlung) ist normal bis niedrig, wobei dies bei einem gleichzeitigen Vorliegen einer Hypokalziämie bedeutet, dass die fraktionelle Ausscheidung von Calcium inadäquat erhöht ist. Zudem können im Harn erniedrigte Spiegel von Phosphat und cAMP detektiert werden. Zur Unterscheidung eines Hypoparathyreoidismus von einem PHP eignet sich die Gabe von PTH und anschließendes Bestimmen von cAMP (Chase-Aurbach Test) oder Phosphat (Ellsworth-Howard Test) im Harn, wobei beide Werte bei einem Ansprechen auf PTH im Harn ansteigen sollten. (28) Weiters können genetische Untersuchungen zur Detektion der zugrunde liegenden Mutation durchgeführt werden.

### **1.4.2 Albumin und albuminkorrigiertes Calcium**

Calcium liegt im Blut zu 45% an Proteine (v.a. Albumin) gebunden vor, weitere 45% sind in freier Form vorhanden und 10% sind mit Anionen wie Citrat oder Phosphat verbunden. Die Diagnose einer Hypokalziämie sollte auf der Messung des albuminkorrigierten Calciums basieren, sofern eine Messung des ionisierten (und biologisch aktiven) Calciums nicht möglich ist. Veränderungen des Albuminspiegels allein führen zu einer Veränderung des Gesamt-Calciums ohne starke Veränderung des ionisierten Calciums. Bei einem hohen Albuminspiegel steigt der Anteil an albumingebundenem Calcium an, ein hoher Gesamt-Calciumspiegel bedeutet daher nicht automatisch das gleichzeitige Vorliegen eines hohen Spiegels an ionisiertem Calcium. (16) Albuminkorrigiertes Calcium wird durch folgende Formel berechnet: (78)

$$\text{Albumin-korrigiertes Calcium [mmol/l]} = \text{Gesamt-Calcium [mmol/l]} + 0.012 \times (39,9 - \text{Albumin [g/l]})$$

#### **Abbildung 3 (Berechnung des Albumin-korrigierten Calciums)**

Bei kritisch Kranken ist die Messung des Albumin-korrigierten Calciums kein aussagekräftiger Parameter zur Bestimmung einer Hypokalziämie, da der Anteil des ionisierten Calciums von zu vielen Faktoren und Parametern, die bei diesen PatientInnen dereguliert sind, beeinflusst wird. Hierzu zählen Verschiebungen des pH-Wertes (verstärkte Bindung von Calcium an Albumin bei Hyperventilations-induzierter Alkalose) und Hypoalbuminämie (bedingt durch nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose mit portalvenöser Stauung, Malnutrition, Herzinsuffizienz mit Überwässerung und chronische Entzündungen) (79), wodurch sich die hohe Prävalenz der Hypokalziämie bei kritisch Kranken (bis zu 85%) erklärt. (14) In diesen Situationen empfiehlt sich die direkte Bestimmung von ionisiertem Calcium. Um ein möglichst genaues Messergebnis zu gewährleisten, wird in der Literatur eine venöse oder arterielle anaerobe Blutabnahme mit einer Blutgasanalyse-Spritze, im besten Fall ohne das Anlegen eines Stauschlauches, empfohlen. Dadurch sollen in vitro pH-Verschiebungen, die die Fraktion des ionisierten Calciums beeinflussen könnten, minimiert werden. Die Probe sollte idealerweise innerhalb von 15 Minuten analysiert werden. (80)

### **1.4.3 Vitamin D**

Die Messung von 25(OH)-Vitamin D ist essentiell um einen Vitamin D-Mangel als Ursache der Hypokalziämie auszuschließen. PTH wäre bei einer reinen Vitamin D-Defizienz erhöht und Phosphat im Serum wäre erniedrigt bzw. tief normal. Der zuverlässigste Parameter zur Bestimmung eines Vitamin D-Mangels ist die Messung von 25(OH)-Vitamin D (Calcidiol), da es eine Halbwertszeit von mehreren Monaten hat und daher eine gute Aussage über den Vitamin D-Haushalt liefert. Heald et al. belegten in einer Studie mit über 1500 Serumproben den Stellenwert von 25(OH)-Vitamin D im Vergleich zur Bestimmung von anderen Parametern in der Diagnostik eines Vitamin D-Mangels. Selbst bei einem Serumspiegel von <10ng/ml (entspricht einem schweren Mangel) lagen bei 71,6% PTH, bei 84,9% Phosphat und bei 81,6% alkalische Phosphatase im Normbereich. (81)

### **1.4.4 Magnesium**

Magnesium liegt in einem komplexen Zusammenspiel mit Calcium und der PTH-Sekretion, sowohl eine Hypo- als auch eine Hypermagnesiämie kann eine Hypokalziämie auslösen. Eine konsequente Überwachung der Magnesiumspiegel bei hypokalziämischen bzw. hypoparathyreoten PatientInnen erscheint daher äußerst sinnvoll. Es stellt sich jedoch als schwierig heraus, den verminderten Magnesiumspiegel als Hauptursache für die (meist milde) Hypokalziämie zu entlarven, da die Serumspiegel sich zu Beginn im Normalbereich befinden können, während die intrazellulären Magnesiumspeicher bereits vermindert sind. Bei erniedrigten Magnesiumspiegeln in Kombination mit Hypoparathyreoidismus sollte eine Bestimmung im 24h-Harn durchgeführt werden, da die Niere in der Lage sein sollte, bei erschöpften Körperspeichern die Magnesiumausscheidung maximal zu reduzieren. Bei zuvor erwähnter Laborkonstellation weist also bereits eine geringe Magnesiumausscheidung über den Harn auf eine pathologische Reabsorptionsfunktion der Niere hin. (25) Eine Hypomagnesiämie mit Serumspiegeln <0,5mmol/l resultiert meist in einer symptomatischen Hypokalziämie. (16)

Leicht erniedrigte Magnesiumspiegel (ähnlich wie niedrige Calciumspiegel) steigern die PTH-Sekretion durch die Wirkung des CaSR, da PTH die tubuläre Reabsorption bzw. die gastrointestinale Absorption von Magnesium steigert. Chronisch erniedrigte Magnesiumspiegel (z.B. durch chronische Diarrhoe, Malabsorption, Alkoholismus, Nebenwirkung von PPI oder speziellen Diuretika) hingegen verursachen durch den zusätzlich auftretenden intrazellulären Magnesiummangel einen paradoxen Block der PTH-Freisetzung. Dies geschieht durch die Aktivierung der  $\alpha$ -subunit des heterotrimeren G-Proteins, welche eine Aktivierung des CaSR initiiert und so die PTH-Freisetzung hemmt, (82) zusätzlich kommt es zu einer Endorganresistenz gegen PTH (fehlende Wirkung von Magnesium bei der intrazellulären Signaltransduktion durch cAMP) (83) und einer Verminderung der Vitamin D-Synthese, was einerseits durch die erniedrigten PTH-Spiegel und andererseits durch das verminderte renale Ansprechen von PTH erklärbar ist. (84) Eine Hypokalziämie im Zuge einer durch Hypomagnesiämie bedingten Resistenz gegen PTH sollte also nicht durch die Gabe von Calcium, sondern durch die Normalisierung der Magnesiumspiegel erfolgen. (85)

Hypermagnesiämie hingegen hemmt die PTH-Sekretion durch seine Wirkung am CaSR, zusätzlich hemmt Magnesium die intrazelluläre Bereitstellung von Calcium, es fungiert also als „natürlicher Calciumblocker“. (27)

Hypermagnesiämien können z.B. iatrogen im Rahmen einer tokolytischen Therapie auftreten. Die Messung der Magnesium-, Calcium- und PTH-Spiegel bei schwangeren Frauen im Zuge einer tokolytischen Therapie mit Magnesiumsulfat ergab, dass die PTH-Spiegel der Patientinnen innerhalb von 30min unter den Normbereich absank und trotz der ebenfalls auftretenden Hypokalziämie für 2 Stunden erniedrigt blieben. (76)

Bei einer iatrogenen Zufuhr von PTH kommt es bereits nach wenigen Stunden nach Verabreichung zu einer signifikanten Erniedrigung des Plasma-Magnesiumspiegels, welcher bei dauerhafter Administration auch über Monate erniedrigt bleibt. Die renale Ausscheidung wird durch die PTH-Zufuhr jedoch nicht erhöht, sondern sogar erniedrigt. Dies wird auf eine PTH-induzierte Verschiebung von Magnesium zwischen extra- und intrazellulären Kompartimenten zurückgeführt. (86)

### **1.4.5 Kreatinin und Phosphat**

Die Messung des Serum-Kreatininspiegels bzw. der eGFR kann auf eine Einschränkung der Nierenfunktion als Ursache für eine Hypokalziämie hinweisen. Hypokalziämische Zustände treten oft im Stadium V einer CKD (chronic kidney disease, entspricht eGFR <15ml/min/1,73m<sup>2</sup>) auf, ursächlich liegt diesem Zustand eine stark reduzierte Synthese von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol) und eine verminderte Ausscheidung von Phosphat zugrunde. Durch die erhöhten Phosphatspiegel kommt es zu einem Anstieg des Calcium-Phosphat-Produktes und einer vermehrten Ablagerung von Calciumphosphat im Gewebe. Typisch für einen Hypoparathyreoidismus sind erhöhte Phosphatspiegel, bei erhöhtem PTH hingegen kommt es zu einem Abfall von Phosphat im Serum (z.B. durch Vitamin D-Mangelzustände). (16) Die Messung des Serumphosphat sollte idealerweise im Fastenzustand erfolgen, da die Phosphatspiegel stark von der jeweiligen Phosphataufnahme mit der Nahrung abhängen und außerdem einer zirkadianen Rhythmik folgen. Um unverfälschte und verwertbare Ergebnisse zu bekommen, ist es außerdem notwendig, die Serumproben möglichst rasch aufzuarbeiten und zu beurteilen. Eine adäquate Kontrolle der Phosphatspiegel bei hypoparathyreoten PatientInnen ist als äußerst wichtig zu erachten, wenn man bedenkt, dass die Progression von Gewebeverkalkungen (v.a. Basalganglienkalzifikationen) im direkten Verhältnis mit dem Calcium-Phosphat-Produkt steht. (87)

$$\text{Calcium-Phosphat-Produkt [mmol}^2\text{/l}^2\text{]} = \text{Calcium[mmol/l]} \times \text{Phosphat[mmol/l]}$$

Abbildung 4 (Berechnung des Calcium-Phosphat-Produktes)

### **1.5 Komplikationen des chronischen Hypoparathyreoidismus**

Die bisher größte Kohorte innerhalb einer Studie über chronischen Hypoparathyreoidismus wurde 2013 von Underbjerg et al. aufgestellt. Über das nationale dänische Patientenregister und die Datenbank für verschriebene Arzneimittel konnten 668 PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus (Calcium unter dem Normbereich und erniedrigtes bzw. inadäquat niedriges PTH

nach Halsoperation aufgrund eines nicht malignen Ereignisses unter Standardtherapie für mindestens 6 Monate) in einem Untersuchungszeitraum von 24 Jahren identifiziert werden. 88% der PatientInnen waren weiblich, 16% hatten bereits den zweiten operativen Eingriff in der Halsregion. Die Prävalenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus wurde mit 22/100000 beziffert. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe (3 alters- und geschlechtsgenormte Kontrollpersonen pro PatientIn) hatten PatientInnen mit chronischem Hypoparathyreoidismus ein deutlich erhöhtes Risiko für renale Komplikationen (HR 3,67; 95% KI: 2,41-5,59) und eine Hospitalisierung aufgrund von Krampfanfällen (HR 3,82; 95% KI: 2,15-6,79). Im Bezug auf Herzrhythmusstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Mortalität ergab die Datenanalyse kein erhöhtes Risiko. (88) Eine weitere Studie derselben Autoren ergab außerdem ein erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Infektionen (HR 1,42; 95% KI: 1,20-1,67) und für die Entwicklung von Depressionen bzw. bipolar affektiven Störungen (HR 1,99; 95% KI: 1,14-3,46). (89)

Im Zuge einer follow up-Studie von Mitchell et al. wurden 120 PatientInnen mit chronischem Hypoparathyreoidismus identifiziert und der Verlauf von speziellen Parametern (Laborwerte und Bildgebung von Niere und/oder Gehirn, Therapie) analysiert. Inkludiert wurden PatientInnen mit der Diagnose Hypoparathyreoidismus und dokumentierter Hypokalziämie kombiniert mit erniedrigten oder inadäquat niedrigen PTH-Spiegeln für mindestens 1 Jahr. Diese Längsschnittstudie hat insofern eine hohe Aussagekraft über den Verlauf von Komplikationen, als dass die Verläufe über einen Studienzeitraum von 21 Jahren vom ersten bis zum letzten Besuch am Massachusetts Hospital betrachtet wurden (der durchschnittliche follow up-Intervall/Zeitraum vom ersten bis zum letzten dokumentierten Besuch lag bei 7,4 Jahren). 73% des Kollektivs war weiblich, das Durchschnittsalter lag bei 52 Jahren. 89% hatten einen erworbenen Hypoparathyreoidismus, wobei 66% postoperativ, 7% autoimmun und 16% idiopathisch bedingt waren. Bei den restlichen 11% lag der Erkrankung eine kongenitale Ursache zugrunde. 94% der PatientInnen erhielten eine Calcium-Supplementation, lediglich 6% high-dose Vitamin D (durchschnittlich 135 000 IU/Woche), 88% Calcitriol, 2% Teriparatid und immerhin 20% Thiazide (wobei nicht evaluiert wurde, ob Thiazide primär gegen die Hyperkalziurie oder für die

Behandlung einer Hypertonie eingesetzt wurden). Bei einem definiertem Calcium-Zielbereich von 7,5-9,5mg/dl (1,88-2,38 mmol/l) befanden sich 71% innerhalb des Zielbereiches, 16% darunter und 13% darüber. Die mittleren Serumcalciumwerte waren bei einer postoperativen Ätiologie höher als in der Gruppe mit autoimmuner Ätiologie (8,6 vs 7,9 mg/dl). Bei 38% der PatientInnen wurde im Verlauf mindestens einmal eine Hyperkalziurie (>300mg/24h) festgestellt. 31% der PatientInnen mit renaler Bildgebung wiesen renale Kalzifikationen auf und bei 52% wurden bei Vorliegen einer cranialen Bildgebung Basalganglienverkalkungen festgestellt. (90)

Chronischer Hypoparathyreoidismus geht mit einer Vielzahl an Symptomen und Komplikationen einher (sowohl durch die Erkrankung als auch durch die Calciumsubstitutionstherapie), auf einige davon wird in den folgenden Kapiteln genauer eingegangen.

Organsystem	Symptome bzw. Manifestationen
Neuromuskulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Müdigkeit</li> <li>-Muskelschwäche</li> <li>-Muskelkrämpfe (ev. schmerzhaft, Carpopedalspasmen)</li> <li>-Laryngospasmus, Stridor</li> <li>-Bronchospasmus, pfeifendes Atemgeräusch</li> <li>-Chvostek- u. Trousseau-Zeichen</li> <li>-EMG: rapid bursts (spontan oder durch Hyperventilation)</li> <li>-erhöhte Creatinkinase (CK)</li> </ul>
Neurologisch, Psychiatrisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Parästhesien (v.a. perioral u. an Akren)</li> <li>-Krampfanfälle (Grand mal bzw. Petit mal)</li> <li>-schlechte Konzentration u. Erinnerungsvermögen (brain fog)</li> <li>-Parkinson- u. Chorea-artige Symptome</li> <li>-Pseudotumor cerebri</li> <li>-Depression, Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen</li> <li>-Basalganglienverkalkungen (Fahr-Syndrom)</li> </ul>
Quality of Life	-vermindert (psychische und physische Aspekte)
Kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Herzinsuffizienz (Kardiomegalie, Lungenstauung, Hypervolämie)</li> <li>-Angina pectoris</li> <li>-Arrhythmie und Reizleitungsstörungen</li> <li>-verlängertes QTc-Intervall, EKG-Veränderungen (vglb. Myocardischämie)</li> </ul>
Ophthalmologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Papillenödem</li> <li>-Katarakt, Corneaverkalkungen</li> </ul>
Dermatologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Alopezie, Schuppenbildung der Haut</li> <li>-Nageldeformitäten</li> </ul>
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Verstopfung, Steatorrhoe</li> <li>-abdominale und biliäre Krämpfe</li> </ul>
Dental	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Zementhyperplasie</li> <li>-Zahnschmelzhypoplasie</li> <li>-Agenesie von einem/mehreren Zähnen, kurze Zahnwurzeln</li> <li>-Erweiterung des Peridontalspaltes</li> </ul>
Renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Nephrokalzinose und Nierensteine (Hyperkalziurie)</li> <li>-fortschreitende Abnahme der Nierenfunktion</li> </ul>
Ossär	<ul style="list-style-type: none"> <li>-erhöhte Knochendichte</li> <li>-verminderter Knochenumbau</li> <li>-schlechtere Mikroarchitektur (verminderte Knochenqualität)</li> <li>-Wirbelfrakturen</li> </ul>
Infektionen	-vermehrte Atemwegs- und Harnwegsinfektionen

**Tabelle 3 (Symptome u. Komplikationen des chronischen Hypoparathyreoidismus; modifiziert aus: Shoback et al, 2016)**

Bezüglich der Mortalität dieser Patientengruppe gibt es bis heute nur sehr wenige Daten. In einer großen Studie aus Dänemark (n=123) konnte eine gerade nicht signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden (HR 1,25; p=0,06), jedoch zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Infektionen (HR 1,94; 95% KI: 1,55-2,44), wobei es vor allem zu einem gehäuften Auftreten von Harnwegsinfekten (HR 3,84; 95% KI: 2,24-6,60) und Infektionen der oberen Atemwege kam (HR 2,90; 95% KI: 2,12-3,99). Das Risiko, an Krebs zu erkranken, war in der Patientengruppe geringer als bei den Kontrollen (HR 0,44; 95% KI: 0,24-0,82), wobei man beim Vergleich von speziellen Krebsentitäten zu keinem signifikantem Ergebnis kam. (91)

### **1.5.1 Renale Komplikationen**

In der zuvor erwähnten Kohorte von Mitchell et al. (n=120) wiesen 41% eine eGFR von 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder weniger auf (entspricht einer CKD Stadium III oder höher), im direkten Vergleich mit einer alters- und geschlechtsgenormten Kontrollgruppe zeigte sich bei den PatientInnen ein signifikant häufigeres Auftreten von eingeschränkter Nierenfunktion. Wie zuvor erwähnt, wurden bei Vorliegen einer renalen Bildgebung in 31% der Fälle eine Nephrokalzinose oder Nierensteine nachgewiesen, in zwei Fällen wurde sogar eine Nierentransplantation aufgrund der fortgeschrittenen Nephrokalzinose durchgeführt. Außerdem zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen einer verschlechterten eGFR und Alter, Krankheitsdauer und geschätztem Zeitraum mit erhöhten Serumcalciumspiegeln. (90)

Underbjerg et al. kamen im Zuge ihrer Datenanalyse auf ähnliche Ergebnisse, mit deutlich erhöhtem Risiko für Nierensteine (HR 4,02; 95% KI: 1,64-9,90) und Niereninsuffizienz (HR 3,10; 95% KI: 1,73-5,55) sowie für Nierenerkrankungen im allgemeinen (HR 3,67; 95% KI: 2,41-5,59). Diese Werte zeigen insofern ein erhöhtes Risiko auf, als dass sie sich rein auf die Auswirkungen des Hypoparathyreoidismus fokussieren, da das Risiko bei bestehendem Diabetes mellitus und vorbestehender Nierenerkrankung bereits abgezogen wurde. Der Anteil an PatientInnen, die bereits in einem Stadium der Dialysepflicht waren, war in der Patientengruppe höher als in der Kontrollgruppe, jedoch war der

Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=0,26$ ).

In einer follow up-Studie an 29 Kindern mit behandeltem Hypoparathyreoidismus (Behandlungsdauer mindestens 1 Jahr) betrachteten Levy et al. die renalen Auswirkungen von Grunderkrankung und Therapie auf die Nierenfunktion. 38% der Kinder wiesen eine Nephrokalzinose auf, und eine relative Hyperkalziämie und Hyperphosphatämie erwiesen sich als gute Prädiktoren zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit einer Nephrokalzinose. 45% der minderjährigen PatientInnen wies eine eGFR zwischen 60 und 90ml/min/m<sup>2</sup> auf und hohe Calciumspiegel über eine längere Zeit wurden mit einer niedrigeren eGFR assoziiert. (92) Der Nachweis bzw. die Kontrolle auf das Vorliegen einer Nephrokalzinose sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen und per Ultraschall durchgeführt werden. Ultraschalluntersuchungen der Nieren haben sich in Vergleichsstudien gegen die Kontrolle per CT nicht nur als sensitiver erwiesen, sondern sind auch aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und dem relativ kostengünstigen Einsatz zu bevorzugen. (93) Eine Übersubstitution von Calcium und Vitamin D kann zuletzt neben der Nephrokalzinose zu einem iatrogenem akuten Nierenversagen führen. (94)

### **1.5.2 Knochenstoffwechsel**

Die reduzierte oder fehlende Wirkung von PTH hat drastische Auswirkungen auf den physiologischen Knochenstoffwechsel, es kommt zu einer starken Verminderung des Knochenumbaus mit teilweise erhöhter Knochendichte, aber verschlechterter Mikroarchitektur. Die Kohorte von Mitchell et al. wies deutlich erhöhte Z-Werte in der DXA im Vergleich zur Normalpopulation auf, aber es wurden häufig Frakturen im Studienzeitraum festgestellt. (44 Frakturen bei 21 PatientInnen) (90) Rubin et al. stellten 2008 fest, dass ein chronischer Hypoparathyreoidismus mit einer schlechteren Mikroarchitektur assoziiert ist. 33 PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus und 33 alters- und geschlechtsgenormte Kontrollen ohne metabolische Grunderkrankung wurden einer Knochenbiopsie am Beckenkamm unterzogen, um sie anschließend histomorphometrisch auf strukturelle und dynamische Unterschiede in ihrem Skelettsystem zu untersuchen. Die Knochendichte lag in der Patientengruppe im Normbereich oder über dem

Durchschnitt, es zeigte sich im Vergleich zur Kontrolle eine deutliche Steigerung bzw. Verminderung in speziellen Parametern.

(PatientInnen vs Kontrolle)

- Spongiosavolumen (23,5 +/- 8 vs 19,7 +/-5%; p=0,02)
- trabekuläre Breite (136,1 +/- 37 vs 119,3 +/- 21µm; p=0,03)
- Trabekelanzahl (2,99 +/- 3,4 vs 1,62 +/- 0,39 pro mm; p=0,05)
- Kortikalisbreite (923,4 +/-420 vs 753 +/-246µm; p=0,05)
- „Mineralizing surface“ im Bezug auf Knochenoberfläche (0,85 +/-1,58 vs 4,27 +/- 3,32%; p<0,0001)
- Knochenbildungsrate (0,006 +/- 0,014 vs 0,032 +/- 0,028 µm<sup>3</sup>/µm<sup>2</sup>/d; p<0,0001)

Diese Werte lassen eine schlechtere Qualität der Knochenstruktur vermuten.

Ursächlich dafür wird von den Autoren der seltenere Austausch von altem gegen frisches Knochenmaterial und eine fehlende bzw. verminderte Reparatur von Mikroschäden vermutet, außerdem ist im hypoparathyreoten Zustand die Mineralverteilung im Knochen nicht mehr so heterogen wie im physiologischen Zustand. (95)

Eine brasilianische Studie von Medonca et al. betrachtete die Auswirkungen von postoperativem Hypoparathyreoidismus auf die Knochendichte, die Häufigkeit von subklinischen Wirbelkörperfrakturen und die Morphometrie der Mandibula. Als Kollektiv wurden 33 postmenopausale Frauen herangezogen, von denen 16 an Hypoparathyreoidismus erkrankt waren und eine Standardtherapie aus Calcium und Calcitriol erhielten und 17 als Kontrolle dienten (genormt auf Alter, Gewicht und Größe). Obwohl sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule bzw. an der Hüfte zeigten, kam es trotz normaler bis teilweise erhöhter Knochendichte (13 von 16 Patientinnen bzw. 81% wiesen eine normale oder erhöhte Knochendichte auf) zu einem häufigeren Auftreten von morphometrisch auffälligen Wirbelkörperfrakturen (Wirbelkörperdeformität bzw. Höhenabnahme  $\geq 4$ mm im Vergleich zu den angrenzenden Wirbelkörpern; 62,5% der Frauen mit Hypoparathyreoidismus vs 11,7% bei den Kontrollen) sowie einer verminderten Kortikalisbreite der Mandibula. (96) Im Vergleich dazu zeigten die Studien von Underbjerg et al. ein vermindertes Risiko für Frakturen der oberen Extremität (HR 0,69; 95% KI: 0,49-

0,97) und insbesondere des proximalen Humerus (HR 0,24; 95% KI: 0,09-0,68) in einer Kohorte von PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus, wohingegen sich bei nicht-postoperativem Hypoparathyreoidismus ein erhöhtes Risiko für diese speziellen Frakturen zeigte. (HR 1,93; 95% KI: 1,31-2,85). (89, 91) Daten zu Wirbelkörperfrakturen waren aufgrund des Studientyps nicht vorhanden.

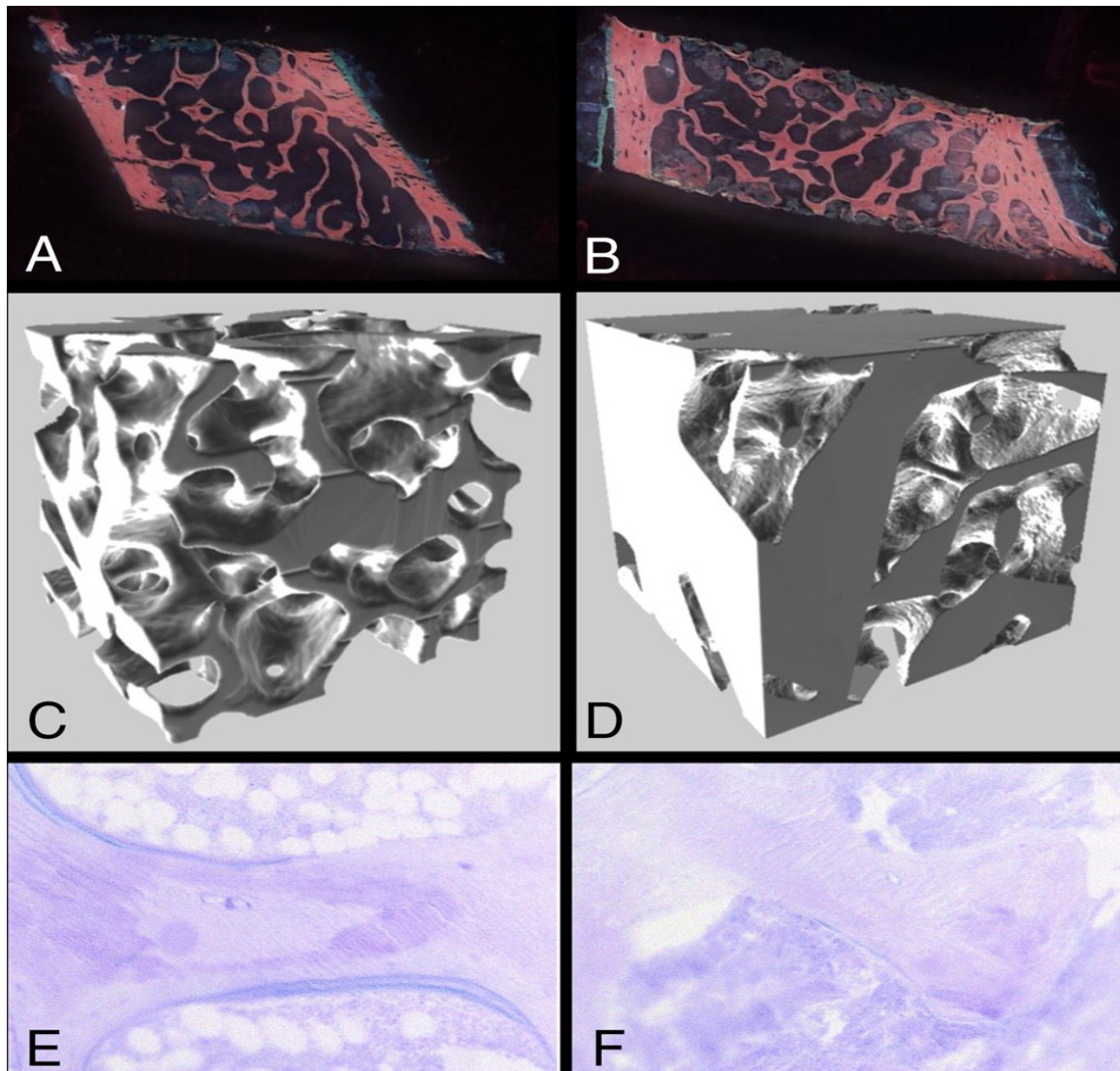


Abbildung 5 (Kontrolle - A/C/E vs Hypoparathyreoidismus - B/D/F); aus Shoback D. et al. 2016

### 1.5.3 Kardiovaskuläre Komplikationen

Bezüglich der kardiovaskulären Komplikationen gibt es widersprüchliche Aussagen in der Literatur. Underbjerg et al. konnten kein signifikant höheres Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ursachen

(cardiovascular disease/CVD) bei PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus feststellen. Zwar gab es in der Patientengruppe eine größere Fallzahl von CVD, jedoch wurde diese in vielen Fällen bereits vor der hypoparathyreoidismus-auslösenden Operation diagnostiziert, weswegen sie als Folge des Hypoparathyreoidismus ausgeschlossen wurde. Nach der Einbeziehung dieses Korrekturfaktors ergab die Analyse keine signifikanten Unterschiede bezüglich kardiovaskulären Ereignissen zwischen den beiden Gruppen. Ebenso verhielt es sich mit der Mortalität aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, auch hier zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. (88) Bei der Datenanalyse von PatientInnen mit nicht-postoperativem Hypoparathyreoidismus hingegen ergab sich ein deutlich erhöhtes Risiko einer ischämischen Herzerkrankung (HR 2,01; 95% KI: 1,31-3,09), sowie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls (HR 1,84; 95% KI: 0,95-3,54) und von Arrhythmien (HR 1,78; 95% KI: 0,96-3,30). (91) Erhöhte Phosphatspiegel könnten zudem zusätzlich zu einer Intimaverkalkung der Gefäße beitragen und so das Risiko von ischämischen Herz- und Kreislaufereignissen erhöhen. (97)

Ebenso widersprechen sich Daten bezüglich des relativen Risikos eines kardiovaskulären Ereignisses (Herzinfarkt oder Schlaganfall) durch die langzeitige Einnahme von Calciumsupplementen. Während die einen von einem leicht erhöhten relativen Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bei Langzeiteinnahme von Calciumsupplementen in einer Kohorte von postmenopausalen Frauen sprechen, (98) kommen andere zu dem Schluss, dass eine erhöhte Calciumeinnahme (durch diätetische Maßnahmen oder Supplemente) in dieser Gruppe zu einer verringerten Mortalität durch ischämische Herzerkrankung führt. (99) Eine Metaanalyse von Reid et al. ergab, dass eine großflächige Supplementation von Calcium und Vitamin D zur Prävention von Knochenbrüchen bei Menschen, die nicht in Pflegeanstalten leben und nur äußerst selten eine schwere Unterversorgung von mit der Nahrung zugeführtem Calcium haben, in Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen (kardiovaskuläres Risiko, Obstipation, akute GI-Symptome, Hyperkalziämie und Nierensteine) nicht zwingend notwendig ist, da die geringe Auswirkung auf Knochenbrüche die möglichen Nebenwirkungen nicht aufwiegen. Die Autoren empfehlen daher eine ausgewogene Ernährung als Calciumquelle und reduzieren den Einsatz von Supplementen gezielt auf jene, die durch bestimmte Umstände ein stark erhöhtes

Frakturrisiko aufweisen. (100) Diese Studienergebnisse lassen sich jedoch nur schlecht auf Hypoparathyreoidismus-PatientInnen übertragen, die Serumcalciumspiegel trotz Supplementation zumeist im tief normalen Bereich liegen, und somit eine iatrogene Calciumzufuhr nur selten zu einer Hyperkalziämie und zu den damit verbundenen kardiovaskulären Auswirkungen durch Calciumablagerungen kommt. (88)

In der Literatur existieren einige Fälle, bei denen es durch die chronische Hypokalziämie (im Rahmen eines undiagnostizierten oder untertherapierten Hypoparathyreoidismus) zum Auftritt einer dilatativen Cardiomyopathie mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und der Ausbildung eines Lungenödems durch Rückstauung kam. Das therapeutische Ansprechen auf positiv inotrope Substanzen und Diuretika erzielte in diesen Fällen meist nicht den gewünschten therapeutischen Effekt, wohingegen die Therapie mit Calcium (initial i.v., danach oral) und Calcitriol innerhalb von wenigen Tagen zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik führte, sobald sich die Calciumwerte normalisiert hatten. (19, 101) Zusätzlich kann es im EKG zu einem verlängerten QT<sub>c</sub>-Intervall mit Auftritt eines T-Wellen-Alternans (Veränderungen in Amplitude und Ausrichtung der T-Welle) als Zeichen eines kardialen Remodelings mit heterogener Repolarisation kommen, was wiederum einen prädisponierenden Faktor für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod darstellt. (102) In einem Fall konnte die hypokalziämie-induzierte Herzinsuffizienz auch durch die zusätzliche (off-label) Gabe von rekombinantem PTH zusätzlich zu Calcium und Calcitriol gebessert werden. (103) PTH wirkt sich auch dosisabhängig positiv chronotrop auf die Herzfrequenz aus. Sikjaer et al. verabreichten PatientInnen über 6 Monate 100µg PTH pro Tag, die Datenanalyse ergab im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe eine signifikant höhere Herzfrequenz. (86)

#### **1.5.4 Katarakt**

Das Auftreten eines Katarakt im vergleichsweise jungen Alter bei PatientInnen mit chronischem Hypoparathyreoidismus wird ursächlich durch ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt (bedingt durch Hyperphosphatämie) beschrieben. (25)

Während die Analyse von Underbjerg et al. kein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Katarakt in einer Kohorte von PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus ergab (auch das Alter bei Auftritt differierte nicht

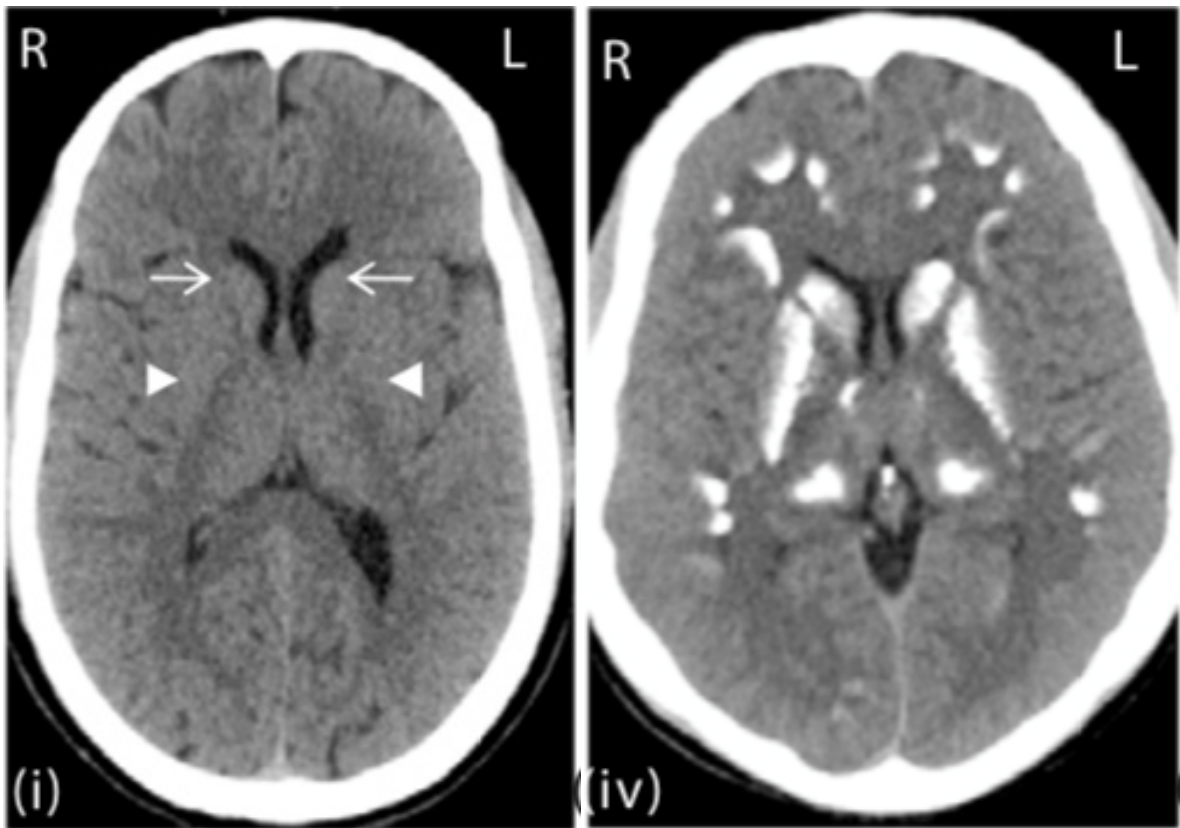
signifikant, 64 Jahre bei PatientInnen vs. 67 Jahre bei Kontrollen), (89) kamen die selben Autoren bei der Datenauswertung von PatientInnen mit nicht-chirurgisch bedingtem Hypoparathyreoidismus auf ein über vierfach erhöhtes Risiko an einer Beeinträchtigung der Sehkraft durch einen Katarakt zu erkranken (im Vergleich mit gesunden Kontrollen; HR 4,21; 95% KI: 2,13-8,34). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag in der PatientInnengruppe bei 53 Jahren und in der Kontrollgruppe bei 60 Jahren. (91) In einer Studie bezüglich des long-term Outcome von PatientInnen mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus, die sich einer Katarakt-OP unterzogen haben, wurde ein signifikant häufigeres Auftreten einer hinteren Kapseltrübung als Komplikation (mit anschließender Nd:YAG-Laserkapsulotomie) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Als Ursache dafür wird ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt und ein meist jüngeres Alter zum Operationszeitpunkt vermutet (10 der 27 Personen aus der Patientengruppe waren zum Operationszeitpunkt unter 25 Jahre alt). (104)

### ***1.5.5 Neuropsychiatrische Komplikationen***

Ein chronischer Hypoparathyreoidismus kann vor allem bei verzögerter Diagnosestellung und insuffizienter Therapie zu einer Reihe von neuropsychiatrischen Symptomen führen, die ursächlich durch die chronische Hypokalziämie und Hyperphosphatämie oder durch noch unbekannte Mechanismen bedingt sind. Dazu gehören Parästhesien, Krampfanfälle, Bewegungsstörungen, Depressionen, Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen, schlechte Erinnerungs- und Konzentrationsfähigkeit und Basalganglienkalzifikationen. (2)

#### ***1.5.5.1 Basalganglienkalzifikationen***

Verkalkungen der Basalganglien (BGC bzw. Fahr-Syndrom) treten am häufigsten im Putamen, Globus Pallidus und Nucleus Caudatus auf. Während die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung zwischen 2 und 12,5% liegt (105), zeigt sich in der Gruppe der hypoparathyreoten PatientInnen eine deutlich höhere Prävalenz.



**Abbildung 6 (links: Schädel-CT ohne BGC; die weißen Pfeile zeigen auf den nucleus caudatus, die Spitzen der weißen Dreiecke zeigen auf den nucleus lentiformis; rechts: Schädel-CT mit hyperdensen weißen Arealen entsprechend ausgeprägten BGC und Verkalkungen in der Übergangszone zw. grauer und weißer Substanz; aus: Modi et al., 2015)**

Je nach Studie kommt es zu einem Auftreten von Kalzifikationen in 12-73,8% der Fälle. Mitchell et al. wiesen in einer Langzeit-follow up-Studie mit 120 TeilnehmerInnen eine Prävalenz von 52% nach, wobei nur bei 31 von 120 PatientInnen (26% der Kohorte) eine craniale Computertomographie vorlag und somit ein Selektionsbias wahrscheinlich ist. (90)

Eine indische Studiengruppe (Goswami et al.) identifizierten über einen Studienzeitraum von 12 Jahren 152 PatientInnen mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus, in 147 dieser Fälle (96,7%) lag eine Baseline-CT-Aufnahme vor und bei 49 PatientInnen (32,2%) wurde die Progression der Kalzifikationen im durchschnittlichen follow up-Zeitraum von 6,9 Jahren durch eine wiederholte CT-Untersuchung untersucht. In 73,8% der Fälle lag eine Basalganglienkalzifikation vor, wobei in 68,8% der Globus Pallidus, in 55,9% das Putamen und in 54,8% der Nucleus Caudatus betroffen waren. Zusätzlich kam es in 39,8% zu einer Verkalkung der Übergangszone zwischen grauer und weißer Substanz, in 31,2% war das Cerebellum-Parenchym und in 29% der Thalamus

betroffen. Bei drei PatientInnen zeigten sich Symptome in Form von Parkinsonismus (n=2) bzw. Dystonie (n=1). Alle drei PatientInnen wiesen BGC auf, die Symptome verbesserten sich jedoch innerhalb von 6 Monaten nach Beginn einer adäquaten Therapie zum Ausgleich der Hypokalziämie. (87)

In der Entstehung der Basalganglienkalzifikationen scheint die extrazelluläre Akkumulation von Phosphat in Verbindung mit niedrigen Calciumspiegeln im Zuge eines chronischen Hypoparathyreoidismus eine ursächliche Rolle zu spielen. (105) PatientInnen, die im follow-up Zeitraum eine Progression der BGC aufwiesen, hatten in diesem Zeitraum ein signifikant häufigeres Auftreten von höheren Phosphatspiegeln und einem erniedrigten Calcium/Phosphat-Verhältnis. Die Autoren errechneten statistisch, dass bei anamnestischem Vorliegen eines Krampfanfalls bei Erstvorstellung die Wahrscheinlichkeit einer Progression der BGC über 9 mal höher ist als ohne diese entsprechende Anamnese (OR 9,42; 95% KI: 1,68-52,74). Umgekehrt wurde eine Erhöhung des Calcium/Phosphat-Verhältnisses um 1% mit einer 5% niedrigeren Wahrscheinlichkeit der Progression assoziiert. (87) Junges Alter bei Beginn der Manifestation von hypokalziämischen Symptomen wird als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von BGC angesehen, eine Überwachung der Phosphatspiegel in diesem Patientenkollektiv erscheint daher sinnvoll.

Kowdley et al. postulierten eine mögliche Korrelation zwischen intrakraniellen Kalzifikationen und kognitiven bzw. neurologischen Defiziten, wobei die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Fallzahl (n=11) eingeschränkt aussagekräftig sind. (22) Aggarwal et al. hingegen fanden in einer ähnlichen Fragestellung mit einer höheren Fallzahl (n=62) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BGC und neuropsychologischen Dysfunktionen, die in 35,5% der PatientInnen mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus vorhanden waren. (106) Beim Vorliegen einer BGC wurde in funktionellen MRT-Aufnahmen eine erniedrigte Glucoseaufnahme in den betroffenen Arealen entdeckt, die dopaminerge Funktion hingegen blieb unverändert. Die verringerte Glucoseaufnahme zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit neuropsychologischer Dysfunktion, wohl aber mit dem Ausmaß der Hypokalziämie und Hyperphosphatämie. (107) In seltenen Fällen kann die klinische Manifestation von Parkinsonismus (Ruhetremor, Hypokinesie, Maskengesicht, etc) zur verspäteten Diagnose eines

Hypoparathyreoidismus führen. Tambyah et al. beschreiben in einem Fallbericht eine 69-jährige Frau, die sich 26 Jahre nach einer subtotalen Thyreoidektomie mit parkinsonoiden Symptomen in einer Klinik präsentierte. Laborchemische Untersuchungen und ein Schädel-CT ergaben eine Hypokalziämie mit einem erniedrigten PTH-Spiegel sowie ausgeprägte intrakranielle Verkalkungen. Die Patientin gab in der Anamnese an, seit der Operation nie hypokalziämie-assoziierte Symptome wie Parästhesien verspürt zu haben. Nach Einleitung einer Therapie mit Calcium und Vitamin D konnte die initial verordnete Therapie mit Levodopa bei einer deutlichen Besserung der Symptomatik nach 6 Wochen wieder beendet werden. (108)

In der Literatur werden zudem einige Fälle beschrieben, in denen es durch das Auftreten eines Fahr-Syndroms bei Vorliegen eines Hypoparathyreoidismus zur Ausbildung einer Psychose mit optischen und akustischen Hallzinationen kam, die im Verlauf auf die Gabe von Neuroleptika in Kombination mit Calcium und Vitamin D gut ansprachen. (109)

### **1.5.5.2 Epileptische Anfälle**

Die genaue Ursache für die Entstehung von epileptischen Anfällen bzw. deren Zusammenhang mit Verkalkungen der Basalganglien ist derzeit noch unklar, vor allem wenn man bedenkt, dass epileptische Anfälle im Zeitverlauf des Hypoparathyreoidismus tendenziell eher rückläufig sind, obwohl die Progression der BGC fortschreitet. (87) BGC haben bei PatientInnen mit Epilepsie jedoch nur eine sehr niedrige Prävalenz (0,54% bei Ogata et al.), umgekehrt zeigte sich bei Forstl et al. bei Vorliegen einer BGC auch kein erhöhtes Auftreten von Epilepsie (OR 0,9). (110) Ein direkter ursächlicher Zusammenhang dieser beiden Zustände scheint daher eher unwahrscheinlich. (111) Die Tatsache, dass Calcium im Bezug auf die neuromuskuläre Funktion in fast allen Schritten, von der präsynaptischen Ausschüttung von Neurotransmittern bis zur mechanischen Kontraktion der Myozyten, beteiligt ist, erschwert die exakte Festlegung der pathophysiologischen Grundlagen zusätzlich. (18) Underbjerg et al. berichteten in ihrer Kohorte von 668 PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus ein deutlich höheres Auftreten von Hospitalisierungen aufgrund von Krampfanfällen als in der Kontrollgruppe (3,8 vs. 1%). Selbst nach der statistischen Einbeziehung von

Krampfanfällen, die vor dem Studienzeitraum auftraten, ergab sich ein höheres Risiko für die Patientengruppe (HR 3,82; 95% KI: 2,15-6,79). (88) In der Kohorte von Mitchell et al. (n=120) traten bei 10 PatientInnen (8%) epileptische Anfälle im hypokalziämischen Zustand auf, wobei dieser Zustand bei 8 dieser 10 PatientInnen (7%) sogar nach Diagnose und unter laufender Therapie auftrat. (90) Krampfanfälle scheinen vor allem in der Gruppe der PatientInnen mit nicht-postoperativem Hypoparathyreoidismus häufig aufzutreten, in einer dänischen Studie ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein stark erhöhtes Risiko (HR 10,05; 95% KI: 5,39-18,72). (91)

### **1.5.5.3 Bewegungstörungen**

Hypokalziämie kann sich bei längerem Bestehen in seltenen Fällen durch Bewegungsstörungen mit verschiedenen Symptomen, am häufigsten in Form eines Parkinson-Syndroms, äußern. Einzelne Fallberichte präsentieren PatientInnen, deren Hypokalziämie über einen Latenzzeitraum von bis zu 26 Jahren nach Schilddrüsenoperation asymptomatisch blieb und sich erst nach diesem Zeitraum als Parkinson-Syndrom äußerte, dessen Symptomatik nicht auf Levodopa ansprach und sich nach der Korrektur der Hypokalziämie innerhalb einiger Wochen dauerhaft besserte. Ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Vorliegen von BGC war auch hier nicht feststellbar. (108) Symptome aus anderen Fallberichten von PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus unterschiedlicher Genese beinhalten Dysarthrie, cerebelläre Ataxie, Choreoathetose bzw. choreatische Bewegungsstörung wie Hemiballismus, orale Dyskinesien und Dysmetrie. (112, 113) In der Studie von Aggarwal et al. wiesen knapp mehr als ein Drittel der PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus neurologische Zeichen auf, wovon 14,5% extrapyramidale, 19,4% cerebelläre und 1,6% beide Arten von Zeichen aufwiesen. Anzahl und Ausmaß der BCG war auch hier in Patienten- und Kontrollgruppe annähernd gleich und wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung der neurologischen Zeichen auf, das Calcium-Phosphat-Produkt konnte jedoch als unabhängiger Einflussfaktor identifiziert werden. (106)

#### **1.5.5.4 Depressionen**

Bei Vorliegen der Diagnose einer „Major Depression“ sollte eine Evaluierung der Serumspiegel von Calcium, Phosphat, Magnesium, Vitamin D und PTH durchgeführt werden, um eine parathyreoide Dysfunktion als organische Ursache auszuschließen. Wenn sich ein chronischer Hypoparathyreoidismus primär in psychiatrischen Symptomen äußert und nicht als solcher erkannt wird, bleibt im Endeffekt eine endokrin bedingte psychiatrische Dysfunktion ohne adäquate Therapie bestehen. Die Zahl der PatientInnen, die an einem postoperativem Hypoparathyreoidismus leiden und im Verlauf ihrer Erkrankung psychiatrische Symptome entwickeln, wird auf ungefähr 50% geschätzt. (114) Underbjerg et al. kamen in ihrer Analyse auf ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (HR 2,01; 95% KI: 1,16-3,50), wobei Depressionen, die vor der zur Erkrankung führenden Operation auftraten, in die Berechnung einbezogen wurden und die HR entsprechend adaptiert wurde. (89) Unter PatientInnen mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus kam man auf eine HR von 2,76 (95% KI: 0,97-7,90) für die Entwicklung einer Depression, wobei das Ergebnis mit einem p-Wert von 0,05 an der Grenze zur statistischen Signifikanz liegt. (91) Auch in der Studie von Arlt et al. ergab sich für PatientInnen, die nach einer Schilddrüsenoperation einen chronischen Hypoparathyreoidismus entwickelten, im Vergleich zu jenen, die einen komplikationslosen postoperativen Verlauf aufwiesen, ein signifikant höheres Auftreten von Depressionen. (115)

#### **1.5.5.5 Kognitive Funktionen**

Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Beeinträchtigung einiger kognitiver Fähigkeiten wie verminderter Aufmerksamkeits- und Erinnerungsfähigkeit, beeinträchtigter Gedächtnisfunktion bis hin zur Demenz sowie Verschlechterung von Exekutivleistungen des Gehirns kommen. Die Symptome haben einen starken Einfluss auf die durch die Grunderkrankung ohnehin schon beeinträchtigen Alltagshandlungen der PatientInnen. Aggarwal et al. unterzogen 62 PatientInnen mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus einer ausführlichen kognitiven und neuropsychiatrischen Testung, welche in fast allen verwendeten Tests einen

deutlich höheren Score bezüglich kognitiver und psychiatrischer Dysfunktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte (32,3 vs 5,7% bzw. 66,1 vs 24,3%), eine kognitive Dysfunktion wurde also bei fast einem Drittel der PatientInnen nachgewiesen. Die Analyse ergab keinen Zusammenhang zwischen intrakraniellen Verkalkungen und kognitiver Dysfunktion. Das Ausmaß und die Dauer der chronischen Hypokalziämie als Einflussfaktor auf die kognitive Beeinträchtigung zeigte sich hingegen als statistisch signifikant. Der „Cognitive Impairment Score“ erhöhte sich im follow-up um 0,21 Punkte pro Jahr bei Fortbestehen hypokalziämischer Symptome und sank um 0,27 Punkte pro Erhöhung des Serumcalcium um 1mg/dl bzw. um 5,5 Punkte pro Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produktes um eine Einheit. (106) Bei Kowdley et al. zeigten sich bei 7 von 11 PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus kognitive Einschränkungen, wobei das hohe Ergebnis aufgrund der niedrigen Fallzahl (n=11) als kritisch zu betrachten ist. (22) Einzelne Fallberichte beschreiben das Auftreten einer subakuten Demenz bei jungen PatientInnen mit undiagnostiziertem Hypoparathyreoidismus, die sich im Verlauf durch eine Zufuhr von Calcium und Vitamin D wieder zurückbildete. In manchen Fällen wurden neurokognitive Ausfälle, wie z.B. der Verlust von Sprachfunktion oder Persönlichkeits-Veränderungen, mit BGC in den entsprechenden Hirnarealen und den damit verbundenen Störungen der afferenten und efferenten Signaltransduktion vom Cortex assoziiert. (116, 117) Einige PatientInnen berichten auch über das Auftreten eines so genannten „Brain Fog“, welcher sich durch diffuse Kopfschmerzen, verringerte Merkfähigkeit und Erinnerungsleistung sowie einer verschlechterten Konzentrationsfähigkeit äußern kann und für PatientInnen bei der Ausführung von Alltagstätigkeiten als äußerst störend empfunden wird. (118, 119)

### **1.5.6 „Well-being“ und Quality of Life**

In Anbetracht der zuvor beschriebenen Symptome und Komplikationen des chronischen Hypoparathyreoidismus ist eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Wohlbefindens der Betroffenen nur unschwer nachvollziehbar. Die fehlende zentralnervöse Wirkung von PTH und die hypokalziämie-assoziierten Komplikationen tragen demnach einen großen Teil zur Beeinträchtigung dieser Faktoren bei.(120) Unter den Erkrankten kommt es

deutlich häufiger zum Auftreten von Somatisierungsstörungen, Depressionen, Angststörungen und Phobien. PatientInnen klagen zudem häufiger über Anzeichen der Erschöpfung, Gliederschmerzen, subjektive Herzbeschwerden und allgemeines Unwohlsein. All diese Symptome wurden in mehreren Studien durch verschiedene standardisierte Testverfahren (Symptom Checklist 90, von Zerssen Symptom List, Giessen Complaint List, SF-12 bzw. SF-36, Global Severity Index, etc) erhoben und in den meisten Fällen zeigte sich in der Gruppe der Erkrankten deutlich schlechteren Testergebnissen als in der Kontrollgruppe bzw. im Vergleichskollektiv. (115)

Astor et al. führten in ihrer norwegischen Studie eine Erhebung der QoL (durch SF-36 und Hospital Anxiety and Depression Scale/HADS) an 283 PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu 2311 gesunden Kontrollen durch. Die Patientengruppe zeigte in allen acht Kategorien des SF-36 einen schlechteren Score als die Kontrollgruppe, weitere Analysen ergaben auch einen niedrigeren Score bei PatientInnen mit postoperativer Ätiologie im Vergleich zu jenen mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus. Ähnlich verhielt sich das Ergebnis des HADS, hier erzielten die PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus die höchsten Scores. Im Bezug auf die Arbeitsfähigkeit der PatientInnen ergab die Analyse, dass seit Erkrankungsbeginn 40% von temporären oder permanenten Sozialleistungen abhängig sind, was im Vergleich mit der norwegischen Gesamtbevölkerung einer bis zu zehnfach höheren Anzahl von LeistungsbezieherInnen entspricht. (121)

Hadker et al. (USA) untersuchten die QoL bei bekanntem Hypoparathyreoidismus durch die Befragung von 374 erwachsenen PatientInnen (ungeachtet der jeweiligen Ätiologie). Im Durchschnitt suchten diese vor und nach ihrer Diagnose 6 verschiedene Ärzte auf, 56% fühlten sich nicht in der Lage, die Situation nach der Diagnose selbst zu beherrschen und 60% empfanden die Symptomkontrolle schwieriger als erwartet. 75% waren zudem besorgt über Langzeitkomplikationen in Verbindung mit ihrer Medikation. Trotz Therapie erfuhren 72% in den 12 Monaten vor der Befragung 10 oder mehr Symptome der Hypokalziämie mit einer durchschnittlichen Dauer von 13 Stunden pro Tag. In 79% der Fälle war mindestens ein krankheitsbezogener Krankenhausaufenthalt oder Besuch einer Notfallambulanz nötig. 45% gaben eine deutliche Beeinträchtigung ihres

alltäglichen Lebens an, 85% fühlten sich nicht mehr in der Lage, den Haushalt zu führen und 20% waren durch die Erkrankung gezwungen, ihr derzeitiges Arbeitsverhältnis aufzugeben. (122)

Sikjaer et al. analysierten die SF-36 Scores von postoperativen PatientInnen nach totaler Thyreoidektomie. Es wurden die Scores von jenen PatientInnen, die an einer postoperativen Hypothyreose und jenen, die an einer Hypothyreose und einem Hypoparathyreoidismus leiden, verglichen. Bei zusätzlichem Vorliegen eines Hypoparathyreoidismus ergab die Analyse ein deutlich schlechteres Ergebnis im Bezug auf die subjektiv wahrgenommenen körperlichen Aspekte der Testung. (123)

In einer Studie von Cho et al. wurde gezeigt, dass sowohl EndokrinchirurgInnen als auch Nicht-Betroffene die Bürde eines chronischen Hypoparathyreoidismus unterschätzen. Durch das Ausfüllen eines modifizierten SF-36 Fragebogens wurde die krankheitsassoziierte Einschätzung der Lebensqualität von 340 PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus, 200 Kontrollen und 102 EndokrinchirurgInnen evaluiert. In allen acht Dimensionen des SF-36 gaben die PatientInnen eine signifikant niedrigere QoL als die Kontrollen und Chirurgen an, ähnlich verhielt es sich mit der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes vor und nach der Operation. 47% der PatientInnen schätzten ihren Gesundheitszustand „viel schlechter“ als vor der Operation ein, verglichen mit bloß 16% der Chirurgen und 7% der Kontrollen. (124) Dies wird als „Empathy gap“ zwischen behandelndem ÄrztInnen und PatientInnen beschrieben. Einige von den PatientInnen geschilderten Symptome werden von ÄrztInnen auch nicht auf die Hypokalziämie als Ursache zurückgeführt und dementsprechend nicht mit dem Hypoparathyreoidismus in Verbindung gebracht bzw. dementsprechend ernst genommen. (125)

Versuche einer Substitutionstherapie mit intaktem PTH ergaben bereits nach einem Monat eine Verbesserung der physischen und mentalen Gesundheit (erhoben durch RAND 36-Item Health Survey), die Scores blieben auch ein Jahr nach der initialen Behandlung mit PTH über dem Ausgangsniveau unter Standardtherapie mit Calcium und Vitamin D. (126)

## **1.6 Aktuelle Therapie und Zukunftsausblick**

Die derzeitige Therapie des chronischen Hypoparathyreoidismus umfasst die Substitution von Calcium, aktivem und nativem Vitamin D (Calcitriol bzw. Cholecalciferol) und in einigen Fällen die Gabe von Magnesium und Thiaziddiuretika (zur Verminderung der Hyperkalziurie durch den antikalziuretischer Effekt in der Pars Convoluta des distalen Tubulus). Eine sonst in der Endokrinologie übliche Ersatztherapie des fehlenden Hormons ist in Österreich seit kurzem zwar zugelassen (Parathormon 1-84), wird aber aufgrund der hohen Behandlungskosten (ca. 70000€/Jahr) derzeit noch kaum eingesetzt. Die Wirkung des PTH-Ersatzes wurde in einigen Studien bereits nachgewiesen und ist in den USA bereits seit 2015 zugelassen, mittlerweile werden dort mehrere hundert PatientInnen damit behandelt. (3, 127)

Da pathophysiologisch die Regulation der Calciumhomöostase und des Fließgleichgewichtes durch PTH ausfällt, bewegt man sich bei der derzeitigen Standardtherapie auf einem schmalen Grat: eine zu geringe Calciumzufuhr kann zu einer Hypokalziämie mit den entsprechenden Symptomen führen, eine zu hohe Dosierung zu Hyperkalziämie, Hyperkalziurie, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose. Zudem fehlt dem Organismus die Möglichkeit, auf äußere und innere Einflüsse wie die sportliche Aktivität, schwere Arbeit, eine Schwangerschaft, Dehydratation oder eine vermehrte Calciumaufnahme mit der Nahrung mit einer entsprechenden Regulierung der Calciumaufnahme und -ausscheidung zu reagieren.

Das Therapieziel sollte entgegen der weit verbreiteten Annahme nicht in der Erreichung normaler Calciumspiegeln liegen. Vielmehr sollte die kleinstmögliche Dosis an Supplementen bei Symptombefreiheit und dem Ausbleiben einer Hyperkalziurie angestrebt werden. Der Zielbereich des Serumcalciums liegt knapp unter dem Normbereich (2,0-2,25mmol/l), die 24h-Harncalciumausscheidung sollte <300mg/d (<7,5mmol/d) liegen. Bei Vorliegen einer aktivierenden Mutation des CaSR (autosomal dominanter Hypoparathyreoidismus) mit stark erhöhter Calciumausscheidung kann diese durch die Calciumsubstitution zusätzlich verstärkt werden, ein Monitoring bezüglich renaler Komplikationen sollte daher regelmäßig durchgeführt werden.

Die derzeitigen Guidelines (2015) der *European Society of Endocrinology* (ESE) umfassen bezüglich der Therapie von chronischem Hypoparathyreoidismus folgende Punkte: (128)

- **Empfohlene** Behandlung von PatientInnen mit Symptomen der Hypokalziämie und/oder Serumspiegeln von Albumin-korrigiertem Calcium <2,0mmol/l bzw. ionisiertem Calcium <1,0mmol/l
- **Anbieten** einer Behandlung bei asymptomatischen PatientInnen mit Serumspiegeln zwischen 2,0/1,0 mmol/l und dem unteren Bereich der Referenzwerte (Beibehalten wenn durch Therapie das Wohlbefinden gesteigert wird)
- Primärtherapie durch aktives Vitamin D und orale Calciumpräparate aufgeteilt auf mehrere Tagesdosen (Verwendung von Cholecalciferol wenn aktives Vitamin D/Calcitriol nicht verfügbar)
- Dosierung anpassen, sodass die kleinstmögliche Menge an Calcium und Vitamin D verwendet wird, ohne dass es zu Symptomen der Hypokalziämie kommt und die Serumspiegel im Zielbereich bleiben (2,0-2,25mmol/l)
- Native Vitamin D-Supplementation (400-800 IU/Tag) bei gleichzeitiger Behandlung mit aktivem Vitamin D
- Reduktion der Calciumsupplementation bzw. Einsatz eines Thiaziddiuretikums bei Vorliegen einer Hyperkalziurie
- Evaluierung von Risikofaktoren und Management entsprechend internationaler Guidelines bei Vorliegen von Nierensteinen
- Verminderte Phosphataufnahme mit der Nahrung bzw. Anpassung der Supplementation bei Hyperphosphatämie u. erhöhtem Calcium-Phosphat-Produkt
- Regelmäßige Kontrolle und ggf. Anpassung der Serum-Magnesiumspiegel
- Derzeit keine Ersatztherapie mit PTH bzw. PTH-Analoga als Routinetherapie

Im Zeitraum der Therapieeinstellung wird eine laborchemische Kontrolle und Symptomanamnese alle 1-2 Wochen empfohlen. Im Therapieverlauf sollen in regelmäßigen Abständen spezielle Parameter gemessen bzw. überprüft werden, dazu gehören regelmäßige Laborkontrollen (ionisiertes bzw. albumin-korrigiertes Serum-Calcium, Phosphat, Calcium-Phosphat-Produkt, Magnesium, eGFR) und Symptomanamnese alle 3-6 Monate, Messung der 24h-Harncalciumwerte (jährlich), renale Bildgebung bei Symptomen von Nierensteinen oder steigenden Creatininspiegeln im Serum, Monitoring auf Symptome von Co-Morbiditäten (jährlich) und Routinekontrollen der Knochendichte durch DXA-Scans. (128)

Eine retrospektive amerikanische Studie konnte die Effektivität von Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>, bis 1933 das einzige Vit. D-Supplement und in Europa kaum in Gebrauch) im Vergleich zu aktivem Vitamin D (Calcitriol) bei der Behandlung von hypoparathyreoten PatientInnen zeigen. Das sehr billige Vitamin D<sub>2</sub> wird heute aufgrund seiner langen Halbwertszeit nur mehr sehr selten eingesetzt, da man das Risiko einer Hypercalciämie und Nephrotoxizität vermeiden wollte. Die in der aktuellen Studie verwendete Dosierung (durchschn. 40,000 IU/d) lag jedoch deutlich unter dem Dosierungsgrad von >100,000 IU/d, bei dem in vorangegangenen Studien eine Toxizität nachgewiesen wurde. Der Einsatz von Vitamin D<sub>2</sub> wird vor allem bei PatientInnen mit wiederkehrenden Episoden von behandlungsbedürftigen Hypokalziämien empfohlen und stellt eine Alternative zum teuren Calcitriol bei begrenzten Ressourcen dar. (129)

### **1.6.1 Therapie in der Schwangerschaft**

Die ESE empfiehlt während der Schwangerschaft und der Stillzeit generell eine Standard-Therapie mit Calcium und aktivem Vitamin D (Anpassung an erhöhten Bedarf, insbesondere im letzten Trimenon durch die Ausbildung des fetalen Skeletts). Die Serumspiegel des ionisierten Calciums sollten alle 2 bis 3 Wochen kontrolliert werden und im unteren Normalbereich ( $\geq 2,25\text{mmol/l}$ ) gehalten werden. Der behandelnde Kinderarzt oder Neonatologe soll über den maternalen Hypoparathyreoidismus informiert werden, um eventuelle Komplikationen in Verbindung mit der maternalen Therapie oder Grunderkrankung rasch erkennen und behandeln zu können. Der Einsatz von aktivem Vitamin D wird in einigen

Studien kontrovers betrachtet, da in Tierversuchen über teratogene Effekte berichtet wurde. In der Literatur wurde bei Calcitriolspiegeln im niedrigen Normbereich jedoch nicht über teratogene Effekte berichtet. (130) Dennoch wird es benötigt, um das Auftreten von Tetanien zu verhindern, welche zu Frühgeburten und Abort führen können. Während der Schwangerschaft kann es auch zu einem verminderten Bedarf an Calcitriol kommen, da die Plazenta das PTH-related protein produziert. In diesem Fall sollte der maternale Calciumspiegel direkt nach der Geburt beobachtet werden, da es im Zeitraum zwischen der Geburt, wenn die plazentare Produktion stagniert und der Laktationsphase, wenn die mamäre Produktion von PTH-related protein einsetzt, zu einem rapiden Abfall des Serumcalcium kommen kann. (131)

Callies et al. berichteten über eine Fallserie von 10 Frauen, die im Verlauf der Schwangerschaft mit Calcitriol-Dosen zwischen 0,25 und 3,25µg/d behandelt wurden. In 8 von 10 kam es zu keinem Auftreten von negativen Effekten, in den übrigen beiden Fällen kam es zu Totgeburten aufgrund von starken fetalen Malformationen, was jedoch nicht eindeutig mit der Calcitriol-Therapie in Verbindung gebracht werden konnte. In einem weiteren Fallbericht wurde eine Frau beschrieben, die unter Calcitriol-Therapie (aufgrund eines postoperativen Hypoparathyreoidismus) zwei komplikationslose Schwangerschaften und Geburten durchlebte, die Dosierung wurde im Verlauf der jeweiligen Schwangerschaften jeweils leicht gesteigert und die Serumspiegel von Calcium und 1,25-Dihydroxycholecalciferol lagen konstant im unteren Normbereich. (130)

### **1.6.2 PTH-Ersatz**

Der Hypoparathyreoidismus stellt de facto die letzte nicht (als Standardtherapie) mit dem fehlenden Hormon behandelte Endokrinopathie dar. In den letzten Jahren wurden einige Studien zum PTH-Ersatz sowohl an Erwachsenen als auch an Kindern durchgeführt, die durchwegs erfolgversprechende Ergebnisse lieferten, daher könnte sich die Ersatztherapie mit PTH daher bei uns in Zukunft als Standardtherapie durchsetzen. Durch das externe Zuführen von PTH lässt sich der Bedarf an oralen Calcium- und Vitamin D-Supplementen deutlich verringern, was für viele PatientInnen als Erleichterung empfunden wird. (132) Das aus 34 Aminosäuren bestehende und in seiner N-terminalen Sequenz dem PTH

identische Teriparatid (1-34; FORSTEO®) ist nur für die Behandlung einer manifesten Osteoporose zugelassen, wird aber derzeit off-label in schweren Fällen eingesetzt. 2015 in den USA und 2017 in Europa wurde das rekombinante humane PTH (1-84; NATPAR®) von der FDA für die Behandlung des chronischen Hypoparathyreoidismus zugelassen. Derzeit wird es aber auf Grund der hohen Behandlungskosten kaum verordnet. Zudem spricht sich die *ESE* in ihren aktuellen Leitlinien (Stand: 8/2015) gegen einen Routine-Einsatz von PTH in der Therapie aus.

PTH muss subkutan injiziert werden, da es als Peptidhormon, gleich wie Insulin, bei oraler Aufnahme vor seiner Resorption zerfallen würde. Empfohlen werden zweimal tägliche Injektionen von PTH, da es bei einer einmaligen Injektion zu einer starken Fluktuation der Calciumspiegel im Serum und einer möglichen Hyperkalziämie in den Stunden nach der Injektion kommt, zudem sind relativ hohe Dosen von PTH nötig, um die Calciumspiegel über den Tag im Normbereich zu halten (ungefähr 80µg pro Tag) (133). Zweimal tägliche Injektionen vermindern diese starke Fluktuation und stellen dadurch stabilere Calciumspiegel her, außerdem werden zur Erhaltung einer Normokalziämie niedrigere PTH-Dosen benötigt (ungefähr gesamt 40µg verteilt auf zwei Injektionen). (3, 65) Es wird empfohlen, die Serumcalciumspiegel bei Therapieeinstellung mit rekombinantem humanem PTH (1-84) 7 Stunden nach Injektion zu bestimmen, da hier durch die pharmakokinetischen Eigenschaften von rhPTH in den meisten Fällen ein Calcium-Peak entsteht, auf diese Weise soll die Dosis dahingehend angepasst werden, dass es nach der Injektion zu keiner Hyperkalziämie kommt. (86) Generell bestehen pharmakologische Unterschiede zwischen Teriparatid und rhPTH, da rhPTH durch seine größere Molekülgröße eine längere Halbwertszeit aufweist (Forsteo: ca. 1 Stunde; Natpar: ca. 3 Stunden).

Die derzeit besten Ergebnisse zur Wiederherstellung der physiologischen Calciumhomöostase lieferten Studien zum Vergleich von zweimal täglicher s.c.-Injektion von Teriparatid und einer kontinuierlichen Verabreichung mittels Insulinpumpe. Die Pumpentherapie resultierte in stabileren Calciumspiegeln, über 50% Reduktion des Harncalciums, einer Reduktion der benötigten PTH-Dosis zur Beibehaltung einer Normokalziämie um 65% und einer Normalisierung der Knochenbaumaarker (ohne Überstimulation des Knochenstoffwechsels). (134,

135) Einzelne Fallberichte postulieren zudem die Effektivität dieser Therapiemodalität über einen längeren Zeitraum, Diaz-Soto et al. berichteten über eine Patientin, deren postoperativer Hypoparathyreoidismus sich refraktär gegenüber der Therapie mit Calcium und Vitamin D zeigte. Durch die Zuführung von PTH mittels Pumpentherapie konnten mit einer Dosis von 25-35µg pro Tag über einen Zeitraum von 5 Jahren konstant normale Spiegel von Calcium, Phosphat und Magnesium sowie Harncalcium gehalten werden. (136) Die Dosierung bei kontinuierlicher s.c.-Zufuhr kann variieren und muss individuell eingestellt werden (hierzu empfiehlt sich ein stationärer Aufenthalt mit regelmäßigen Laborkontrollen). In einer Studie von Linglart et al. wurden drei an Hypoparathyreoidismus erkrankte Kinder auf eine Therapie mittels PTH-Pumpe eingestellt. Zwei dieser jungen Patienten waren jeweils an APS1 (Mutation des AIRE-Gens) erkrankte Brüder und benötigten zur Erreichung von normalen Calciumwerten Teriparatid im Ausmaß von 0,5µg/kg/d (15µg/d). Beim dritten Patienten war die zugrunde liegende Ursache des Hypoparathyreoidismus unklar, er konnte sein Therapieziel jedoch bereits mit 0,1µg/kg/d (5µg/d) erreichen. Für den Therapieerfolg ist jedoch das Aufrechterhalten von ausreichenden Vitamin D-Spiegeln essentiell. (137)

Winer et al. wiesen bereits 2003 in einer Studie mit 27 erwachsenen Teilnehmern die Vorteile von zweimal täglicher s.c.-Injektion von Teriparatid verglichen mit der Standardtherapie (Calcium und Vitamin D) über einen Zeitraum von 3 Jahren nach. Es kam zu keinen deutlichen Unterschieden zwischen beiden Gruppen im Bezug auf die Serum-Calciumspiegel und die Knochendichte, die PatientInnen in der Teriparatid-Gruppe wiesen jedoch eine deutlich verminderte Calciummenge im Harn auf, was die antikalziuretische Wirkung von PTH unterstreicht. (133)

In einer anderen Studie postulierten Winer et al. die Effektivität und Sicherheit von zweimal täglicher s.c.-Injektion im Vergleich zur Standardtherapie bei Kindern nach. Im 3-jährigen Studienzeitraum zeigte sich eine stabile Calciumhomöostase, erniedrigte Harncalciumspiegel und eine normale Knochenentwicklung bzw. – wachstum unter Teriparatid. Dennoch empfehlen die Autoren die Anwendung einer Pumpentherapie, da durch die geringe Halbwertszeit von Teriparatid und die inkonstanten Hormonspiegel nach Injektion die physiologischen Verhältnisse nicht imitiert werden. (65)

Cusano et al. wiesen in einer Studie mit 54 PatientInnen die Effekte von rhPTH auf die Lebensqualität nach. Zeigten die Teilnehmer vor dem Therapiestart noch deutlich niedrigere QoL-Scores als das Normkollektiv, konnte die tägliche Verabreichung von 100µg rhPTH die QoL-Scores nach bereits einem Monat signifikant erhöhen, zudem blieben sie über den Verabreichungszeitraum von einem Jahr permanent erhöht. (126)

Mannstadt et al. zeigten in der multinationalen 1-84-Zulassungsstudie (REPLACE) die Effekte von rhPTH-Injektionen vs Placebo auf. Nach einer Therapieoptimierung zur Erreichung von normalen Calciumspiegeln wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen 50µg rhPTH oder Placebo verabreicht, die Dosen von Calcium und Calcitriol wurden sukzessive reduziert und PTH konnte in den ersten 5 Wochen bei Bedarf auf 75 oder 100µg pro Tag auftitriert werden. 134 PatientInnen nahmen teil und wurden im Verhältnis 2:1 (rhPTH vs Placebo) randomisiert. In beiden Gruppen kam es gleich häufig zum Auftreten von adversen Reaktionen, welche vor allem in Kopfschmerzen, Muskelkrämpfen und Hypokalziämie bestanden. Der primäre Endpunkt, nämlich eine Reduktion des Bedarfs an Calcium und Calcitriol um mindestens 50%, wurde bei 53% der PatientInnen in der rhPTH-Gruppe und bei lediglich 2% der Kontrollgruppe erreicht. Die Autoren postulieren daher eine gute Effektivität und eine hohe Therapietoleranz von rhPTH als Ersatztherapie bei chronischem Hypoparathyreoidismus. (127)

Palermo et al. untersuchten in einer 2-jährigen prospektiven Kohortenstudie die Wirkung von Teriparatid (1-34) 2x täglich 20µg s.c. bei 42 PatientInnen mit postoperativem Hypoparathyreoidismus. Über die Dauer der Studie blieben die Serumcalciumspiegel trotz Reduktion der Calcium- und Calcitriol-Substitution signifikant (gewünscht) höher, die Phosphatspiegel sanken ab und blieben stabil im Normbereich. Die Lebensqualität der ProbandInnen verbesserte sich signifikant in allen 8 Domänen des SF-36 Fragebogens. (138)

Eine Metaanalyse der zuvor erwähnten Studien (Mannstadt et al., Sikjaer et al., Winer et al.) zeigte noch einmal die Effekte einer Hormonersatz-Therapie auf, die Analyse ergab eine bessere Aufrechterhaltung von stabilen Calciumspiegeln, verminderte Calciumausscheidung und reduzierten Bedarf an Calcium und Vitamin D, weniger ektopische Kalzifikationen und verbesserte Knochen- und

Lebensqualität. (139) Laut Expertenmeinung gilt der Hormonersatz auch als sichere und gut tolerable Therapie. (140)

Cusano et al. berichteten über 4 Patientinnen, bei denen es unter einer PTH-Ersatz-Therapie zu einer Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion kam. Alle 4 Patientinnen hatten einen postoperativen Hypoparathyreoidismus bei einer Erkrankungsdauer zwischen 8 und 16 Jahren. Die Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion trat im Schnitt nach 4 Jahren 1-84-PTH-Substitution ein und wurde von den Autoren als Normalisierung und Stabilisierung der PTH- und Calciumspiegel bei einem oraler Calciumbedarf von <1g/d und keiner Substitution von aktivem Vitamin D über mindestens 1 Woche nach Beendigung der 1-84-PTH-Zufuhr definiert. Die Frage nach dem Mechanismus hinter der Erholung der Nebenschilddrüsen bleibt jedoch offen. Die Autoren sehen einen Erklärungsansatz in einem PTH-medierten Anstieg von VEGF (vascular endothelial growth factor), der zu einer Revaskularisation des Nebenschilddrüsenorgans führen könnte. Alternativ könnte das zugeführte PTH auch einen direkt trophischen Effekt auf das verbliebene Nebenschilddrüsenorgans haben, sodass eine Revaskularisation über NSD-interne Signalwege initialisiert wird. (141) Eine zusätzliche Möglichkeit sehen manche Autoren in einer nicht-parathyreoiden PTH-Produktion in Thymuszellen, die in der Organogenese einen gemeinsamen Ursprung mit den Zellen der Nebenschilddrüsen teilen. (142)

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Aufbau der Kohorte***

Ziel dieser prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie ist der Aufbau einer Kohorte von an chronischem Hypoparathyreoidismus erkrankten PatientInnen. Die Identifikation der PatientInnen erfolgt an der Medizinischen Universität Graz, der Medizinischen Universität Wien, der Medizinischen Universität Innsbruck sowie drei privaten Instituten mit Spezialisierung auf Schilddrüsenerkrankungen (Schilddrüsen-, Endokrinologie- und Osteoporoseinstitut Dobnig GmbH in Graz, Institut für Schilddrüsendiagnostik und Nuklearmedizin Buchinger in Gleisdorf, Schilddrüsen- und Osteoporosepraxis Dr. Michael Lehner in Linz und Wels). Für den Zeitraum von Anfang 2004 bis Ende 2014 besteht ein Kollektiv aus 119 PatientInnen an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Univ.-Klinik für Innere Medizin am LKH Graz. Dieses Kollektiv an PatientInnen, die in diesem Zeitraum mit der Diagnose „Hypoparathyreoidismus“ bzw. entsprechenden Laborkonstellationen in der endokrinologischen Ambulanz vorstellig wurden, wurde von Martin Kern in seiner Diplomarbeit „Hypoparathyreoidismus – retrospektive Beobachtungsstudie“ über das Informationssystem openMEDOCS identifiziert. Für den Zeitraum ab 2015 bis heute wurden jene PatientInnen ebenfalls über openMEDOCS identifiziert, deren Erstvorstellung an der Endokrinologie in diesem Zeitraum stattfand. Die Identifikation über das jeweilig verwendete Patienteninformationssystem erfolgte in gleicher Weise in den anderen teilnehmenden Zentren, wobei PatientInnen, die in den zwei Privatinstituten in Graz und Gleisdorf identifiziert wurden, teils an die endokrinologische Ambulanz des LKH Graz zugewiesen wurden. Nach Studiengenehmigung durch die Ethikkommission Graz wurde den PatientInnen, die die Einschlusskriterien erfüllen, im Rahmen ihrer Routinekontrolle eine mögliche Studienteilnahme angeboten. PatientInnen, die nach Studienbeginn erstmalig vorstellig wurden, wurden nach deren Einwilligung ebenfalls eingeschlossen.

## **2.2 Studiencharakter und Ethikkommission**

Es handelt sich um eine offene, multizentrische, nicht-interventionelle und prospektive Beobachtungsstudie mit anschließender Erstellung eines Patientenregisters. Im Verlauf wurde die Studie kurz „HYPAUS-Studie“ benannt.

Die Gewinnung neuer Daten erfolgte durch die Auswertung eines Fragebogens zur Lebensqualität, Ätiologie, Therapie und Symptomen bzw.

Langzeitkomplikationen bei chronischem Hypoparathyreoidismus. Die Primärhypothese wurde als „verminderte Quality of Life bei chronischem Hypoparathyreoidismus im Vergleich zum steirischen Normkollektiv“, die Sekundärhypothese als „Vorliegen von Langzeitkomplikationen bzw. –symptomen durch die Grunderkrankung bzw. die Langzeit-Calciumsubstitution“ definiert.

Die Studie wurde unter dem Titel „Hypoparathyreoidismus – prospektive Kohorte“ zur Begutachtung eingereicht und am 22.12.2016 durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz freigegeben. (Votum mit EK-Nummer 29-062 ex 16/17)

Die geplante Fallzahl von 130 PatientInnen ergab sich aus der retrospektiven Identifikation von 119 bekannten PatientInnen im Zeitraum 2004-2014. Die Rekrutierung von PatientInnen bzw. die Erweiterung des Registers ist zeitlich nicht begrenzt und wird bei Bedarf und Finanzierbarkeit auf weitere Zentren (ggf. international) ausgeweitet. Die Beendigung der Datengewinnung und erste Datenanalyse zur Fertigstellung der Diplomarbeit wurde nach einem Datengewinnungszeitraum von 10 Monaten und der Untersuchung von 30 ProbandInnen am 31.10.2017 abgeschlossen.

## **2.3 Untersuchung der PatientInnen**

Die einbestellten PatientInnen kamen zur Routinekontrolle in die endokrinologische Ambulanz der Univ.-Klinik für Innere Medizin am LKH Graz. Neben der Standard-Untersuchung (Anamnese, Auftreten von Symptomen,

klinische Untersuchung, Blutabnahme, ggf. Therapieanpassung) wurde im Rahmen der Routine-Blutabnahme bei zusätzlichem Consent eine Blutprobe zur Lagerung auf der Biobank abgenommen. Nach ausführlicher Aufklärung über den Studienverlauf bzw. –charakter und der Unterzeichnung des Informed Consent-Formulares (siehe Anhang) zur Einwilligung in die Studienteilnahme bzw. der Probenlagerung und –verwendung zu Forschungszwecken auf der Biobank wurden die PatientInnen anschließend gebeten, im Rahmen der Studie einen Fragebogen (siehe Anhang) auszufüllen. Anschließend wurden den PatientInnen eine Kontrolle bzw. Abklärung auf eventuell vorliegende Nierenverkalkungen durch eine Nierensonographie empfohlen. Eine Kontrolle auf morphologische bzw. funktionelle Veränderungen der Niere und ihrer Funktion sollte laut ESE-Guidelines in regelmäßigen Abständen erfolgen (eGFR im Rahmen der Laborkontrolle alle 3-6 Monate, Nierensonographie jährlich). (128) Abschließend wurde den PatientInnen die Teilnahme an einem weiteren Teil der Studie, nämlich einer neurokognitiven Testung und einem orientierenden psychiatrischen Interview, angeboten. Dieser spezielle Abschnitt der Studie wird an der Univ.-Klinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin im Rahmen der Dissertation von Dr. Adelina Tmava durchgeführt.

### **2.3.1 Fragebogen (CRF) bzw. erhobene Daten**

Der Fragebogen wurde initial von den ProbandInnen in Papierform ausgefüllt und anschließend in die Datenbank des Registers übertragen. Die eCRF der Datenbank entspricht dem ursprünglichen Fragebogen und wird durch die zusätzliche Eingabe von wichtigen Labordaten ergänzt (Blutabnahme im Rahmen der Routinekontrolle, zumeist am Tag der Studienteilnahme). Die einzelnen Fragestellungen beziehen sich auf den Zeitraum vom Erkrankungsbeginn bis zum jeweiligen Untersuchungsdatum.

- Name u. Geburtsdatum (nur in der geschützten Datenbank)
- Körpergröße und –gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz
- Familienstand (ledig, in einer Partnerschaft, verheiratet, geschieden, verwitwet)
- (für Frauen: Schwangerschaften bzw. Geburten)

- Beruf u. Pensum; krankheitsbedingte Invalidität bzw. Reduktion des Berufspensums seit Krankheitsbeginn
- Alter bei Erkrankungsbeginn
- Ätiologie (postoperativ, autoimmun im Rahmen von APS1, autoimmun mit ev. nachgewiesenen Antikörpern, durch Radiojodtherapie, genetisch, idiopathisch)
- (wenn postoperativ → Art der Operation?, Durchführung einer Nebenschilddrüsen-Autotransplantation?, OP-Indikation?)
- Lebensqualität (QoL, durch SF-12)
- Therapie (Calcium, Calcitriol, Vitamin D, Thiazid-Diuretikum, Teriparatid, Magnesium, andere Präparate)
- Symptome eines Calciummangels (Parästhesien, Muskelkrämpfe, GI-Krämpfe, Myalgien)
- Akute Komplikationen im Rahmen einer Hypokalziämie und Aufsuchen einer Notfallambulanz bzw. Absetzen eines Notrufs aus diesem Grund (Tetanie, Laryngo- bzw. Bronchospasmus, unerklärliche Atemnot u./o. pfeifende Atmung, Herzrhythmusstörungen)
- Notwendigkeit einer i.v.-Calciumtherapie aufgrund von Akutkomplikationen
- Kardiovaskuläre Symptome u. Erkrankungen (Hypotonie und Synkopen, QT-Intervallverlängerungen bzw. Herzrhythmusstörungen)
- Neuropsychiatrische Komplikationen (Depression bzw. depressive Verstimmung, Angststörung, Psychose, Parkinson- oder Chorea-artige Bewegungsstörungen, Brain fog, Dysphagie, Ataxie, Dysarthrie)
- Sehleistung (Verschlechterung durch Papillenödem oder Katarakt)
- Nierenkomplikationen (Nierensteine, erhöhtes Harncalcium im Spontan- bzw. 24h-Harn, Nephrokalzinose)
- Krankenhausaufenthalte (Anzahl der Aufenthalte)
- Infektionen
- Frakturen (Art, Unfall bzw. pathologische Fraktur, verzögerte Bruchheilung)
- Knochendichte (T-Score)
- Craniale Bildgebung (CT oder MRT)
- Andere subjektiv oder objektiv relevante Probleme
- Labordaten (Schilddrüsenparameter, iPTH, Vitamin D, Gesamtcalcium, ionisiertes Calcium, Phosphat, Kreatinin u. eGRF)

## **2.4 Datenbank und Datenschutz**

Das Phoenix CTMS (Clinical Trial Management System) ist eine online-basierte Datenbank mit integrierter Probandenrekrutierungs-Funktion. Das System ermöglicht dem User, den jeweiligen Probanden im System anzulegen und ihn dann zu seiner spezifischen Studie (bzw. Studien) zuzuweisen bzw. ihn und seinen jeweiligen Status innerhalb der Studie zu verwalten.

Die in die Datenbank einprogrammierte eCRF der jeweiligen Studie (hier: CRF der HYPAUS-Studie) kann dann für jeden der Studie zugewiesenen Probanden separat ausgefüllt und gespeichert werden. Durch die übersichtliche Verwaltung der Hypoparathyreoidismus-Kohorte ist für zukünftige Forschungszwecke ein strukturiertes Datenkollektiv zur besseren Datenvergleichbarkeit verfügbar. Die Datenspeicherung ist für einen Zeitraum von 15 Jahren vorgesehen.

Das System entspricht der EU-GDPR (European Union General Data Protection Regulation). Der Zugriff ist passwort-geschützt und ist ausschließlich für Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt sind, möglich. Zudem ist aus Gründen des Datenschutzes ein Zugriff auf sensible Patientendaten (Name, Geb.Dat., Kontaktdaten) nur aus einem autorisierten Netzwerk möglich (in Graz: Netzwerk der MedUni Graz). Bei einem Datenbank-Zugriff eines autorisierten Nutzers von einem anderen Netzwerk sind keine sensiblen Daten sichtbar. Dasselbe gilt für den Datenexport, auch hier werden sensible Daten automatisch entfernt und der Name durch den dem Probanden jeweils zugewiesenen Code ersetzt.

## **2.5 Datenauswertung**

Die erhobenen Daten aus dem SF-12-Abschnitt des Fragebogens wurden in einem Berechnungstool in Microsoft Excel ausgewertet und das Ergebnis anschließend zusammen mit den restlichen Daten in anonymisierter Form in die Phoenix-Datenbank bzw. –Patientenregister eingetragen. Nach dem Datenexport konnten die jeweilig gesammelten Daten in Microsoft Excel ausgewertet werden. Die Datenauswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik. □ Numerische Daten werden bei Vorliegen einer Normalverteilung mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben, bei nicht-Vorliegen einer Normalverteilung

werden Median und Interquartilsabstand berechnet. □ Bei nominalen und ordinalen Daten werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. □

## **2.6 Limitationen**

Die Studie inklusive der Vergrößerung des Patientenregisters wird nach Abschluss dieser Diplomarbeit bei Bedarf und Finanzierbarkeit weitergeführt und auf weitere Zentren ausgedehnt. Aus Zeitgründen musste nach 10 Monaten die Datengewinnung im Rahmen der Diplomarbeit beendet werden, um eine statistische Auswertung der bis dahin gesammelten Daten zu ermöglichen. Daten von PatientInnen, die nach dem Stichtag (31.10.2017) an der Studie teilnahmen, konnten in der Analyse daher nicht mehr berücksichtigt werden. Die zum Zeitpunkt der Auswertung vorliegende Teilnehmerzahl von 30 ProbandInnen liefert eine gute Grundlage für eine erste richtungsweisende Analyse, für eine aussagekräftigere Datenanalyse ist jedoch eine Auswertung zu einem späteren Zeitpunkt mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

Leider waren, auf Grund einer Ergänzung in der CRF und einer verzögerten Adaptation der eCRF in der Phoenix-Datenbank, zum Zeitpunkt der Datenauswertung nicht alle Daten von allen ProbandInnen vorliegend, da die entsprechenden zu ergänzenden Daten von einigen ProbandInnen an den Partner-Zentren noch ausständig waren.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Demographie**

Im Zeitraum vom 17.1.2017 bis 31.10.2017 konnten 30 ProbandInnen für die HYPAUS-Studie rekrutiert werden. Das Durchschnittsalter der ProbandInnen liegt bei 50 Jahren bei einer Standardabweichung von 16 Jahren.

Das Kollektiv setzt sich aus 21 Frauen und 9 Männern zusammen. Dies entspricht einer Geschlechtsverteilung von 70% zu 30% zu Gunsten der Frauen.

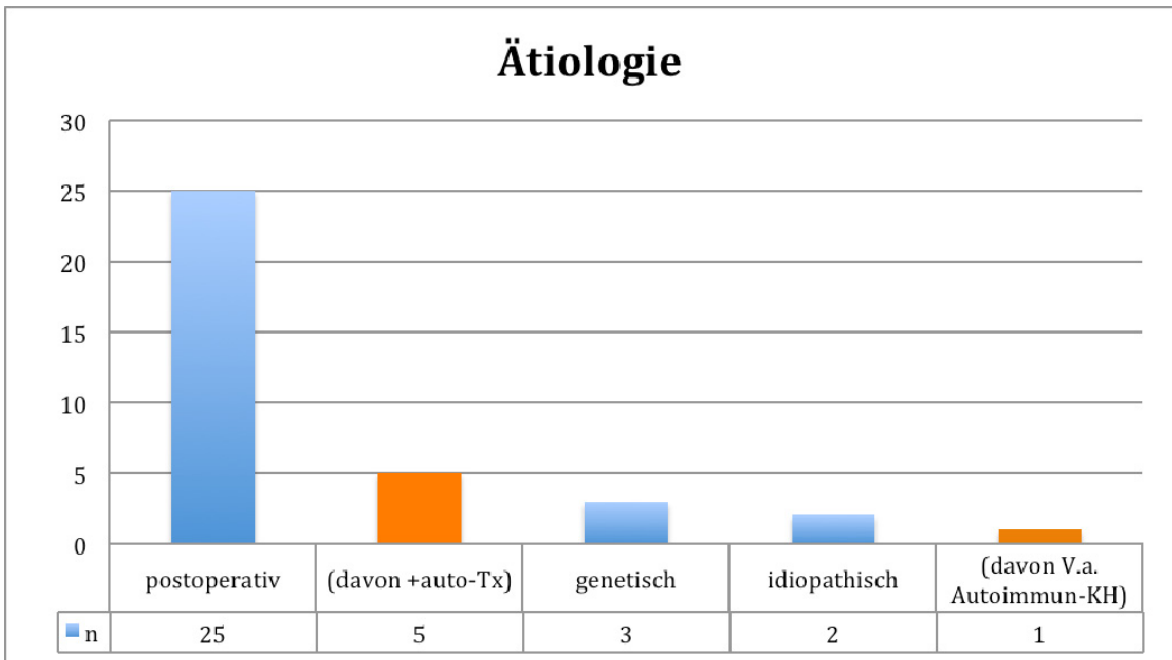
Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 45,5 Jahren, wobei der jüngste Patient bei Diagnosestellung 6 Jahre alt und die älteste Patientin 68 Jahre alt war. Die mittlere Erkrankungsdauer liegt derzeit median bei 7 Jahren bei einem Minimum von 1 Jahr und einem Maximum von 33 Jahren, einem 1.Quartil von 3 Jahren und einem 3.Quartil von 11 Jahren.

### **3.2 Ätiologie**

In Bezug auf die Ätiologie war mit 83% (n=25) die häufigste Ursache der postoperative Hypoparathyreoidismus. Bei 20% davon (n=5) wurde eine Nebenschilddrüsen-Autotransplantation durchgeführt.

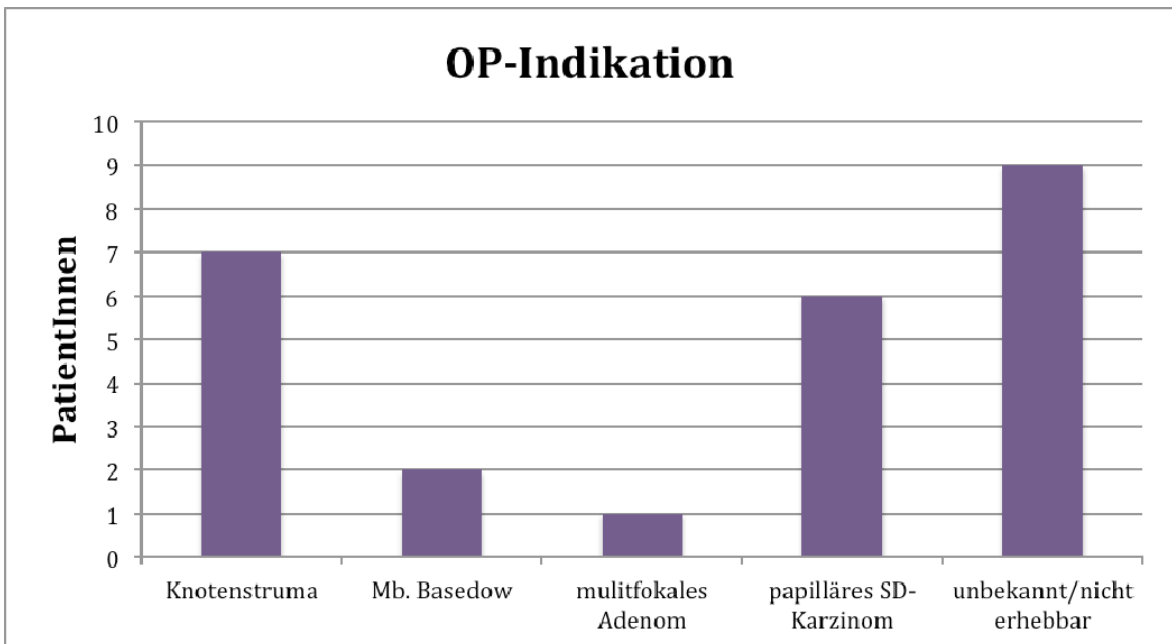
In 10% der Fälle (n=3) liegt die Ursache in einer genetischen Mutation, wobei bei zwei PatientInnen (7%) eine Mutation des AIRE-Gens vorliegt und bei einem weiteren Patienten (3%) eine Catch 22-Syndrom (bzw. DiGeorge-Syndrom). Bei den zwei verbleibenden ProbandInnen war die Ursache des Hypoparathyreoidismus zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch ungeklärt, wobei in einem Fall aufgrund der zugleich vorliegenden Vitiligo ein Autoimmunprozess vermutet wird.

Die nicht-postoperativen ProbandInnen (n=5) waren bei der Diagnosestellung 6 Jahre (n=2), 14 Jahre (n=2) bzw. 28 Jahre (n=1) alt.



**Abbildung 7 (Diagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Ätiologie, n=ProbandInnenzahl)**

Bei allen postoperativen PatientInnen war jeweils eine totale Thyroidektomie durchgeführt worden. Die Indikation dafür war in 23% (n=7) eine Knotenstruma, in 20% (n=6) ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, in 7% (n=2) ein Mb. Basedow und in 3% (n=1) ein multifokales Adenom. In den übrigen 9 Fällen (30%) war die OP-Indikation zum Zeitpunkt der Datenauswertung nicht erhebbar.



**Abbildung 8 (Diagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der OP-Indikationen bei postoperativen Hypoparathyroidismus-PatientInnen)**

Der Zeitintervall zwischen Operation und Diagnosestellung liegt im Median bei einem Tag bei einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 37 Jahren, wobei dies den einzigen Fall im Kollektiv darstellt, bei dem die Diagnosestellung später als 1 Woche postoperativ erfolgte.

### **3.3 Therapie**

Ein Großteil der ProbandInnen läuft derzeit unter der Standardtherapie in Form einer (teilweise mehrmals) täglichen Einnahme von Calcium (n=29 bzw. 97%; mediane Tagesdosis: 1750mg), Calcitriol (n=28 bzw. 93%; mediane Tagesdosis: 0,5µg) und Vitamin D3 (n=24 bzw. 80%; mediane Tagesdosis: 2000IU). 7 ProbandInnen (23%) nehmen täglich ein Thiaziddiuretikum (mediane Tagesdosis: 12,5mg) ein und 12 (40%) nehmen bei Bedarf Magnesiumpräparate ein. 3 ProbandInnen (10%) sind auf Grund der schweren Symptomatik und mangelnden Therapieerfolgs unter Standardtherapie zusätzlich (off-label) mit Teriparatid (mediane Tagesdosis: 20µg) versorgt worden.

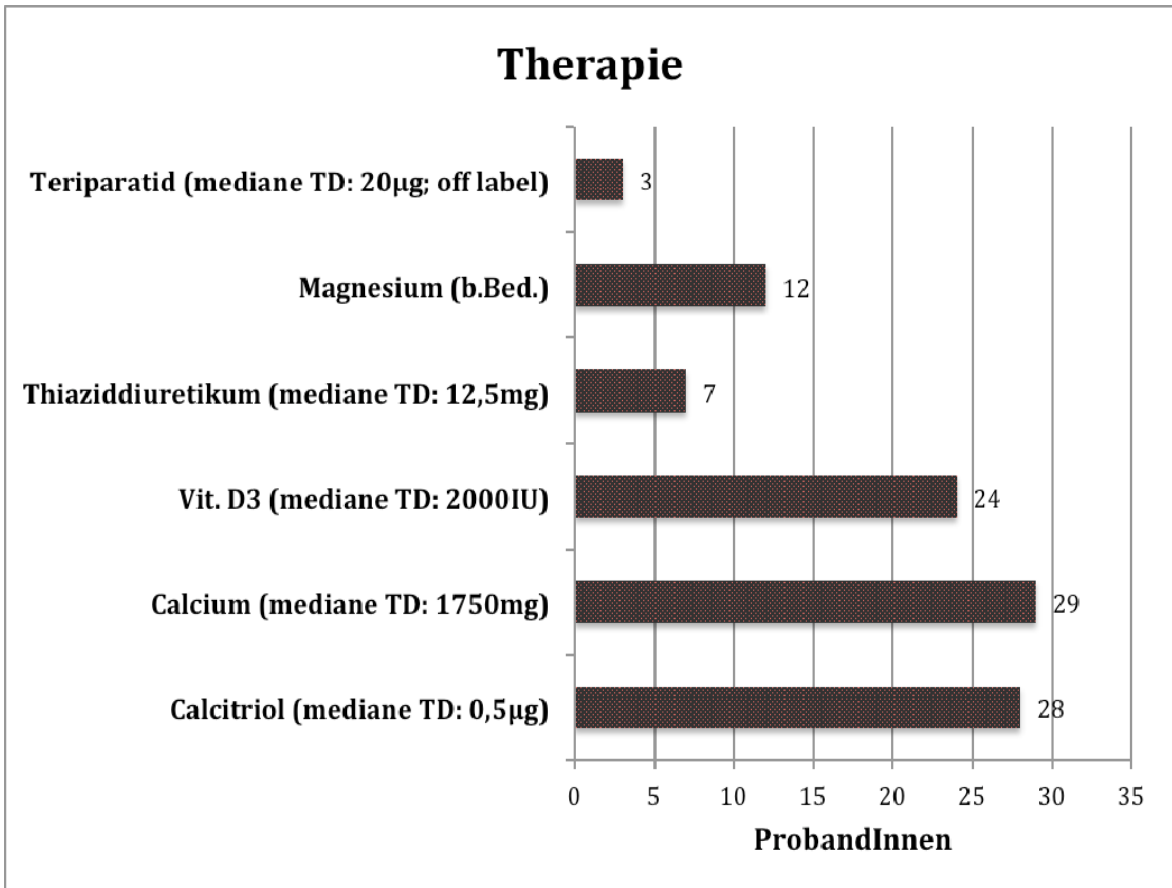


Abbildung 9 (Diagramm zur Darstellung der Verwendungshäufigkeit einzelner Wirkstoffe zur Therapie des Hypoparathyreoidismus; TD = Tagesdosis)

### 3.4 Lebensqualität (QoL)

Die durchschnittliche Lebensqualität des Gesamtkollektivs lag sowohl in der körperlichen als auch in der psychischen Summenskala unter dem steirischen Normkollektiv. Dieser bezieht sich auf das steirische Normkollektiv von 1999 des SF-12 Fragebogens zum Gesundheitszustand. In der körperlichen Summenskala lag der Mittelwert bei 44,83 (Minimum: 21,9; Maximum: 56,7; Standardabweichung: 10,59) und damit 8,9% unter der Norm. In der psychischen Summenskala lag das Kollektiv im Gesamtdurchschnitt bei 44,74 (Minimum: 17,6; Maximum: 58,2; Standardabweichung: 11,7) und damit 17,7% unter der Norm bzw. dem Vergleichswert.

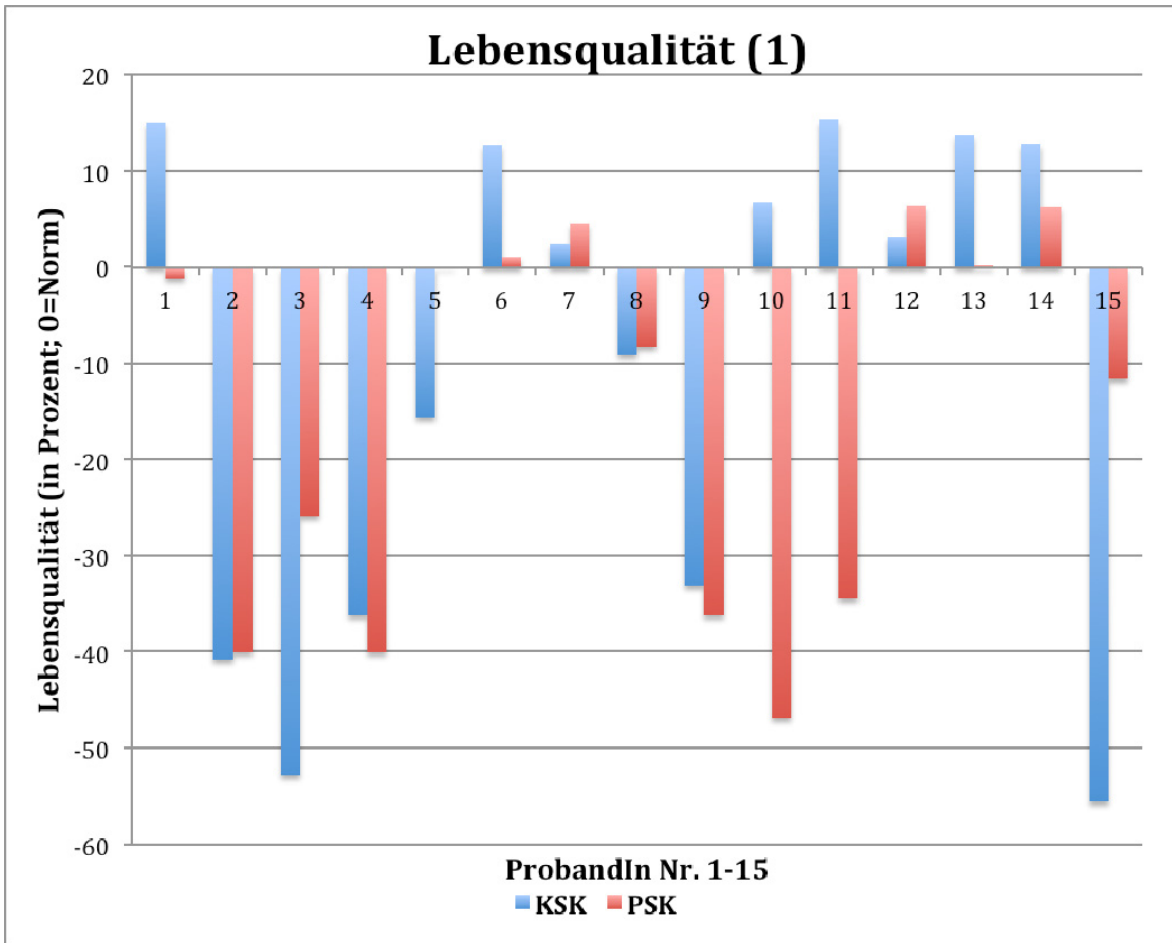
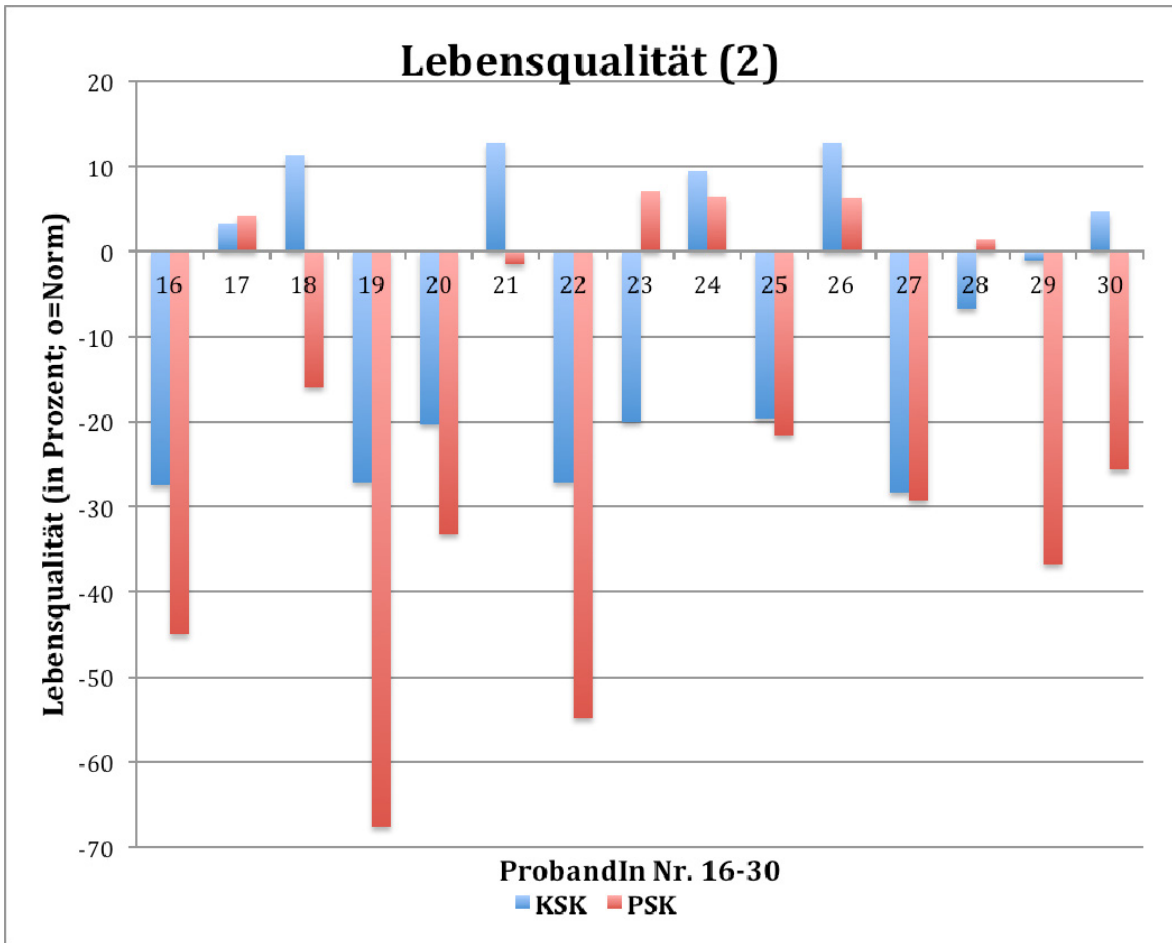


Abbildung 10 (Diagramm zur Darstellung der Lebensqualität der ProbandInnen 1-15; Werte in Prozent u. bezogen auf das steirische Normkollektiv von 1999; die X-Achse entspricht der dem Normwert des Vergleichskollektivs)



**Abbildung 11 (Diagramm zur Darstellung der Lebensqualität der ProbandInnen 16-30; Werte in Prozent u. bezogen auf das steirische Normkollektiv von 1999; die X-Achse entspricht dem Normwert des Vergleichskollektivs)**

Bei der Betrachtung der Lebensqualität bezogen auf die Erkrankungsdauer zeigte sich eine breite Streuung der Werte, und es war keine Korrelation der Lebensqualität mit der Erkrankungsdauer erkennbar. Der Korrelationskoeffizient der körperlichen Summenskala mit der Erkrankungsdauer beträgt 0,059 und jener der psychischen Summenskala mit der Erkrankungsdauer 0,239.

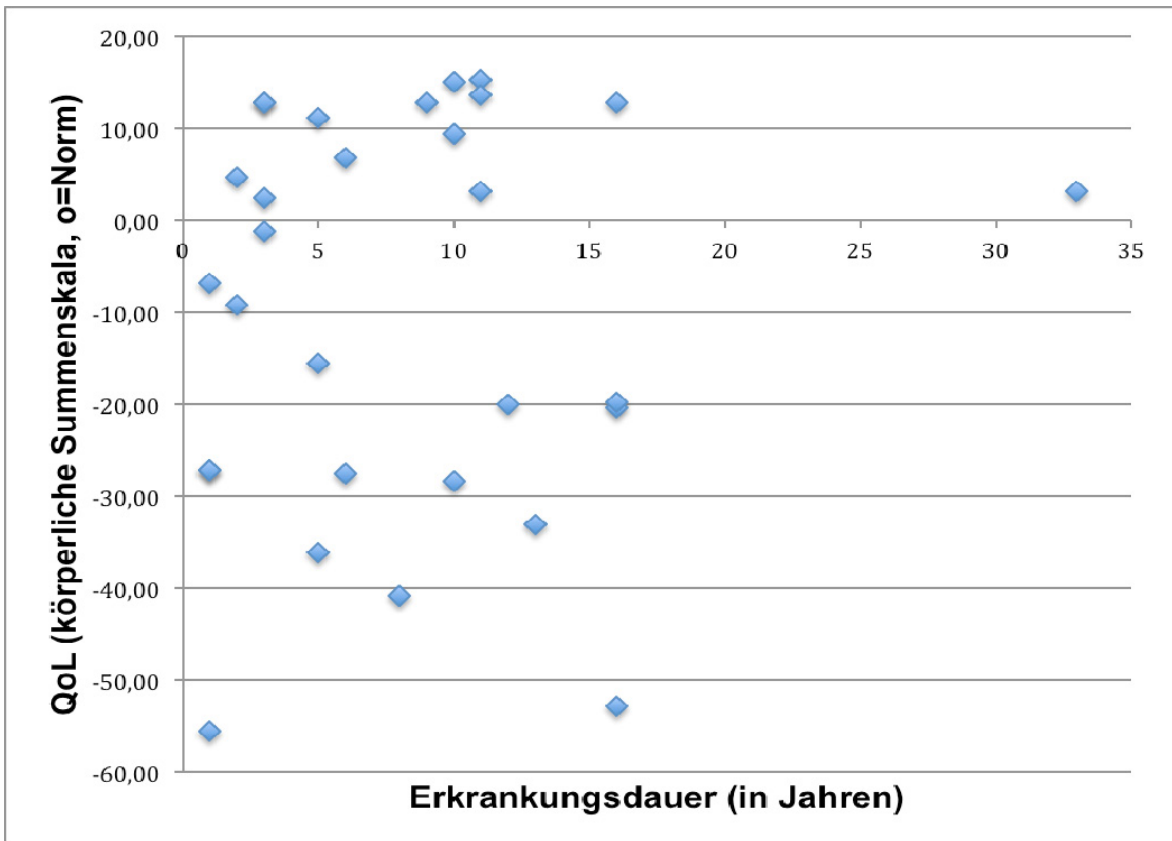


Abbildung 12 (Lebensqualität/körperliche Summenskala bezogen auf die Erkrankungsdauer, Korrelationskoeffizient=0,059; ein Punkt entspricht einem/r ProbandIn)

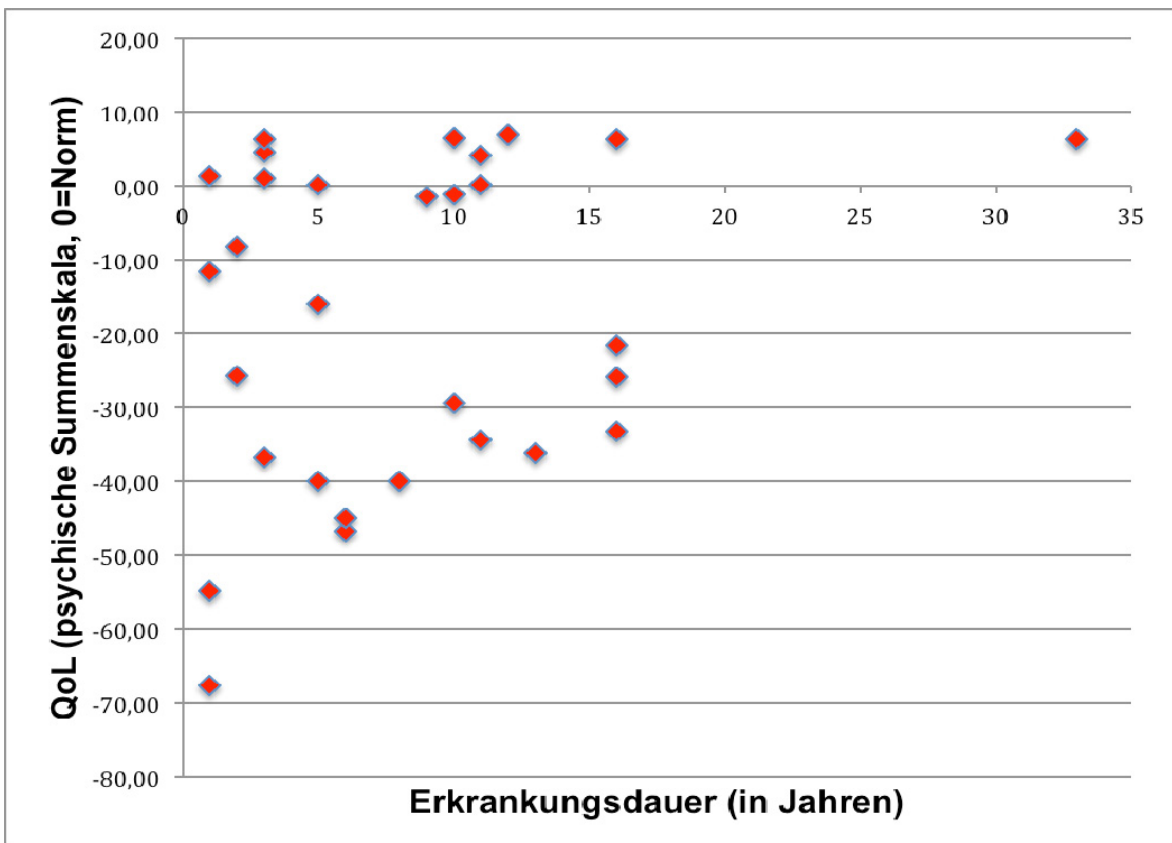


Abbildung 13 (Lebensqualität/psychische Summenskala bezogen auf die Erkrankungsdauer, Korrelationskoeffizient=0,239; ein Punkt entspricht einem/r ProbandIn)

### **3.5 Symptome und Komplikationen**

Am häufigsten vertreten waren die klassischen Symptome im Sinne von Parästhesien und rezidivierenden Muskelkrämpfen. Parästhesien traten im Krankheitsverlauf bei 26 ProbandInnen auf (87%), wobei von den 26 Betroffenen 5 einen chronischen und 21 einen episodischen Verlauf angaben. Muskelkrämpfe traten bei 22 ProbandInnen auf (73%), in allen Fällen traten die Beschwerden rezidivierend auf. Rezidivierende gastrointestinale Krämpfe waren hingegen nur in 2 Fällen (7%) vorhanden.

8 ProbandInnen berichteten über Myalgien (27%), in 2 Fällen lagen die Myalgien chronisch vor, in 6 Fällen kam es zu rezidivierenden Episoden mit Muskelschmerzen.

Ebenfalls 8 ProbandInnen (27%) berichteten über subjektiv wahrgenommene Herzrhythmusstörungen, die sich als Palpitationen bzw. „Herzstolpern“ äußerten, sowie eine Hypotonie und Schwindelgefühle. Bei lediglich einer Patientin (3%) wurde im Krankheitsverlauf eine Herzrhythmusstörung auch im EKG festgestellt. Bei mehr als einem Drittel (n=11; 37%) entwickelte sich seit Erkrankungsbeginn mindestens einmal eine Tetanie, wobei 9 dieser 11 PatientInnen im Krankheitsverlauf 1-2x und die 2 verbleibenden PatientInnen 10-20x eine Tetanie erleiden mussten. 8 PatientInnen (27%) gaben rezidivierende Anfälle von Atemnot und pfeifenden Atemgeräuschen an und in 5 Fällen (17%) kam es zu einem Bronchospasmus.

3 ProbandInnen (10%) haben seit Erkrankungsbeginn eine oder mehrere Frakturen erlitten, wobei alle dieser Frakturen einer osteoporotischen Fraktur ohne adäquates Trauma entsprechen. Bei einer Patientin kam es zu einer verzögerten Frakturheilung über mehrere Monate.

Zahnprobleme (Zahnlockerung, Zahnschmelzdefekt, teilweise multipler Zahnverlust) wurde in 11 Fällen (37%) angegeben. Fast ein Drittel (n=9; 30%) gibt eine verschlechterte Sehleistung an. Bei 7 PatientInnen wurde ein erhöhtes Harncalcium im 24h-Sammelharn gemessen, wobei nur bei einer von ihnen eine Nephrokalzinose im Ultraschall und Nierensteine nachgewiesen wurden. Eine craniale Bildgebung wurde bei 13 ProbandInnen (43%) durchgeführt, bei 5 von ihnen (17%) wurden Basalganglienverkalkungen festgestellt.

18 ProbandInnen (60%) haben im Krankheitsverlauf mindestens einen stationären Aufenthalt in Anspruch nehmen müssen, bei 7 (23%) aus dieser Gruppe waren ein oder mehrere Aufenthalte auf Grund von hypoparathyreoidismus-assoziierten Komplikationen nötig. Infektionen traten im Verlauf bei 11 PatientInnen (37%) auf. Bei 57% waren die Symptome im Verlauf bereits mindestens einmal so stark ausgeprägt, dass eine Calcium-Infusion notwendig war.

Bei den neuropsychiatrischen Symptomen traten folgende Symptome im Studienkollektiv auf: Depression/depressive Verstimmung (n=11; 37%), Angststörung (n=3; 10%), Brain Fog (n=7; 23%), Bewegungsstörungen (Parkinsonismus, n=3; 10%), Bewegungsstörungen (Chorea-artig, n=1; 3%), Dysphagie (n=5; 17%), Ataxie (n=3; 10%), Dysarthrie (n=3; 10%) und verschlechterte Sehleistung (n=9; 30%, davon 4x Katarakt).

Alle in diesem Teil erwähnten Symptome und Komplikationen traten im Zeitraum vom Erkrankungsbeginn bis zum Endpunkt der Datensammlung auf. Ein Großteil dieser Symptome trat trotz der regelmäßigen Einnahme der Standardtherapie auf.

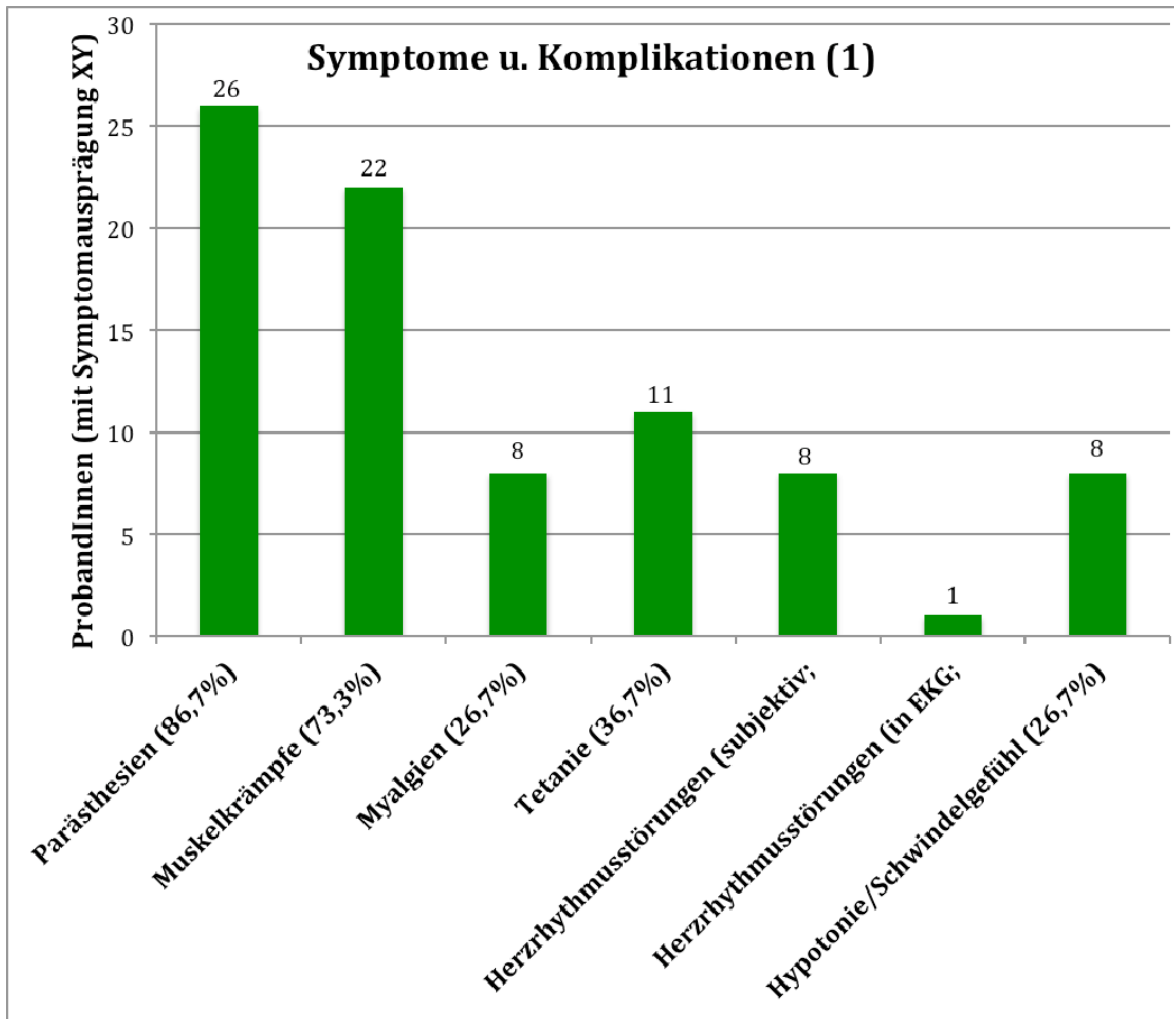


Abbildung 14 (Diagramm zur Darstellung von Symptommhäufigkeiten im Studienkollektiv)

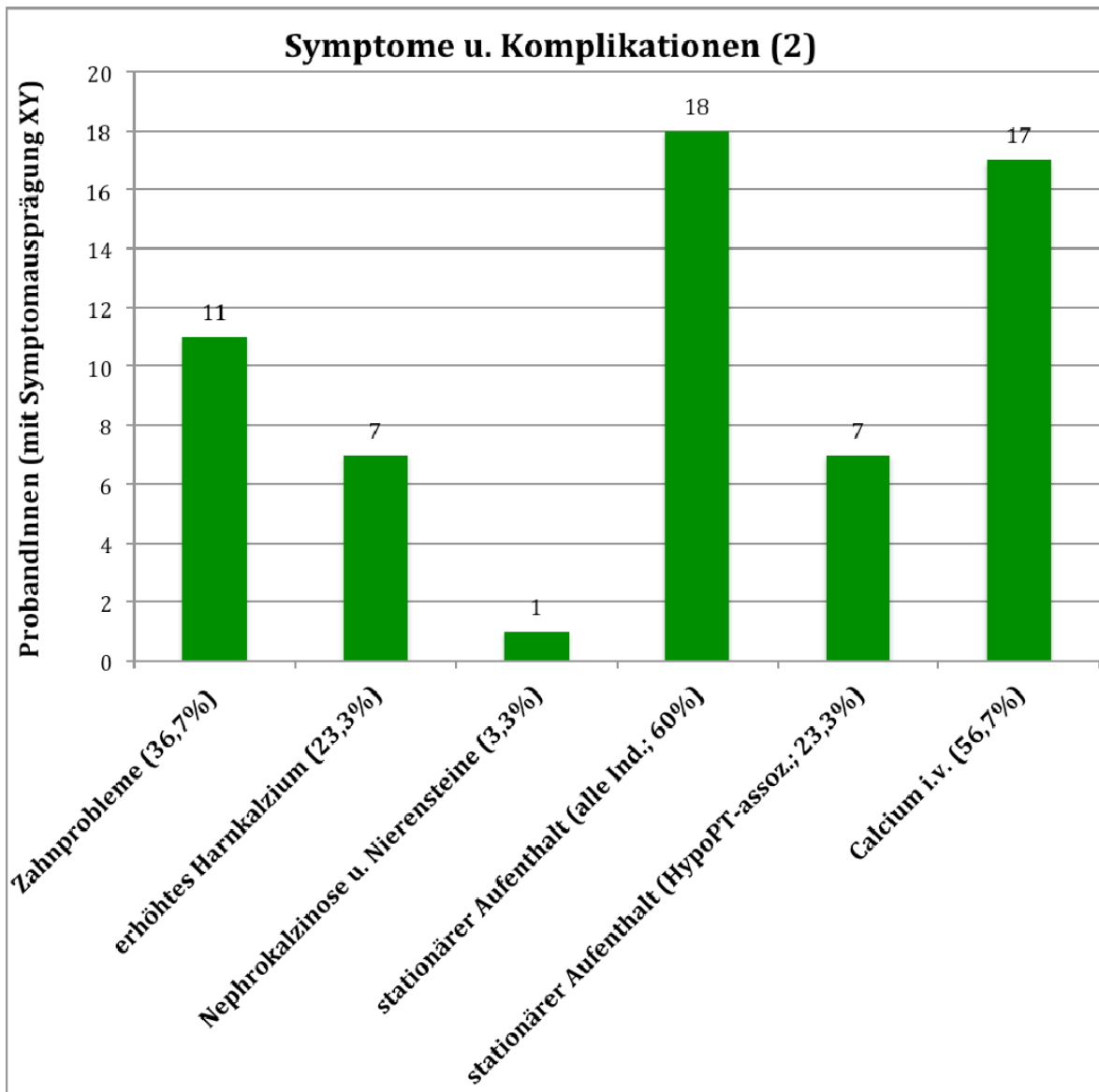


Abbildung 15 (Diagramm zur Darstellung von Symptomhäufigkeiten im Studienkollektiv)

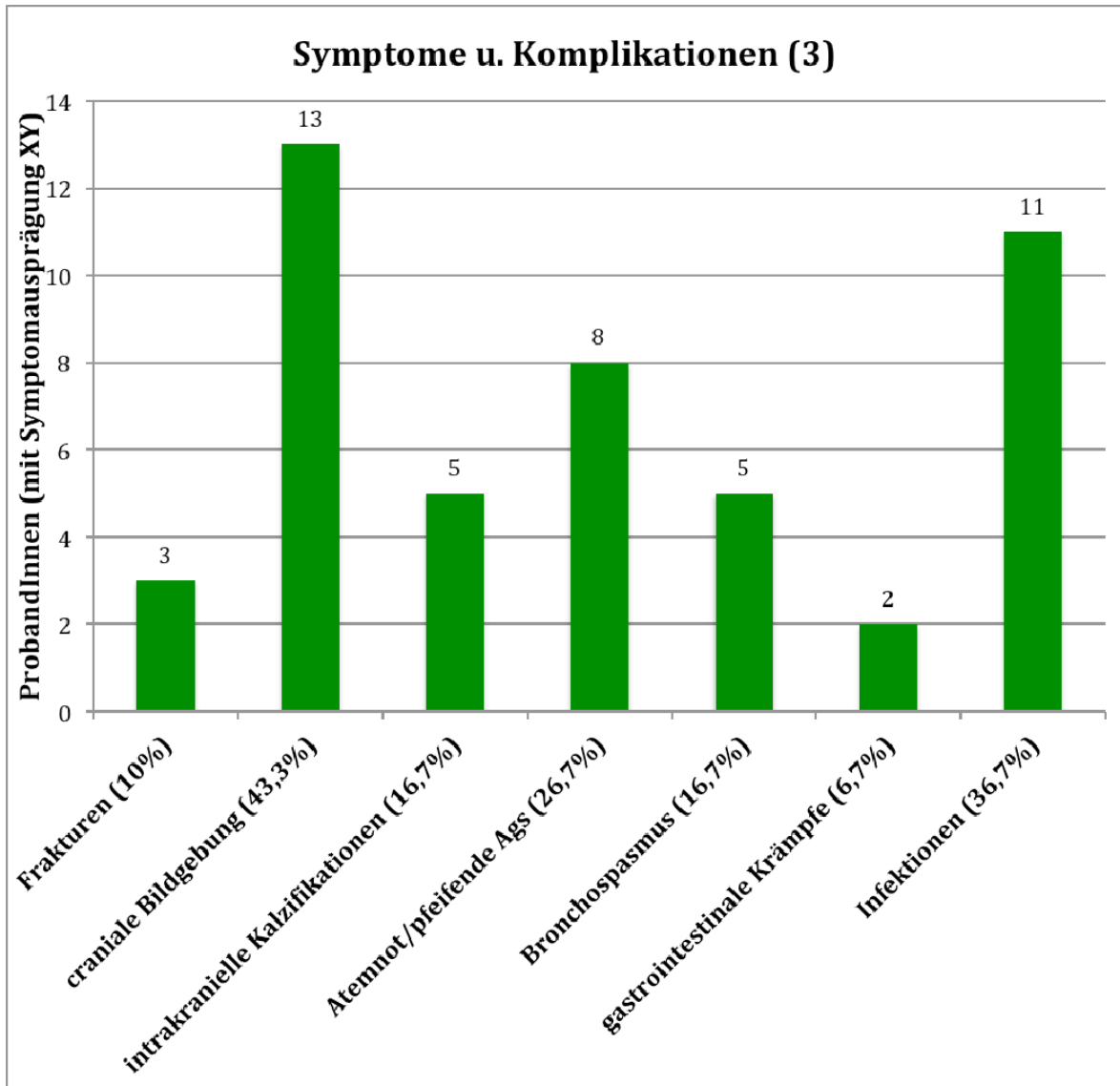


Abbildung 16 (Diagramm zur Darstellung von Symptommhäufigkeiten im Studienkollektiv)

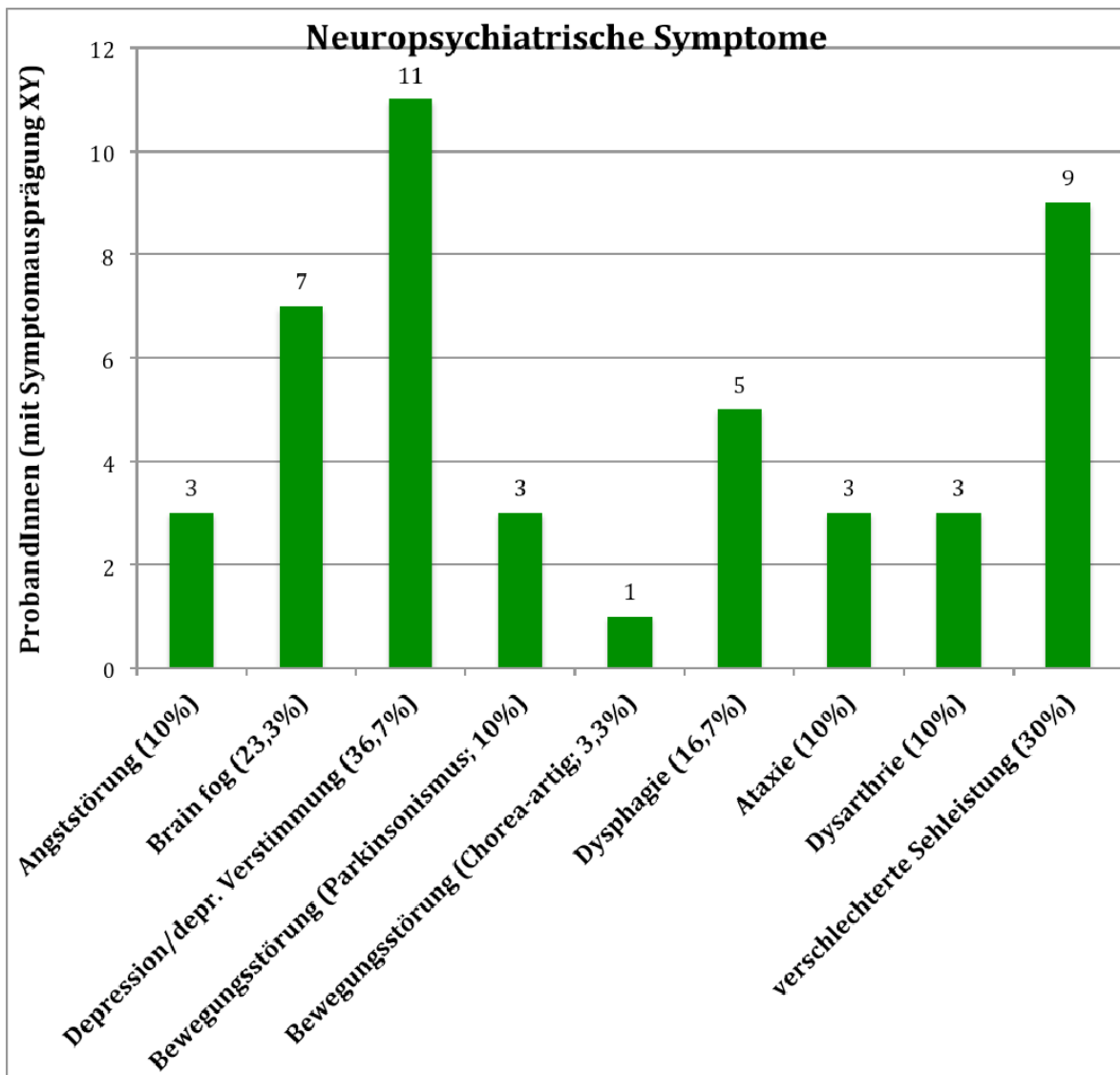


Abbildung 17 (Diagramm zur Darstellung der Häufigkeit einzelner neuropsychiatrischer Symptome im Studienkollektiv)

### 3.6 Laborwerte und Knochendichte

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren nicht alle Laborwerte von allen 30 ProbandInnen in der Datenbank vorliegend. In der folgenden Tabelle werden jeweils die Anzahl der ProbandInnen mit vorliegendem aktuellem Laborwert (=n), Mittelwert ( $\bar{x}$ ), Standardabweichung ( $\sigma$ ), Minimum (MIN), Maximum (MAX) sowie der Normbereich der folgenden Laborparameter angegeben: iPTH, Vitamin D<sub>3</sub>, Gesamtcalcium (Ca<sup>2+</sup><sub>ges</sub>), ionisiertes Calcium (Ca<sup>2+</sup><sub>ionisiert</sub>), Phosphat, Kreatinin und eGFR. Es wurden jeweils die Laborwerte vom Tag des Studieneinschlusses der jeweiligen ProbandInnen zur Auswertung herangezogen.

<b>Laborparameter</b>	<b>n</b>	<b>Ø</b>	<b>σ</b>	<b>MIN</b>	<b>MAX</b>	<b>Normbereich</b>
<b>iPTH</b> [pg/ml]	26	10,0	4,5	3	22,2	15 - 65
<b>Vitamin D<sub>3</sub></b> [ng/ml]	18	37,2	13,6	13,2	61	>30
<b>Ca<sup>2+</sup> gesamt</b> [mmol/l]	26	2,16	0,25	1,50	2,59	2,15 - 2,6
<b>Ca<sup>2+</sup> ionisiert</b> [mmol/l]	18	0,98	0,13	0,74	1,15	1,15 – 1,35
<b>Phosphat</b> [mmol/l]	25	1,28	0,28	1,03	2,12	0,84 – 1,45
<b>Kreatinin</b> [mg/dl]	17	0,94	0,19	0,72	1,3	0,6 – 1,3
<b>eGFR</b> [ml/min]	17	81,5	22,1	38,35	131,26	80 - 140

**Tabelle 4 (Laborparameter; n=Anzahl der ProbandInnen mit vorliegendem entsprechendem Laborwert; Ø=Durchschnitt; σ=Standardabweichung; MIN=Minimum; MAX=Maximum)**

Bei der Analyse der einzelnen Gesamtcalcium-Spiegel waren zum Messzeitpunkt 9 von 26 ProbandInnen hypokalziämisch (35%) und 5 von 26 (19%) im hoch normalen Bereich eingestellt. Der Durchschnittliche Spiegel des ionisierten Calciums lag mit 0,98 unter der Norm, zum Messzeitpunkt waren 17 von 18 ProbandInnen (94%) hypokalziämisch.

Die Knochendichte wurde bei 22 von 30 ProbandInnen (73,3%) durch Osteodensitometrie bestimmt. Der T-Score lag median bei +1,4 bei einem Minimum von -2,4 und einem Maximum von +5,6. Der Mittelwert beläuft sich auf +1,07 bei einer Standardabweichung von 2,19.

### **3.7 Fallbeispiele**

Im folgenden Absatz werden zwei Fallbeispiele mit einer besonders schweren Ausprägung der Symptome trotz Einnahme der Standardtherapie dargestellt.

#### **Fall 1: Frau K.**

Frau K. ist eine 55-jährige Patientin, die seit ihrem 50. Lebensjahr (2012) an einem postoperativem Hypoparathyreoidismus leidet. Die OP-Indikation für die bei ihr durchgeführte totale Thyreoidektomie war eine euthyreote Knotenstruma. Nach der Operation wurde bei ihr kein Calciumwert bestimmt. Kurz nach der Entlassung wurde sie mit einer ausgeprägten Hypokalziämie ins Krankenhaus eingeliefert, wo in weiterer Folge der postoperative Hypoparathyreoidismus diagnostiziert und ihr die Standardtherapie aus Calcium, Calcitriol und Vitamin D<sub>3</sub> verschrieben wurde. Im folgenden Jahr (2013) wurde sie über einen Zeitraum von einigen Monaten suboptimal therapiert, da einer ihrer behandelnden Ärzte das Calcitriol in ihrer Dauertherapie durch ein Kombinationspräparat aus Calcium und Vitamin D<sub>3</sub> ersetzte. In dieser Zeit nahmen ihre Beschwerden wieder deutlich zu.

Frau K. war vor dem Erkrankungsbeginn als Köchin bis zu 60 Stunden pro Woche erwerbstätig. Seit Erkrankungsbeginn ist sie sehr schlecht belastbar. Sie leidet trotz Standardtherapie und Calciumspiegeln knapp unter der Norm an einer ausgeprägten Muskelschwäche, die ihre Gehstrecke auf Grund von Erschöpfung auf 300m limitiert und sie bei der Bewältigung ihrer Alltagstätigkeiten sehr stark einschränkt. Zudem berichtet sie über rezidivierende Muskelkrämpfe, Kribbelparästhesien, Gangunsicherheit und einen ausgeprägten Brain fog. Ihr Antrag auf Berufsunfähigkeitspension wurde mehrfach abgelehnt, als Begründung gab die zuständige Arbeitsmedizinerin an, selbst auch an der Schilddrüse operiert worden zu sein und keine Probleme zu haben. Auch von weiteren ärztlichen Gutachtern wurden ihre Probleme zum Teil bagatellisiert. Bei Frau K. wurde auf Grund der sehr schweren Symptomatik eine Off-Label-Therapie mit Teriparatid (20µg/d s.c.) gestartet, was bei ihr subjektiv nur eine milde Verbesserung der Symptomausprägung und initial eine Hyperkalziämie bewirkte, die durch eine Reduktion der Calciumsubstitution ausgeglichen werden konnte. Derzeit bleibt die für sie optimale Therapie unklar.

## **Fall 2: Frau T.**

Frau T. ist eine 44-jährige Patientin und leidet seit ihrem 28. Lebensjahr an einer möglicherweise autoimmunen Form des Hypoparathyreoidismus bei gleichzeitiger Vitiligo, eine genetische Analyse wurde bisher jedoch nicht durchgeführt. Trotz einer äußerst hoch dosierten Standardtherapie von täglich 3000-6000mg Calcium, 2-3µg Calcitriol in drei Einzeldosen und 8800IU Vitamin D<sub>3</sub> kam es bei der Patientin bis 20 mal täglich zu äußerst schmerzhaften Tetanien von Armen, Beinen und Gesicht, bei der sie in manchen Fällen auch Trinkgläser zerdrückte. Trotz der hohen Substitution lagen bei ihr dauerhaft stark erniedrigte Calciumspiegel vor. Ihre Gehstrecke ist auf Grund der Muskelschwäche auf <200m eingeschränkt, zudem leidet sie an chronischen Rückenschmerzen und einem ausgeprägten Brain fog. Das Trousseau-Zeichen war bei Frau T. bereits nach wenigen Sekunden durch das Anlegen eines Stauchschauches zur venösen Blutabnahme auslösbar. Die ursprünglich in der Montage von LED-Lampen tätige Mechatronikerin ist seit einigen Jahren feinmotorisch arbeitsunfähig und hat zunehmende Probleme, ihren Alltag zu bewältigen, da auch Tätigkeiten wie Autofahren oder Einkaufen durch die häufig auftretenden Tetanien nicht mehr möglich sind.

Durch die schwere Symptomausprägung war Frau T. bei der Erstvorstellung an der endokrinologischen Ambulanz des LKH Graz in Bezug auf ihre Lebensqualität deutlich eingeschränkt. In der körperlichen Summenskala erreichte sie einen Wert von 29 (44% unter der Norm) und in der psychischen Summenskala 36 (35% unter der Norm).

Frau T. erhielt auf Grund der schweren Ausprägung eine Off-Label-Therapie mit Teriparatid (20µg/d s.c.). Die Therapie konnte bis dato ihre Calciumspiegel nicht in den gewünschten Zielbereich (knapp unter der Norm bis niedrig normal) bringen, jedoch zeigten sich bereits deutliche Verbesserungen der Symptomausprägung. Laut der Patientin verringerte sich die Häufigkeit der Tetanien auf durchschnittlich 3 pro Tag, wobei die Schmerzausprägung während den Anfällen deutlich abnahm. Ihre Rückenschmerzen besserten sich deutlich, ihre Konzentrationsfähigkeit stieg und ihr Blutdruck besserte sich von durchschnittlich 160/90 auf 135/80mmHg. Nach 1 Monat Therapie spiegelten sich diese Symptomabschwächungen in einer Verbesserung der Lebensqualität um 27% in der körperlichen Summenskala und 24% in der psychischen Summenskala wieder.

## 4 Diskussion

Ziel des Aufbaus dieser prospektiven Studie war es, den Grundstein für eine international vergleichbare Kohorte von PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus zu legen. Die Erfassung von mehreren Parametern (Labor, Symptome, Therapie, Lebensqualität, Komplikationen, Ätiologie) soll einen Überblick über die individuell sehr heterogene Ausprägung dieses Erkrankungsbildes ermöglichen. Durch die optionale Lagerung von Blutproben auf der Biobank soll die Möglichkeit geschaffen werden, bei zukünftigen Untersuchungen zu diesem Thema eine Sammlung vergleichbarer Proben zur Verfügung zu haben. Durch die Ausdehnung der Studie auf mehrere große Zentren in Österreich und eine einheitliche Datensammlung in der Phoenix-Datenbank ist zudem der Grundstein für die Rekrutierung einer großen Anzahl an PatientInnen möglich, um eine aussagekräftige Anzahl an Daten zu gewinnen.

Die derzeitige ProbandInnenzahl von 30 ist im Verhältnis zu vergleichbaren aktuellen Studien gering, es muss jedoch bedacht werden, dass diese Zahl nur einer ersten Datenauswertung nach einem Zeitraum von 10 Monaten entspricht und die Studie auf derzeit unbegrenzte Zeit fortgesetzt und gegebenenfalls auf weitere Zentren ausgedehnt wird.

### 4.1 *Demografie und Ätiologie*

Unser Studienkollektiv besteht zu 70% aus Frauen, dies entspricht den 70-80% Frauenanteil, der in der Literatur beschrieben wird. (30) Die Hälfte der PatientInnen ist derzeit 45 Jahre oder jünger. Im Vergleich zur derzeit größten retrospektiven Kohorte aus den USA (n=58625), bei der nur 26% der PatientInnen in diese Altersgruppe fallen, ist unser Studienkollektiv demnach deutlich jünger. (29)

Die Ätiologie war in 25 von 30 Fällen postoperativ, dieser Anteil liegt daher mit 83% etwas über den 75% aus der Literatur. (28) Eine Nebenschilddrüsen-Autotransplantation wurde in lediglich 20% der Fälle durchgeführt. Gerade bei einer totalen Thyreoidektomie wird eine Autotransplantation von einigen Autoren empfohlen. (40)

In den übrigen 5 Fällen mit nicht-postoperativer Genese wurde die Erkrankung meist bereits im jungen Alter diagnostiziert, oft nach dem erstmaligen Auftreten eines Krampfanfalls. Gerade bei jungen PatientInnen sollte daher der Hypoparathyreoidismus als mögliche Differentialdiagnose von Krampfanfällen abgeklärt werden, um die mit der Erkrankung assoziierten Langzeitkomplikationen durch eine rasch eingeleitete und adäquate Therapie bestmöglich zu vermeiden. Zudem sollte bei einer Diagnose im Kindesalter ein frühzeitiger Start einer PTH-Ersatz-Therapie überlegt werden, Winer et al. haben die Sicherheit und Effektivität dieser Therapie bei Kindern bereits belegt. (65)

Bei Betrachtung der jeweiligen OP-Indikationen fällt auf, dass die Knotenstruma am häufigsten vertreten ist. Hierzu wäre zu überlegen, ob in den einzelnen Fällen die jeweils durchgeführte totale Thyroidektomie wirklich notwendig gewesen wäre und ob man durch eine weniger radikale Operation (z.B. subtotale Thyroidektomie, Strumektomie, etc) die Nebenschilddrüsen nicht zumindest teilweise erhalten hätte können.

Bei den meisten postoperativen PatientInnen aus unserem prospektiven Kollektiv kam es meist sehr rasch zum Auftreten von ersten Symptomen bzw. zur Diagnosestellung. Wenn man nun jedoch die Auswertung der retrospektiven Grazer Kohorte betrachtet fällt auf, dass in diesem Kollektiv nur bei 30,5% im ersten Jahr nach der Operation ein postoperativer Hypoparathyreoidismus diagnostiziert wurde. Hier kam es in vielen Fällen zu einer deutlichen Verzögerung der Diagnosestellung. Es wird vermutet, dass sich die Symptomatik in diesen Fällen einerseits nicht so dramatisch präsentierte (z.B. in Form einer schweren Tetanie) und andererseits der Hypoparathyreoidismus nicht als Ursache der zumeist unspezifischen Beschwerden erkannt wurde. Zudem wird derzeit in der Nachsorge nach Schilddrüsenoperationen häufig weder Calcium noch Parathormon in der Routine bestimmt. Dies impliziert die Notwendigkeit der Bestimmung dieser Parameter im Zuge der postoperativen Kontrolluntersuchungen, um Krankheitsverläufe mit diffuser Symptomausprägung früh zu erkennen und durch eine frühzeitige adäquate Therapie den Langzeitkomplikationen entgegenwirken zu können. Die Patientin mit dem längsten Delay hatte bei Erstdiagnose 37 Jahre nach zweiter Struma-Operation ein extrem erniedrigtes Gesamtcalcium von 1,20 mmol/l und wurde erst durch eine zumindest teils hypokalziämiebedingte schwere dilatative Kardiomyopathie mit

schwerer Mitralinsuffizienz auffällig. Ob bzw. wie weit sich diese unter den mittlerweile normalisierten Calciumwerten unter Standardtherapie wieder zurückbilden kann, bleibt derzeit offen.

## **4.2 Therapie**

Die meisten, aber nicht alle PatientInnen sind mit der Standardtherapie aus Calcium, Calcitriol und Vitamin D versorgt. Hier gibt es definitiv noch Aufholbedarf, um allen PatientInnen die adäquate Standardtherapie zukommen zu lassen.

Weniger als die Hälfte des Kollektivs (n=12) nimmt bei Bedarf

Magnesiumpräparate gegen Muskelkrämpfe ein. Auf Grund der Tatsache, dass der Magnesiumstoffwechsel eng mit dem Calciumstoffwechsel verbunden ist, wäre auch hier wäre eine routinemäßige Bestimmung der Magnesiumspiegel und eine häufigere Verordnung von Magnesiumpräparaten sinnvoll.

Lediglich 7 PatientInnen haben ein Thiaziddiuretikum in ihrer täglichen Therapie. Vor allem beim Vorliegen von erhöhten Blutdruckwerten könnte sich ein häufigerer Einsatz dieser Arzneigruppe durch die verminderte Calciumausscheidung positiv auf den Calciumhaushalt auswirken. (25)

3 ProbandInnen wurden auf Grund der ausgeprägten körperlichen und/oder psychischen Symptomatik mit Off-label-Teriparatid versorgt. Diese Therapieform stellt zwar durch den Hormonersatz einen kausalen Therapieansatz dar, jedoch kann die ein- oder zweimal tägliche Injektion von Parathormon die physiologische und vom Körper Bedarfs-angepasste PTH-Sekretion nicht imitieren. Der Therapiebenefit, den unsere ProbandInnen erfuhren, war sehr variabel und zeigte vor allem bei den körperlichen Symptomen einen guten und rasch eintretenden Therapieeffekt. Die ESE-Guidelines empfehlen den Einsatz von Parathormon in der Therapie des Hypoparathyreoidismus nur bei bestimmten Indikationen. (128)

Für die behandelnden Ärzte besteht hier momentan das Problem, dass das einzige spezifisch rezent zugelassene Präparat (PTH 1-84, Natpar®) mehreren tausend € Therapiekosten pro Monat von den Krankenkassen nur nach langen Verhandlungen bewilligt wird. Das mit mehreren hundert € pro Monat günstigere Teriparatid (PTH 1-34) kann in Ausnahmefällen für die Therapie des Hypoparathyreoidismus verwendet werden, stellt jedoch eine Off-label-Situation

dar, da die Zulassung für dieses Präparat nur für die manifeste Osteoporose vorliegt. Die Behandlung mit Parathormon sollte daher nur in Ausnahmefällen mit einer schweren Symptomausprägung unter Standardtherapie durch spezialisierte Zentren und unter engmaschiger, möglicherweise sogar stationärer Überwachung erfolgen.

### **4.3 Symptome und Lebensqualität**

Bei der Datenauswertung zeigt sich, dass trotz der Standardtherapie neben den klassischen Symptomen (Parästhesien, Muskelkrämpfe) auch eine Vielzahl anderer Symptome bei mehreren PatientInnen aufgetreten ist. Einige dieser Symptome wie z.B. akute Dyspnoe, Zahnprobleme, Muskelschwäche verschlechterte Sehleistung oder die Gruppe der neuropsychiatrischen Symptome könnten, wenn sie nicht in Kombination mit den klassischen Symptomen der Hypokalziämie auftreten, nicht als Folge des Hypoparathyreoidismus erkannt werden. Dies wiederum könnte eine Ursache für die vorher erwähnte verzögerte Diagnosestellung sein.

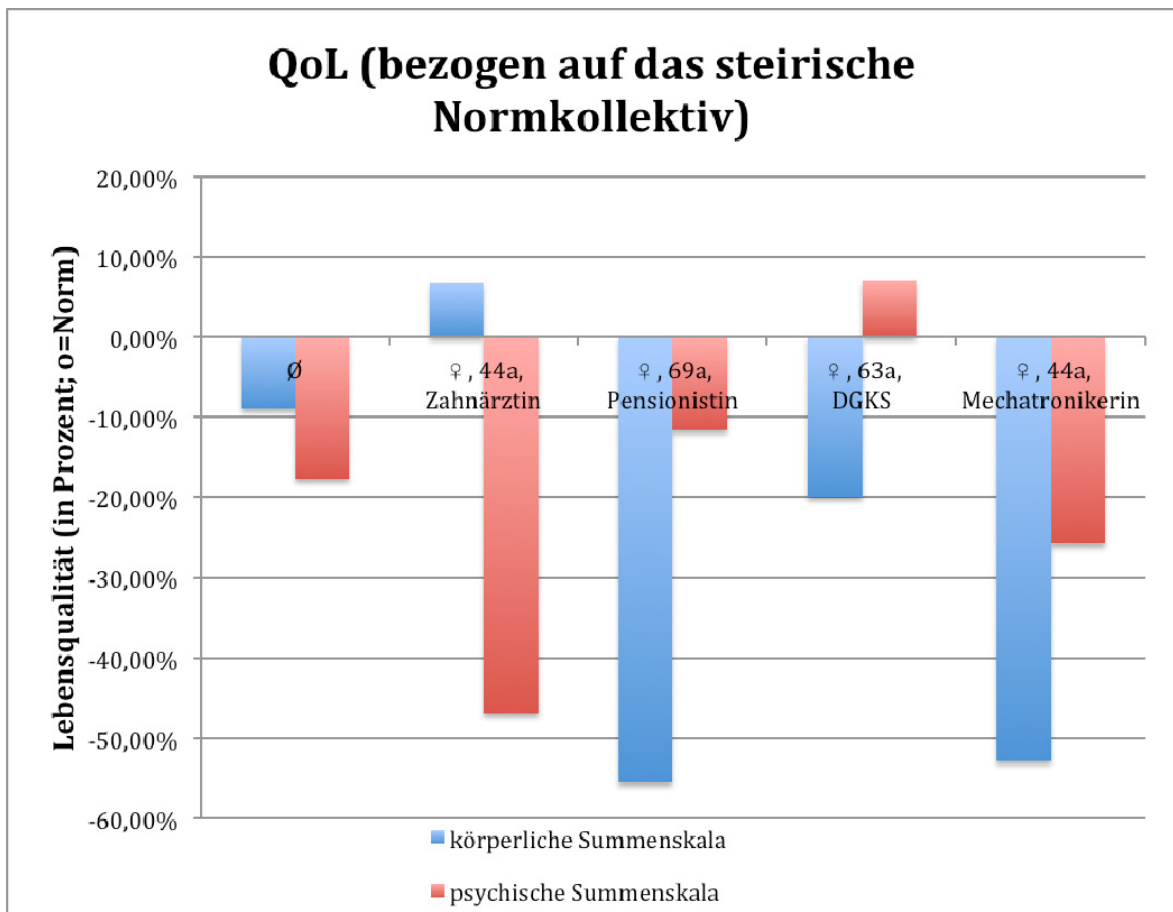
Ein Grund, warum die Diagnose in unserem Kollektiv meist sehr früh gestellt wurde, könnte auch die Notwendigkeit einer Calcium-Infusion (mindestens einmal im Krankheitsverlauf) bei knapp 57% der ProbandInnen sein. Die Infusion wurde in diesen Fällen jeweils auf Grund einer ausgeprägten Symptomatik verabreicht, die einen deutlichen Hinweis für eine rasche Diagnose lieferten. Da die postoperativen PatientInnen in unserer Studie meistens sehr rasch Symptome einer Hypokalziämie zeigten, wurden ihre Calcium- und Parathormonspiegel auch in der Nachsorge regelmäßig bestimmt, wodurch es hier zu keiner verzögerten Diagnosestellung kam. Gerade bei PatientInnen, bei denen im Krankheitsverlauf bereits eine Calciuminfusion notwendig war, empfiehlt sich hier die Ausstellung eines Notfallausweises, um Ersthelfern oder Angehörigen und in weiterer Folge auch Notärzten eine Hilfestellung bei der Akutversorgung zu geben.

Die Fallbeispiele zeigen, dass eine starke Symptomausprägung nicht zwingend an stark erniedrigte Calciumspiegel gebunden sein muss, sondern sogar bei Werten im oder nahezu im Zielbereich auftreten kann.

In jenen Fällen, bei denen die psychische Komponente der Erkrankung vorherrschend ist, stellt sich die Frage, ob diese PatientInnen nicht von einer

unterstützenden Psychotherapie oder der Verschreibung eines Antidepressivums profitieren könnten.

Die Lebensqualität ist ein Punkt, der in vielen Fällen sowohl von Nicht-Betroffenen als auch von behandelnden Ärzten stark unterschätzt wird. (124) Im Gesamtdurchschnitt ist die psychische Beeinträchtigung in unserem Kollektiv deutlicher ausgeprägt. Bei der Betrachtung der Lebensqualität der einzelnen ProbandInnen fällt die sehr variable Ausprägung der psychischen und physischen Komponente auf. Die beiden Komponenten können sowohl gleichermaßen normal oder erniedrigt sein oder isoliert erniedrigt sein



**Abbildung 18 (Diagramm zur Darstellung der variablen Ausprägung der physischen und psychischen Dimension der Lebensqualität; Ø=durchschnittliche QoL des Gesamtkollektivs)**

#### **4.4 Awareness und Empathy Gap**

Bei der Befragung fiel auf, dass einige ProbandInnen nicht über ihre Erkrankung Bescheid wussten. Dies kam ausschließlich in der Gruppe der postoperativen PatientInnen vor. Hier besteht offensichtlich eine Lücke in der Aufklärung der PatientInnen. Beim Auftreten von postoperativem Hypoparathyreoidismus sollte daher bei den PatientInnen ein grundlegendes Verständnis dafür geschaffen werden, dass Schilddrüse und Nebenschilddrüse abgesehen von den Gemeinsamkeiten im Namen und der topografischen Lage zwei voneinander unabhängige Organe mit verschiedenen Aufgaben sind. Zusätzlich wäre, ähnlich wie bei anderen chronischen Stoffwechselerkrankungen, eine PatientInnenschulung zu überlegen, um den PatientInnen ausreichend Informationen über ihre Erkrankung zu vermitteln und auch über einen selbstständigen Umgang mit auftretenden Symptomen (z.B. selbstständige Erhöhung der Dosierung in Situationen mit erhöhten Calciumbedarf) zu informieren. Als erster Schritt in diese Richtung wurde im Rahmen der Studie ein PatientInnen-Informationsblatt mit grundlegenden und einfach verständlichen Informationen zu Erkrankung und Therapie basierend auf der englischen Version der Hormone Foundation erstellt. (siehe Anhang)

Ähnliche Aufklärungsarbeit wäre auch bei manchen ÄrztInnen sinnvoll - Erkrankungen der Nebenschilddrüse und hier vor allem der Hypoparathyreoidismus stehen auf Grund ihres eher seltenen Auftretens bei vielen ÄrztInnen nicht im Fokus der Aufmerksamkeit. Dennoch besteht bei Behandlung von PatientInnen mit dieser Erkrankung die Pflicht, diese nach dem derzeitigen Wissenstand zu behandeln und in ihrer vollen Tragweite wahrzunehmen. Dieses Informationsdefizit ist sicherlich mitverantwortlich an dem für die Betroffenen verletzenden Empathy Gap.

Ein weiterer Punkt ist die Verschreibung einer adäquaten Therapie – beispielsweise hat das vermeintlich nebensächliche Detail einer Verschreibung von nativem (Vitamin D<sub>3</sub> oder Cholecalciferol) statt aktivem Vitamin D (Calcitriol) für PatientInnen möglicherweise weitreichende Implikationen.

Als letzten Punkt hierzu wären noch die Ziele bei der Therapieeinstellung sowie deren Erreichung zu erwähnen. Ziel ist die Erreichung eines Serumcalciums im

niedrig normalen Bereich bzw. knapp unter der Norm bei einer gleichzeitigen für die betroffene Person akzeptablen Symptomkontrolle. Bei der Substitutionstherapie bewegt man sich auf einem schmalen Grat, da sich eine zu geringe Dosierung durch eine Hypokalziämie mit den entsprechenden Symptomen äußert und eine Überdosierung möglicherweise langfristig zu Folgeschäden wie Verkalkungen in verschiedenen Geweben führen kann. Umso wichtiger ist daher eine gute Einstellung in Form einer an die Situation und die Bedürfnisse der PatientInnen angepassten, aber nicht übertriebenen Therapie.

Bei 20% der ProbandInnen zeigte sich jedoch der Gesamtcalcium-Spiegel im hoch normalen oder sogar über dem Normbereich, was das Risiko von Verkalkungen vermutlich deutlich erhöht. Um die Erreichung bzw. Aufrechterhaltung dieser Therapieziele zu kontrollieren, empfiehlt es sich die PatientInnen bei stabilen Verhältnissen alle 3-6 Monate zu einer Routinekontrolle einzubestellen. In der Praxis sind die Kontrollintervalle in vielen Fällen jedoch wesentlich länger. Zusätzlich sollten eine 24h-Harnsammlung, eine Ultraschallkontrolle der Nieren bezüglich Nephrokalzinose, eine Knochendichtemessung und eine klinische Kontrolle bezüglich Komplikationen und Komorbiditäten (z.B. Katarakt) regelmäßig durchgeführt werden.

Ein Überblick über Diagnose und Therapie des Hypoparathyreoidismus wurde im November 2017 in Form eines Fortbildungsartikels in „Die Punkte, Endokrinologie“ veröffentlicht. (siehe Anhang) Der Inhalt soll ÄrztInnen bei der Behandlung von PatientInnen mit chronischem Hypoparathyreoidismus als Hilfestellung dienen.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Der chronische Hypoparathyreoidismus ist der letzte klassische Hormonmangelzustand, der nicht standardmäßig kausal mit einem Hormonersatz therapiert wird. Unter der derzeitigen Routine-Substitutionstherapie mit Calcium und aktivem/nativem Vitamin D treten häufig Symptome auf, diese können in sehr variabler Form ausgeprägt sein und es bedarf demnach einer genauen Anamnese, um auch Symptome zu erfassen, die über die am häufigsten auftretenden klassischen Hypokalziämie-Symptome wie Parästhesien und Krämpfe hinausgehen. Zudem sollte auch die individuellen Auswirkungen der Erkrankung auf die jeweilige Situation der PatientInnen und deren Lebensqualität beachtet werden. Beim Vorliegen einer starken psychischen Belastungskomponente sollten die PatientInnen in Zukunft häufiger auf die verschiedenen Möglichkeiten einer unterstützenden psychologischen oder psychiatrischen Therapie aufmerksam gemacht werden.

Die Kontrolle der Calcium- und Parathormonspiegel sollte in der Nachsorge von Schilddrüsenoperationen etabliert werden und zumindest jährlich erfolgen, um einer protrahierten Hypoparathyreoidismus-Diagnose entgegenzuwirken.

Die derzeitige Standardtherapie sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden und symptomorientiert an die jeweiligen Bedürfnisse der PatientInnen angepasst werden.

In den letzten Jahren hat sich glücklicherweise viel auf dem Gebiet des Parathormonersatzes getan. Seit 2017 steht in Österreich rekombinantes humanes Parathormon (PTH 1-84, Natpar®) für die Therapie des Hypoparathyreoidismus zugelassen zur Verfügung. Derzeit bleibt der Einsatz dieses Präparates auf Grund der hohen Therapiekosten und der damit verbundenen schwierigen Bewilligung jedoch einigen wenigen Sonderfällen vorbehalten. Die derzeit in der Literatur beschriebene ein- oder zweimal tägliche Injektion von Parathormon liefert bezüglich der Symptomverbesserung und Stabilisierung der Calciumspiegel vielversprechende Resultate, kann jedoch die physiologische Parathormon-Sekretion nicht imitieren. Experten sehen die Zukunft des Parathormonersatzes in einer Pumpentherapie, analog zur Insulinpumpe bei Diabetikern. Studien zu diesem Thema lieferten bereits vielversprechende Ergebnisse. (3)

Zusammenfassend ist der Hypoparathyreoidismus ein ätiologisch und symptomatisch äußerst vielfältiges, spannendes, aber seltenes Krankheitsbild, dessen spezifische Therapie spezialisierten Einrichtungen vorbehalten sein sollte, dennoch wäre ein besseres Verständnis der Erkrankung gerade bei HausärztInnen und ärztlichen GutachterInnen sehr wünschenswert. Viele Fragen bleiben derzeit ungeklärt, durch die rezenten Entwicklungen mit einer grundsätzlich verfügbaren kausalen Therapie werden jedoch in den nächsten Jahren und Jahrzehnten wesentliche Fortschritte im Management des Hypoparathyreoidismus erwartet.

# die PUNKTE

IHR AKTUELLES UND INNOVATIVES  
DIPLOMFORTBILDUNGSMAGAZIN



ENDOKRINOLOGIE 1/17

DFP-Beitrag publiziert im November 2017, gültig bis November 2020



## Diagnose und Therapie des Hypoparathyreoidismus

- Der chronische Hypoparathyreoidismus ist eine seltene endokrine Erkrankung, bei der vieles noch unklar ist, die aber seit einigen Jahren intensiver beforscht wird.
- In Österreich kann man mit ca. 2.500 Personen mit Hypoparathyreoidismus rechnen. Hauptursache ist das Fehlen des Parathormons (PTH) mit konsekutiver Hypokalzämie.
- Die derzeitige Standardtherapie ist rein symptomatisch und erfolgt vor allem durch die orale Gabe von Kalzium, aktivem und nativem Vitamin D. Zusätzlich können bei Bedarf Magnesium und Thiaziddiuretika eingesetzt werden.
- Aktuelle Studienergebnisse zum Thema PTH-Ersatz zeigen nunmehr vielversprechende Ergebnisse und könnten in Zukunft eine deutliche Verbesserung der Therapie und damit der Lebensqualität und Symptomkontrolle einleiten.

Autoren: cand. med. Maximilian Zach, assoz. Prof. Dr. Karin Amrein, MSc,  
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz

2 PUNKTE

## Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

EDITORIAL

**W**ir befinden uns im ersten Jahr nach dem Stichtag für den Fortbildungsnachweis und das Punktesammeln für den nächsten Fortbildungsnachweis geht rege weiter. Mit großem Respekt und Wertschätzung bedanken wir uns bei all jenen Ärztinnen und Ärzten, die diese Verpflichtung erfüllt haben, für ihr Engagement bei der ärztlichen Fortbildung. Insgesamt sind mehr als 95 % der Zielgruppe dem Fortbildungsnachweis nachgekommen – ein erneuter Beweis für das seit jeher beispielhafte Fortbildungsbewusstsein der Ärztinnen und Ärzte.

Am 1. Juli 2017 endeten auch die Übergangsbestimmungen für das DFP-Diplom. Seitdem müssen einheitlich in 5 Jahren mindestens 250 DFP-Punkte gesammelt werden, wovon mindestens 200 den medizinischen DFP-Punkten zuzuordnen sind.

Unterstützt werden die Fortbildungsbestrebungen durch ein qualitativ gesichertes, breites Bildungsangebot unterschiedlichster Formate. Mindestens 85 DFP-Punkte müssen bei Präsenzveranstaltungen (inkl. Qualitätszirkel) erbracht, die restlichen Punkte können über andere Bildungsarten, wie z.B. das Literaturstudium, gesammelt werden.

Eine Lernform, die besonders beliebt ist und die sich in den letzten Jahren wie keine andere weiterentwickelt hat, ist das E-Learning. Starke Partnerschaften, wie z. B. mit dem MedMedia Verlag, kombiniert mit langjähriger Erfahrung, qualitativ hochwertigen Inhalten und dem Mut, neue Wege zu gehen sowie neue Formate zu entwickeln, tragen zu einem vielseitigen Bildungsangebot bei, das für jeden Teilnehmer etwas zu bieten hat. Neben dem klassischen Literaturstudium gibt es auch Videoinhalte sowie das Fallstudium auf [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) und [www.diepunkteon.at](http://www.diepunkteon.at).



Dr. Peter  
Niedermoser

Viel Vergnügen beim Punkten!

*Dr. Peter Niedermoser*

Präsident des wissenschaftlichen Beirats der Österreichischen Akademie der Ärzte GmbH



## Fortbildungsnachweis – Ergebnisse und die nächsten Schritte

**M**ehr als 95 % der betroffenen Ärztinnen und Ärzte haben den Fortbildungsnachweis zum 1.9.2016 oder nachträglich erfüllt – durch ein DFP-Diplom oder durch die erforderliche Anzahl von DFP-Punkten auf dem Online-Fortbildungskonto.

Hinsichtlich der Erfüllungsart präferierte der überwiegende Teil der Ärztinnen und Ärzte (mehr als 90 %) den Nachweis durch ein DFP-Diplom.

### Einheitliche Bedingungen für das DFP-Diplom seit 1.7.2017

Im September 2013 wurde das „DFP-Diplom neu“ eingeführt, für das 250 DFP-Punkte in 5 Jahren vorzuweisen sind; davor waren es 150 DFP-Punkte in 3 Jahren. Der Übergangszeitraum, in dem beide DFP-Diplomvarianten zur Auswahl standen, endete am 30.6.2017. Seit 1.7.2017 gelten einheitlich folgende Kriterien:

- Fortbildungs-/Gültigkeitszeitraum: 5 Jahre
- mindestens 250 DFP-Punkte:
  - davon mindestens 200 medizinische DFP-Punkte und maximal 50 sonstige Punkte UND
  - davon mindestens 85 Punkte aus Veranstaltungen (und Qualitätszirkeln) und maximal 165 Punkte aus E-Learning, Literaturstudium, Hospitationen, Supervisionen etc.

Werden in einem DFP-Fortbildungszeitraum von 5 Jahren mehr als 250 Punkte gesammelt, können diese nicht für ein Folgediplom im nächsten DFP-Fortbildungszeitraum angerechnet werden. Die nächste Überprüfung des Fortbildungsnachweises findet aus heutiger Sicht am 1. September 2019 statt.

Ein persönliches Fortbildungskonto kann jederzeit auf [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) eröffnet werden. Benötigt werden dazu lediglich die ÖÄK-Arzt Nummer und die Eröffnungskennung (zu erfragen unter 01/512 63 83-33 oder E-Mail: [support@meindfp.at](mailto:support@meindfp.at)).

### Impressum

**Herausgeber:** MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung:** Mag. Manuela Moya. **Produktion:** Julia Reisenauer. **Redaktion:** Mag. Sandra Sandhartinger. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Layout/Art Director:** Oliver Miller-Aichholz. **Junior Grafik:** Victoria Poscher. **Coverfoto:** CLIPAREA | Custom media/Shutterstock.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 17.620. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind selbstverständlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter [www.medmedia.at/home/impressum](http://www.medmedia.at/home/impressum).

Druck mit finanzieller Unterstützung der Firma Shire Austria GmbH.

**Lehrziel:**

1. Kenntnis der Pathophysiologie und Symptomatik des chronischen Hypoparathyreoidismus
2. Kenntnis von Langzeitkomplikationen und häufigen Komorbiditäten
3. Kenntnis der Therapiemöglichkeiten (symptomatisch bzw. kausal)

# Diagnose und Therapie des Hypoparathyreoidismus

## Hintergrund

Der Hypoparathyreoidismus ist die letzte klassische, nicht mit dem fehlenden Hormon behandelte Endokrinopathie. Daten zur Prävalenz gibt es derzeit nur aus Kohortenstudien einzelner Länder; sie liegen bei 10/100.000 für Norwegen, 22/100.000 für Dänemark und 37/100.000 für die USA. In Österreich kann man mit ca. 2.500 Personen mit Hypoparathyreoidismus rechnen.<sup>1-3</sup> Hauptursache ist das Fehlen des Parathormons mit konsekutiver Hypokalziämie.

Die derzeitige Standardtherapie ist rein symptomatisch und erfolgt vor allem durch die orale Gabe von

- Kalzium,
- aktivem Vitamin D (Calcitriol bzw. Analoga) und
- nativem Vitamin D (Cholecalciferol, Vitamin D3 oder Ergocalciferol, Vitamin D2).

**Tab. 1: Ätiologie**

### Schädigung/Entfernung der Nebenschilddrüse (NSD):

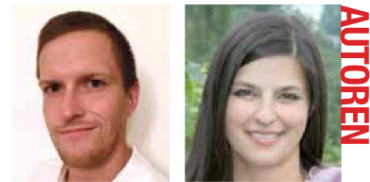
- Operation (häufigste Ursache, ca. 75 % der Fälle)
- autoimmun (isoliert oder polyglandulär/APS Typ 1)
- Infiltration durch Metastasen oder im Rahmen von Systemerkrankungen (z. B. Morbus Wilson, Hämochromatose, Thalassämie, Amyloidose, Sarkoidose)

### Funktionseinschränkung der NSD oder vermindertes Ansprechen auf PTH:

- Mutationen des Kalzium-Sensing-Rezeptors (CaSR)
- Defekte des PTH-Gens
- Hypo-/Hypermagnesiämie
- (Pseudohypoparathyreoidismus)

### NSD-Agenesie:

- DiGeorge-Syndrom
- Kenny-Caffey-Syndrom Typ 2
- isolierter X-chromosomaler Hypoparathyreoidismus
- Mitochondriopathien



Cand. med.  
Maximilian Zach

Assoz. Prof.  
Dr. Karin Amrein, MSc

AUTOREN

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 15  
A-8036 Graz  
T: +43/316/385-80798  
E: karin.amrein@medunigraz.at

Zusätzlich können bei Bedarf Magnesium und Thiaziddiuretika eingesetzt werden. Die Dosierung orientiert sich primär an der individuellen Symptomausprägung und nicht an Laborwerten und soll eine Kalziumübersorgung mit möglichen langfristigen Konsequenzen für Niere und andere Organe vermeiden.<sup>4</sup>

Trotz Standardtherapie kommt es in vielen Fällen zu einem häufigen Auftreten von Symptomen wie Tetanien, Muskelschwäche, Myalgien, Parästhesien oder eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten. Dies kann eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität zur Folge haben.<sup>5</sup>

Ein kausaler Therapieansatz besteht in der ein- bis zweimal täglichen subkutanen Verabreichung von Parathormon (PTH). Mehrere kleine Studien konnten bezüglich der Symptomkontrolle sowie der Aufrechterhaltung physiologischer Kalziumspiegel einen Vorteil des PTH-Ersatzes gegenüber der Standardtherapie aufzeigen.<sup>6,7</sup>

## Ätiologie

Die Erkrankung tritt in ca. 75–80 % der Fälle postoperativ nach Thyreoidektomie, Parathyreoidektomie bzw. nach einer Neck Dissection auf. In einer retrospektiven Analyse von ▶

105 postoperativen Hypoparathyreoidismus-Patienten am LKH Graz lag das Zeitintervall zwischen erster Schilddrüsenoperation und Diagnosestellung im Median bei 5,5 Jahren. Hypoparathyreoidismus kann auch genetisch (z. B. DiGeorge-Syndrom) oder autoimmun (z. B. autoimmun bedingtes polyglanduläres Syndrom) bedingt sein (**Tab. 1**) sowie durch eine genetisch bedingte Nebenschilddrüsenagenesie entstehen.<sup>8</sup> Weitere Ursachen für einen Parathormonmangel mit konsekutiver Hypokalzämie können auch eine Hyper- oder Hypomagnesiämie<sup>9</sup> sowie eine Infiltration durch Systemerkrankungen oder Metastasen sein.<sup>10</sup>

### Pathophysiologie und Symptome

Parathormon hat in vivo eine Halbwertszeit von wenigen Minuten. Durch den Ausfall der physiologischen PTH-Sekretion

**Tab. 2: Symptome und Langzeitkomplikationen des chronischen Hypoparathyreoidismus**

Organsystem	Symptome, Manifestationen
Neuromuskulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Müdigkeit, Muskelschwäche</li> <li>• Tetanie, Muskelkrämpfe, neuromuskuläre Irritabilität</li> <li>• Laryngo- und/oder Bronchospasmus</li> </ul>
Neurologisch, psychiatrisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parästhesien (v. a. Finger/Zehen, perioral)</li> <li>• Brain Fog (verminderte Konzentrations- und Erinnerungsleistung)</li> <li>• Krampfanfälle</li> <li>• Bewegungsstörungen (Parkinsonismus, Chorea)</li> <li>• Depression, Angststörung</li> <li>• Basalganglienverkalkungen (Morbus Fahr)</li> </ul>
Kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz, Angina Pectoris</li> <li>• Arrhythmien, Reizleitungsstörung</li> <li>• QT-Zeit-Verlängerung</li> </ul>
Renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephrokalzinose und Nierensteine (Hyperkalziurie)</li> <li>• fortschreitende Abnahme der Nierenfunktion</li> </ul>
Ossär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verminderter Bone-Turnover</li> <li>• erhöhte Knochendichte, schlechtere Mikroarchitektur</li> <li>• Wirbelkörperfrakturen, evtl. pathologische Frakturen</li> <li>• mögliche verzögerte Frakturheilung</li> </ul>
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vermindert (physisch und psychisch)</li> </ul>
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstipation, Steatorrhö</li> <li>• abdominelle und biliäre Krämpfe</li> </ul>
Ophthalmologisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Katarakt</li> <li>• Papillödem</li> <li>• Cornea-Verkalkung</li> </ul>
Dental	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahnverlust, Zahnschmelzhyoplasie</li> <li>• verkürzte Zahnwurzeln</li> <li>• erweiterter Periodontalspalt, Zahnverlust</li> </ul>

modifiziert nach <sup>1</sup>

beim Hypoparathyreoidismus fällt bei einem Abfall des  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegels unter den Normbereich der rasche Kompensationsmechanismus durch eine PTH-getriggerte  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus den Knochen aus. Dies führt vor allem in Situationen mit akut gesteigertem  $\text{Ca}^{2+}$ -Bedarf zur Entwicklung einer akuten Hypokalzämie.

Die beim Hypoparathyreoidismus auftretende chronische Hypokalzämie beruht jedoch auf zwei anderen Mechanismen: Durch die fehlende Stimulation der 1- $\alpha$ -Hydroxylase durch PTH kommt es zu einer verminderten Bildung von Calcitriol in der Niere, woraus eine verminderte  $\text{Ca}^{2+}$ -Resorption an den intestinalen Bürstensaumzellen resultiert. Zudem wirkt PTH in der Pars convoluta des distalen Tubulus stark antikalziuretisch, ein PTH-Mangel führt daher zu einem massiven  $\text{Ca}^{2+}$ -Verlust über den Harn, während es gleichzeitig zu einer gesteigerten Phosphatreabsorption durch Wegfall des PTH-Effekts auf den proximalen Tubulus kommt. Das ionisierte  $\text{Ca}^{2+}$  reagiert mit dem freien Phosphat, was sich in einer Erhöhung des Kalzium-Phosphat-Produkts und ektopen Kalzifizierungen widerspiegeln kann.<sup>5, 11</sup>

Die Symptome und Langzeitkomplikationen des chronischen Hypoparathyreoidismus sind in **Tabelle 2** dargestellt.<sup>5</sup>

Die detaillierte retrospektive Analyse des dänischen Patientenregisters konnte das relative Risiko von Komorbiditäten im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten gesunden Kontrollgruppe dokumentieren (HR: 95%-KI;  $p < 0,05$ )<sup>1, 12, 13</sup> (**Tab. 3**). Hypokalzämische Notfälle wie Broncho- oder Laryngospasmen treten vergleichsweise selten auf, können dann aber leicht verkannt werden. Häufiger stehen unspezifische chronische neuromuskuläre Symptome wie Muskelschwäche, rezidivierende Muskelkrämpfe oder Parästhesien im Vordergrund, was die Diagnosestellung deutlich verzögern kann.

Bei der klinischen Untersuchung fällt häufig ein positives Chvostek- bzw. Trousseau-Zeichen auf. Beim Chvostek-Zeichen kommt es zu einer Kontraktion der ipsilateralen Gesichtsmuskulatur durch Beklopfen des N. facialis 2 cm vor dem Ohrflüppchen; beim Trousseau-Test wird durch Anlegen einer Blutdruckmanschette am Oberarm und dadurch Okklusion der A. brachialis ein karpaler Spasmus ausgelöst („Pfötchenstellung“). Beide Tests sind einfach und rasch durchführbar, wobei der Trousseau-Test in puncto Sensitivität und Spezifität überlegen ist. Differenzialdiagnostisch muss bei einem positiven Trousseau-Zeichen eine Hypomagnesiämie ausgeschlossen werden, welche jedoch häufig mit einer Hypokalzämie assoziiert ist.<sup>14</sup> Die Erkrankung geht mit einer deutlich verminderten Lebensqualität und in vielen Fällen mit einer eingeschränkten Arbeitsfähigkeit einher. Diesbezüglich lieferte eine norwegische Studie zur Prävalenz, Ätiologie, Therapie und krankheitsbezogenen Lebensqualität die bisher größte Studienkohorte (n = 522). Die Ergebnisse zeigen, dass Hypoparathyreoidismus-Patienten unter Standardtherapie im Vergleich zur norwegischen Normalbevölkerung eine deutlich verminderte Lebensqualität (durchschnittlich 24 % geringere Lebensqualität in den einzelnen Dimensionen des SF-36) aufweisen. Zudem zeigt sich eine deutliche Einschränkung der Arbeitsfähigkeit der Patienten: Diese beziehen zehnmal öfter Sozialleistungen als die Normalbevölkerung (42 % vs. 4 %).<sup>3</sup>

Die Auswirkungen des Hypoparathyreoidismus auf die individuelle Lebensqualität ist ein deutlich unterschätzter und unterdiagnostizierter Faktor. Eine Studie hierzu zeigte, dass die krankheitsbezogene Verminderung der Lebensqualität sowohl von der Normalbevölkerung als auch von befragten Endokrinchirurgen deutlich unterschätzt wird.<sup>15</sup> Dieser Umstand wird von manchen Autoren auch als sogenannte „Empathy Gap“ bezeichnet. In vielen Fällen werden die Symptome und Beschwerden der Patienten auch vonseiten der Ärzte fehlgedeutet oder nicht als Folge des PTH-Mangels erkannt und dementsprechend nicht ernst genommen.<sup>16</sup>

### Diagnose

Bei klinischem Verdacht auf Hypoparathyreoidismus sollte eine laborchemische Bestimmung folgender Laborparameter im Blut erfolgen:

- intaktes PTH
- 25-(OH-)Vitamin D
- Albumin-korrigiertes Kalzium oder ionisiertes Ca<sup>2+</sup>
- Phosphat
- Magnesium
- Kreatinin
- (1,25-Dihydroxy-Vitamin D)

Im 24-h-Harn (1x jährlich) sollte Folgendes bestimmt werden:

- Kalzium
- Kreatinin mit Clearance
- (Phosphat)

Um ein möglichst exaktes Ergebnis zu gewährleisten, sollten die Abnahmen für die Bestimmung des ionisierten Ca<sup>2+</sup> optimalerweise aus einer ungestauten oder wenig gestauten Vene

**Tab. 3: Detaillierte retrospektive Analyse des dänischen Patientenregisters zur Dokumentation des relativen Risikos von Komorbiditäten im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten gesunden Kontrollgruppe**

	Postoperativ	Nicht postoperativ
Mortalität	0,98 (0,76–1,26)	1,25 (0,90–1,73)
Niereninsuffizienz	3,10 (1,73–5,55)	6,01 (2,45–14,75)
Nierensteine	4,02 (1,64–9,90)	0,80 (0,17–3,85)
KHK	1,09 (0,83–1,45)	2,01 (1,31–3,09)
Insult	1,09 (0,73–1,64)	1,84 (0,95–3,54)
Arrhythmie	1,11 (0,79–1,57)	1,78 (0,96–3,30)
Krampfanfälle	3,82 (2,15–6,79)	10,05 (5,39–18,72)
Katarakt	1,17 (0,66–2,09)	4,21 (2,13–8,34)
Neuropsychiatrisch	2,01 (1,16–3,50)	2,45 (1,78–3,35)
Infektionen	1,42 (1,20–1,67)	1,94 (1,55–2,44)
Frakturen	1,03 (0,83–1,29)	1,4 (0,93–2,11)
Karzinome	0,83 (0,61–1,13)	0,44 (0,24–0,82)
GI-Karzinom	0,62 (0,42–0,92)	0,29 (0,07–1,25)

modifiziert nach <sup>1, 12, 13</sup>

erfolgen und die Proben möglichst rasch analysiert werden. Der Vorteil ist, dass das Ergebnis rasch verfügbar ist.

Wenn das ionisierte Kalzium nicht verfügbar ist, ist die Bestimmung des Albumin-korrigierten Ca<sup>2+</sup> eine Alternative.<sup>17</sup>

$$\text{Korrigiertes Ca}^{2+} [\text{mmol/l}] = \text{Ca}^{2+} \text{ gemessen} [\text{mmol/l}] - 0,025 \times \text{Albumin} [\text{g/l}] + 1$$

Die typische Laborkonstellation ergibt sich aus einem erniedrigten Serum-Ca<sup>2+</sup> in Kombination mit erniedrigten (< 15 pg/ml) oder inadäquat normalen iPTH-Spiegeln sowie einem hochnormalen bis erhöhten Phosphat Spiegel. Typischerweise sind auch die 24-h-Kalziumausscheidung und das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D niedrig.

Die Diagnose des chronischen postoperativen Hypoparathyreoidismus ist ab einem Zeitintervall von 6 Monaten nach der entsprechenden Operation zu stellen. Zur Diagnosebestätigung sollte eine Hypokalzämie in Kombination mit einem inadäquat niedrigen iPTH-Spiegel zweimal in einem Zeitintervall von mindestens 2 Wochen gemessen werden.<sup>10</sup>

### Therapie

Da pathophysiologisch die Regulation der Kalziumhomöostase und des Fließgleichgewichts durch PTH ausfällt, bewegt man sich bei der Substitutionstherapie auf einem schmalen Grat, da eine zu geringe Kalziumzufuhr zu einer Hypokalzämie mit den entsprechenden Symptomen führt und eine zu hohe Dosierung der Ersatzsubstrate zu Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Nephrolithiasis, Nephrokalzinose sowie zu Kalzifizierungen in extrarenalen Organen führen kann. Zudem fehlt dem Organismus die Möglichkeit, auf äußere und innere Einflüsse wie die Verrichtung von schwerer Arbeit, psychische Belastungen, Schwangerschaft, Dehydratation oder vermehrte Kalziumaufnahme mit der Nahrung, zu reagieren und die Aufnahme und Ausscheidung von Kalzium nach Bedarf zu korrigieren. Die jeweilige Dosierung orientiert sich daher primär an der klinischen Symptomatik und die Patienten sollten geschult werden, bei besonderen Belastungen eigenständig die Kalzium- und/oder aktive Vitamin-D-Dosis zu erhöhen.

Das Therapieziel beim chronischen Hypoparathyreoidismus sollte Symptombefreiheit bzw. die bestmögliche Situation bei Erreichen von Serum-Ca<sup>2+</sup>-Spiegeln knapp unterhalb des Normbereichs bzw. im niedrig normalen Normbereich sein. Zusätzlich sollte das Serum-Phosphat im Normbereich gehalten werden, um ein Ca<sup>2+</sup>-Phosphat-Produkt von < 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> zu erhalten (Vermeidung von ektopten Kalzifikationen). Die Ca<sup>2+</sup>-Ausscheidung sollte anhand einer 24-h-Harnsammlung evaluiert werden, um bei Vorliegen einer Hyperkalziurie entsprechend gegensteuern zu können.<sup>18</sup>

Die derzeitige **Standardtherapie** umfasst:

- Kalzium
- aktives Vitamin D (Calcitriol oder Analoga)
- natives Vitamin D (Cholecalciferol)
- Magnesium (bei Bedarf)
- Thiaziddiuretika bei Vorliegen einer Hyperkalziurie ▶

**Kalzium:**

Die häufigsten Darreichungsformen von Kalzium sind  $\text{Ca}^{2+}$ -Carbonat oder  $\text{Ca}^{2+}$ -Citrat, deren Anteil an elementarem  $\text{Ca}^{2+}$  bei 40 % bzw. 21 % liegt. Bei der Einnahme von  $\text{Ca}^{2+}$ -Carbonat wird daher eine geringere Anzahl an Tabletten benötigt.  $\text{Ca}^{2+}$ -Carbonat wird am besten bei normaler Magensäure resorbiert (Einnahme mit Mahlzeit empfohlen),  $\text{Ca}^{2+}$ -Citrat benötigt hingegen keine Säure zur optimalen Resorption und bietet sich somit als geeignetes Substrat bei gleichzeitiger Einnahme eines Protonenpumpenhemmers (PPI) oder in anderen Situationen mit erhöhtem gastralem pH-Wert an.<sup>19</sup>

Die Kalziumsubstitution sollte eine Tagesgesamtdosis von 2 g nach Möglichkeit nicht überschreiten, bei Vorliegen von Symptomen sollte vorrangig die Dosierung des aktiven Vitamin D erhöht werden. Die Einzeldosen sollten mehrmals über den Tag verteilt eingenommen werden, für eine optimale Resorption wird eine maximale  $\text{Ca}^{2+}$ -Einzeldosis von maximal 500 mg empfohlen.<sup>20</sup> Bei Vorliegen von hohen Phosphatspiegeln kann in Einzelfällen eine Erhöhung der Einzeldosen überlegt werden, da  $\text{Ca}^{2+}$  im Darm als Phosphatbinder wirkt. Bezüglich der Interaktionen von oralen Kalziumsupplementen ist zu beachten, dass Kalzium die Resorption von Tetrazyklinen, Gyrasehemmern, Bisphosphonaten, Levothyroxin, Ketoconazol, Eisenpräparaten sowie einigen antiretroviralen Arzneien hemmt. Zwischen deren Einnahme wird ein zeitlicher Abstand von 2–3 Stunden empfohlen.

Auf Patientenwunsch können die Kalziumsupplemente auch in Form einer magistralen Rezeptur, z. B. als Kapseln, mit der spezifisch benötigten Kalziumdosis verordnet werden.

**Natives Vitamin D:**

Eine tägliche Einnahme von 400–800 IU/l Cholecalciferol (Vitamin D3; alternativ Ergocalciferol, Vitamin D2) zur Erreichung von Vitamin-D-Spiegeln im Normbereich  $> 30 \text{ ng/ml}$  wird empfohlen (bei gleichzeitiger Einnahme von Calcitriol). Aus der persönlichen Erfahrung sind häufig höhere Dosen nötig, um diesen Spiegel zu erreichen. Die Halbwertszeit von nativem Vitamin D liegt bei 2–3 Wochen.

**Aktives Vitamin D:**

Hier wird vor allem **Calcitriol** eingesetzt. Die Tagesdosis orientiert sich an der jeweiligen Symptomatik und hat eine große Breite von ca. 0,25–2  $\mu\text{g/d}$ , wobei bei einer Tagesdosis  $> 0,75 \mu\text{g}$  die Gabe in 2 oder mehr Einzeldosen empfohlen wird. Alternativ können Vitamin-D-Derivate wie Alfacalcidol (0,5–4  $\mu\text{g}$  1x/d) oder Dihydroxycholesterol (0,3–1 mg 1x/d) eingesetzt werden. Diese Wirkstoffe werden in der Leber rasch in ihre aktiven Metaboliten umgewandelt und weisen im

Vergleich zu Calcitriol eine deutlich längere Halbwertszeit auf. Ihr Einsatz erfordert daher Erfahrung, kann aber bei manchen Patienten sehr vorteilhaft sein (**Tab. 4**).

Eine aktuelle kleine retrospektive Beobachtungsstudie mit 30 Patienten konnte im direkten Vergleich von hochdosiertem Ergocalciferol (Vitamin D2) und Calcitriol einen Vorteil zugunsten von Ergocalciferol zeigen. Im mit Vitamin D2 und  $\text{Ca}^{2+}$  (ca. 40.000 IU/d bzw. 400–2.000 mg/d) behandelten Kollektiv kam es zu einem signifikant geringeren Auftreten einer Hypokalzämie. Bezüglich des Auftretens von Hyperkalzämien, Nierensteinen oder steigenden Kreatininspiegeln gab es keine Unterschiede im Vergleich mit Calcitriol.<sup>21</sup>

**Thiaziddiuretika:**

Diese können aufgrund ihres antikalziuretischen Effekts in der Pars convoluta des distalen Tubulus bei Vorliegen einer Hyperkalziurie eingesetzt werden. Ein Monitoring der Natrium-, Kalium- und Magnesiumspiegel wird empfohlen, um eine Thiazid-induzierte Hyponatriämie, Hypokalzämie bzw. Hypomagnesiämie frühzeitig zu erkennen. Idealerweise sollte diese Therapie zweimal täglich verabreicht werden.

**Magnesium:**

Magnesium weist ein komplexes Zusammenspiel mit Kalzium und der PTH-Sekretion auf. Beim Hypoparathyroidismus liegt häufig auch eine Hypomagnesiämie vor, eine Bestimmung im Rahmen der regelmäßigen Laborkontrollen und gegebenenfalls die Gabe von  $\text{Mg}^{2+}$ -Supplementen erscheint daher sinnvoll.

**Parathormon:**

Grundsätzlich ist ein Parathormonersatz eine logische Therapie bei einem Parathormonmangel, ähnlich wie Thyroxin in der Hypothyreose oder Kortison in der Addison-Erkrankung ersetzt wird. PTH (1-34) steht in der Therapie der Osteoporose auch seit 2003 zur Verfügung, doch leider stehen sowohl Applikationsform (subkutane Injektion, s.c.), limitierte Daten als auch die hohen Kosten einem flächendeckenden Einsatz im Wege. Für die Therapie des chronischen Hypoparathyroidismus ist der Einsatz von PTH (1-34) zwar möglich, stellt jedoch eine Off-Label-Situation dar.

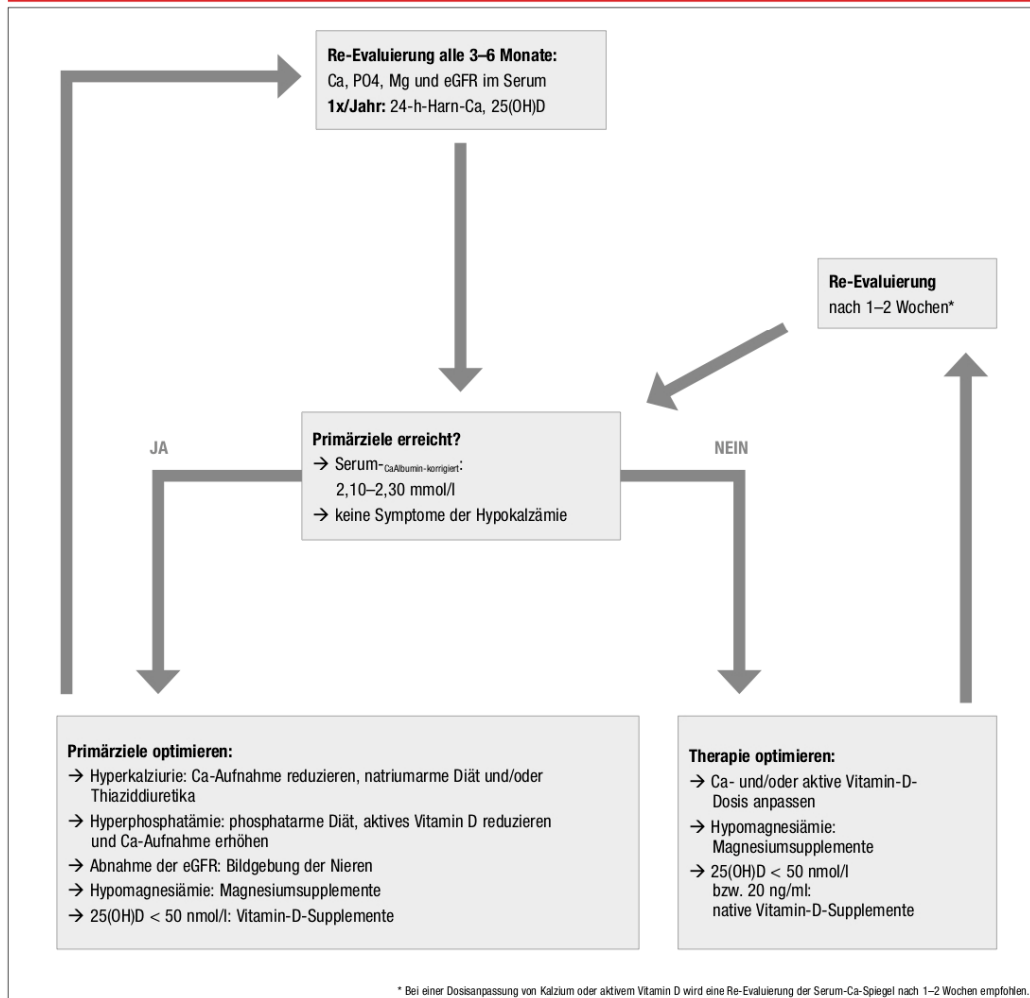
In den letzten 20 Jahren wurden verschiedene, zumeist kleine ( $n < 50$ ) Studien bei Erwachsenen und Kindern durchgeführt. Die Verabreichung von PTH (1-34) oder rhPTH (1-84) an hypoparathyreote Patienten scheint die Kalziumhomöostase deutlich zu verbessern.<sup>22</sup> Intaktes rekombinantes humanes PTH ist in den USA seit 2015,<sup>23</sup> in Europa seit 2017 für die Behandlung des chronischen Hypoparathyroidismus bei erwachsenen Patienten zugelassen. Somit besteht nun auch für diese Erkrankung die in der Endokrinologie sonst übliche Möglichkeit der Therapie durch den Ersatz des fehlenden Hormons. Einige Studien konnten die positiven Auswirkungen von PTH auf Serum-Kalzium, Kalziumausscheidung, Bone-Turnover, Knochenqualität, Quality of Life und den verminderten Bedarf an Calcitriol und  $\text{Ca}^{2+}$ -Supplementen zeigen, jedoch nur zum Teil in prospektiven, randomisierten klinischen Studien.<sup>6, 24–26</sup>

PTH muss s.c. injiziert werden, wobei der Therapieeffekt mit der Injektionshäufigkeit korreliert. Einmal tägliche In-

**Tab. 4: Halbwertszeit von Calcitriol und Vitamin-D-Derivaten**

Aktives Vitamin D	Halbwertszeit
Calcitriol	5–8 h
Alfacalcidol	35 h (in aktivierter Form als 1,25-[OH] <sub>2</sub> -Vitamin D3)
Dihydroxycholesterol	mehrere Tage

Abb.: Schematischer Überblick zur Therapieeinstellung



jektionen der Tagesdosis führen zu einer transienten Hyperkalzämie und starken Fluktuationen des Kalziumspiegels, zudem sind hohe Dosen an PTH nötig, um den Kalziumspiegel im Tagesverlauf im Normbereich zu halten. Die Aufteilung der Tagesdosis auf zwei Injektionen führt zu einem zu stabileren Kalziumspiegeln, zum anderen zu einer Verringerung der insgesamt benötigten Menge an PTH. rhPTH (1–84) hat gegenüber dem in der Therapie der manifesten Osteoporose angewandten Teriparatid (1–34) den Vorteil einer etwas längeren Halbwertszeit, was sich günstig auf die Stabilisierung der Kalziumspiegel auswirkt. Die bisher besten Ergebnisse zur Wiederherstellung der physiologischen Kalziumhomöostase lieferten Studien zum

Vergleich von Teriparatid (1–34) s.c. 2x/d versus einer kontinuierlichen Verabreichung mittels (Insulin-)Pumpe. Die Pumpentherapie resultierte in stabileren Kalziumspiegeln, über 50 % Reduktion des Hamkalziums, einer Reduktion der benötigten PTH-Dosis zur Beibehaltung einer Normokalzämie um 65 % und einer Normalisierung der Bone-Turnover-Marker (ohne Überstimulation des Knochenstoffwechsels).<sup>27,28</sup> Diese doch komplexe Therapieform bleibt derzeit allerdings Spezialfällen vorbehalten und stellt wiederum eine Off-Label-Situation dar.

Es wird empfohlen, die Serum-Kalziumspiegel bei Therapieeinstellung mit rhPTH (1–84) etwa 8–12 Stunden nach Injektion zu bestimmen, da hier durch die pharmakokinetischen ▶

Eigenschaften von rhPTH (1–84) in den meisten Fällen ein Kalzium-Peak entsteht, welcher in der Literatur bereits nach 7 Stunden beschrieben wird<sup>29</sup>, auf diese Weise soll die Dosis dahingehend angepasst werden, dass nach der Injektion keine Hyperkalzämie auftritt.

Die ESE-Guidelines (European Society of Endocrinology; Stand August 2015) empfehlen den Einsatz von PTH derzeit nur in ausgewählten Fällen bei Auftreten folgender Situationen trotz adäquater Standardtherapie:

- inadäquate Kontrolle des Serum-Ca<sup>2+</sup>
- Ca<sup>2+</sup>- bzw. Calcitriol-Bedarf > 2,5 g/d bzw. > 1,5 µg/d
- Hyperkalziurie, Nierensteine (bzw. erhöhtes Risiko für Nierensteine)
- eGFR < 60 ml/min
- Hyperphosphatämie und/oder Ca<sup>2+</sup>-Phosphat-Produkt > 4,4 mmol/l<sup>2</sup> (> 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>)
- gastrointestinale Dysfunktion mit Malabsorption
- verminderte Lebensqualität

Derzeit kommt die PTH-Ersatztherapie nur bei wenigen Patienten zum Einsatz; so erhielten beispielsweise nur 10 der 522 Patienten (1,9 %) der norwegischen Kohorte<sup>3</sup> PTH als Therapie. Eine PTH-Therapie sollte eventuell häufiger evaluiert werden, zumal die Indikation durch eine verminderte Lebensqualität in einigen Fällen unter optimierter Standardtherapie gegeben wäre.

## Follow up

Die ESE-Guidelines empfehlen im Zeitraum der Therapieeinstellung eine laborchemische Kontrolle und Symptomanamnese alle 1–2 Wochen. Im weiteren Therapieverlauf sollten im Abstand von 3–6 Monaten Laborkontrollen (ionisiertes bzw. Albumin-korrigiertes Serum-Ca<sup>2+</sup>, Phosphat, Ca<sup>2+</sup>-Phosphat-Produkt, Magnesium, eGFR) und eine regelmäßige Symptomanamnese durchgeführt werden. Die Evaluierung des 24-h-Hamkalziums sowie eine renale Bildgebung (Ultraschallkontrolle bzgl. Nephrokalzinose) und ein klinisches Monitoring auf assoziierte Komplikationen und Komorbiditäten sollten einmal jährlich erfolgen (z. B. ophthalmologische Kontrolle bezüglich Katarakt bzw. Cornea-Kalzifizierung). Zusätzlich wird eine Routinekontrolle der Knochendichte und – soweit verfügbar – auch der Knochenqualität (TBS) empfohlen.<sup>4</sup> Ein schematischer Überblick zur Therapieeinstellung findet sich in der **Abbildung**.

## Zusammenfassung und Ausblick

Der chronische Hypoparathyreoidismus ist eine seltene endokrine Erkrankung, bei der vieles noch unklar ist, die aber in den letzten Jahren intensiver beforscht wird. Aktuelle Studienergebnisse zum Thema PTH-Ersatz zeigen jedoch vielversprechende Ergebnisse und könnten in Zukunft eine deutliche Verbesserung der Therapie und damit der Lebensqualität und Symptomkontrolle einleiten. ■

<sup>1</sup> Underbjerg L et al., J Bone Miner Res 2013; 28(11):2277–85

<sup>2</sup> Powers J et al., J Bone Miner Res 2013; 28(12):2570–76

<sup>3</sup> Astor MC et al., J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(8):3045–53

<sup>4</sup> Bollerslev J et al., Eur J Endocrinol 2015; 173(2):G1–20

<sup>5</sup> Shoback DM et al., J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(6):2300–12

<sup>6</sup> Mamstad M et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1(4):275–83

<sup>7</sup> Liu XX et al., Horm Metab Res 2016; 48(6):377–83

<sup>8</sup> Bilezikian JP et al., J Bone Miner Res 2011; 26:2317–37

<sup>9</sup> Vetter T, Lohse MJ, Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11(4):403–10

<sup>10</sup> Brandi ML et al., J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(6):2273–83

<sup>11</sup> Hannan FM, Thakker RV, BMJ 2013; 346:f2213

<sup>12</sup> Underbjerg L et al., J Bone Miner Res 2014; 29(11):2504–10

<sup>13</sup> Underbjerg L et al., J Bone Miner Res 2015; 30(9):1738–44

<sup>14</sup> Jesus JE, Landry A, NEJM 2012; 367(11):e15

<sup>15</sup> Cho NL et al., Endocr Pract 2014; 20(5):427–46

<sup>16</sup> Horvath K, Endocrine News 2015, January 2015:15–17

<sup>17</sup> Payne RB et al., BMJ 1973; 4(5893):643–46

<sup>18</sup> Goswami R et al., Clinical Endocrinology 2012; 77(2):200–06

<sup>19</sup> Heaney RP et al., J Am Coll Nutr 2001; 20(3):239–46

<sup>20</sup> Straub DA, Nutr Clin Pract 2007; 22(3):286–96

<sup>21</sup> Streeten EA et al., J Clin Endocrinol Metab 2017; 102(5):1505–10

<sup>22</sup> Bilezikian JP et al., J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(6):2313–24

<sup>23</sup> Marcucci G et al., Expert Opinion on Biological Therapy 2016; 16(11):1417–24

<sup>24</sup> Rejnmark L et al., Scientifica 2014; 2014:765629

<sup>25</sup> Winer KK et al., J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(9):4214–20

<sup>26</sup> Cusano NE et al., J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(6):2356–61

<sup>27</sup> Winer KK et al., The Journal of Pediatrics 2014; 165(3):556–63.e1

<sup>28</sup> Winer KK et al., J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(2):391–99

<sup>29</sup> Sikjaer T et al., J Bone Miner Res 2013; 28(10):2232–43.

### ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien

### LECTURE BOARD:

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Grejsa Vila  
Ao. Univ.-Prof. Dr. Alois Gessl



# Anhang: Ethik-Votum

## Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

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

### VOTUM gültig bis 22.12.2017

**EK-Nummer:** 29-062 ex 16/17  
**Studientitel:** HYPOPARATHYROIDISM - prospektive cohort  
**Prüfer:** Assoz.Prof.Priv.Doiz.Dr. Karin Amrein  
Medizinische Universität Graz  
**Sponsor:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Assoz.Prof.Priv.Doiz.Dr. Karin Amrein, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 2  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Klin. Abt. f. Endokrinologie u. Stoffwechsel, Univ.-Klin. f. Innere Medizin  
**Ansprechpartner:** Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Karin Amrein

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 11.11.2016 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

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

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

#### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

##### Dokumente eingegangen am 20.10.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 11.11.2016

✓ Antragsformular ECS	20.10.2016
✓ Originalprotokoll DA Studienprotokoll Hypopara prospektiv FINAL 1.0	18.10.2016
✓ Informed Consent Form Informed consent Hypopara prospektiv 1.0	18.10.2016
✓ Informed Consent Form Informed consent Biobank 5.3	22.12.2015
✓ Case Report Form Case report form Hypopara 1.0 1.0	18.10.2016
✓ CV CV Max Zach 1.0	19.10.2016
✓ CV CV Gessl 19.10.16 1.0	19.10.2016
✓ CV CV Greisa Vila 1.0	20.10.2016
✓ CV CV Harald Dobnig 1.0	20.10.2016
✓ CV CV_Amrein 2016 1.0	18.10.2016
✓ CV CV Adelina Tmava 1.0	19.10.2016

##### Dokumente eingegangen am 29.11.2016 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Informed Consent Form 1.1	23.11.2016
✓ CV Mitarbeiter Vila 1.0	19.10.2016
✓ CV Mitarbeiter Tmava 1.0	19.10.2016
✓ CV Mitarbeiter Zach 1.0	19.10.2016
✓ CV Mitarbeiter Gessl 1.0	19.10.2016
✓ CV Mitarbeiter Dobnig 1.0	20.10.2016
✓ CV Mitarbeiter Amrein 1.0	18.10.2016
✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung 1.0	23.11.2016

EK-Nummer: 29-062 ex 16/17

Votum (22.12.2016)

Seite 1 von 2

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

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at). DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 36000 Konto-Nr. 49510.

<b>Dokumente eingegangen am 02.12.2016 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)</b>	
Case Report Form 1.0	
<b>Dokumente eingegangen am 14.12.2016 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)</b>	
✓ Antragsformular ECS unterschrieben	14.12.2016
<b>Dokumente eingegangen am 14.12.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 22.12.2016</b>	
✓ Case Report Form 1.1	23.11.2016

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

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

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

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

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

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

Graz, 22. Dezember 2016



Univ.Prof.DI Dr.Josef Haas  
Vorsitzender



Univ.Prof.Dr.Hermann Toplak  
Stv. Vorsitzender

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

# Anhang: CRF

HypAus-Studie (HYPOPARATHYREODISMUS-prospektiv)

Version 1.3, 25.10.2017

ID: Center/Nr./Initialen: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
(1st patient in Graz: GRA001MH)

Date: \_\_\_/\_\_\_/201\_\_ Investigator: \_\_\_  
(dd/mm/yyyy) (Max Huber: z.B. MH)



HYP AUS-Studie

- Körpergröße: \_\_\_\_\_
- Gewicht: \_\_\_\_\_
- RR: \_\_\_\_\_
- Familienstand:  ledig  in einer Partnerschaft  verheiratet  
 geschieden  verwitwet  
(für Frauen: Geburten: \_\_\_\_\_ Schwangerschaften: \_\_\_\_\_)
- Beruf u. Pensum: \_\_\_\_\_
- Reduktion des Berufspensums bzw. krankheitsbedingte Invalidität seit Krankheitsbeginn:  
 nein  ja (Falls zutreffend: Höhe der Reduktion bzw. Invalidität) \_\_\_\_\_
- Alter bei Erkrankungsbeginn: \_\_\_\_\_
- Ätiologie (Erkrankungsursache):
  - autoimmun im Rahmen von APS Typ 1
  - autoimmun (ev. mit nachgewiesenen Antikörpern)
  - nach Radiojodtherapie
  - genetisch (DiGeorge-Syndrom)
  - idiopathisch
  - postoperativ
- Art der Operation:  totale Thyroidektomie  
 subtotale Thyroidektomie  
 Hemithyroidektomie  
 Parathyroidektomie
- Zeitintervall zwischen Operation und erstem Symptomauftritt? \_\_\_\_\_
- Wurde im Rahmen der Operation eine Nebenschilddrüsen-Autotransplantation durchgeführt?  nein  ja

Seite 1 von 8

→ Aus welchem Grund wurde die Operation durchgeführt?

- papilläres SD-Karzinom \_\_\_\_\_
- follikuläres SD-CA \_\_\_\_\_
- multifokales Adenom \_\_\_\_\_
- Knotenstruma \_\_\_\_\_
- Mb. Basedow \_\_\_\_\_
- andere \_\_\_\_\_

### 1. Lebensqualität (QoL): SF-12

Bitte beantworten Sie die grau unterlegten Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. <b>mittelschwere</b> Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen	1	2	3
3. <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen	1	2	3

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4. Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1	2
5. Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun	1	2

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten?)	Ja	Nein
6. Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1	2
7. Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, sie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den letzten 4 Wochen...	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9. ...ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
10. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
11. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

## 2. Therapie

Woraus besteht Ihre derzeitige Therapie des Hypoparathyreoidismus?  
(wenn zutreffend, welche Dosierung?)

- Calcitriol (z.B. Rocaltrol „Roche“) \_\_\_\_\_
- Calcium (z.B. Calcium „Sandoz“) \_\_\_\_\_
- Vitamin D (z.B. Oleovit D3-Tropfen) \_\_\_\_\_
- Thiazid-Diuretikum (Monopräparat z.B. Esidrex bzw. in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Therapie einer Herzinsuffizienz z.B. Concor plus) \_\_\_\_\_
- Teriparatid (Forsteo) \_\_\_\_\_
- Magnesium \_\_\_\_\_
- andere Präparate \_\_\_\_\_

### 3. Symptome eines Kalziummangels (Hypokalziämie)

Leiden Sie zurzeit bzw. haben Sie seit Beginn der Erkrankung an einem der folgenden Symptome gelitten? (Falls zutreffend: wie oft bzw. wie lange?)

- Parästhesien (Brennen, Kribbeln, Ameisenlaufen, Taubheitsgefühl, Nadelstichgefühl, Kälte-/Wärmemissenmpfindung) \_\_\_\_\_
- Muskelkrämpfe (z.B. an Armen, Beinen, etc) \_\_\_\_\_
- Krämpfe des Verdauungstraktes \_\_\_\_\_
- Myalgien (Muskelschmerzen) \_\_\_\_\_

### 4. Akute Komplikationen im Rahmen einer Hypokalziämie

Kam es bei Ihnen seit Erkrankungsbeginn jemals zu einem der folgenden Symptome? (Falls zutreffend: wie oft? Wurde deswegen der Notruf verständigt bzw. eine Notfallambulanz aufgesucht)

- Tetanie (Krampfanfall) \_\_\_\_\_  
Notruf bzw. Notfallambulanz:  ja  nein
- Laryngo- bzw. Bronchospasmus (Krampf der Stimmritze bzw. der Bronchien)  
\_\_\_\_\_  
Notruf bzw. Notfallambulanz:  ja  nein
- Episoden mit ansonsten unerklärlicher Atemnot und/oder pfeifender Atmung  
\_\_\_\_\_  
Notruf bzw. Notfallambulanz:  ja  nein
- Herzrhythmusstörungen (Herzklopfen, Herzstolpern, Schwindel, Synkope/Bewusstseinsverlust) \_\_\_\_\_  
Notruf bzw. Notfallambulanz:  ja  nein

Wurde Ihnen im Rahmen einer Hypokalziämie jemals Calcium i.v. (als Infusion) verabreicht? (wenn zutreffend, aufgrund welcher Symptomatik?)

- nein
- ja \_\_\_\_\_

### 5. Kardiovaskuläre Symptome u. Erkrankungen

Trat seit Erkrankungsbeginn eines der folgenden Symptome auf bzw. wurde diagnostiziert? (Falls zutreffend: wie oft bzw. Zeitpunkt der Diagnose und Therapie?)

- Hypotonie und Synkopen (niedriger Blutdruck, RR <100/60 mmHg; oft zusammen mit Schwindel, Kollapsneigung/Synkopen, Herzasen, Kopfschmerz, rasche Ermüdbarkeit, Blässe, Konzentrationsmangel)  
-----
- QT-Zeitverlängerung bzw. Herzrhythmusstörung im EKG (oft mit allgemeinem Unwohlsein, Herzasen, Herzklopfen, Brustenge, Synkopen, Schweißausbruch)  
-----

---

### 6. Neuropsychiatrische Manifestationen

Ist Ihnen seit Erkrankungsbeginn eines der folgenden Symptome bzw. Krankheitsbilder an Ihnen aufgefallen bzw. wurde diagnostiziert? (Falls zutreffend: wie lange bestehen die Symptome bzw. Zeitpunkt der Diagnose und Therapie?)

- Depression bzw. depressive Verstimmung -----
- Angststörung -----
- Psychose -----
- Bewegungsstörungen:
  - Parkinson-artig (erhöhte Muskelspannung, Bewegungsarmut, Muskelzittern) -----
  - Chorea-artig (unwillkürliche Bewegungen, v.a. Finger und Gesicht) -----
- Brain fog (verminderte Konzentrations- und Erinnerungsleistung) -----
- Dysphagie (Schluckstörungen) -----
- Ataxie (Störung von kontrollierten Bewegungsabläufen bzw. der Körperhaltung beim Stehen, Gehen oder Zeigen auf Gegenstände) -----
- Dysarthrie (Störung der Sprachbildung und der Sprachmotorik bei uneingeschränktem Lese-, Schreib- und Sprachverständnis) -----

**7. Sehleistung**

Hat sich Ihre Sehleistung seit Erkrankungsbeginn verschlechtert? (Falls zutreffend: wurde von einem Facharzt eine Ursache diagnostiziert, z.B. Papillenödem, Katarakt/grauer Star?)

- nein
- ja -----

---

**8. Nieren und Harnkalzium**

Sind bei Ihnen seit Erkrankungsbeginn Nierensteine aufgetreten bzw. diagnostiziert worden? (Falls zutreffend: wie oft bzw. Therapie?)

- nein
- ja -----

Wurde bei Ihnen seit Erkrankungsbeginn ein erhöhtes Harnkalzium im Spontanharn bzw. 24 Stunden-Harn festgestellt?

- nein
- ja -----

Wurde bei Ihnen seit Erkrankungsbeginn eine Nephrokalzinose (Verkalkungen des Nierengewebes) diagnostiziert? (Falls zutreffend: welche Art der Bildgebung?)

- nein
- ja -----

---

**9. Krankenhausaufenthalte**

Befanden Sie sich seit Erkrankungsbeginn in stationärer Behandlung? (Falls zutreffend: wann bzw. Grund des Aufenthalts?)

- nein
- ja -----  
-----  
-----  
-----

**10. Infektionen**

Sind Sie seit Erkrankungsbeginn an Infektionen erkrankt (mit oder ohne daraus resultierender Antibiotikatherapie)? (Falls zutreffend: welche?)

- nein  
 ja

-----  
-----

---

**11. Frakturen**

Haben Sie seit Erkrankungsbeginn Knochenbrüche erlitten? (Falls zutreffend: wieviele bzw. Unfallhergang?)

- nein  
 ja

-----  
-----

Kam es im Laufe einer oder mehrerer Frakturheilung/-en zu einer verzögerten Frakturheilung? (keine bzw. verminderte Knochenneubildung an der Bruchstelle in den ersten 4 Wochen nach der Fraktur)

- nein  
 ja

-----

---

**12. Knochendichte**

Wurde bei Ihnen seit Erkrankungsbeginn eine Knochendichtemessung (Osteodensitometrie durch DXA; z.B. an Lendenwirbelsäule oder Hüfte) durchgeführt? (Falls zutreffend: Werte bzw. Befund vorhanden?)

- nein  
 ja

-----

---

**13. Craniale Bildgebung**

Wurde bei Ihnen seit Erkrankungsbeginn eine craniale Bildgebung durchgeführt (Computertomografie/CT oder Magnetresonanztomografie/MRT des Kopfes; Falls zutreffend: wurden intrakranielle Kalkablagerungen diagnostiziert?)

- nein  
 ja

-----

---

**14. Zahnstatus**

Kam es bei Ihnen seit Erkrankungsbeginn zu Zahnausfällen oder Problemen bei zahnärztlichen Eingriffen? (z.B. Implantatlockerung, etc)

nein

ja -----

---

**15. Andere subjektiv oder objektiv relevante Probleme**

Gibt es andere mit der Erkrankung assoziierte Probleme, die nicht in diesem Fragebogen behandelt wurden?

-----  
-----  
-----

# Anhang: PatientInneninformationsblatt

LKH Univ.-Klinikum, Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie  
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz  
+43 (316) 385 - 12383

## HYPOPARATHYREOIDISMUS

PatientInneninformation für Nebenschilddrüsen-Unterfunktion

### Wussten Sie schon?

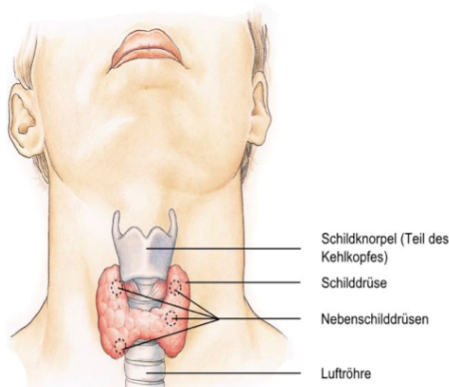
Ihre Nebenschilddrüsen sind 4 erbsengroße Drüsen in der vorderen Halsregion. Sie produzieren Parathormon, welches eine wichtige Rolle im Calcium- und Knochenstoffwechsel spielt.

### Was bedeutet Hypoparathyreoidismus?

Hypoparathyreoidismus ist ein Zustand, in dem Ihr Körper zu wenig Parathormon (PTH) zur Verfügung hat. Dadurch können in Ihrem Blut der Calciumspiegel abfallen und der Phosphatspiegel ansteigen, was zu gesundheitlichen Problemen führen kann.

### Wodurch wird Hypoparathyreoidismus ausgelöst?

Die Nebenschilddrüsen können bei Operationen an Ihrer Schilddrüse, Kehlkopf oder Hals verletzt werden. Manchmal werden eine oder mehrere Nebenschilddrüsen entfernt, wenn sie zu viel PTH produzieren. Hypoparathyreoidismus kann zudem vererbt werden.



Andere Ursachen:

- Autoimmunerkrankungen (wenn das Abwehrsystem Ihres Körpers die eigenen Zellen angreift)
- Bestrahlung der Kopf-Hals-Region
- Niedrige Magnesiumspiegel im Blut

### Definitionen

#### Parathormon (PTH):

Das von Ihren Nebenschilddrüsen produzierte Hormon. Wenn der Calciumspiegel im Blut abfällt, hebt PTH diesen wieder an, indem Calcium aus Knochen, Nieren und Darm ins Blut mobilisiert werden.

#### Calcium:

Ein wichtiges Mineral in unseren Knochen, wo es eine stabile Knochenstruktur aufbaut und erhält. Zudem unterstützt es die Muskelanspannung, die geregelte Funktion von Nerven und Gehirn und hilft bei der Regulation von Herzfrequenz und Blutdruck.

#### Phosphat:

Dieses Mineral kommt in allen Zellen des Körpers vor, wird aber zum größten Teil in den Knochen gelagert. Es hilft dem Körper, aufgenommene Nahrung in Energie umzusetzen. Außerdem spielt es eine wichtige Rolle in der geregelten Funktion von Nieren, Muskeln, Herz und Nerven.

#### Vitamin D:

Dieses Vitamin steigert im Darm die Aufnahme von Calcium aus der Nahrung und hilft bei der Aufrechterhaltung von normalen Calciumspiegeln.

### **Welche Symptome treten auf?**

- Muskelkrämpfe u./o. Schmerzen in den Beinen, Füßen, Gesicht oder Darm
- Schwäche
- Haarausfall, trockene Haare und Haut
- Kribbeln in den Fingern, Zehen und Lippen („Ameisenlaufen“)
- Verstärkte Menstruationsschmerzen
- Kopfschmerzen
- Verschlechterte Konzentration und Erinnerungsleistung
- Depression

### **Welche gesundheitlichen Folgen können auftreten?**

Bei Erkrankung im Kindesalter kann es zu vermindertem Wachstum, Zahnproblemen (verzögerte Zahnentwicklung) und langsamer mentaler Entwicklung kommen. Bei Erwachsenen kann es zu Nieren- und Herzproblemen sowie Calciumablagerungen im Gehirn kommen. Letzteres kann zu Tremor (Zittern), verlangsamten Bewegungsabläufen, Gleichgewichtsproblemen und Krampfanfällen führen. Hypoparathyreoidismus kann auch in Verbindung mit anderen gesundheitlichen Problemen stehen, z.B. grauer Star, Morbus Addison (Nebennieren-Unterfunktion) oder perniziöse Anämie (Vitamin B12-Mangel).

### **Wie wird die Erkrankung diagnostiziert?**

Durch eine Blutabnahme werden die Konzentration von Calcium, Phosphat, Magnesium, PTH und Vitamin D im Blut bestimmt. Eine Harnanalyse gibt Aufschluss über den Calciumverlust über den Urin.

### **Wie sieht die Therapie aus?**

Zur Aufrechterhaltung von normalen Calciumspiegeln ist die tägliche orale Einnahme von Calcium und Vitamin D notwendig. Je nach Ursache kann diese Therapie vorübergehend oder lebenslang nötig sein. Ihr Arzt kontrolliert regelmäßig ihre Blutwerte.

Bei einem starken Abfall der Calcium-Blutspiegel kann eine intravenöse Gabe von Calcium (Infusion) notwendig sein, zudem sollte ihre Herzfunktion überprüft werden (z.B. durch Ultraschall). Wenn sich Ihre Werte wieder normalisiert haben, können Sie wieder orale Supplemente zuführen.


Bei der Ernährung sollte auf eine hohe Calcium- und eine niedrige Phosphataufnahme geachtet werden.

- Gute Calciumquellen: Milchprodukte, Grünkohl, Produkte mit Calciumzusatz (Cerealien, Sojadrinks, etc)
- Gute Vitamin D-Quellen: Lachs, Shrimps, Milch mit Vitamin D-Zusatz. Vitamin D wird auch in Ihrer Haut gebildet, wenn Sie sich in der Sonne aufhalten.
- Viel Phosphat enthalten: Fleisch, Milch, Hartkäse, Vollkorn, getrocknete Bohnen, Nüsse, Schokolade.

### **Fragen an Ihren Arzt:**

- Was ist die Ursache meiner Erkrankung?
- Welche Untersuchungen sind notwendig?
- Wie lauten meine Therapieoptionen?
- Wie lange werde ich die Therapie benötigen?
- Wie oft sind Kontrollen vorgesehen?
- Soll ich einen Ernährungsberater aufsuchen?

# Anhang: Notfallausweis

<p><b>DIAGNOSE</b> DIAGNOSIS</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> <p><b>BETREUENDE STELLE</b> ATTENDING INSTITUTION</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> <p style="text-align: right; font-size: small;">C-AMP/ROM/AT/0081</p>	<p style="text-align: center;"><b>NOTFALL-AUSWEIS</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Hypoparathyreoidismus / Unterfunktion der Nebenschilddrüsen</b></p> <p style="text-align: center;">Bitte tragen Sie diesen Ausweis immer bei sich.</p> <p style="text-align: center;"><b>EMERGENCY HEALTH CARD</b></p> <div style="text-align: right;"></div> <p style="text-align: center;"><b>Hypoparathyroidism/ underactive parathyroid gland</b></p> <p style="text-align: center;">Please always carry this card on you.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">Name / name</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">Adresse / address</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 45%;">Geburtsdatum / date of birth</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 45%;">Vers.Nr. / social security no.</div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">Im Notfall zu verständigen / contact in case of emergency</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">Behandelnder Arzt / Behandelnde Ärztin / attending physician</div>
--	--

<p style="text-align: center;"><b>NOTFALL / EMERGENCY:</b></p> <p><b>Dieser Patient/diese Patientin leidet an chronischem Hypoparathyreoidismus</b>, dadurch kann es zu niedrigen Kalzium Konzentrationen im Blut kommen.</p> <p>Bei Wahrnehmung von Symptomen einer hypokalzämischen Krise wie z.B. Muskelkrämpfe/-schmerzen, Tetanien oder Parästhesien, wird empfohlen Kalzium Brausetabletten (1.000 mg) oral zu verabreichen.</p> <p><b>Sollte keine Besserung eintreten bzw. bei stärkeren Symptomen den Notarzt rufen!</b></p> <p>Dieser sollte 1 Ampulle Calciumglukonat 10% über 10 min i.v. verabreichen.</p> <p><b>Es ist zu beachten, dass diese Therapie nur ca. 2 Stunden wirksam ist. Daher wird dringend empfohlen, ein Krankenhaus aufzusuchen.</b></p> <hr/> <p><i>This patients suffers from chronic hypoparathyroidism which may cause low serum calcium concentrations.</i></p> <p><i>If you notice symptoms of a hypocalcemic crisis (muscle cramps/pain, tetany, paresthesia) the patient needs to be treated immediately with effervescent tablets of calcium (1.000 mg) oral.</i></p> <p><b>If symptoms ware worsening or become more sever, please call the emergency service.</b></p> <p><i>The emergency physician should administer 1 vial of calcium gluconate 10% via 10 min. i.v.</i></p> <p><b>Attention: this therapy is effective for about 2 hours. It is recommended to consult an emergency department at the hospital.</b></p>	<p><b>ROUTINE SUBSTITUTIONSTHERAPIE</b> ROUTINE SUBSTITUTION THERAPY</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> <p><b>SONSTIGE MEDIKATION</b> OTHER MEDICATION</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>
---	---

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: REGULATION DES CALCIUMSTOFFWECHSELS .....	116
<a href="http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/gaertner-markus-2004-09-24/HTML/chapter1.html">http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/gaertner-markus-2004-09-24/HTML/chapter1.html</a> (aus: Schmidt, Thews: Physiologie des Menschen, 27. Auflage; Springer Verlag, Berlin)	
ABBILDUNG 2: CHVOSTEK- (A) UND TROUSSEAU- (B) ZEICHEN.....	20
<a href="http://www.keyword-suggestions.com/Y2h2b3N0ZWsgcyBzaWdu/">http://www.keyword-suggestions.com/Y2h2b3N0ZWsgcyBzaWdu/</a>	
ABBILDUNG 3: BERECHNUNG DES ALBUMIN-KORRIGIERTEN CALCIUMS.....	36
ABBILDUNG 4: BERECHNUNG DES CALCIUM-PHOSPHAT-PRODUKTES .....	39
ABBILDUNG 5: KONTROLLE - A/C/E VS HYPOPARATHYREOIDISMUS - B/D/F; AUS: SHOBACK D. ET AL. 2016 "PRESENTATION OF HYPOPARATHYROIDISM: ETIOLOGIES AND CLINICAL FEATURES"; J CLIN ENDOCRINOL METAB, JUNE 2016, 101(6):2300 – 2312 .....	46
ABBILDUNG 6: SCHÄDEL-CT OHNE/MIT BASALGANGLIENVERKALKUNGEN; AUS: MODI ET AL., EFFECT OF BASAL GANGLIA CALCIFICATION ON ITS GLUCOSE METABOLISM AND DOPAMINERGIC FUNCTION IN IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM. CLINICAL ENDOCRINOLOGY. 2015;83 (4): 563 -571.....	50
ABBILDUNG 6: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER ÄTIOLOGIE (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	73
ABBILDUNG 7: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER OP- INDIKATIONEN BEI POSTOPERATIVEN HYPOPARATHYREOIDISMUS-PATIENTINNEN (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	73
ABBILDUNG 8: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER VERWENDUNGSHÄUFIGKEIT EINZELNER WIRKSTOFFE ZUR THERAPIE DES HYPOPARATHYREOIDISMUS (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	75
ABBILDUNG 9: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER LEBENSQUALITÄT DER PROBANDINNEN 1-15 (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	76
ABBILDUNG 10: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER LEBENSQUALITÄT DER PROBANDINNEN 16-30 (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	77
ABBILDUNG 11: LEBENSQUALITÄT/KÖRPERLICHE SUMMENSKALA BEZOGEN AUF DIE ERKRANKUNGSDAUER (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	78
ABBILDUNG 12: LEBENSQUALITÄT/PSYCHISCHE SUMMENSKALA BEZOGEN AUF DIE ERKRANKUNGSDAUER (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	78
ABBILDUNG 13: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG VON SYMPTOMHÄUFIGKEITEN IM STUDIENKOLLEKTIV (1) (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	81
ABBILDUNG 14: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG VON SYMPTOMHÄUFIGKEITEN IM STUDIENKOLLEKTIV (2) (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	82
ABBILDUNG 15: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG VON SYMPTOMHÄUFIGKEITEN IM STUDIENKOLLEKTIV (3) (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	83

ABBILDUNG 16: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEIT EINZELNER NEUROPSYCHIATRISCHER SYMPTOME IM STUDIENKOLLEKTIV (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	84
ABBILDUNG 17: DIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER VARIABLEN AUSPRÄGUNG DER PHYSICHEN UND PSYCHISCHEN DIMENSION DER LEBENSQUALITÄT (ERSTELLT MIT MICROSOFT EXCEL).....	92

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ÄTIOLOGIE DES HYPOPARATHYREOIDISMUS; AUS: MAEDA ET AL, HYPOPARATHYROIDISM AND PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM. ARQUIVOS BRASILEIROS DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. 2006;50(4):664-73.....	23
TABELLE 2: GENETISCHE DEFEKTE ASSOZIIERT MIT HYPOPARATHYREOIDISMUS; AUS: CLARKE ET AL, EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSIS OF HYPOPARATHYROIDISM. THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM. 2016;101(6):2284-99.....	33
TABELLE 3: SYMPTOME U. KOMPLIKATIONEN DES CHRONISCHEN HYPOPARATHYREOIDISMUS; MODIFIZIERT AUS: SHOBACK D. ET AL, PRESENTATION OF HYPOPARATHYROIDISM: ETIOLOGIES AND CLINICAL FEATURES. THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM. 2016;101(6):2300-12.....	42
TABELLE 4 (LABORPARAMETER).....	85

## Literaturverzeichnis

1. HORN F. Biochemie des Menschen. 2012.
2. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(6):2300-12.
3. Rejnmark L, Underbjerg L, Sikjaer T. Hypoparathyroidism: Replacement Therapy with Parathyroid Hormone. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2015;30(4):436-42.
4. Diaz-Soto G, Rocher A, Garcia-Rodriguez C, Nunez L, Villalobos C. The Calcium-Sensing Receptor in Health and Disease. *International review of cell and molecular biology*. 2016;327:321-69.
5. HUPPELSBERG JW, K. Kurzlehrbuch Physiologie. 2009.
6. Rodriguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, Martinez-Moreno JM, Peralta-Ramirez A, Perez-Martinez P, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(2):282-9.
7. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1998;13(3):325-49.
8. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1alpha-Hydroxylase and the action of vitamin D. *Journal of molecular endocrinology*. 2000;25(2):141-8.
9. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1689s-96s.
10. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American journal of physiology Renal physiology*. 2005;289(1):F8-28.
11. KLINKE RP, H.-C.; SILBERNAGL, S. Physiologie. 2005.
12. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2006;50(4):664-73.
13. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 2011.
14. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *Bmj*. 2008;336(7656):1298-302.
15. Eller K. Hypokalziämie und Hyperkalziämie: Ätiologie, Klinik, Diagnose und Therapie. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;4(3):40-5.
16. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ*. 2013;346.
17. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1993;22(2):363-75.
18. Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN neuro*. 2015;7(2).
19. Kazmi AS, Wall BM. Reversible congestive heart failure related to profound hypocalcemia secondary to hypoparathyroidism. *The American journal of the medical sciences*. 2007;333(4):226-9.
20. Ozerkan F, Gungor H, Zoghi M, Nalbantgil S. [Cardiac failure secondary to idiopathic hypoparathyroidism: a case report]. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2009;37(1):53-6.
21. Bajandas FJ, Smith JL. Optic neuritis in hypoparathyroidism. *Neurology*. 1976;26(5):451-4.
22. Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *The American journal of the medical sciences*. 1999;317(5):273-7.
23. Jesus JE, Landry A. Chvostek's and Trousseau's Signs. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(11):e15.
24. Urbano FL. Signs of Hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's Signs. *Hospital Physician*. 2000;36(3):43-5.
25. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *The New England journal of medicine*. 2008;359(4):391-403.

26. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: Is It Time for Replacement Therapy? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3307-9.
27. Herold G. *Herold Innere Medizin*. 2011.
28. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Juppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(6):2284-99.
29. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2013;28(12):2570-6.
30. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Jr., Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(10):2317-37.
31. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *The Journal of laryngology and otology*. 2007;121(3):237-41.
32. Ji YB, Song CM, Sung ES, Jeong JH, Lee CB, Tae K. Postoperative Hypoparathyroidism and the Viability of the Parathyroid Glands During Thyroidectomy. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2016.
33. Cho JN, Park WS, Min SY. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *International journal of surgery (London, England)*. 2016.
34. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008;143(2):132-7; discussion 8.
35. Kakava K, Tournis S, Papadakis G, Karelis I, Stampouloglou P, Kassi E, et al. Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *In vivo (Athens, Greece)*. 2016;30(3):171-9.
36. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(3):R45-53.
37. See AC, Soo KC. Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *The British journal of surgery*. 1997;84(1):95-7.
38. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 2003;133(2):180-5.
39. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *The British journal of surgery*. 2015;102(4):359-67.
40. Ahmed N, Aurangzeb M, Muslim M, Zarin M. Routine parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy: a procedure with predictable outcome. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2013;63(2):190-3.
41. Promberger R, Ott J, Kober F, Mikola B, Karik M, Freissmuth M, et al. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(12):1371-5.
42. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *The British journal of surgery*. 2014;101(4):307-20.
43. Agha A, Scherer MN, Moser C, Karrasch T, Girlich C, Eder F, et al. Living-donor parathyroid allotransplantation for therapy-refractory postsurgical persistent hypoparathyroidism in a nontransplant recipient - three year results: a case report. *BMC surgery*. 2016;16(1):51.
44. Vidal Fortuny J, Belfontali V, Sadowski SM, Karenovics W, Guigard S, Triponez F. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *The British journal of surgery*. 2016;103(5):537-43.
45. Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Karenovics W, Guigard S, Triponez F. Indocyanine Green Angiography in Subtotal Parathyroidectomy: Technique for the Function of the Parathyroid Remnant. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016.
46. Lee DR, Hinson AM, Siegel ER, Steelman SC, Bodenner DL, Stack BC, Jr. Comparison of Intraoperative versus Postoperative Parathyroid Hormone Levels to Predict Hypocalcemia Earlier after Total Thyroidectomy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2015;153(3):343-9.

47. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjon H, Duenas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *The British journal of surgery*. 2010;97(11):1687-95.
48. Cherian AJ, Ponraj S, Gowri SM, Ramakant P, Paul TV, Abraham DT, et al. The role of vitamin D in post-thyroidectomy hypocalcemia: Still an enigma. *Surgery*. 2016;159(2):532-8.
49. Villarroya-Marquina I, Sancho J, Lorente-Poch L, Gallego-Otaegui L, Sitges-Serra A. TIME TO PARATHYROID FUNCTION RECOVERY IN PATIENTS WITH PROTRACTED HYPOPARATHYROIDISM AFTER TOTAL THYROIDECTOMY. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2017.
50. Mayer A, Ploix C, Orgiazzi J, Desbos A, Moreira A, Vidal H, et al. Calcium-sensing receptor autoantibodies are relevant markers of acquired hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(9):4484-8.
51. Tomar N, Gupta N, Goswami R. Calcium-sensing receptor autoantibodies and idiopathic hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(9):3884-91.
52. Brown EM. Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2009;38(2):437-45, x.
53. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004;350(20):2068-79.
54. Blizzard RM, Chee D, Davis W. The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clinical and experimental immunology*. 1966;1(2):119-28.
55. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI insight*. 2016;1(13).
56. Sahoo SK, Zaidi G, Srivastava R, Sarangi AN, Bharti N, Eriksson D, et al. Identification of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in patients with isolated hypoparathyroidism. *Clinical endocrinology*. 2016.
57. Alimohammadi M, Bjorklund P, Hallgren A, Pontynen N, Szinnai G, Shikama N, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *The New England journal of medicine*. 2008;358(10):1018-28.
58. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, Levy E, Jefferson A, Volpi E, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(10):2822-31.
59. Grigorieva IV, Thakker RV. Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1237:24-38.
60. Mannstadt M, Bertrand G, Muresan M, Weryha G, Leheup B, Pulusani SR, et al. Dominant-negative GCMB mutations cause an autosomal dominant form of hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3568-76.
61. Mayr B, Schnabel D, Dorr HG, Schofl C. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: current treatment concepts. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2016;174(5):R189-208.
62. Piret SE, Gorvin CM, Pagnamenta AT, Howles SA, Cranston T, Rust N, et al. Identification of a G-Protein Subunit-alpha11 Gain-of-Function Mutation, Val340Met, in a Family With Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 2 (ADH2). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016;31(6):1207-14.
63. Mayr B, Glaudo M, Schofl C. Activating Calcium-Sensing Receptor Mutations: Prospects for Future Treatment with Calcilytics. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2016;27(9):643-52.
64. Loupy A, Ramakrishnan SK, Wootla B, Chambrey R, de la Faille R, Bourgeois S, et al. PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium-sensing receptor. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(9):3355-67.
65. Winer KK, Sinai N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB, Jr. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(6):2680-8.
66. Theman TA, Collins MT, Dempster DW, Zhou H, Reynolds JC, Brahim JS, et al. PTH(1-34) replacement therapy in a child with hypoparathyroidism caused by a sporadic calcium receptor mutation. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24(5):964-73.
67. Belge H, Dahan K, Cambier JF, Benoit V, Morelle J, Bloch J, et al. Clinical and mutational spectrum of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome. *Nephrology, dialysis,*

- transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2016.
68. Christodoulou L, Krishnaiah A, Spyridou C, Salpietro V, Hannan S, Saggari A, et al. Kenny Caffey syndrome with severe respiratory and gastrointestinal involvement: expanding the clinical phenotype. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2015;5(3):476-9.
  69. Sullivan KE. DiGeorge syndrome/chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Current allergy and asthma reports*. 2001;1(5):438-44.
  70. Tang KL, Antshel KM, Fremont WP, Kates WR. Behavioral and Psychiatric Phenotypes in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2015;36(8):639-50.
  71. Jeong HK, An JH, Kim HS, Cho EA, Han MG, Moon JS, et al. Hypoparathyroidism and subclinical hypothyroidism with secondary hemochromatosis. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2014;29(1):91-5.
  72. Krysiak R, Okopien B. [Autoimmune polyglandular syndrome type 1-like clinical picture of hereditary hemochromatosis]. *Przegląd lekarski*. 2015;72(2):87-9.
  73. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Katounda E, Kaltsas D, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2006;24(2):138-45.
  74. Fatima J, Karoli R, Jain V. Hypoparathyroidism in a case of Wilson's disease: Rare association of a rare disorder. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(2):361-2.
  75. Ghosh L, Shah M, Pate S, Mannari J, Sharma K. Wilson's disease presenting with hypokalemia, hypoparathyroidism and renal failure. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2012;60:57-9.
  76. Cholest IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *The New England journal of medicine*. 1984;310(19):1221-5.
  77. Lania A, Mantovani G, Spada A. G protein mutations in endocrine diseases. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2001;145(5):543-59.
  78. James MT, Zhang J, Lyon AW, Hemmelgarn BR. Derivation and internal validation of an equation for albumin-adjusted calcium. *BMC clinical pathology*. 2008;8:12.
  79. Slomp J, van der Voort PH, Gerritsen RT, Berk JA, Bakker AJ. Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyper- and hypocalcemia in the critically ill. *Critical care medicine*. 2003;31(5):1389-93.
  80. Boink AB, Buckley BM, Christiansen TF, Covington AK, Maas AH, Muller-Plathe O, et al. IFCC recommendation on sampling, transport and storage for the determination of the concentration of ionized calcium in whole blood, plasma and serum. *The Journal of automatic chemistry*. 1991;13(5):235-9.
  81. Heald AH, Anderson SG, Scargill JJ, Short AD, Holland D, Livingston M, et al. Measuring vitamin D levels: surrogates are insufficient. *International journal of clinical practice*. 2015;69(1):131-5.
  82. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2002;11(4):403-10.
  83. Chase LR, Slatopolsky E. Secretion and metabolic efficacy of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1974;38(3):363-71.
  84. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;73(5):1067-72.
  85. Garty R, Alkalay A, Bernheim JL. Parathyroid hormone secretion and responsiveness to parathyroid hormone in primary hypomagnesemia. *Israel journal of medical sciences*. 1983;19(4):345-8.
  86. Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, Kjaer SG, Mosekilde L, Rejnmark L. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2013;28(10):2232-43.
  87. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clinical endocrinology*. 2012;77(2):200-6.
  88. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2013;28(11):2277-85.

89. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(11):2504-10.
90. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(12):4507-14.
91. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015;30(9):1738-44.
92. Levy I, Licht C, Daneman A, Sochett E, Harrington J. The Impact of Hypoparathyroidism Treatment on the Kidney in Children: Long-Term Retrospective Follow-Up Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(11):4106-13.
93. Boyce AM, Shawker TH, Hill SC, Choyke PL, Hill MC, James R, et al. Ultrasound is superior to computed tomography for assessment of medullary nephrocalcinosis in hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):989-94.
94. Fritschi BC, Trachsler J, Varga Z, Binet I, Fehr T. Iatrogenic nephrocalcinosis with acute renal failure: an underestimated complication after parathyroidectomy? *NDT plus*. 2010;3(6):551-4.
95. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J, Jr., et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008;23(12):2018-24.
96. Mendonca ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH, Monsignore LM, Teixeira SR, Watanabe PC, et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC endocrine disorders*. 2013;13:1.
97. Ritz E. Serum Phosphate: A Novel Cardiovascular Risk Factor Even in Nonrenal Patients. *JASN*. 2006;17:2077-85.
98. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *Bmj*. 2011;342:d2040.
99. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *American journal of epidemiology*. 1999;149(2):151-61.
100. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Cardiovascular complications of calcium supplements. *Journal of cellular biochemistry*. 2015;116(4):494-501.
101. Rangel I, Barbosa G, de Sousa C, Almeida PB, Campelo M, Pinho T, et al. [Hypocalcemia as a reversible cause of heart failure]. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2012;31(1):39-41.
102. Yang YC, Shen FR, Lu YQ. Hypocalcemia: a reversible cause of T wave alternans and heart failure. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2014;15(6):598-600.
103. Ballane GT, Sfeir JG, Dakik HA, Brown EM, El-Hajj Fuleihan G. Use of recombinant human parathyroid hormone in hypocalcemic cardiomyopathy. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012;166(6):1113-20.
104. Saha S, Gantyal SP, Aggarwal S, Sreenivas V, Tandon R, Goswami R. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2016.
105. Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nature genetics*. 2012;44(3):254-6.
106. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, Tripathi M, Sreenivas V, Sharma R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168(6):895-903.
107. Modi S, Arora G, Bal CS, Sreenivas V, Kailash S, Sagar R, et al. Effect of basal ganglia calcification on its glucose metabolism and dopaminergic function in idiopathic hypoparathyroidism. *Clinical endocrinology*. 2015;83(4):563-71.
108. Tambyah PA, Ong BK, Lee KO. Reversible parkinsonism and asymptomatic hypocalcemia with basal ganglia calcification from hypoparathyroidism 26 years after thyroid surgery. *The American journal of medicine*. 1993;94(4):444-5.
109. El Hechmi S, Bouhlef S, Melki W, El Hechmi Z. [Psychotic disorder induced by Fahr's syndrome: a case report]. *L'Encephale*. 2014;40(3):271-5.

110. Forstl H, Krumm B, Eden S, Kohlmeyer K. Neurological disorders in 166 patients with basal ganglia calcification: a statistical evaluation. *Journal of neurology*. 1992;239(1):36-8.
111. Ogata A, Ishida S, Wada T. A survey of 37 cases with basal ganglia calcification (BGC): CT-scan findings of BGC and its relationship to underlying diseases and epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*. 1987;75(2):117-24.
112. Abe S, Tojo K, Ichida K, Shigematsu T, Hasegawa T, Morita M, et al. A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 1996;35(2):129-34.
113. Agarwal R, Lahiri D, Biswas A, Mukhopadhyay J, Maity P, Roy MK. A rare cause of seizures, parkinsonian, and cerebellar signs: brain calcinosis secondary to thyroidectomy. *North American journal of medical sciences*. 2014;6(10):540-2.
114. Velasco PJ, Manshadi M, Breen K, Lippmann S. Psychiatric aspects of parathyroid disease. *Psychosomatics*. 1999;40(6):486-90.
115. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2002;146(2):215-22.
116. Stuerenburg HJ, Hansen HC, Thie A, Kunze K. Reversible dementia in idiopathic hypoparathyroidism associated with normocalcemia. *Neurology*. 1996;47(2):474-6.
117. Slyter H. Idiopathic hypoparathyroidism presenting as dementia. *Neurology*. 1979;29(3):393-4.
118. Ross AJ, Medow MS, Rowe PC, Stewart JM. What is brain fog? An evaluation of the symptom in postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*. 2013;23(6):305-11.
119. CLARKE BE, J.; RANSOM, J.; LAGAST, H.;. Co-morbid medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study. 2011.
120. Koschker AC, Burger-Stritt S, Hahner S. [Hypoparathyroidism]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2015;140(16):1195-7.
121. Astor MC, Lovas K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(8):3045-53.
122. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014;20(7):671-9.
123. Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, Underbjerg L, Bislev LS, Mosekilde L, et al. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016;31(7):1440-8.
124. Cho NL, Moalem J, Chen L, Lubitz CC, Moore FD, Jr., Ruan DT. Surgeons and patients disagree on the potential consequences from hypoparathyroidism. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014;20(5):427-46.
125. HORVATH K. Hypoparathyroidism - The treatment paradox. *Endocrine News*. 2015;January 2015:15-7.
126. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Tulley A, Sliney J, Jr., et al. The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(6):2356-61.
127. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(4):275-83.
128. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;173(2):G1-20.
129. Streeten EA, Mohtasebi Y, Konig M, Davidoff L, Ryan K. Hypoparathyroidism: Less severe hypocalcemia with treatment with vitamin D2 compared to calcitriol. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017.
130. Callies F, Arlt W, Scholz HJ, Reincke M, Allolio B. Management of hypoparathyroidism during pregnancy--report of twelve cases. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 1998;139(3):284-9.

131. Sweeney LL, Malabanan AO, Rosen H. Decreased calcitriol requirement during pregnancy and lactation with a window of increased requirement immediately post partum. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2010;16(3):459-62.
132. Rubin MR, Sliney J, Jr., McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2010;21(11):1927-34.
133. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(9):4214-20.
134. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(2):391-9.
135. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB, Jr. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *The Journal of pediatrics*. 2014;165(3):556-63.e1.
136. Diaz-Soto G, Mora-Porta M, Nicolau J, Perea V, Halperin I, Puig-Domingo M. Efficacy and safety of long term treatment of unresponsive hypoparathyroidism using multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2012;44(9):708-10.
137. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, Lucchini P, Silve C, Bougneres P. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(11):3308-12.
138. Palermo A, Santonati A, Tabacco G, Bosco D, Spada A, Pedone C, et al. PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A 2 year Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017.
139. Liu XX, Zhu XY, Mei GH. Parathyroid Hormone Replacement Therapy in Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2016;48(6):377-83.
140. Marcucci G, Della Pepa G, Brandi ML. Drug safety evaluation of parathyroid hormone for hypocalcemia in patients with hypoparathyroidism. *Expert opinion on drug safety*. 2017;16(5):617-25.
141. Cusano NE, Anderson L, Rubin MR, Silva BC, Costa AG, Irani D, et al. Recovery of parathyroid hormone secretion and function in postoperative hypoparathyroidism: a case series. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(11):4285-90.
142. Liu Z, Farley A, Chen L, Kirby BJ, Kovacs CS, Blackburn CC, et al. Thymus-associated parathyroid hormone has two cellular origins with distinct endocrine and immunological functions. *PLoS genetics*. 2010;6(12):e1001251.

