

Diplomarbeit

Hypoparathyreoidismus und Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

eingereicht von

Theresa Lerchl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Priv.-doz. ⁱⁿ Dr. ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc

Priv.-doz. ⁱⁿ Dr. ⁱⁿ med. Monika Martina Wölfler

Graz, am 05.04.2022

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 05.04.2022

Theresa Lerchl eh.

Danksagungen

Bevor wir uns dem Thema dieser Arbeit widmen, möchte ich an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen, einigen Menschen meinen Dank auszusprechen:

Meiner Diplomarbeitsbetreuerin, Frau Dr.ⁱⁿ Karin Amrein, für ihr umfassendes Engagement, ihre Unterstützung und ihre Hilfsbereitschaft in allen Phasen der Erstellung.

Den Studienteilnehmer*innen, welche durch ihre Kooperation eine wissenschaftliche Vermessung dieses Themas ermöglicht haben.

Frau Dr.ⁱⁿ Iris Schenk, die durch die Schilderung ihrer persönlichen Geschichte einen eindrücklichen Case-Report und wertvolle Informationen geliefert hat.

Den Diplomand*innen Johanna Windisch und Simon Geiger, welche mit mir gemeinsam den Datensatz der retrospektiven Hypoparathyreoidismus-Beobachtungsstudie analysiert haben.

Und zu guter Letzt meiner lieben Familie, von der ich in den vergangenen Jahren jede erdenkliche Unterstützung erfahren habe.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Abkürzungen und deren Erklärung	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis.....	6
Zusammenfassung	7
Abstract.....	9
1. Einleitung.....	11
1.1. Calcium und dessen Homöostase	11
1.1.1. Calcium.....	11
1.1.2. Parathormon.....	11
1.1.3. Parathyroid Hormone-Related Peptide (PTHrp)	12
1.1.4. Calcitriol.....	13
1.1.1. Calcitonin.....	13
1.2. Mineralstoffwechsel in der Schwangerschaft und Stillzeit	14
1.2.1. Veränderungen während der Schwangerschaft.....	14
1.2.2. Veränderungen während der Stillzeit	17
1.3. Fetaler und neonataler Mineralstoffwechsel	21
1.3.1. Mineralstoffwechsel in Utero	21
1.3.2. Mineralstoffwechsel des Neugeborenen	23
1.3.3. Intrauterine Skelettentwicklung	24
1.4. Hypoparathyreoidismus	26
1.4.1. Epidemiologie	26
1.4.2. Ätiologie.....	26
1.4.3. Klinik	29
1.4.4. Diagnose	30
1.4.5. Therapie	31
1.5. Hypoparathyreoidismus in der Schwangerschaft und Stillzeit.....	33
1.5.1. Einflüsse auf den Calciumspiegel in der Schwangerschaft	34
1.5.2. Risiken von Schwankungen des mütterlichen Serumcalciumspiegels	34
1.5.3. Schwangerschaftsoutcome mit HypoPT	35
1.5.4. Auswirkungen eines Vitamin D Mangels.....	36
1.5.5. Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit.....	37
2. Material und Methoden	42

2.1. HYPOPARATHYREOIDISMUS Eine retrospektive Beobachtungsstudie:	
Update 2021	42
2.1.1. Datengewinnung und Einschlusskriterien	42
2.1.2. Studiendesign und Ethikkommission	43
2.1.3. Erhobene Daten	43
2.1.4. Datenschutz.....	44
2.1.5. Statistische Auswertung	45
2.1.6. Limitationen	45
2.2. Die HYPAUS-Studie: Prospektive Hypoparathyreoidismus-Kohorte	45
2.2.1. Datengewinnung und Einschlusskriterien	45
2.2.2. Studiendesign und Ethikkommission	46
2.2.3. Erhobene Daten	46
2.2.4. Datenschutz.....	47
2.2.5. Statistische Auswertung	47
2.2.6. Limitationen	47
3. Ergebnisse	48
3.1. Resultate der retrospektiven Beobachtungsstudie	48
3.1.1. Patient*innenkollektiv	48
3.1.1. Patientinnenfälle	48
3.2. Resultate der prospektiven Beobachtungsstudie	50
3.2.1. Patientinnenkollektiv.....	50
3.2.2. Fertilität und Schwangerschaft.....	51
3.2.3. Case Report: Schwangerschaft mit HypoPT	53
4. Diskussion	55
Literaturverzeichnis	58
Anhang	64

Abkürzungen und deren Erklärung

AIRE	Autoimmunregulator Protein
APECED-Syndrom	Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermale Dystrophie
APGAR	pädiatrische Bewertungsskala von Neugeborenen (Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe)
APS	Autoimmun-Polyendokrinopathie Typ I
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BE	Base Excess; Basenüberschuss
BMI	Body-Mass-Index
CaSR	Calcium-sensitiver Rezeptor
CCK	Cholezystokinin
DXA	Osteodensitometrie
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
ESE	European Society of Endocrinology
FGF23	Fibroblast growth factor 23
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HPL	Humanes Plazentalaktogen
HYP-Aus	Hypoparathyreoidismus Austria
HypoPT	Hypoparathyreoidismus
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IVF	In-Vitro-Fertilisation
KAGES	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H.
LH	Luteinisierendes Hormon
n	Fallzahl
NSD	Nebenschilddrüsen
OP	Operation
OPG	Osteoprotegerin
p-Wert	Signifikanzniveau
PTH	Parathormon, Parathyrin
PTHrp	Parathormon-related-Peptide
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
rhPTH	rekombinates humanes Parathormon

s.c.

SSW

subkutan

Schwangerschaftswoche

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Datengewinnung	43
Abbildung 2: Ätiologie (Anzahl Patientinnen mit jeweiliger Ätiologie)	50
Abbildung 3: Therapie.....	51
Abbildung 4: Kinder.....	52
Abbildung 5: Zyklus zum Zeitpunkt der Diagnose	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Veränderungen der calciotropen Hormone während der Schwangerschaft	16
Tabelle 2: Veränderung der calciotropen Hormone während der Stillzeit	19

Abbildungen/ Tabellen ohne Quellenangaben wurden vom Autor erstellt

Zusammenfassung

Fragestellung

Hypoparathyreoidismus (HypoPT) ist eine seltene Erkrankung, von der Frauen überproportional häufig (70-80%) betroffen sind. Die Frage nach dem Einfluss eines chronischen HypoPT auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität ist relevant, da der Mineralhaushalt von Frauen in dieser Zeit bereits besonders belastet ist. Eine schwedische Kohortenstudie beschreibt bei Schwangerschaften mit HypoPT eine höhere Rate an Frühgeburten, Präeklampsie und ein geringeres Geburtsgewicht.

Material und Methode

Aus der prospektiven «HypAus-Studie» wurden 21 Patientinnen zu Fertilität, Verlauf der Schwangerschaft/en und Geburt/en sowie dem Stillverhalten befragt. Des Weiteren wurden 133 Patientinnen der retrospektiven Hypoparathyreoidismus-Beobachtungsstudie nach ICD Codierungen für Schwangerschaft und Reproduktion gefiltert.

Ergebnisse

Zum Diagnosezeitpunkt befanden sich 16 von 21 Frauen der „Hyp-Aus Studie“ in ihrer reproduktiven Lebensphase. 11 von 21 Frauen waren kinderlos, 9 von 21 bekamen ein oder mehrere Kinder vor Manifestation des HypoPT. Eine einzige Frau hatte unter bestehendem HypoPT eine erfolgreiche Konzeption und Schwangerschaft, aber auch erst durch In-Vitro-Fertilisation. Sie gebar in der 35.SSW mithilfe der Saugglocke ein gesundes Kind. Postpartal trat eine atone Uterusblutung (2l Blutverlust) auf. Es gab keine erfolgreichen spontanen Konzeptionen nach Erstmanifestation des HypoPT. Zudem äußerten einige Patientinnen aufgrund ihrer Vorerkrankung starke Bedenken bezüglich einer möglichen Schwangerschaft.

Aus den 133 Patientinnen der *retrospektiven Hypoparathyreoidismus-Studie* wurden 3 Patientinnen identifiziert, welche nach Erstmanifestation des HypoPT ein Kind bekamen. 2 von 3 Frauen erhielten während ihrer Schwangerschaft keine zusätzliche Betreuung oder Therapieanpassungen. Alle drei Frauen gebaren gesunde Kinder. Eine Patientin war aufgrund eines Kinderwunsches in erfolgloser IVF in Betreuung.

Schlussfolgerung

Da Schwankungen im Calciumspiegel das Risiko für fetale und maternale Komplikationen erhöhen, müssen Frauen mit HypoPT in dieser Zeit intensiver betreut werden. Patient*innen sollten auf die Wichtigkeit der Therapiekontrollen aufmerksam gemacht werden und Informationsmaterial zur Verfügung gestellt bekommen.

Calcium kann die Kontraktilität des Uterus beeinflussen. Ein Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit oder einer Uterusatonie ist daher denkbar.

Der Zusammenhang zwischen unerfülltem Kinderwunsch und Hypoparathyreoidismus sollte weiter erforscht werden.

Abstract

Abstract

Hypoparathyroidism (hypoPT) is a rare disease that disproportionately affects women (70-80%). The influence of chronic hypoPT on pregnancy, lactation and fertility is highly important, since the mineral balance of women is already stressed during this time. A Swedish cohort study described a higher rate of preterm birth, preeclampsia and lower birth weight in pregnancies with hypoPT.

Methods

21 patients from the prospective "HypAus study" were interviewed about fertility, course of pregnancy and birth as well as breastfeeding behavior. Furthermore, 133 women from the retrospective Hypoparathyroidism Observational Study were filtered by ICD codes for pregnancy and reproduction.

Results

At the time of diagnosis, 16 out of 21 women in the "Hyp-Aus Study" were in their reproductive life phase. 11 out of 21 women were childless, 9 out of 21 had one or more children before the onset of hypoPT. A single woman had a successful conception and pregnancy under existing hypoPT, but only by in-vitro-fertilisation. She gave birth to a healthy child in the 35th week of gestation with the help of a suction cup. Postpartum, atoneal uterine bleeding (2l blood loss) occurred. There were no successful spontaneous conceptions after the initial onset of hypoPT. In addition, some patients expressed strong concerns about a possible pregnancy due to their disease.

Out of the 133 patients in the retrospective hypoparathyroidism study, three women were identified who conceived after initial manifestation of hypoPT. Two out of three women did not receive any additional care or therapy adjustments during their pregnancy. All three women gave birth to healthy children. One patient received treatment that remained unsuccessful.

Conclusion

Since fluctuations in calcium levels increase the risk of fetal and maternal complications, women with hypoPT need intensified care during this period. Patients should be educated about the importance of frequent monitoring and be provided with informational materials.

Calcium may affect uterine contractility. A connection with premature birth or uterine atony is therefore possible. The correlation between infertility and hypoparathyroidism should be further investigated.

1. Einleitung

1.1. Calcium und dessen Homöostase

Da ionisiertes Calcium (Ca^{2+}) als Regulator von zahlreichen Zellfunktionen wie beispielsweise der Muskelkontraktion, der Blutgerinnung, Sekretionsvorgängen oder in der Bioelektrizität der Zellen wichtig ist, wird die Aufnahme und Ausscheidung sowie die Mobilisation aus dem Knochen fein reguliert.(1)

1.1.1. Calcium

99% der Gesamtcalciummenge ist im Knochen in Form von Hydroxylapatit gespeichert und bildet dort gemeinsam mit weiteren Mineralien wie Phosphat und Magnesium die Knochenmatrix.(2) Im Plasma beträgt die Gesamtkonzentration des Calciums 2,2- 2,6 mmol/l, dies entspricht in etwa 1% der Gesamtcalciummenge. Calcium kann im Plasma gebunden an Albumin (45%), in Form von Anionenkomplexen u.a. mit Bicarbonat oder Phosphat (5%) oder ungebunden als Ca^{2+} (50%) vorliegen. In dieser Form ist Calcium auch biologisch aktiv. Das Verhältnis von gebundenem zu freiem Calcium ist dabei unter anderem vom pH-Wert und der Albumin-Konzentration abhängig. Durch eine Alkalose wird die Bindung von Calcium an Plasmaproteine begünstigt und der Anteil an freiem Calcium sinkt. Auch durch einen Albuminmangel kann so die Gesamtcalciummenge abnehmen.(1)

Gesteuert wird der knöchernen Umbau, die intestinale Calciumaufnahme sowie die renale Calciumausscheidung durch die calciotropen Hormone PTH, Calcitonin und Calcitriol.(2) Hauptangriffspunkte sind dabei die Darmschleimhaut, die Nierentubuli und der Knochen. Neben den calciotropen Hormonen beeinflussen auch Wachstumshormone, Schilddrüsenhormone, Steroidhormone und andere Botenstoffe die Calciumbilanz. Der Phosphathaushalt ist eng mit dem Calciumhaushalt verknüpft und wird ebenfalls durch diese Hormone reguliert.(1)

1.1.2. Parathormon

Parathormon (PTH) ist ein Polypeptidhormon aus 84 Aminosäuren, welches in den Nebenschilddrüsen gebildet und über die Niere und die Leber abgebaut wird.(2) Die Halbwertszeit von PTH beträgt circa 5 Minuten.(3) Die Serumcalciumkonzentration beeinflusst über einen negativen Feedback-Mechanismus die Ausschüttung von

Parathormon. Durch Bindung von Calcium an den Calciumrezeptor der NSD wird neben der PTH Ausschüttung auch die Zellteilung der Nebenschilddrüsenzellen gehemmt. Bei niedrigen Calciumwerten entfällt diese Hemmung, Parathormon wird freigesetzt und es kommt über einen längeren Zeitraum zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen. Über diesen Regelkreis soll eine Hypocalcämie verhindert werden. Dies wird über zwei Mechanismen erreicht: Osteoklasten werden aktiviert, woraufhin Calcium und Phosphat aus dem Knochen mobilisiert werden und durch PTH wird die Calciumreabsorption und Phosphatausscheidung in der Niere gefördert.(4) Diese Wirkung entfacht Parathormon über PTH-1- und PTH-2-Rezeptoren.(1) PTH-1-Rezeptoren sind in der Niere und im Knochen lokalisiert und dienen der Regulation der Calciumhomöostase sowie über parakrine Effekte der Gewebsentwicklung. Über PTH-2-Rezeptoren wird unter anderem im Hypothalamus die neuroendokrine Schmerz- und Stressantwort sowie die Prolaktinausschüttung mediiert. Im Hoden kann über PTH-2-Rezeptoren die Spermatogenese beeinflusst werden.(5)

PTH beeinflusst auch den Vitamin D Kreislauf. Über die Stimulierung der CYP27B1 (1 α -Hydroxylase) wird vermehrt Vitamin D aktiviert, gleichzeitig wird dessen Abbau über das Enzym CYP24A1 gehemmt und die Calcitriol Konzentration im Körper steigt.(6)

1.1.3. Parathyroid Hormone-Related Peptide (PTHrp)

PTHrp ist vor allem als Faktor tumorassoziierte Hypercalcämie bekannt, doch ist seine ursprüngliche Funktion die Regulation von Prozessen am Beginn des Lebens.(7) PTHrp wird in der Fetalzeit von den NSD, der Plazenta sowie dem maternalem Brustgewebe gebildet. Trotz seiner Ähnlichkeit in Struktur und Wirkung zu Parathormon wird es von anderen Genen auf anderen Chromosomen kodiert. Seine Wirkung entfaltet sich durch Bindung an den PTH-1-Rezeptor. Im Gegensatz zum Parathormon kann PTHrp nicht an den PTH-2-Rezeptor binden. PTHrp hat eine wichtige Funktion für die Skelettentwicklung des Fetus und des Neugeborenen. Es steuert in der Plazenta den fetomaternalen Calciumtransport und reguliert den Calciumgehalt der Muttermilch. Ähnlich wie Parathormon stimuliert PTHrp in den Nieren die Ausscheidung von Calcium und in geringem Maß die Aktivierung von Vitamin D. Zudem wirkt es als Wachstumsfaktor der Knorpelzellen. PTHrp ist auch eine relaxierende Wirkung an glatten Muskelzellen wie der Muskulatur des Magen-Darm-Traktes, der Gefäße und des Uterus zuzuschreiben.(1)

1.1.4. Calcitriol

Calcitriol ist ein fettlösliches steroidähnliches Hormon, welches zu über 90% vom Körper selbst gebildet wird. Unter der Einwirkung von UVB Strahlung wird 7-Dehydrocholesterin in der Haut zu Cholecalciferol umgewandelt. Dieses wird in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) hydroxyliert und dort gespeichert. In der Niere wird es weiter zu seiner biologisch aktiven Form, dem 1,25-Dihydroxycholecalciferol hydroxyliert. Diese Form wird auch als Calcitriol, aktives Vitamin D oder Vitamin D Hormon bezeichnet. Die Calcitriolkonzentration wird vor allem im letzten Syntheseschritt über die Aktivität des renalen Enzyms 1α -Hydroxylase reguliert. Stimuli hierfür sind Parathormon, Östrogen, Prolaktin sowie niedrige Calcium- oder Phosphatspiegel. Im Blut gebunden wird Calcitriol am Vitamin-D-Bindungsprotein (DBP) transportiert.(2) Der Intestinaltrakt ist dabei das wichtigste Zielorgan von Calcitriol. Hier wird die Bildung des calciumbindenden Proteins (Calbindin) stimuliert und dadurch die Calciumaufnahme gesteigert. Durch die gesteigerte renale Rückresorption von Calcium, Magnesium und Phosphat werden ideale Voraussetzungen für die Knochenmineralisierung geschaffen.(4)

1.1.1. Calcitonin

Calcitonin stammt aus den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse. Stimuliert wird dessen Ausschüttung durch zu hohe Calciumspiegel, Gastrin, Cholezystokinin (CCK), Glukagon sowie durch Östrogene und während der Laktation. Durch die Stimulierung mittels Magen-Darm-Hormonen wird der postprandiale Calciumeinbau in die Knochen gefördert. Zudem hemmt Calcitonin die Osteoklasten und senkt die renale Calcium- und Phosphatreabsorption. Die Wirkung von Calcitonin ist somit antagonistisch zu PTH. Ziel ist die Verhinderung einer Hypercalcämie und die Hemmung der Demineralisierung des Knochens. Diese Wirkung ist vor allem in der Akutphase bedeutsam. Ist Calcium über einen längeren Zeitraum erhöht geht die Sekretion von Calcitonin wieder zurück.(2) In der Schwangerschaft und Stillzeit wird Calcitonin auch vom Brustgewebe produziert, um den mütterlichen Knochen vor Demineralisierung zu schützen.(1) Die Funktion von Calcitonin im menschlichen Körper ist jedoch vernachlässigbar.

1.2. Mineralstoffwechsel in der Schwangerschaft und Stillzeit

Durch den erhöhten Calciumbedarf des Fetus kommt es während der Schwangerschaft und der Stillzeit zu signifikanten Verschiebungen im Calciumstoffwechsel. Der tägliche Calciumbedarf steigt in der Schwangerschaft von 0,8g auf 1,5g an.(1) Um diesen Bedarf zu decken, steigt die intestinale Calciumabsorption. Auch in der Stillzeit bleibt der Calciumbedarf erhöht. Im Gegensatz zur Schwangerschaft wird in diesem Zeitraum der Bedarf auch durch eine gesteigerte Knochenresorption gedeckt.(8)

Ein durchschnittlich großer Fetus benötigt für seine Entwicklung circa 30g Calcium, 20g Phosphat und 0,8g Magnesium. 80% davon werden während des letzten Trimesters bezogen. Dementsprechend beträgt der tägliche Calciumtransfer zwischen Mutter und Kind in den letzten 6 Wochen der Schwangerschaft 300-350mg, im Vergleich zu ca. 60mg in der 24. SSW. Da während dem 3. Trimester 5-10% des mütterlichen Serumcalciums und -phosphats für die Entwicklung des Fetus gebraucht werden, kann eine Hypocalcämie oder Hypophosphatämie bei der Mutter ausgelöst werden.(9)

1.2.1. Veränderungen während der Schwangerschaft

1.2.1.1. Veränderungen der Mineralbestandteile und calciotropen Hormone

In der Schwangerschaft steigt das Blutvolumen der Schwangeren, während die Menge an Albumin weitgehend unverändert bleibt. Aufgrund der daraus resultierenden physiologischen Hypalbuminämie nimmt die Gesamtcalciummenge im Serum um circa 5-10% ab. Die Menge des ionisierten, biologisch aktiven Calciums sowie Magnesium und Phosphat bleiben jedoch annähernd konstant.(8) Auch bei Zwillingsschwangerschaften bleibt Ca^{2+} im Normbereich.(9)

Im ersten Trimester verdoppelt sich Calcitriol und bleibt bis zur Geburt erhöht.(10) Tiermodelle deuten darauf hin, dass Prolaktin die renale 1α -Hydroxylase stimulieren kann und somit die Aktivierung von Vitamin D fördert. Auch die Plazenta ist in der Lage in geringem Ausmaß 1α -Hydroxylase zu exprimieren.(8) Des Weiteren steigt in der Schwangerschaft Östrogen vermittelt die Produktion des Vitamin-D-Bindungsproteins um circa 20-40% an.(4) Die Calcidiolspiegel bleiben während der Schwangerschaft

trotzt gesteigerter Aktivierung zu Calcitriol und vermehrten transplazentalen Transport zum Fetus konstant.(9)

Serum Calcitonin steigt während der Schwangerschaft vermutlich durch die erhöhten Östrogenspiegel an.(9) So zeigen auch Frauen unter Östrogen Therapie oder unter der Einnahme von östrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva einen Anstieg von Calcitonin.(11)

Ebenso steigt PTHrp im mütterlichen Kreislauf an. Dieses stammt unter anderem aus den NSD, der Plazenta, dem Brustgewebe und dem Uterus sowie aus Teilen des fetalen Gewebes wie der Nabelschnur. Die bedeutendste Quelle stellt dabei das Brustgewebe dar, wo die PTHrp-Produktion durch Prolaktin stimuliert wird. Die Produktion im Myometrium des Uterus steigt durch den Anstieg von Östrogen.(9) PTHrp erhöht im mütterlichen Kreislauf die renale Calciumreabsorption, die Phosphatausscheidung und die Calcitriolproduktion.(12) Das carboxylterminale (-COOH) Ende von PTHrp hemmt die Osteoklasten vermittelte Knochenresorption, wodurch das mütterliche Skelett vor übermäßigem Abbau geschützt werden könnte.(8) PTHrp ist zudem eine wichtige Funktion als Wachstumsfaktor zu zuschreiben.(13)

Durch den Anstieg von Calcitriol und PTHrp wird die Bildung und Ausschüttung von Parathormon unterdrückt. Gegen Ende der Schwangerschaft steigt PTH wieder in den mittleren Normbereich an. Bei Schwangeren mit einer geringen Calcium- oder Vitamin D Zufuhr können die Werte den Normbereich auch überschreiten.(8)

Auch eine Vielzahl anderer Hormone, wie beispielsweise Sexualhormone, Prolaktin oder IGF-1 verändern sich während einer Schwangerschaft. Deren Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel sind beim Menschen jedoch noch weitgehend unerforscht.(8) In Tiermodellen zeigte sich, dass Prolaktin und humanes Plazentalaktogen (HPL) den intestinalen Calciumtransport fördern, die renale Calciumausscheidung senken sowie die PTHrp und Calcitriol Bildung stimulieren können. Auch von Oxytocin wurden mögliche Effekte auf die Knochenformation und Resorption bei Tieren bemerkt.(9)

Hormon	Verlauf	Produktionsort	Stimuli
Calcitriol	Verdoppelung im ersten Trimester, (Calcidiol bleibt konstant)	Niere	Prolaktin: stimuliert renale 1 α -Hydroxylase
Calcitonin	steigt	C-Zellen der SD	Östrogen
PTHrp	steigt	<u>Brustgewebe</u> , NSD, Plazenta, Nabelschnur, Uterus	Prolaktin, Östrogen
PTH	sinkt in den unteren Normbereich	NSD	Anstieg von Calcitriol und PTH

Tabelle 1: Veränderungen der calciotropen Hormone während der Schwangerschaft

1.2.1.2. Intestinale Calciumabsorption

Calcium kann aktiv im Duodenum oder im proximalen Jejunum absorbiert werden. Eine langsamere passive Aufnahme ist im distalen Jejunum und Ileum möglich.(9)

Um den erhöhten Calciumbedarf des Fetus zu decken, verdoppelt sich in der Schwangerschaft die intestinale Calciumresorption. Mediert wird dies vermutlich durch Calcitriol und Prolaktin.(8) Einige Tierversuche liefern Hinweise, dass auch HPL, Wachstumshormone und andere Faktoren in der Lage sind die Calciumabsorption in den Enterozyten zu erhöhen. Durch den Anstieg der intestinalen Calciumresorption und der damit verbundenen positiven Calciumbilanz können zu Beginn der Schwangerschaft Calciumreserven im mütterlichen Skelett eingelagert werden. So kann der im Laufe der Schwangerschaft steigende Bedarf besser gedeckt werden. Würde sich die intestinale Calciumresorption in der Schwangerschaft nicht steigern, müssten Schwangere täglich 1,2mg Calcium pro Tag zusätzlich konsumieren, um den fetalen Bedarf im dritten Trimenon decken zu können.(9)

1.2.1.3. Renale Anpassungen

Die renale Calciumfiltration ist durch die gesteigerte intestinale Calciumaufnahme und die erhöhten Calcitoninwerte gesteigert. Dieser stetige Anstieg der renalen Calciumausscheidung im Laufe der Schwangerschaft zeigt sich auch in der 24-Stunden-Harnmessung. Dadurch ist in der Schwangerschaft das Risiko für

Nierensteine erhöht.(8) Calcitriol erhöht vor allem postprandial die glomeruläre Filtration, während die Calciumausscheidung im Nüchternurin annähernd normal bleibt.(14) Die Hypercalciurie könnte zur Unterdrückung von PTH beitragen. Bei einer Präeklampsie treten infolge der gestörten Nierenfunktion niedrige Calcitriolspiegel und eine Hypocalciurie auf.(9)

1.2.1.4. Skelettaler Calciumstoffwechsel

In der Schwangerschaft kann durch die Verdopplung der intestinalen Calciumresorption der Calciumbedarf des Fetus bereits vollständig gedeckt werden. In DXA Messungen, welche den Zeitpunkt vor der Schwangerschaft und nach der Geburt verglichen haben, zeigten sich keine bis eine geringe Abnahme der Knochendichte. Ein geringer Verlust der mütterlichen Knochendichte kann folglich auftreten, doch führt dieser zu keinen langfristigen Veränderungen in der Festigkeit des Skeletts. Auch bei Osteoporose Patientinnen wurde keine Korrelation zwischen der Kinderanzahl und der Knochendichte festgestellt. Eventuell könnte Parität und Laktation sogar eine schützende Wirkung auf den Erhalt der Knochendichte haben.(8)

1.2.2. Veränderungen während der Stillzeit

Über die Muttermilch verlieren Frauen in den ersten sechs Monaten der Stillzeit täglich circa 200mg Calcium. Da Säuglinge in den darauffolgenden sechs Monaten einen Teil ihres Bedarfs schon mit Beikost decken können, sinkt diese Menge auf etwa 120mg täglich im ersten Lebensjahr. Der Calciumverlust einer neunmonatigen Stillzeit ist etwa doppelt so hoch wie der in der Schwangerschaft und wird vor allem durch eine erhöhte Knochenresorption gedeckt.(9)

1.2.2.1. Veränderungen der Mineralbestandteile und calciotropen Hormone

Während der Stillzeit ist sowohl das Gesamtserumcalcium als auch das Albumin-korrigierte Calcium normal bis geringfügig erhöht. Phosphat kann durch die erhöhte Knochenresorption und durch eine verstärkte renale Rückresorption die Normwerte überschreiten.(8)

Im Brustgewebe wird durch Prolaktin vermittelt Serotonin ausgeschüttet, woraufhin die PTHrp Produktion der Brust angeregt wird. Bei einer Hypersensitivität des

Brustgewebes gegenüber Prolaktin oder einem hyperplastischen Brustgewebe kann es auch zu einer Überproduktion von PTHrp kommen. Dieses Phänomen bezeichnet man auch als Pseudohyperparathyreoidismus oder PTHrp induzierte Hypercalcämie.(13)

Calcitriol sinkt in der Stillzeit wieder in den Normbereich. Verantwortlich dafür könnte der postpartale Rückgang der Östrogen- und HPL Spiegel sein. Auch ist PTHrp im Vergleich zu Parathormon ein weniger potenter Stimulator der 1 α -Hydroxylase und weniger Vitamin D wird dadurch in der Niere aktiviert.(9)

Calcitonin ist vor allem in den ersten 6 Wochen der Stillzeit erhöht, wodurch das mütterliche Skelett vor übermäßigem Knochenschwund geschützt werden könnte. Bei Mäusen mit Calcitoninmangel war der Verlust der Knochendichte doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe. Nach der Stillzeit hat sich dieser Knochenschwund jedoch wieder vollständig normalisiert. Da extrathyreoidal von der Plazenta, der Hypophyse und dem laktierenden Brustgewebe Calcitonin produziert werden kann, zeigen Frauen nach einer totalen Thyreoidektomie keinen vollständigen Calcitoninmangel.(8) die bedeutendste Quelle ist dabei das mütterliche Brustgewebe. Von dort Calcitonin kann auch in die Muttermilch sezerniert werden. Beim Abstillen steigt der Calciumspiegel im mütterlichen Blut, woraufhin besonders hohe Calcitoninwerte erreicht werden. Im mütterlichen Körper fördert dies das Absterben der Osteoklasten und minimiert dadurch den Knochenschwund. Calcitonin als Pharmakon kann Prolaktin hemmen sowie die Laktation behindern und ist daher in der Stillzeit kontraindiziert.(9)

Weiters ist die Stillzeit durch niedrige Östrogen- und Progesteronspiegel sowie hohe Prolaktin- und Oxytocinwerte gekennzeichnet. Im Rahmen der Nachgeburt geht die Plazenta als wichtiger Hormonproduktionsort verloren und die Östrogen- und Progesteronspiegel sinken. Durch den Saugvorgang aktivierte Reflexbögen unterdrücken gemeinsam mit Prolaktin die gonadotropen Hormone der Hypophyse, FSH und LH. Infolgedessen wird die Aktivität des Ovars verringert und eine Abnahme der Östrogen- und Progesteronspiegel weiter begünstigt. Östrogen sinkt auf postmenopausale Werte und fördert dadurch zusätzlich zu PTHrp die Knochenresorption.(9)

Hormon	Verlauf	Produktionsort	Stimuli
Calcitriol	sinkt in den Normbereich	Niere	Postpartale Rückgang von HPL und Östrogen
Calcitonin	v.a. in den ersten 6W erhöht und beim Abstillen	SD, Plazenta, Hypophyse, Brustgewebe	Hohe Ca-Spiegel
PTHrp	steigt	Brustgewebe	Prolaktin, Serotonin

Tabelle 2: Veränderung der calciotropen Hormone während der Stillzeit

1.2.2.2. Regulierung des Calciumgehalts der Muttermilch

Die Zusammensetzung der Muttermilch variiert während des Stillvorgangs zu der in den Stillpausen und ist unter anderem von individuellen und ethnischen Faktoren abhängig. Auch der Calciumgehalt der Milch schwankt. Dieser ist nach 6-monatigem Stillen niedriger als nach 3-monatigem.(9)

Calcium gelangt durch Ca^{2+} Kanäle in die Epithelzellen der Brustdrüse und kann von dort aus über zwei Wege in die Muttermilch gelangen. Circa 20-30% des Calciums werden im Golgi-Apparat gemeinsam mit Proteinen und Calciumphosphat-Komplexen verpackt. Diese Sekretgranula fusionieren anschließend mit der Zellwand und schütten ihren Inhalt in die Muttermilch aus. Die restlichen 70-80% des intrazellulären Calciums werden über Calbindin an die apikale Seite der Epithelzelle transportiert und aktiv in die Muttermilch gepumpt. Die Bindung von Ca^{2+} an den calciumsensitiven Rezeptor (CaSR) der Brustepithelzelle stimuliert diesen Pumpvorgang und hemmt zugleich PTHrp. So wird die PTHrp Synthese und der Calciumtransport der Milchdrüsenepithelzelle über die systemische Calciumkonzentration reguliert. Ein Teil des PTHrp gelangt anschließend aus dem Brustgewebe in den mütterlichen Kreislauf und verstärkt dort die Knochenresorption und hemmt die renale Calciumausscheidung. Calcium und Phosphat werden dadurch frei und können anschließend in die Muttermilch gepumpt werden. So reguliert PTHrp den Calciumgehalt der Milch.(9)

1.2.2.3. Intestinale Calciumresorption

In der Stillzeit sinkt Calcitriol in den Normbereich und infolgedessen normalisiert sich auch die intestinale Calciumresorption wieder.(8) Dieser Rückgang ist unabhängig von einer hohen oder niedrigen Calcium- und Vitamin D-Zufuhr. Nach dem Abstillen steigt Östrogen an und die intestinale Calciumresorption nimmt wieder moderat zu. Dieser Mechanismus begünstigt die Knochenregeneration nach der Stillzeit. Bei stillenden Müttern, deren Menstruation wieder eingesetzt hat, wurde dieser Anstieg auch beobachtet.(9)

1.2.2.4. Renale Anpassungen

Während der Stillzeit sinkt die GFR und die renale Calciumausscheidung, um mehr Calcium für die Muttermilch bereitstellen zu können.(8) Phosphat, welches durch den erhöhten Knochenabbau anfällt, wird hingegen vermehrt über die Nieren ausgeschieden.(9)

1.2.2.5. Skelettaler Calciumstoffwechsel

In der Stillzeit liegt eine negative Calciumbilanz vor: es wird mehr Calcium verbraucht als zugeführt werden kann. Aus diesem Grund muss ein Großteil des benötigten Calciums durch Knochenresorption gewonnen werden. So kann man bei Frauen nach 6-monatiger Stillzeit einen Rückgang der trabekulären Knochenmasse von 3-10% messen und in kleinen Mengen auch einen Schwund im kortikalen Bereich vermerken. Der Rückgang der Knochendichte ist in den Lendenwirbelkörpern am größten. Auch im Labor sind während der Stillzeit sowohl Knochenresorptions- als auch Knochenbildungsmarker um ein Vielfaches erhöht.(8)

Mechanismen der Knochenresorption sind osteozytische Osteolyse und Osteoklasten medierte Resorption. Ein Osteozyt ist in der Lage, Mineralien aus seiner Lakune und dem Perikanikulärraum zu resorbieren. Der Knochendichteverlust ist unabhängig von der diätetischen Calciumzufuhr und der sportlichen Betätigung, jedoch indirekt proportional zu der Stilldauer, der Muttermilchmenge und der Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Menstruation. Mütter, die Zwillinge oder Drillinge stillen, haben einen höheren Muttermilchverbrauch und dementsprechend einen höheren Calciumverlust.(9)

Zusätzlich begünstigen niedrige Östrogenspiegel den Knochenabbau. Während der Stillzeit liegen diese im postmenopausalen Bereich. Dadurch wird RANKL hoch und OPG in den Osteoblasten runter reguliert. Die Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten steigt und Knochenresorption findet statt.(8) So korreliert der Knochenverlust mit der Dauer der Amenorrhoe und umgekehrt mit dem Östrogenspiegel.(15) Durch die synergistische Wirkung von PTHrp findet der Knochenabbau während der Laktation beträchtlich schneller statt als in der frühen Menopause.(8)

1.2.2.6. Wiederherstellung des Knochenaufbaus

6-12 Monate nach dem Abstillen erreicht die Knochendichte wieder ihren ursprünglichen Ausgangswert.(8) Die Mikroarchitektur des Femurs und der Tibia wird jedoch nicht vollständig hergestellt. Stattdessen wird der Knochendichteverlust durch eine Vergrößerung des Knochendurchmessers kompensiert. Dies wirkt sich positiv auf die Widerstandsfähigkeit und Belastbarkeit der Knochen aus. Sport und eine hohe Calciumzufuhr sind in dieser Periode förderlich.(9)

Der Knochenabbau während der Stillzeit ist für die Knochengesundheit langfristig gesehen, aber unbedeutend und epidemiologische Studien konnten keinen negativen Zusammenhang zwischen Stillen und einer langfristig niedrigen Knochendichte oder einem erhöhten Frakturrisiko identifizieren.(8)

1.3. Fetaler und neonataler Mineralstoffwechsel

Die fetale und neonatale Entwicklung sind von schnellem Wachstum und rascher Knochenmineralisierung gekennzeichnet. Um dies zu gewährleisten sind hohe Konzentrationen der Mineralien nötig.(6) Der Mineralstoffwechsel eines Fetus und eines Neugeborenen sind dementsprechend an diesen erhöhten Bedarf angepasst.

1.3.1. Mineralstoffwechsel in Utero

Der Serumcalciumspiegel des fetalen Blutes ist signifikant höher als im mütterlichen.(15) Aus diesem Grund muss die Plazenta Calcium, Phosphat und Magnesium aktiv gegen das Konzentrationsgefälle und den elektrochemischen Gradienten pumpen. Dabei kann der Bedarf des Fetus selbst bei niedrigem mütterlichen Calciumspiegel gedeckt werden. Erst eine ausgeprägte Hypocalcämie

der Mutter, wie beispielsweise durch einen schweren Hypoparathyreoidismus, kann zu einer Hypocalcämie beim Fetus und infolgedessen zu einer reduzierten Knochenmineralisierung führen. Überschüssige Mineralien sowie Abfallprodukte gelangen ebenfalls über die Plazenta an die Mutter zurück.(16)

Die hohen Calcium- und Phosphatspiegel des Fetus würden beim Erwachsenen zur Bildung von Calciumphosphatkristallen und zu Kalzifikationen des Gewebes und der Arterien führen.(6) In Utero sind diese aufgrund des schnellen Einbaus ins fetale Skelett und der kurzen Schwangerschaftsdauer aber unbedenklich. Mit Durchtrennung der Nabelschnur und mit Einsetzen der Atmung steigt der Blut pH-Wert und der Serumcalciumspiegel sinkt daraufhin ab. In diesem Sinne könnte die fetale „Hypercalcämie“ auch vor postnatalen Tetanien, Arrhythmien oder Krampfanfällen schützen.(16)

Das mütterliche Parathormon kann die Plazentaschranke nicht passieren. Es wird ab der 10.SSW in geringen Mengen von den fetalen Nebenschilddrüsen gebildet. Durch die hohen fetalen Calciumspiegel wird die Bildung von Parathormon jedoch bis zur Geburt unterdrückt. Gemeinsam mit PTHrp reguliert PTH den fetalen Calciumhaushalt.(16) So zeigten Studien an Nagetieren, dass die Abwesenheit von PTH zu einer Hypocalcämie und Hyperphosphatämie, zu niedrigen Mineralspiegel in der Amnionflüssigkeit sowie zu einer reduzierten Knochenmineralisierung führte.(6)

Der bedeutendere Regulator des fetalen Mineralhaushalt ist PTHrp. Durch PTHrp wird der plazentare Calcium- und Magnesiumtransfer stimuliert.(6) Bereits im Acht-Zellstadium wird PTHrp exprimiert und ist im Skelettsystem, im frühen Mesenchym sowie im unreifen Knorpel der Wirbelsäule und der Röhrenknochen vorzufinden. Mit Beginn der Verknöcherung nimmt die Intensität der PTHrp Expression dann allmählich ab. Nagetiere mit einem Defekt in dem dafür kodierenden Gen starben kurz nach der Geburt mit multiplen Skelettdefekten.(15)

Calcidiol und Calcitriol der Mutter können die Plazenta passieren. So erreicht Calcidiol 75-100% der mütterlichen Werte und Calcitriol <50%.(10) Calcitriol kann auch eigenständig von den fetalen Nieren und der Plazenta gebildet werden.(16) PTH-abhängig könnte diese Synthese hochreguliert werden.(6) Durch die niedrige Parathormonkonzentration im fetalen Blut, durch FGF-23 sowie durch die hohen Calcium- und Phosphatspiegel wird die Expression der 1α -Hydroxylase jedoch unterdrückt und weniger Vitamin D wird aktiviert. Die Vorstufe von Calcitriol, 25-

Hydroxyvitamin D (Calcidiol), kann hingegen weitgehend ungehindert über die Plazenta transportiert werden. Da dort jedoch eine erhöhte 24-Hydroxylase Aktivität vorliegt, wird Calcidiol zu 24,25-dihydroxyvitamin D umgewandelt und kann daraus nicht mehr zu Calcitriol konvertiert werden.(16)

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) reguliert den Phosphathaushalt und wird im fetalen Knochen von Osteoblasten und Osteozyten gebildet. Tierversuche zeigten, dass weder die Abwesenheit von FGF23 noch erhöhte FGF23 Spiegel Auswirkungen auf den fetalen Phosphathaushalt in utero hatten. Erst nach der Geburt führte ein Überschuss an FGF23 zu einer Hypophosphatämie, einer gesteigerten Harnausscheidung, kürzerer Knochenlänge sowie einer Unterentwicklung der Neugeborenen.(6)

Die fetalen Nieren und der fetale Darm sind im Gegensatz zum Erwachsenen für die Calciumregulation noch relativ unbedeutend. Die Amnionflüssigkeit wird vom Fetus geschluckt (Autourophagie). Die darin enthaltenen Mineralien werden passiv absorbiert, renal gefiltert und wieder in die Amnionflüssigkeit abgegeben.(10)

1.3.2. Mineralstoffwechsel des Neugeborenen

Gegen Ende der Schwangerschaft benötigt ein Fetus täglich circa 150mg/kg Calcium. Nach der Geburt sinkt der Bedarf auf 30-40mg/kg ab. Sobald die Nabelschnur durchtrennt wurde und die eigenständige Atmung einsetzt, steigt der pH-Wert des Blutes und Ca^{2+} sinkt um bis zu 30% ab. Dieser Abfall ist bei Kaiserschnitten stärker als bei vaginal Geburten. Das Serumphosphat steigt zugleich auf Erwachsenenwerte an.

Durch den Verlust der Plazenta im Rahmen der Nachgeburt geht für das Neugeborene ein wichtiger Produktionsort für calciotrope Hormone verloren. Aus diesem Grund nimmt PTHrp in den ersten 48h der Geburt um 50% ab. Mit Beginn des Stillens steigt dieser Wert jedoch wieder an. Bis die NSD des Neugeborenen voll funktionsfähig sind hält der physiologische HypoPT an.(16)

Calcitonin erhöht sich innerhalb der ersten 48 Lebensstunden auf das Zehnfache. Ein besonders starker Anstieg kann beim Neugeborenen zur Hypocalcämie führen.(6)

FGF23 beginnt nach der Geburt den Phosphathaushalt zu regulieren und die renale Phosphatausscheidung sowie die Synthese von Calcitriol zu beeinflussen. Störungen im Vitamin D oder FGF23 Haushalt präsentieren sich daher erst postnatal.(6)

Postnatal gewinnen der Darm, die Nieren und der Knochen als Regulationsorte des Calciumhaushalts an Bedeutung. Aufgrund der noch reduzierten Nierendurchblutung und niedrigen GFR ist die renale Calciumausscheidung des Neugeborenen anfangs verringert. Nach der ersten Lebenswoche steigt diese jedoch an. Stimuliert durch den PTH Anstieg wird 1α -Hydroxylase hochreguliert und Calcitriol steigt.(16)

Enteral können Neugeborene 60-70% des Calciums aus der Muttermilch absorbieren.(9) Nach der Geburt können die unreifen Darmzellen noch nicht auf Calcitriol antworten. Somit läuft die Calciumresorption anfangs überwiegend über passive Resorptionsvorgänge. Der hohe Laktosegehalt der Muttermilch erleichtert die passive parazelluläre Calciumaufnahme. Nach einigen Wochen sind die Darmzellen ausgereift und die Calcitriol-abhängige aktive Absorption von Calcium beginnt.(16) Phosphat kann passiv oder aktiv über einem Natrium-Phosphattransporter aufgenommen werden. Dies wird über Calcitriol, den Nahrungs-Phosphatgehalt und über FGF23 beeinflusst.(6) Die intestinale Calciumabsorption kann bei schwerem VitaminD-Mangel oder einer calciumarmen sowie phytatreichen Diät verringert sein. Die Calciumabsorption ist aus der Muttermilch effektiver als aus der Babynahrung, da Säuglingsnahrung reich an Phosphat ist und dadurch die Absorptionfähigkeit von Calcium verringert. Muttermilch ist zudem reich an PTHrp. (16) So haben Babys, die mit Muttermilch gefüttert werden, höhere Serumcalcium- sowie niedrigere Phosphatspiegel und somit ein niedrigeres Risiko einen Calciummangel zu entwickeln.(6) Bei Frühchen ist der Calciumbedarf für den Skelettaufbau besonders hoch und ihr unausgereifter Darm ist noch nicht in der Lage viel Calcium zu absorbieren. Um eine unzureichende Knochenmineralisierung zu verhindern, sollte bei Frühchen eine parenterale Ernährung oder spezielle Babynahrung mit erhöhtem Calciumgehalt in Betracht gezogen werden.(16)

1.3.3. Intrauterine Skelettentwicklung

Bereits in der Embryonalentwicklung beginnt sich das Skelett als knorpeliges Gerüst zu formen. Der wesentliche Teil der Knochen wird jedoch erst im dritten Trimenon gebildet und mineralisiert.

Die Knochenbildung erfolgt durch das Auswandern der mesenchymalen Zellen an die Stellen der zukünftigen Knochen. Dort differenzieren sie entweder zu Chondrozyten und bilden eine knorpelige Vorlage der Knochen oder entwickeln sich direkt zu Osteoblasten. Primäre Ossifikationszentren beginnen sich bereits in der 8.-12.SSW zu bilden. Bis zur 25.SSW wird dabei circa 60mg pro Tag an Mineralien deponiert und zwischen der 35. und der 38.SSW über 300mg täglich. Zum Aufrechterhalten des Calciumspiegels findet zu einem kleinen Teil auch Skelettresorption statt.(6)

PTHrp kann von Osteoklasten und Osteoblasten gebildet werden. Es kann die Überlebensdauer der Chondrozyten regulieren, indem die Chondrozyten Differenzierung und Hypertrophie verzögert wird.(17) Durch die Abwesenheit von PTHrp können Chondrozyten frühzeitig absterben und zu verkürzten Gliedmaßen und einer vorzeitig beginnenden Mineralisierung führen.(6) Ein verringerter PTHrp Gehalt der Muttermilch sorgt für einen höheren Calciumgehalt der Knochen.(16) PTHrp Null Mäuse starben in Utero oder wenige Tage postpartal an den Folgen der beschleunigten Mineralisierung und Kalzifizierung der Skelettstrukturen, der Hypocalcämie und der eingeschränkten Ventilation bei verkalktem Brustkorb sowie durch eine gestörte Surfactantproduktion. Bei Menschen wird eine Mikrodeletion im PTHrp Gen mit Kleinwuchs und verkürzten Mittelhand- und Mittelfußknochen assoziiert. Umgekehrt führt eine Überexpression von PTHrp zu verringerter Mineralisierung und einem knorpeligen Skelett führen.(17)

PTH spielt durch die Regulation des Serumcalciumspiegels ebenso eine wichtige Rolle in der Skelettmineralisierung. Sein Fehlen führt so zwar zu einem normal großen Skelett, jedoch mit verringertem Mineralgehalt.(6)

Calcitriol ist für die Skelettentwicklung unbedeutend und es wurde bisher kein Einfluss eines Vitamin D Mangels auf die Anthropometrie bei der Geburt bemerkt.(10)

Mäuse ohne Calcitonin zeigten ebenso ein morphologisch normales Skelett mit normalem Mineralgehalt. Deren Skelett zeigte jedoch einen niedrigen Magnesiumgehalt äquivalent zu niedrigen Magnesium-Serumwerten. Daraus lässt sich schließen, dass Calcitonin keine wichtige Rolle in der Regulierung des Calcium- und Phosphathaushaltes hat, jedoch für die Magnesiumhomöostase des Neugeborenen bedeutsam ist.(6)

In den vorhandenen Daten konnte bisher kein Einfluss von Östrogen oder Testosteron auf den fetalen Mineralhaushalt oder die Skelettentwicklung des Neugeborenen beobachtet werden.(6)

1.4. Hypoparathyreoidismus

Hypoparathyreoidismus (HypoPT) bezeichnet eine Unterfunktion der Nebenschilddrüsen. Charakterisiert ist diese Erkrankung durch eine fehlende oder im Verhältnis zum Serum Calcium inadäquat niedrige Parathormon Sekretion.(2) PTH stammt aus den Nebenschilddrüsen und reguliert den Calcium- und Phosphathaushalt. Ein Mangel führt zu einer gesteigerten Calciumausscheidung (Hypercalciurie) zu niedrigen Calcium Serumspiegel (Hypocalcämie) und zu einer Erhöhung der Phosphatspiegel (Hyperphosphatämie).(12)

1.4.1. Epidemiologie

Laut Daten aus Dänemark, den USA und Italien liegt die Prävalenz von Hypoparathyreoidismus bei 23-27 pro 100.000 Personen. Da sich diese Erkrankung am häufigsten sekundär nach einer Schilddrüsenoperation entwickelt, kann die Prävalenz in Abhängigkeit vom Operationsergebnis in anderen Ländern abweichen. Daten zum Vorkommen der Krankheit außerhalb den USA und Europa sind nicht vorhanden. In dänischen Patient*innenregistern wurde die Prävalenz der postchirurgischen HypoPT auf 22 pro 100.000 geschätzt. Im Gegensatz dazu lag die Prävalenz der „non-surgical“ HypoPT bei 2,3 pro 100.000 Personen. Die Fälle von „non-surgical“ Hypoparathyreoidismus sind bei beiden Geschlechtern annähernd gleich verteilt.(18) Vom postoperativem Hypoparathyreoidismus sind hingegen überwiegend (70-80%) Frauen betroffen. Dies lässt sich durch eine erhöhte Inzidenz an Schilddrüsenerkrankungen und häufigeren Schilddrüsenoperationen bei Frauen erklären.(19) In Zukunft wird eine Steigung der HypoPT Prävalenz aufgrund der zunehmenden Anzahl an Schilddrüsenoperationen erwartet.(20)

1.4.2. Ätiologie

In den meisten Fällen (>75%) entsteht ein Hypoparathyreoidismus postoperativ durch eine iatrogene Schädigung oder Entfernung der Nebenschilddrüsen. Aber auch genetische Erkrankungen, Autoimmunprozesse oder Funktionsstörungen der Nebenschilddrüsen können zu einem Parathormonmangel führen.(18)

1.4.2.1. Postoperativer Hypoparathyreoidismus

Insbesondere nach einer ausgedehnten Operation im Halsbereich oder an der Schilddrüse können die Nebenschilddrüsen entfernt oder geschädigt werden. Auch eine Devaskularisation dieser ist im Zuge einer Operation möglich.(18) Dabei schlüsselt sich die Indikation zur Operation laut Mannstadt et al. wie folgt auf:

- 37% der Patient*innen hatten zuvor eine Schilddrüsen Hypertrophie mit normaler Aktivität
- 25% eine mit erhöhter Aktivität
- bei 30% lagen Schilddrüsentumore vor
- In 8% der Fälle führte ein primärer Hyperparathyreoidismus zu einer Operation.(21)

Unmittelbar nach einer Operation ist die PTH Sekretion häufig verringert. Bei über 90% der Patient*innen normalisiert sich diese innerhalb der ersten 6 Monate. Das Risiko für die Entstehung eines permanenten Hypoparathyreoidismus ist dabei unter anderem abhängig von der Erfahrung des Chirurgen, der anatomischen Lage der Nebenschilddrüsen und dem Ausmaß der Resektion. Auch ein vorbestehender Vitamin D Mangel und eine postoperative Nachblutung stellen Risikofaktoren dar.(18) Die Rate an postoperativen HypoPT Fällen ist somit ein Qualitätsindikator der endokrinen Halschirurgie. Die Autotransplantation der Nebenschilddrüsen ist bislang noch umstritten.(14)

Die Einteilung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus erfolgt anhand der Dauer der Hypocalcämie. Normalisiert sich der Calciumspiegel innerhalb von 6 Monaten nach der OP spricht man von einem akuten oder vorübergehenden Hypoparathyreoidismus. Besteht die Hypocalcämie länger als 6 Monate beziehungsweise liegt sie dauerhaft vor, so wird dieser als chronisch oder permanent betitelt.(12) Gelegentlich kann die Erholung der Nebenschilddrüsen später als 6 Monate eintreten. Daher wird empfohlen, die Chronizität des postoperativen HypoPT durch vorsichtiges Auslaufen der Behandlung zu bestätigen und somit eine Fehlklassifikation zu vermeiden.(14)

1.4.2.2. Autoimmunologische Schädigung

Ebenso können die Nebenschilddrüsenzellen durch autoimmunologische Prozesse geschädigt werden. Ein Beispiel hierfür ist die Autoimmun-Polyendokrinopathie Typ I

(APS). Auch bekannt ist dieses Syndrom als Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermale Dystrophie (APECED-Syndrom). Dabei handelt es sich um eine autosomal rezessive Erkrankung, die auf einer Mutation des Autoimmunregulator Proteins (AIRE) basiert. Diese Mutation hat zur Folge, dass endokrine Organe, wie die Nebenschilddrüsen, der Nebennierenrinde oder den Ovarien zerstört werden. Häufig geht dieses Syndrom mit einer Pilzinfektion der Haut, Nägel oder Schleimhaut einher.(21) Eine Unterfunktion der Nebenschilddrüsen liegt bei über 80% der APS1 Patient*innen vor.(12)

1.4.2.3. Schädigung durch Infiltrationen, Ablagerungen oder Metastasen

Selten können auch Infiltrationen durch Metastasen oder granulomatöse Erkrankungen, wie Sarkoidose oder Amyloidose zur Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus führen. Auch Mineralablagerungen im Rahmen von Systemerkrankungen wie Morbus Wilson (Kupfer) oder Hämochromatose (Eisen) können die Zellen der Nebenschilddrüsen schädigen. Eine Eisenüberladung ist auch durch häufige Bluttransfusionen, beispielsweise bei Thalassämie, möglich.(18)

1.4.2.4. Regulationsstörung durch Hypo- oder Hypermagnesiämie

Magnesiummangel ist mit einer herabgesetzten Synthese und Sekretion von Parathormon assoziiert. Unter normalen Umständen ist eine inadäquate diätetische Magnesiumzufuhr ungewöhnlich, jedoch kann bei erhöhtem Verlust z.B. durch langandauernde Diarrhoe oder Diuretika sowie bei chronischem Alkoholismus ein Mangel entstehen. Infolgedessen wird die PTH Sekretion und die Aktivierung von Vitamin D gehemmt.(22) Eine langandauernde oder stark ausgeprägte Hypomagnesiämie kann so zu einem funktionellen, aber reversiblen Hypoparathyreoidismus führen.(21) Doch auch ein Magnesiumüberschuss kann über Aktivierung des calciumsensitiven Rezeptors die Parathormon Sekretion unterdrücken.(12)

1.4.2.5. Genetische Ursachen

Insgesamt liegt der Krankheit in weniger als 10% der Fälle eine genetische Ursache zu Grunde. Bei Patient*innen im Kindesalter sind genetische Faktoren hingegen die häufigste Ursache für eine Manifestation. Die Nebenschilddrüsenunterfunktion kann isoliert oder im Rahmen eines Syndroms auftreten. Ein Beispiel hierfür ist das Di

George Syndrom. Dabei können sich die Nebenschilddrüsen sowie der Thymus embryonal nicht aus der Pharyngealregion heraus entwickeln. Somit fehlt die Organanlage der Nebenschilddrüsen. Neben Hypoparathyreoidismus und Thymushypoplasie sind auch Fehlbildungen des Gesichts und des Ausflusstrakts des Herzens, Fehlfunktionen des Gaumens sowie psychiatrische Erkrankungen Teil des Krankheitsbildes.(21)

1.4.2.6. Pseudohypoparathyreoidismus

Eine weitere Sonderform ist der Pseudohypoparathyreoidismus. Dieser beruht auf einer Parathormonresistenz der Endorgane.(2) Ähnlich wie beim HypoPT ist das klinische und laborchemische Bild durch eine Hypocalcämie und eine Hyperphosphatämie charakterisiert. Jedoch ist beim Pseudohypoparathyreoidismus die PTH Konzentration im Blut erhöht(21). Das vorhandene Parathormon ist aber nicht in der Lage ist die intrazellulären Signalwege der Zielzellen zu aktivieren.(23)

1.4.3. Klinik

Da Calcium das Membranpotential der Zellen stabilisiert, präsentiert sich eine Hypocalcämie vorwiegend durch eine gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit. Charakteristisch sind Muskelzuckungen, Spasmen, Taubheitsgefühl und Kribbeln. In schweren Fällen können durch eine Hypocalcämie auch Tetanie, Krampfanfälle und Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden. Eine rasche Abnahme der Serumkonzentration oder besonders niedrige Calciumwerte begünstigen einen solchen schweren Verlauf. Im Gegensatz dazu können Patient*innen, deren Calcium Konzentration langsam und stetig sinkt, klinisch lange symptomlos bleiben. Eine langandauernde Hypocalcämie ist jedenfalls mit dem Auftreten von Folgeschäden, wie neuropsychiatrischen Symptomen, Katarakt und erhöhtem Hirndruck, assoziiert.(23)

Das Chvostek's Zeichen beschreibt ein altehrwürdiges klinisches Phänomen als Indiz für eine erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit. Dabei führt ein Beklopfen des Nervus Facialis zu einem Zucken der Gesichtsmuskulatur. Das Zeichen gilt als positiv, wenn ein vom Facialis versorgter Muskel zuckt oder sich kontrahiert. Neben einem Calciummangel kann dieses Phänomen auch durch andere Erkrankungen, wie Diphtherie, Scharlach, Keuchhusten oder Rachitis provoziert werden. Auch bei circa 25% der gesunden Personen ist das Chvostek's Zeichen auslösbar. Dagegen war dieser Test bei 29% der Patient*innen mit bestätigter Hypocalcämie negativ. In diesem

Sinne lässt sich also feststellen, dass das Chvostek's Zeichen nur ein Hinweis für eine gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit ist, jedoch nicht als zuverlässiger Indikator für eine Hypocalcämie zu sehen ist.(24)

Ein weiteres Zeichen für eine erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit ist das Trousseau Zeichen. Wenn wenige Minuten nachdem am Oberarm eine Blutdruckmanschette über den Systolischen Blutdruck aufgepumpt wurde carpopedale Spasmen, Parästhesien oder Muskelfaszikulationen entstehen, gilt das Zeichen als positiv. Dieses Phänomen scheint etwas spezifischer für eine Hypocalcämie zu sein. So hatten 94% der Patient*innen mit einer Hypercalcämie ein positives Trousseau Zeichen, während dies nur 1% der gesunden Normalbevölkerung hatte.(24)

Diese beiden Phänomene können somit hinweisend für eine gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit im Rahmen einer Hypocalcämie sein, doch erfolgt die endgültige Diagnosestellung über laborchemische Parameter (Calcium, Vitamin D, Magnesium, Phosphat, PTH).(19)

1.4.4. Diagnose

Die European Society of Endocrinology (ESE) definiert in deren Leitlinie von 2015 chronischen Hypoparathyreoidismus als eine „Hypocalcämie mit inadäquat niedrigem Parathormon Spiegel“. Diese Laborkonstellation soll bei nicht therapierten Patient*innen an zwei verschiedenen Messungen vorliegen.(12)

1.4.4.1. Hypocalcämie Abklärung

Liegt der Wert des ionisierten oder des Albumin-korrigierten Calciums unter dem Normbereich spricht man von einer Hypocalcämie. Infolgedessen sollte der Parathormon Spiegel im Serum beurteilt werden. Physiologisch sollte dieser durch das fehlende negative Feedback von Calcium erhöht sein. Ist dies nicht der Fall und es zeigen sich niedrige bis normale Parathormonwerte (Normbereich 10-65pg/ml), liegt ein Hypoparathyreoidismus vor. Da auch eine Hypomagnesiämie die Wirkung von PTH beeinträchtigen kann, sollte diese als reversible Ursache dafür ausgeschlossen werden.(19)

Da Parathormon die Phosphatausscheidung in den Nieren erhöht, sollte bei einem HypoPT durch diesen fehlenden Mechanismus auch eine Hyperphosphatämie vorliegen. Für die Diagnosesicherung ist die Bestimmung des Phosphatwerts jedoch

nicht aussagekräftig, da dieser Wert durch Nahrungsaufnahme und Urinausscheidung stark variieren kann.(23)

1.4.4.2. Weiterführende Diagnostik

Bei Verdacht auf einen Hypoparathyreoidismus sollte ebenso die medizinische Vorgeschichte und die Familienanamnese erhoben werden. Insbesondere sollten vergangene Operationen im Halsbereich erfragt werden. Bei der körperlichen und bildgebenden Untersuchung sollte auf klinische Manifestationszeichen eines HypoPT, wie Kalzifikationen, neuromuskuläre Beschwerden oder EKG Veränderungen geachtet werden. Die Familienanamnese sowie der Nachweis einer Autoimmunerkrankung kann hinweisend für eine genetische Ursache des HypoPT sein. In diesem Falle sollte eine genetische Beratung und eine molekulargenetische Untersuchung in Erwägung gezogen werden.(19)

1.4.5. Therapie

Die Basistherapie des Hypoparathyreoidismus setzt sich aus einer oralen Substitution von Calcium und aktiven Vitamin D zusammen. Diese ist beim Auftreten von Symptomen oder bei einem Albumin-korrigierten Calcium unter 2,0 mmol/l indiziert. Ziele der Therapie sind laut der europäischen Gesellschaft für Endokrinologie:

- Stabilisierung des Serumcalciumspiegels (ionisiert oder Albumin-korrigiert) im unteren Normbereich
- Symptombefreiheit
- Ein Calcium-Phosphat-Produkt $<5\text{mg}^2/\text{dl}^2$
- Calciumausscheidung im 24-h-Sammelurin im geschlechtsspezifischen Intervall
- ein adäquater Vitamin D Spiegel
- Serum Phosphat- und Magnesiumspiegel im Referenzbereich(25)

Die Therapie sollte individuell angepasst werden und sich auf deren Lebensqualität fokussieren. Des Weiteren sind Patient*innenschulung wichtig, sodass die Betroffenen in der Lage sind Symptome und Komplikationen ihrer Erkrankung zu erkennen.

Für eine optimale Symptomkontrolle sind oft hohe Dosen an Calcium und Vitamin D erforderlich. Dadurch steigt das Risiko für Schäden wie Katarakt oder Kalzifikationen der Niere und den Basalganglien. Sollte die Substitution von Calcium und Vitamin D

nicht ausreichen, können additiv Thiaziddiuretika eingenommen werden. Diese erhöhen im distalen Tubulus die Calciumreabsorption und helfen somit den Calciumspiegel zu normalisieren. Die Herausforderung der Therapie liegt vor allem darin, die optimale Dosis zu finden: ausreichend für eine gute Symptomkontrolle, jedoch nicht zu hoch, um das Risiko für Komplikationen zu verringern.(22)

Die Substitution von Calcium und Vitamin D kann die Wirkung von PTH nicht vollständig ersetzen. Durch PTH wird Phosphat renal ausgeschieden, während durch aktives Vitamin D der Phosphatspiegel steigt. Dadurch wird die Bildung von Calcium-Phosphat Komplexen begünstigt.(26) Ein hohes Calcium-Phosphat Produkt ist mit einem gesteigerten Risiko für Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen und einer erhöhten Mortalität verbunden.(27)

Liegen sonstige laborchemische Veränderungen der Elektrolyte und des Mineralhaushalts vor, sollte die Therapie dementsprechend angepasst werden. Bei Patient*innen mit einer Hypomagnesiämie sollte primär eine Korrektur der Magnesiumwerte angestrebt werden, da ansonsten die Revision der Calciumwerte erschwert ist.(23) Bei zu hohen Phosphatspiegeln sollte durch diätetische Veränderungen interveniert werden. Es sollte auf eine phosphatarme und calciumreiche Ernährung geachtet werden, da Calcium als Phosphatbinder fungiert und somit bei der Senkung des Phosphatspiegels unterstützend wirkt.(25)

1.4.5.1. Therapiekontrollen

Regelmäßige Laborkontrollen dienen als wichtiges Therapiefeedback und helfen bei der Früherkennung von Komorbiditäten und Folgeschäden. So wird empfohlen:

- alle 3-6 Monate Calcium, Magnesium, Phosphat, Kreatinin, eGFR sowie Symptome einer Hypo- oder Hypercalcämie zu erheben
- jährliche Erfassung der Komorbiditäten und subjektiven Beschwerden
- in 1-2 Jahresabständen die 24h-Harn-Calciumausscheidung zu messen
- nach Therapieänderung Laborkontrollen in 1-2 Wochen durchzuführen
- in der Schwangerschaft und Stillzeit Serum Ca^{2+} alle 2-3 Wochen zu kontrollieren(25)
- bei entsprechender Symptomatik eine Neurobildgebung, Nierensonographie oder eine ophthalmoskopische Untersuchung durchzuführen.(12)

1.4.5.2. Therapie mit rekombinantem Parathormon

Bis vor kurzem war der Hypoparathyreoidismus die letzte klassische Hormonmangelerkrankung, die nicht mit dem fehlenden Hormon behandelt wurde.

Erst in den letzten Jahrzehnten wurden einige Studien mit rekombinanten Parathormon PTH (1-34) und PTH (1-84) durchgeführt. Diese Patient*innen zeigten eine Verbesserung der Calciumhomöostase, einen reduzierten Bedarf an Calcium und Vitamin D3 sowie eine positive Auswirkung auf die Lebensqualität.(22) Aktuell ist die Hormonersatztherapie in Europa den Patient*innen vorbehalten, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie nicht zufriedenstellend kontrollieren lässt. rhPTH (1-84) wird dabei subkutan in den Oberschenkel verabreicht und die Dosierung wird auch hier an den Serumcalciumspiegel angepasst.(28) In der RACE-Studie zur Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von rhPTH (1-84) beurteilten Forscher*innen das Präparat als wirksam und gut verträglich.(29)

1.5. Hypoparathyreoidismus in der Schwangerschaft und Stillzeit

Parathormon ist ein zentrales Hormon der Calciumhomöostase. Durch zu niedrige Spiegel (z.B. bei HypoPT) sinkt die intestinale Calciumabsorption, die renale Calciumreabsorption, die Knochenresorption und eine Hypocalcämie kann entstehen. Die Schwangerschaft und Stillzeit sind eine zusätzliche Belastung für den Mineralhaushalt. Um den geänderten Bedürfnissen gerecht zu werden, finden einige hormonelle Adaptionen statt. Prolaktin und HPL fungieren in der Schwangerschaft als calciotrope Hormone und fördern die Synthese von Calcitriol und die Suppression der PTH-Produktion.(30) Die PTH unabhängige Verdoppelung von Calcitriol kann den Vitamin D Mangel bei Patientinnen mit HypoPT ausgleichen und den Calciumstoffwechsel in dieser Zeit verbessern.(31)

Gegen Ende der Schwangerschaft steigt PTHrp an und erreicht in der Stillzeit seinen Höhepunkt. Synergistisch mit einem niedrigen Östrogenspiegel wird dadurch die Calciumresorption aus dem Knochen und die renale Calciumreabsorption gesteigert. Dieser Mechanismus kann sich positiv auf den Mineralhaushalt auswirken. Nichtsdestotrotz ist in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit HypoPT weiterhin die Supplementation von Calcium und Calcitriol mit individueller Dosisanpassung notwendig.(30)

1.5.1. Einflüsse auf den Calciumspiegel in der Schwangerschaft

Die vielen hormonellen Veränderungen in der Schwangerschaft und Stillzeit können auch charakteristische Krankheitssymptome verschleiern oder die klinische Präsentation der Erkrankung verändern.(9) So können beispielsweise Symptome einer Hypercalcämie wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen die Zustände der frühen Schwangerschaft imitieren. Eine Hypercalcämie kann sich auch in Form von psychischer Veränderung wie Depression oder Stress zeigen. Dadurch kann eine „Wochenbett Depression“ vorgetäuscht beziehungsweise eine bereits Vorhandene kann verstärkt werden.(7) Auch zahlreiche andere Umstände können Einfluss auf den Calciumstoffwechsel nehmen. So können Schmerzen, Stress, Hyperventilation und Erbrechen den pH-Wert des Blutes erhöhen und eine Hypocalcämie begünstigen.(32) Auch durch Medikamente, welche in der Geburtshilfe eingesetzt werden, können den Calciumspiegel beeinflussen. Prostaglandin E₂, welches zum Einleiten der Geburt verwendet wird, steigert beispielsweise den Serumcalciumspiegel durch eine erhöhte Calciummobilisation aus den Speichern.(30)

1.5.2. Risiken von Schwankungen des mütterlichen Serumcalciumspiegels

Die Erkrankung HypoPT ist der Mutter meist schon vor ihrer Schwangerschaft bekannt. Die Herausforderung liegt vor allem in der optimalen Kontrolle des mütterlichen Calciumspiegels, um Komplikationen zu vermeiden.(8) Bleiben Schwankungen unbemerkt können sich daraus schwerwiegende Folgen für den Fetus und das Neugeborene entwickeln. Das Risiko für Entgleisungen des Calciumspiegels ist erhöht, wenn die bislang asymptomatische Vorerkrankung (HypoPT) der Mutter und den Ärzt*innen nicht bekannt ist und infolgedessen Therapie und Kontrollen nicht an die Umstände angepasst wurden.(9)

Eine starke Hypocalcämie der Mutter während der fetalen Skelettentwicklung kann die Nebenschilddrüsen stimulieren (reaktiver Hyperparathyreoidismus) und zu einem Phänotyp ähnlich einer schweren Rachitis mit Demineralisierung des fetalen Skeletts, Krümmung der Röhrenknochen(33), Osteitis fibrosa cystica, intrauterinen Frakturen, Abort und einem niedrigen Geburtsgewicht führen.(34)

Umgekehrt kann eine Hypercalcämie der Mutter zu einem verstärkten Calciumtransfer zum Fetus führen und die Entwicklung der fetalen Nebenschilddrüsen unterdrücken (fetaler HypoPT)(11) und dadurch Wachstumsstörungen, Tetanie, Abort oder schwere

peripartale Komplikationen auslösen. Bei der Mutter kann ein erhöhter Calciumspiegel die Ausbildung von Nierensteinen, Pankreatitis und Präeklampsie begünstigen.(7) Ein unbehandelter Hypoparathyreoidismus ist zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten, Totgeburten und vorzeitigen Wehen assoziiert Die Ausprägung der Symptome ist dabei von der Dauer der Hypocalcämie und der Geschwindigkeit des Calciumabfalls abhängig.(34)

1.5.3. Schwangerschaftsoutcome mit HypoPT

In einer schwedischen Kohortenstudie wurden die Schwangerschaften von Patientinnen mit HypoPT (n=97) und Frauen ohne Vorerkrankung (n=1030) in der Kontrollgruppe verglichen. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer bei Frauen mit HypoPT betrug 38+6 SSW. Verglichen dazu dauerte die Schwangerschaft in der Kontrollgruppe im Durchschnitt 39+2 SSW. Die gesteigerte Irritabilität des Uterus durch niedrige Calciumspiegel könnte zu der verkürzten Schwangerschaftsdauer beigetragen haben. Auch war die Prävalenz von Präeklampsie bei Frauen mit HypoPT höher als in der Kontrollgruppe (5,7% zu 2,4%). Hinsichtlich des Vorkommens einer Eklampsie gab es keine Unterschiede. Zudem entwickelten mehr Frauen in der HypoPT Gruppe einen Gestationsdiabetes. Zwischen der elektiven und der akuten Kaiserschnitttrate lag in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied vor. Die schwedische Studie vermerkte außerdem, dass die Kinder von Schwangeren mit HypoPT signifikant leichter waren. Hinsichtlich der Größe und des Kopfumfanges lag kein Unterschied vor. Ebenso wurde kein Unterschied hinsichtlich des Geschlechts, APGAR Scores, angeborener Fehlbildungen und Totgeburten entdeckt. Generell beschreibt die Kohortenstudie, dass die Erkrankung HypoPT nur einen geringen Einfluss auf das Gesamtrisiko einer Schwangerschaft nimmt und sich keine Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf zeigen.(36)

Eine weitere schwedische Kohortenstudie beschreibt, dass Schwangere mit HypoPT ein erhöhtes Risiko für die Einleitung von Wehen haben. Auch ein geringeres Geburtsgewicht wurde in dieser Studie beschrieben. Nach Berücksichtigung der Risikofaktoren DM, CKD und Präeklampsie war das mittlere Gestationsalter bei Frauen mit HypoPT nicht signifikant niedriger. Auch hinsichtlich der Gesamtzahl der Kinder, der kongenitalen Fehlbildungen und der perinatalen Sterblichkeit bestand in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. So wird auch in dieser Studie das Risiko einer Schwangerschaft mit HypoPT als gering eingestuft.(37)

Ähnliche Ergebnisse sind in den Case Reports von Hatswell et al. geschildert, in denen die Schwangerschaften von zehn Frauen unter bestehendem HypoPT dokumentiert wurden. Dabei kamen zwei von zehn Kinder vor Beendigung der 37. SSW als Frühgeburt zur Welt. Als mögliche Ursache hierfür wurde die erhöhte uterine Irritabilität bei einer Hypocalcämie beschrieben. Diese zwei Frauen hatten in ihrer Vorgeschichte auch zahlreiche Aborte und während der Schwangerschaft labile Calciumwerte. Eine Hypercalcämie wurde postpartum bei zwei Schwangerschaften beobachtet. Deren Medikation wurde nach der Geburt nicht adaptiert.(38)

Eine italienische retrospektive Beobachtungsstudie analysierte die Schwangerschaften von 28 Frauen mit HypoPT oder Pseudo-HypoPT und benannte Frühgeburtlichkeit und Fehlgeburten in der Patientengeschichte als die häufigsten schwangerschaftsassozierten Komplikationen.(39)

In einer norwegischen Studie, welche lokale Patient*innenregister verknüpfte, wurde eine erhöhte Fehlgeburtenrate (34,6%) bei Schwangerschaften mit HypoPT beobachtet. Im Vergleich dazu liegt die durchschnittliche Fehlgeburtsrate zwischen 12 und 15%.(40)

1.5.4. Auswirkungen eines Vitamin D Mangels

Weltweite Beobachtungsstudien haben eine hohe Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Schwangeren festgestellt, dieser hat möglicherweise negative Auswirkungen auf die kurz- und langfristige Gesundheit der Mutter und des Kindes. Auch beim Hypoparathyreoidismus liegt ein Calcitriolmangel vor. Welche Auswirkungen dieser in der Schwangerschaft hat ist bislang noch umstritten.

Es wird angenommen, dass Vitamin D aufgrund seiner immunmodulatorischen und entzündungshemmenden Eigenschaft eine wichtige Rolle in der Kontrolle der fetalen-plazentaren Immunantwort einnimmt. Ein niedriger Vitamin D Spiegel wird auch mit dem Auftreten einer Präeklampsie in Verbindung gebracht. Eine systemische und plazentare Endothelzell dysfunktion und überschießende Entzündungsreaktion führt zu den klassischen Symptomen der Proteinurie und des Bluthochdrucks.(41) Da im Rahmen einer Präeklampsie eine gestörte Nierenfunktion mit konsekutiv verminderter Calcitriolbildung vorliegt, ist es bislang noch unsicher, ob ein Vitamin D Hormonmangel Ursache oder Folge einer Präeklampsie ist.(10)

Durch Vitamin D kann auch die Glukosetoleranz während der Schwangerschaft beeinflusst werden. So kann Vitamin D die Insulinproduktion der Betazellen regulieren und die Insulinsensitivität verbessern. In einigen Studien war ein mütterlicher Vitamin D Mangel mit einem erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes assoziiert. Schwangerschaftsdiabetes steht wiederum im Zusammenhang mit geburtshilflichen Komplikationen, einer erhöhten Kaiserschnitttrate und Präeklampsie.(10)

In einem Tiermodell zeigten Schweine und Mäuse mit einem schweren Vitamin D Mangel auch eine reduzierte Fruchtbarkeit. Diese konnte jedoch durch eine calciumreiche Ernährung verbessert werden. Daraus ließ sich folgern, dass nicht der Vitamin D Mangel per se, sondern die unzureichende Calciumzufuhr deren Fruchtbarkeit beeinträchtigte.(10)

In Beobachtungsstudien wurde ein Vitamin D Mangel mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Kaiserschnitt, Frühgeburt und einer intrauterinen Wachstumsverzögerungen assoziiert. Hinweise auf einen Zusammenhang mit Asthma, Knochengesundheit, Neuroentwicklung und Allergien nehmen zu.

Vitamin D wird von mehreren Faktoren wie der Jahreszeit oder der Ethnie beeinflusst und kann auch als ein Indikator für einen schlechten Gesundheitszustand der Schwangeren (Adipositas, Mangelernährung, Bewegungsmangel) interpretiert werden. Daher sind weitere Interventionsstudien nötig, um eine mögliche Kausalität zu beweisen.(42)

1.5.5. Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit

Um Komplikationen für den Fetus und die Mutter vorzubeugen, ist eine optimale Therapie des Hypoparathyreoidismus unabdingbar. Dabei sollten primär starke Schwankungen des Calciumspiegels vermieden werden. Regelmäßige Kontrollen der Laborwerte und der Klinik sowie individuelle Therapieanpassungen sind nötig, um eine Normocalcämie zu gewährleisten. Allgemeine Guidelines existieren nicht.(32)

Die europäische Gesellschaft für Endokrinologie empfiehlt:

- Fortführen der Therapie von Calcium und aktiven beziehungsweise nativen Vitamin D
- alle zwei bis drei Wochen Ca^{2+} zu messen
- Zielwerte im unteren Normbereich anzustreben

- die Therapie individuell anzupassen
- sowohl eine Hypo- als auch eine Hypercalcämie zu vermeiden
- die/den Pädiater*in über die Erkrankung der Mutter zu informieren
- das Neugeborene auf mögliche Folgen der Erkrankung zu untersuchen
- die Patientin über die Risiken einer Schwangerschaft mit HypoPT aufzuklären und auf die Wichtigkeit einer guten Compliance zu verweisen.(25)

1.5.5.1. Therapie in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft kann der Bedarf an Calcium und Calcitriol bei Frauen mit Hypoparathyreoidismus individuell variieren, sodass sowohl eine Steigerung, eine Verminderung als auch ein Beibehalten der Dosis möglich ist.(43) Eine mangelnde Calciumzufuhr, Variationen in der Produktion von PTHrp und anderen Schwangerschaftshormonen sowie genetische oder ethnische Differenzen könnten für die in unterschiedlichem Ausmaß notwendigen Anpassungen verantwortlich sein.(9)

Da sich im ersten Trimenon der Schwangerschaft die Calcitriol-Konzentration physiologisch verdoppelt, sollten auch in dieser Zeit Patientinnen mit Hypoparathyreoidismus höhere Dosen an aktivem Vitamin D erhalten. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf soll diese dann an den Calciumspiegel angepasst werden.(44) Abweichungen von einer normalen fetalen Knochenmineralisation, intrauterine Frakturen, intrakranielle Blutungen und ein angeborener Hyperparathyreoidismus sind mit einer unzureichenden Vitamin D Supplementation assoziiert. Im Gegensatz dazu kann eine Überdosierung von Calcitriol zu einer Unterdrückung der fetalen und neonatalen Nebenschilddrüsen führen.(32) In der zweiten Schwangerschaftshälfte variiert der Bedarf an exogenem Calcitriol. Eine Abnahme des Bedarfs wird jedenfalls in der Stillzeit erwartet.(38)

Physiologisch kommt es während der Schwangerschaft durch Ausdehnung des Blutvolumens zu einer Hypalbuminämie und infolgedessen zur Verringerung des Gesamtserumcalciums. Aus diesem Grund sollte für die Therapieentscheidung das ionisierte oder Albumin-korrigierte Calcium herangezogen werden, da ansonsten die Gefahr einer Überdosierung und iatrogenen Hypercalcämie besteht. Auch die Calciumzufuhr über die Ernährung beeinflusst den Calciumhaushalt. Bei einer inadäquaten Zufuhr kann in der ersten Schwangerschaftshälfte keine positive Calciumbilanz erreicht werden und die Wahrscheinlichkeit für Probleme im dritten

Trimenon steigt.(9) Generell sollten hohe Dosen von Calcitriol und Calcium vermieden werden, um das Risiko für eine Hypercalcämie zu minimieren.(34)

1.5.5.2. Therapie in der Stillzeit

Durch die physiologisch hohen PTHrp Spiegel und die niedrigen Östrogenwerte verbessert sich häufig der Mineral- und Knochenhaushalt in der Stillzeit. Dadurch nimmt der Substitutionsbedarf an Calcium und Calcitriol ab.(8) Ein Anstieg oder Abfall von PTHrp korreliert positiv mit den Werten von Calcium und Calcitriol. Im Zuge der Nachgeburt und dem abrupten Verlust der Plazenta als Produktionsort von PTHrp kann kurz nach der Geburt eine Hypocalcämie auftreten.(9) In diesem Sinne wird unmittelbar nach der Entbindung und vor Beginn der Laktation ein gesteigerter Calcitriol Bedarf beschrieben.(34) Die Abnahme des Serumcalciums sollte sich jedoch nach ein bis zwei Tagen bessern, sobald die PTHrp Expression im Brustgewebe steigt. Je stärker die Milchproduktion einer stillenden Mutter mit Hypoparathyreoidismus ist, desto weniger Supplemente werden benötigt.(9)

Eine Therapiekontrolle sollte noch in der ersten Woche post partum stattfinden und anschließend im ersten Monat der Stillzeit wöchentlich durchgeführt werden. Ansonsten sind monatliche Kontrolltermine während der Stillzeit ausreichend. Das Neugeborene sollte ebenso klinisch überwacht werden und bei etwaigen Auffälligkeiten sowie bei langen hypo- oder hypercalcämischen Perioden während der Stillzeit sollten die Serumcalciumspiegel des Neugeborenen evaluiert werden.(11)

Nach der Stillzeit normalisierte sich auch bei Frauen mit einem Hypoparathyreoidismus die Knochendichte wieder vollkommen. Daraus kann man schließen, dass die Skelettregeneration auch ohne Parathormon möglich ist. Nach dem Abstillen steigt der Bedarf an Calcium und Calcitriol Supplementen wieder an. Dabei werden etwa die gleichen Werte wie vor der Schwangerschaft erreicht.(9) Ein abruptes Beenden der Stillzeit ist mit dem Auftreten einer Hypocalcämie assoziiert.(31)

1.5.5.3. Therapie mit rekombinantem Parathormon

Bisher existieren keine Studien für die Verwendung von Natpar bei Schwangeren. Es ist bislang also unklar, ob und wie sich Natpar auf Fruchtbarkeit und Schwangerschaft auswirkt. In Tierstudien wurde bislang noch kein schädlicher Effekt auf die Fruchtbarkeit, die embryonal oder fetal Entwicklung sowie die prä- und postnatale

Entwicklung beobachtet. Eine minimale Menge von rhPTH (1-84) wurde bei Ratten in die Muttermilch sezerniert. Ob Natpar auch in die menschliche Muttermilch gelangt ist noch unklar.(28)

Einige Case Reports vom Einsatz von rhPTH bei Schwangerschaften existieren, doch sind weitere Studien nötig, um valide Aussage über die Sicherheit des Medikamentes treffen zu können.(32) Ali et al. beschreibt eine Schwangerschaft unter der Therapie von rhPTH (1-34). Die Patientin litt unter mehreren hypocalcämischen Episoden, Hospitalisierungen, Krämpfen und Anfällen und stand aus diesem Grund unter der Behandlung von rhPTH (1-34). Diese Patientin gebar termingerecht ohne mütterliche oder fetale Komplikationen. Durch den Mangel an Daten ist der Gebrauch von PTH in der Schwangerschaft jedoch noch nicht freigegeben.(31)

Ilany et al. beschreibt einen Case Report eines resistenten HypoPT mit der Behandlung mit rhPTH (1-34) während der Schwangerschaft. Die 36-jährige Patientin litt an einem postoperativem HypoPT (st.p. totale Thyreoidektomie), der unter der Standardtherapie nur schwer zu kontrollieren war. Ihre anfängliche Behandlung bestand aus Alfacalcidol und Calcium. Durch mangelhafte Compliance und einigen hypocalcämischen Episoden wurde Alfacalcidol abgesetzt und auf zweimal täglich 20mg s.c. Injektionen von rekombinanten Parathormon umgestiegen. Auch unter dieser Therapie litt die Patientin unter Parästhesien und Krämpfen, weshalb auf eine kontinuierliche subkutane Infusion von rhPTH (1-34) mittels Infusionspumpe umgestiegen wurde. Es bestand keine Notwendigkeit, die Infusionsrate zwischen den Trimestern zu verändern. Die Patientin gebar in der 37.SSW ein gesundes 2,7kg schweres Baby. Während der Geburt wurde keine zusätzliche Calciuminfusion benötigt. Auch das Neugeborene hatte normale Serumcalciumspiegel. Die Patientin hatte nicht gestillt und so war die Dosis nach der Schwangerschaft ähnlich wie vor und während der Schwangerschaft. Für diese Patientin war es für eine optimale Symptomkontrolle und zum Aufrechterhalten der Calciumhomöostase notwendig, die PTH Substitution während der Schwangerschaft durchzuführen. Da kontinuierliche PTH Infusionen zu vermehrter Knochenresorption führen können, wurde auf die Einhaltung der oralen Calciumsupplementierung geachtet. Die Calciumsupplementierung blieb während der Schwangerschaft auf einem stabilen Niveau.(45)

1.5.5.4. Teratogenität der Medikamente

Bezüglicher ihrer teratogenen Effekte sind Calcium, Calcitriol und Vitamin D Supplemente als unbedenklich anzusehen, solange der Serumcalciumspiegel im unteren Normbereich gehalten wird. Rekombinantes Parathormon wurde noch nicht ausreichend beurteilt und ist daher in der „Pregnancy Risk Category C“ eingestuft. Thiazide wurden in die Kategorie B gesetzt und sollten wenn möglich in der Schwangerschaft pausiert werden.(11) Cholecalciferol kann aufgrund seiner längeren Halbwertszeit im Körper zu Intoxikationen führen. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit (4-6 Stunden) kann der Calciumhaushalt durch Calcitriol besser gesteuert werden.(46) Daher sollte Calcitriol gegenüber hochdosierten Cholecalciferol Präparaten vorgezogen werden.(38)

2. Material und Methoden

2.1. HYPOPARATHYREOIDISMUS Eine retrospektive Beobachtungsstudie: Update 2021

Die retrospektive HYPOPARATHYREOIDISMUS-Studie ist eine Fortführung der „Hypoparathyreoidismus Retrospektive Beobachtungsstudie“, welche 2015 als Diplomarbeit von Martin Kern veröffentlicht wurde. Ziel ist eine aktualisierte Auswertung der HypoPT Patient*innendaten.

2.1.1. Datengewinnung und Einschlusskriterien

Die Daten stammen von Patient*innen, die bis 2021 an der Medizinischen Universität Graz/ LKH Graz behandelt wurden. Dabei wurden Patient*innen eingeschlossen, welche die Diagnose „Hypoparathyreoidismus“ erhalten haben oder einen Parathormonspiegel unter 30pg/ml bei gleichzeitig bestehender Hypo- oder Normocalciämie nach einer Thyreodektomie hatten. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Alters oder des Geschlechts getroffen.

Zusätzlich hat das Medizinische Institut für Statistik und Informatik nach den ICD Codierungen für Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett (O00- O99) und für Reproduktion (Z31-Z39) sowie nach den Laborwerten für HCG im Harn oder Serum gefiltert.

Insgesamt konnten 203 Patient*innen mit der Diagnose „Hypoparathyreoidismus“ vom Institut für Statistik und Informatik identifiziert werden. 22 Patient*innen mit Erfüllung der Einschlusskriterien aber ohne Diagnose wurden individuell bewertet und ebenso dem Datensatz hinzugefügt. Die Summe an 225 Patient*innen wurden von drei Studierenden der Medizinischen Universität Graz in openMEDOCS einzeln analysiert. Dabei wurden 35 Patient*innen aufgrund von mangelnden Daten oder fraglicher Diagnose ausgeschlossen. Die Analyse der übrigen 191 Patient*innendaten dient als Grundlage für drei Diplomarbeiten.

- „Hypoparathyroidism - a retrospective observational study update 2021 - Simon Geiger
- „Hypoparathyroidism – renal and skeletal manifestations“ - Johanna Windisch

- „Hypoparathyreoidismus und Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ - Theresa Lerchl

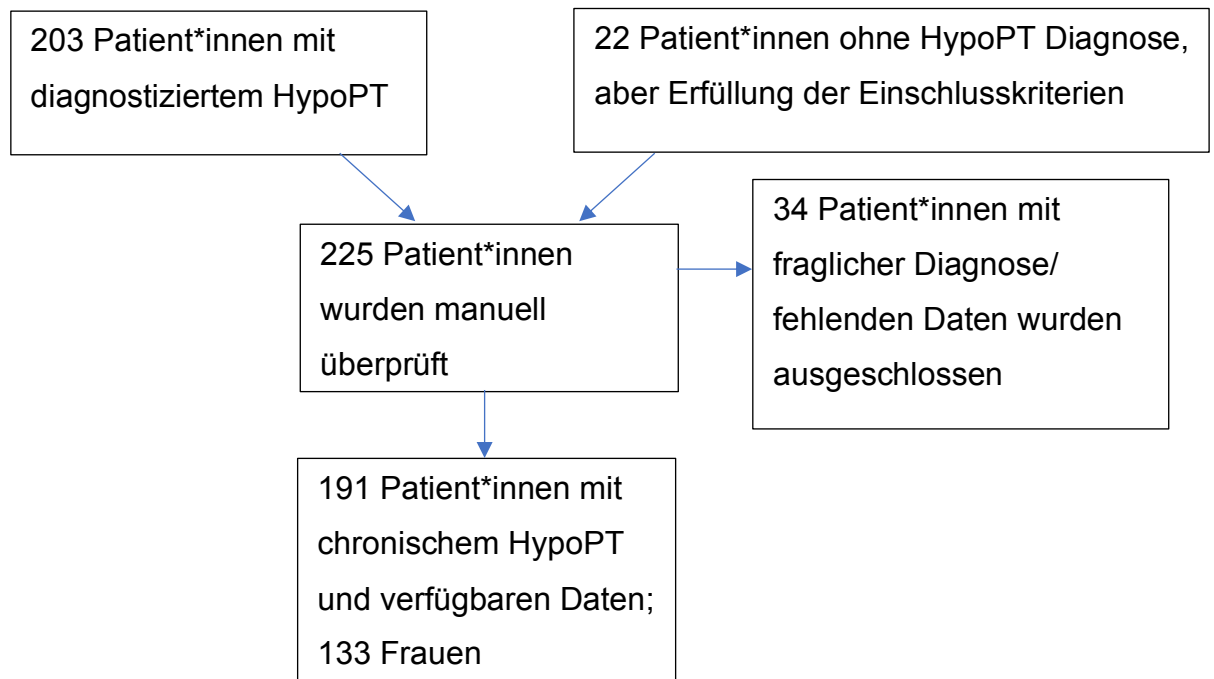


Abbildung 1: Datengewinnung

2.1.2. Studiendesign und Ethikkommission

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie. Am 05.02.2021 wurde die Studie unter dem Titel „HYPOPARATHYROIDISM retrospective observational study: update 2021“ durch ein gültiges Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz freigegeben. (EK-Nummer 33-151 ex20/21)

2.1.3. Erhobene Daten

Die Patient*innen wurden über MEDOCS, dem Informationssystem der KAGES identifiziert und über das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation gefiltert.

Die Hauptzielgröße der Studie ist das Gesamtcalcium im Serum bei Erstdiagnose, dies wird in der Diplomarbeit von Simon Geiger behandelt.

Daneben werden folgende Nebenzielparameter mit ausgewertet:

- Epidemiologische Daten, wie Alter, Geschlecht und BMI

- Ätiologie der Erkrankung (postoperativ, autoimmun, genetisch, andere)
- innerhalb der Gruppe mit postoperativem Hypoparathyreoidismus: Anzahl an Operationen im Halsbereich, Art und Datum der Operation, Feinnadelpunktion und zugrunde liegende Erkrankung bzw. Operationsindikation und erhaltene Radiojodbehandlungen
- Laborparameter (PTH bei Erstdiagnose und im Verlauf, Vitamin D und Metabolite, Gesamtcalcium im Serum, ionisiertes Calcium, Phosphat, Magnesium, Kreatinin, Albumin, Calcium-Phosphat-Produkt, Harn-Calcium, Hämoglobin, Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, CK, CK-MB, Hepcidin, FGF 23, beta-HCG)
- Datum, betreuende Abteilung und Alter bei Erstdiagnose
- Krankheitsdauer
- Therapie (Frequenz, Dosis von Calcium und Vitamin D Präparaten, Schilddrüsenhormon Substitution, Teriparatid und rhPTH 1-84)
- Nebenerkrankungen (u.a. Anämie, Hypertonie, kardiovaskuläre Geschehen, Diabetes, Osteoporose, Tumorerkrankung im Krankheitsverlauf), Symptome (Tetanien, Parästhesien, Myalgien, eingeschränkte Lebensqualität)
- Organspezifische Langzeitkomplikationen (Niereninsuffizienz, Dialysepflicht, Nierensteine, psychiatrische Erkrankungen, epileptische Anfälle, Frakturen, Katarakte, Basalganglienverkalkungen, Knochendichteveränderungen),
- Hospitalisationen und Notaufnahmebesuche
- Schwangerschaft (beta-HCG), Schwangerschaftskomplikationen und Stillzeit
- Infektionen, COVID-19

2.1.4. Datenschutz

Die Verarbeitung und Auswertung verliefen indirekt personenbezogen. Die Daten wurden pseudonymisiert und mit einer ID-Nummer versehen und sind somit den Patient*innen nicht mehr zuordenbar. Zugriff auf die Originaldaten ist nur autorisierten Personen gestattet, welche im Projekt involviert sind.

Eine sensible und vertrauliche Behandlung der patient*innenbezogenen Daten ist somit durch Pseudonymisierung und eingeschränkte Zugangsberechtigung gewährleistet.

2.1.5. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Hierfür wurde die Software IBM SPSS Statistics 26 genutzt. Dabei wurden nominale und ordinale Daten als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Normalverteilte numerische Daten wurden mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung beschrieben und nicht normalverteilte numerische Daten mittels Median und Interquartilsabständen.

2.1.6. Limitationen

Es wurden nur die Daten der Medizinischen Universität Graz/ LKH analysiert. Informationen zu Patient*innen die in anderen Einrichtungen nachbetreut wurden konnten somit nicht erfasst werden. Aufgrund des fehlenden Patient*innenkontakts konnten fehlende Daten nachträglich nicht ergänzt werden.

2.2. Die HYPAUS-Studie: Prospektive Hypoparathyreoidismus-Kohorte

Die HYPAUS-Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie, welche im Rahmen der Diplomarbeit von Maximilian Zach „Hypoparathyreoidismus Aufbau einer prospektiven Kohorte“ erstmalig analysiert wurde. Die Studie hat Patient*innen aus mehreren Zentren, der Medizinischen Universität Graz, Wien und Innsbruck sowie indirekt zugewiesen aus privaten Instituten mit Spezialisierung auf Schilddrüsenerkrankungen, wie das Schilddrüsen-, Endokrinologie- und Osteoporoseinstitut Dobnig GmbH in Graz, das Institut für Schilddrüsendiagnostik und Nuklearmedizin Buchinger in Gleisdorf sowie die Schilddrüsen- und Osteoporosepraxis Dr. Michael Lehner in Linz und Wels rekrutiert und die Daten anschließend zu einem Patient*innenregister zusammengeführt.

2.2.1. Datengewinnung und Einschlusskriterien

Die Patientinnen aus dem Patient*innenregister der HYPAUS-Studie wurden über das Informationssystem openMEDOCS identifiziert. Dabei waren ein diagnostizierter Hypoparathyreoidismus und weibliches Geschlecht die Einschlusskriterien für die Rekrutierung. Hinsichtlich des Alters wurden keine Einschränkungen getroffen. Aufgrund der Erhebung der Schwangerschafts- und Stillanamnese umfasst das Kollektiv nur weibliche Patientinnen. Nach Genehmigung der Ethikkommission wurden

die Patientinnen telefonisch kontaktiert und im Rahmen des Gesprächs wurde ihnen die Teilnahme an der Befragung angeboten. Die Datenerhebung erfolgte mittels Fragebogen.

2.2.2. Studiendesign und Ethikkommission

Unter dem Titel „HYPOPARATHYREOIDISM – prospektive cohort“ wurde die Studie bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität erneut eingereicht und am 20.04.2021 mit der EK Nummer 29-062 ex 16/17 freigegeben bzw. verlängert.

2.2.3. Erhobene Daten

Neben allgemeinen Informationen zu ihrer Erkrankung, wie Diagnosezeitpunkt, Ätiologie, Medikation und Begleiterkrankungen wurde die Fruchtbarkeits-, Schwangerschafts- und Stillanamnese erhoben. Der Fragebogen dazu befindet sich im Anhang dieser Arbeit. Die Aufklärung und Einwilligung dazu erfolgten ebenfalls telefonisch.

Unter anderem wurden folgende Daten erhoben:

- Ätiologie der Erkrankung
- Nebenerkrankungen u.a. Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, Hypertonie
- Therapie: Frequenz und Dosis von Calcium, Vitamin D Präparaten, Schilddrüsenhormon Substitution, rhPTH 1-84, rhPTH 1-34, Thiaziddiuretika und Magnesium
- Zyklusdauer
- Anzahl der Schwangerschaft/en und Geburt/en
- Alter zum Zeitpunkt der Geburt/en
- Art der Konzeption: spontane Schwangerschaft oder assistierte Reproduktion (hormonelle Behandlung, Insemination, In-vitro-Fertilisation)
- Schwangerschaftskomplikationen u.a. Präeklampsie, Infektionen, Gestationsdiabetes, Plazentationsstörungen und Depressionen
- Gestationsalter
- Medikation während der Schwangerschaft
- Geburt: spontan, vaginal-operativ (Saugglockengeburt) oder Kaiserschnitt
- Geburtskomplikationen

- Geburtsmaße: Größe, Gewicht, Kopfumfang, APGAR und pH-Wert
- Stilldauer
- Stillschwierigkeiten
- Medikation während der Stillzeit

2.2.4. Datenschutz

Der Zugriff auf die Originaldaten wurde nur autorisierten Personen gestattet. Die Auswertung erfolgte auf einem Privatcomputer. Für die Analyse wurden die Daten pseudonymisiert und mit einer ID- Nummer versehen.

Durch die Beschränkung der Zugangsberechtigung und die Pseudonymisierung ist vertraulich mit den Daten umgegangen worden.

2.2.5. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik unter Nutzung des Programmes Microsoft Excel 2016. Nominale und ordinale Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Normalverteilte numerische Daten werden mittels Mittelwertes und Standardabweichung beschrieben und für die Auswertung nicht normalverteilter numerischer Daten werden Median und Interquartilsabstände herangezogen.

2.2.6. Limitationen

Der Großteil der Patientinnen mit Kindern hatte den Hypoparathyreoidismus erst nach ihrer/en Schwangerschaft/en entwickelt. Unter den 24 Patientinnen war nur eine Frau, welche die Schwangerschaft bei bekanntem Hypoparathyreoidismus hatte. Aus diesem Grund kann keine generelle Aussage über die Beeinflussung des Schwangerschafts- und Stillverlaufs durch die Erkrankung herausgelesen werden und der Fall wird gesondert als Case Report präsentiert.

Da die Patientinnen zu teils lange vergangenen Ereignissen befragt wurden, könnten Fehler durch eine verzerrte Erinnerung (Recall Bias) entstanden sein.

3. Ergebnisse

3.1. Resultate der retrospektiven Beobachtungsstudie

3.1.1. Patient*innenkollektiv

Insgesamt wurden 191 Individuen mit chronischem Hypoparathyreoidismus identifiziert, davon 133 (70%) Frauen und 58 (30%) Männer. Die häufigste Erkrankungsursache war postoperativ (82%, 156 Individuen). Das mittlere Alter betrug 61.6 ± 19.1 Jahre (Spannbreite 10 bis 97 Jahre). Das Alter bei Diagnose war 52.1 ± 1.8 Jahre, die mittlere Erkrankungsdauer war 9 Jahre (Interquartilbereich 10 Jahre).

Im Kollektiv wurden 133 Patientinnen identifiziert. Unter ihnen wurden 4 Patientinnen gefunden, für welche ICD Codes für Schwangerschaft bzw. Reproduktion *nach* Erstdiagnose des HypoPT vermerkt sind.

Bei allen vier Patientinnen entwickelte sich der HypoPT infolge einer Schilddrüsenoperation. Das durchschnittliche Alter zum Operationszeitpunkt lag bei 25 Jahren, die älteste Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 34 und die jüngste 9 Jahre alt.

3.1.1. Patientinnenfälle

Drei einzelne Schwangerschaften

Bei *Patientin 1* wurde im Alter von 33 Jahren bei einem medullärem und papillärem Mikrokarzinom eine totale Thyreoidektomie durchgeführt. Im Zuge dieser entwickelte sie einen HypoPT, welcher unter der täglichen Medikation von 500mg Calcium, 0,5µg Rocaltrol und 175 µg Euthyrox gut eingestellt war. Im Alter von 35 Jahren (2 Jahre nach der Operation) wurde die Patientin schwanger. Während ihrer Schwangerschaft berichtete die Patientin über vermehrte Krämpfe und Parästhesien, welche sie sehr verunsicherten. Zudem gab die Patientin an, öfters müde und abgeschlagen zu sein. In der 29. SSW entwickelte sie einen Pruritus gravidarum und war aus diesem Grund in ärztlicher Behandlung. Die Mutterkindpassuntersuchungen und das Organscreening waren unauffällig. Über die Geburt und die Kindergesundheit wurde nichts dokumentiert, vermutlich erfolgte diese in einem Sanatorium. Auch zur Stillzeit liegen keine Daten vor.

Bei *Patientin 2* wurde im Alter von 26 Jahren ein papilläres Schilddrüsenkarzinom operativ entfernt und im Anschluss daran eine Radiojodtherapie durchgeführt. Der postoperativ entstandene HypoPT ist unter zweimal wöchentlich 1000mg Calcium gut eingestellt. Zusätzlich wird täglich 160µg Thyrex eingenommen. 4 Jahre nach der SD-OP, im Alter von 30 Jahren wurde die Patientin schwanger. Während ihrer gesamten Schwangerschaft nahm die Patientin kein zusätzliches Calcium und Vitamin D ein. Sie fühlte sich in dieser Zeit sehr wohl, die Geburt war unkompliziert und auch postpartum war die Patientin beschwerdefrei. Das Kind ist wohl auf und die Mutterkindpassuntersuchungen waren unauffällig. Von der Stillzeit gibt es keine Daten.

Bei *Patientin 3* wurde im Alter von 9 Jahren ein Schilddrüsenkarzinom operativ entfernt und anschließend eine Radiojodtherapie durchgeführt. Ihre tägliche dokumentierte Medikation sind 500mg Calcium, 0,5µg Rocaltrol und 175µg Euthyrox. Im Alter von 26 Jahren war die Patientin schwanger, es erfolgten in der Schwangerschaft keine zusätzlichen ambulanten Kontrollen. Die Patientin gebar ein gesundes Kind. Aufgrund einer unvollständigen Drehung des Kindes und Gefahr für die Mutter und das Kind wurde eine Sectio durchgeführt. Seit der Geburt klagte die Patientin über vermehrte Krämpfe in den Händen und Füßen sowie über Einschlafstörungen.

Kinderwunschbehandlung ohne Erfolg

Patientin 4 hatte im Alter von 31 Jahren eine Thyroidektomie (fast totale Hemithyreoidektomie rechts, totale Hemithyreoidektomie links bei einer Struma multinodosa). Seither nimmt sie täglich 2000mg Calcium, 0,25µg Rocaltrol sowie 100µg Euthyrox ein. Ein Vitamin D Mangel ist vermerkt. Seit ihrem 31. Lebensjahr hat das Paar den Wunsch nach einem Kind. Im selben Jahr hatte sie bei spontaner Konzeption einen Abort mit Kürettage bei einer anembryonischen Schwangerschaft. Ab dem Alter von 38 Jahren war sie in der Kinderwunschklinik in Betreuung und hatte 2019 eine erfolglose IVF. Trotz hormoneller Stimulation reiften nicht genug Eizellen heran. Ihr Partner ist derzeit 55 Jahre alt und zeigte im Spermogramm eine Oligo-/Asthenozoospermie. Es gab keine dokumentierte erfolgreiche Schwangerschaft bis zum aktuellen Alter von 41 Jahren.

3.2. Resultate der prospektiven Beobachtungsstudie

3.2.1. Patientinnenkollektiv

Insgesamt wurden 23 Patientinnen über das Patient*innenregister der HYP-Aus Studie identifiziert. Nach telefonischer Kontaktaufnahme erklärten sich 21 Patientinnen bereit an der Befragung teilzunehmen.

Aufgrund der Einschlusskriterien umfasst das Kollektiv nur Frauen. 19 der Frauen (91%) entwickelten den Hypoparathyreoidismus postoperativ. Eine Frau wurde mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus diagnostiziert und bei einer weiteren Frau wurde eine autoimmune Genese festgestellt.

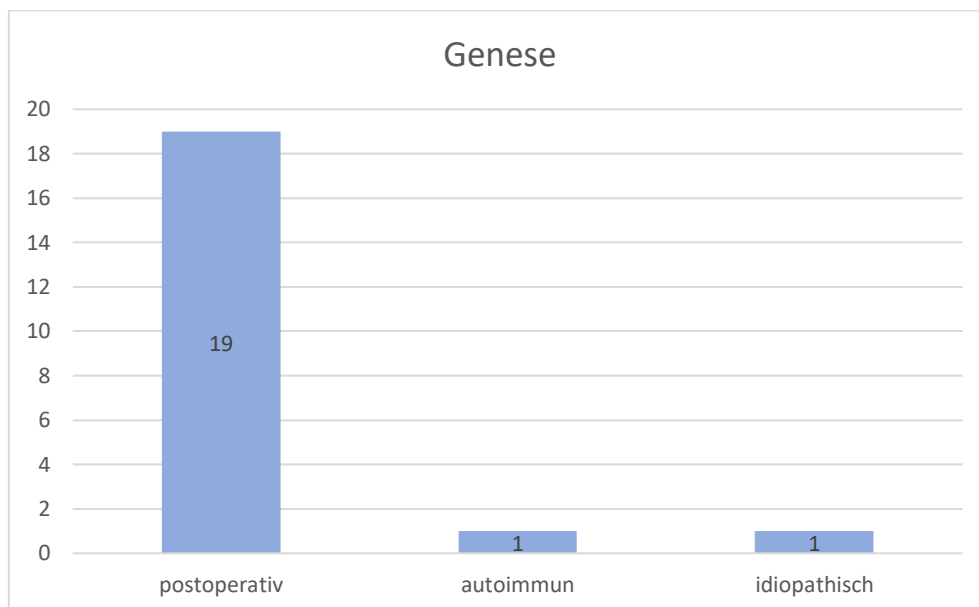


Abbildung 2: Ätiologie (Anzahl Patientinnen mit jeweiliger Ätiologie)

Sieben der 21 Patientinnen (33,3%) werden derzeit mit dem rekombinanten Parathormon 1-84 (Natpar) therapiert. Die restlichen Patientinnen (66,6%) stehen unter konventioneller Therapie von Calcium und nativem/aktivem Vitamin D. Vier der Patientinnen (19%) nehmen zusätzlich ein Thiaziddiuretikum ein. Magnesium wird von drei Frauen (14,3%) (bei Bedarf) eingenommen.

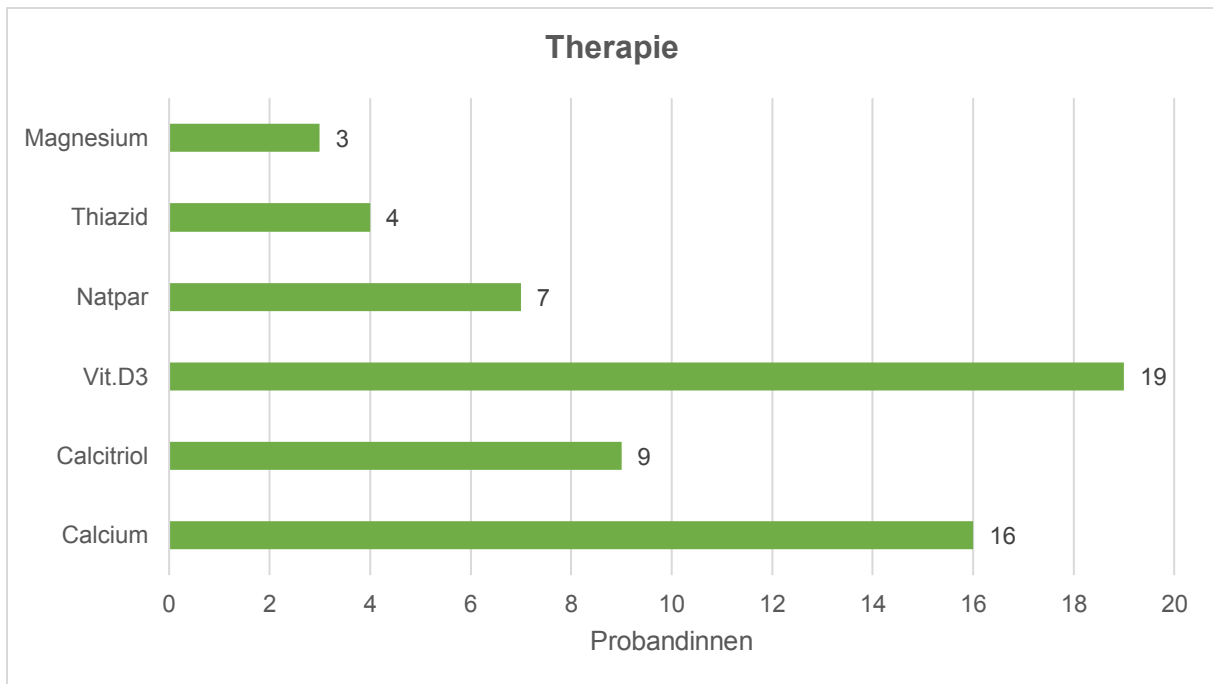


Abbildung 3: Therapie

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 37 Jahre, dabei war die jüngste Patientin 16 und die älteste Patientin 57 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Frauen, die zum Zeitpunkt der HypoPT Diagnose in ihrer prämenopausalen Lebensphase waren, lag bei 31 Jahren.

3.2.2. Fertilität und Schwangerschaft

Neun der 21 Frauen (42,8%) haben ein oder mehrere Kinder vor Manifestation des HypoPT bekommen. Zum Zeitpunkt der Diagnose waren diese im Durchschnitt 40 Jahre alt und es bestand kein weiterer Kinderwunsch. Insgesamt bekamen diese Frauen 16 Kinder (1,78 Kinder pro Frau) bei 22 Schwangerschaften.

Elf der 21 Frauen (52,4%) geben an, keine Kinder zu haben. Deren durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 34 Jahren. Die durchschnittlich pro Frau in Österreich realisierte Anzahl Kinder liegt bei 1,78. 15% der österreichischen Frauen über 45 haben keine Kinder.(47)

Es kam zu keinen spontanen Schwangerschaften. Eine einzige Frau (4,8%) hatte ihre Schwangerschaft nach mehrfacher Kinderwunschbehandlung bei bestehendem Hypoparathyreoidismus. Über diese Patientin wird gesondert in einem Case Report berichtet.

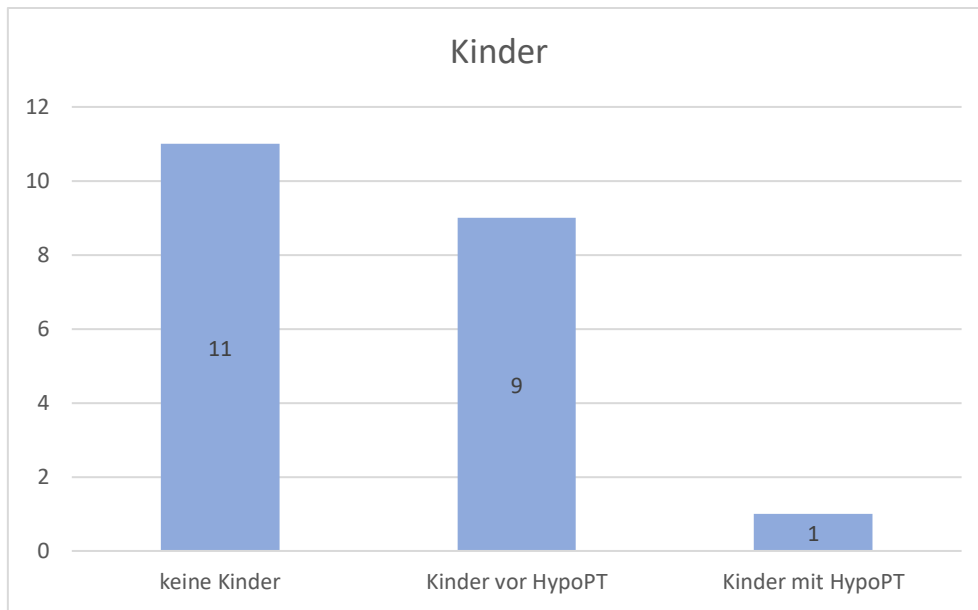


Abbildung 4: Kinder

16 der 21 Frauen (76,2%) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in ihrer reproduktiven Lebensphase (Prämenopause), davon hatten 6 Frauen ihre Kinderplanung bereits abgeschlossen. Es gab keine spontanen Konzeptionen nach Erstmanifestation des HypoPT. Drei Frauen gaben einen unerfüllten Kinderwunsch an. In keinem der Fälle konnte eine Ursache identifiziert werden. Zudem äußerten einige jüngere Frauen aufgrund ihrer Vorerkrankung Bedenken bezüglich einer Schwangerschaft.

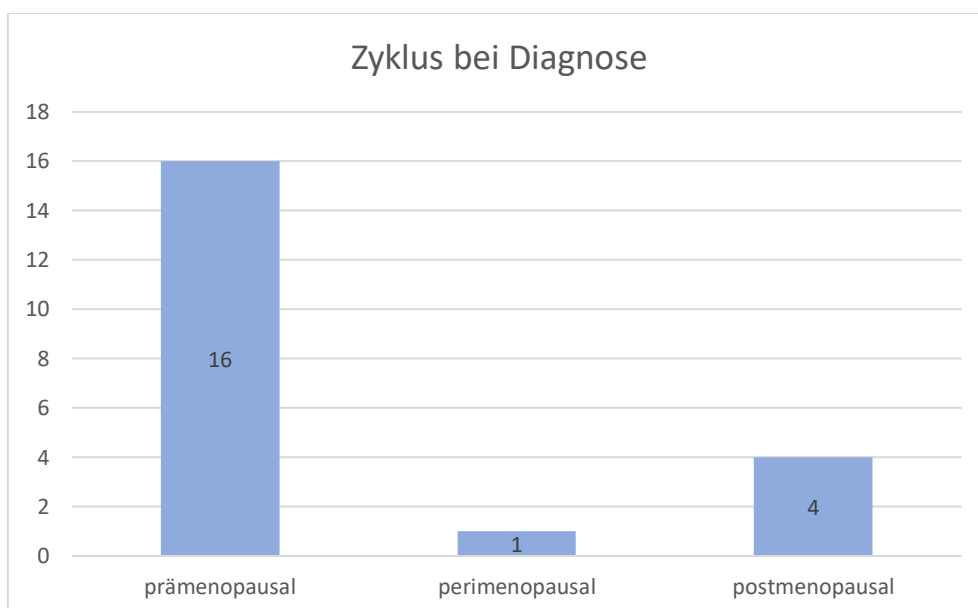


Abbildung 5: Zyklus zum Zeitpunkt der Diagnose

3.2.3. Case Report: Schwangerschaft mit HypoPT

Im Alter von 30 Jahren wurde *Frau S., einer Ärztin*, aufgrund einer gutartigen, knotigen Veränderung bei vorbestehendem Morbus Basedow die gesamte Schilddrüse entfernt. Als Folge davon entwickelte sie einen postoperativen Hypoparathyreoidismus, der sich unter täglich 1x Euthyrox 125µg und Maxi-Kalz Vit.D3 500mg/400I.E gut einstellen ließ. Zusätzlich ernährt sich die Patientin aufgrund einer Zöliakie glutenfrei.

Im Alter von 35 Jahren entwickelte sich bei Frau S. ein Kinderwunsch. Sie gibt an, einen regelmäßigen Zyklus mit einer durchschnittlichen Dauer zwischen 21 und 35 Tage zu haben. Da keine spontane Schwangerschaft eintrat, wurde im Alter von 36 Jahren eine erste In-vitro-Fertilisation (IVF) durchgeführt. Ihr Partner war zu diesem Zeitpunkt 40 Jahre alt und ist ebenso wie Frau S. Nichtraucher. Insgesamt wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren zehn IVFs durchgeführt. In dieser Periode kam es auch zu zwei Fehlgeburten, beide vor der 9.SSW. Im Alter von 43 Jahren glückte die zehnte IVF.

Während ihrer Schwangerschaft wurde ihr Serumcalcium alle 2 Wochen kontrolliert. Zusätzlich hatte sie als Ärztin die Möglichkeit, selbstständig jeden 2. Tag eine Blutkontrolle durchzuführen. Ihre Medikation hat sie in diesem Zeitraum ständig an ihren Calciumbedarf angepasst. Zusätzlich zu ihrem Vitamin D-/Calcium Mischpräparat wurde in der Schwangerschaft die Therapie mit Oleovit (Cholecalciferol) und Rocaltrol (Calcitriol) ergänzt. Ihre Schilddrüsenmedikation blieb unverändert. In der Schwangerschaft entwickelte die Patientin einen nicht medikamentös therapiebedürftigen Gestationsdiabetes. Subjektiv ging es ihr während der gesamten Schwangerschaft gut und sie fühlte sich im Hinblick auf ihren Hypoparathyreoidismus gut betreut.

In der 35. SSW brachte sie mithilfe der Saugglocke ein gesundes Kind zur Welt. Indikation für die Saugglocken-Entbindung war maternale Erschöpfung. Während der Geburt wurde ihr Calciumspiegel überwacht und auch das Kind wurde postnatal überprüft: die Werte waren in Ordnung und es war keine Calciuminfusion notwendig. Postpartal trat bei der Patientin eine Blutung durch Uterusatonie ein, welche durch eine Ballontamponade gestoppt werden konnte. Der Blutverlust betrug 2 Liter.

Das Kind hatte bei der Geburt eine Größe von 48cm, einen Kopfumfang von 32cm und ein Gewicht von 2520g (mittlere Perzentile für 35. SSW). Der Nabelschnur pH betrug

7,28 (7,11 bis 7,36) bei einem BE von -6,1 (-10 bis -2 mmol/l). Der APGAR Score war mit 8-9-10 ebenso optimal.

Während den ersten vier Lebensmonaten des Kindes hat die Patientin Muttermilch abgepumpt. Auch während dieser Zeit fühlte sich die Patientin gut. Die während der Schwangerschaft zusätzlich eingenommenen Vitamin D Präparate wurden abgesetzt und sie behielt ihr Mischpräparat Maxi-Kalz Vit.D3 500mg/400I.E bei. Ihre Dosis wurde dabei von zweimal täglich während der Schwangerschaft auf einmal täglich reduziert. Nach Beendigung der Stillzeit wurde die Dosis beibehalten.

4. Diskussion

Hypoparathyreoidismus ist eine seltene Hormonmangelerkrankung (Orphan Disease). Die häufigste Ursache (75%) davon ist eine Schilddrüsenoperation. Der nicht postoperative Hypoparathyreoidismus umfasst eine Reihe von genetischen und autoimmunen, sehr seltenen und heterogenen Erkrankungen. Da operativ behandelte Schilddrüsenerkrankungen häufiger bei Frauen vorzufinden sind, sind etwa 70-80% der Betroffenen weiblich. Voraussichtlich wird durch die steigende Anzahl von Schilddrüsenoperationen zukünftig die Prävalenz von postoperativem Hypoparathyreoidismus noch weiter zunehmen.(20) Ein postoperativer Hypoparathyreoidismus ist vorwiegend mit der operativen Behandlung einer Struma, Schilddrüsenkarzinome oder Morbus Basedow assoziiert. Das mittlere Erkrankungsalter für diese Erkrankungen liegt bei 45-50 Jahren. Aus diesem Grund ist der postoperative Hypoparathyreoidismus üblicherweise nicht bei Frauen mit Kinderwunsch anzutreffen.(34) Nichtsdestotrotz können auch prämenopausale Frauen, für die ein Kinderwunsch eventuell relevant ist, von einem HypoPT betroffen sein. Da Schwangerschaft und Stillzeit eine zusätzliche Belastung für den Calciumhaushalt darstellen, müssen Patientinnen in dieser Zeit engmaschiger kontrolliert werden, denn sowohl eine Hypocalcämie als auch eine Hypercalcämie können negative Auswirkungen für Mutter und Kind haben. Bisher existieren nur wenige Daten zu HypoPT während der Schwangerschaft und Stillzeit und einige wenige Leitlinien. Dementsprechend basieren die bisherigen Empfehlungen weitgehend auf den persönlichen Erfahrungen der Expert*innen und aus (begrenzten) Beobachtungsstudien. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, weitere Daten zu sammeln.

In dieser Diplomarbeit wurden **retrospektive und prospektive Beobachtungsdaten** gesammelt. In der **retrospektiven Graz-Kohorte** wurden 133 Patientinnen identifiziert, darunter 4 Frauen mit ICD-Codierungen zu Schwangerschaft und Kinderwunschbehandlung. Daraus resultierten 3 erfolgreiche Geburten und eine erfolglose Kinderwunschbehandlung.

Aus der **prospektiven «HypAus-Studie»** wurden 23 Patientinnen eingeladen, an einem Telefongespräch zum Thema Fertilität, Verlauf der Schwangerschaft/en und Geburt/en sowie dem Stillverhalten teilzunehmen, wozu 21 auch einwilligten. 9 der Frauen hatten bereits vor ihrer Erkrankung ein oder mehrere Kinder bekommen, 11

Frauen blieben kinderlos. Über die Jahre hinweg kam es bei keiner der von uns befragten Frauen zu einer spontanen Schwangerschaft. Eine einzige Frau hatte nach wiederholter IVF und 2 Frühaborten eine erfolgreiche Schwangerschaft. Bei der Geburt kam es zu Saugglockeneinsatz und atoner Uterusblutung mit vollständiger Erholung von Mutter und Kind.

Auffällig scheint bei unseren Beobachtungen somit vor allem die *ausgesprochen niedrige Anzahl der Schwangerschaften bzw. Kinder zu sein*, also eine niedrige Fertilität, bei limitierend jedoch niedrigen Fallzahlen. Beispielsweise wären bei 12 prämenopausalen Frauen, die bisher keine Kinder haben, im österreichischen Vergleich mit 1,78 Kindern pro Frau, somit 21 Kindern, zu rechnen, de facto ist es in unserer prospektiven Kohorte aber nur zu einer einzigen erfolgreichen Schwangerschaft/Geburt gekommen, und auch diese nur nach intensiver Kinderwunschbehandlung. Die Ursachen für diese deutliche Diskrepanz lassen sich aus unseren Daten nicht eindeutig eruieren, jedoch äußerten im Rahmen der Telefongespräche einige Frauen aufgrund ihrer Vorerkrankung starke Bedenken bezüglich einer etwaigen Schwangerschaft. In einer rezenten schwedischen Kohortenstudie mit 97 Frauen und 139 Schwangerschaften zeigte sich verglichen zu einer Kontrollgruppe ein niedrigeres Geburtsgewicht und ein erhöhtes Risiko für die Weheneinleitung, aber sonst ähnliche Verläufe bzgl. Schwangerschaft und Geburt.

Der Substitutionsbedarf während der Schwangerschaft bei Frauen mit HypoPT sehr individuell und kann stark schwanken. Häufige Messungen sind daher wichtig, um den Calciumspiegel optimal zu überwachen und gegebenenfalls Therapieanpassungen durchzuführen. Jede Frau ist anders, jede Schwangerschaft ist anders und der Verlauf ist nicht vorherzusagen. Eine Schwangerschaft bei bestehendem Hypoparathyreoidismus kann eine Hochrisikoschwangerschaft für Mutter und Kind sein und sollte daher engmaschig und interdisziplinär überwacht werden, um ein bestmögliches Outcome zu ermöglichen. Eine große Erleichterung wäre ein point of care Messgerät für den Heimgebrauch, ähnlich wie Blutzuckermessgeräte für Diabetiker*innen. Solche Apparate würden nicht nur die Eigenverantwortung der Patient*innen fördern, sondern auch Abweichungen vom Calciumspiegel könnten früher erkannt, therapeutische Interventionen somit früher gestartet werden und dadurch in Zukunft Vorteile für die Patient*innen und die behandelnden Ärzt*innen bringen.

Keine der Frauen mit Schwangerschaft hatte eine kausale Therapie mit dem fehlenden Hormon (PTH). Die Therapie mit rhPTH 1-84 ist seit 2017 in Österreich zugelassen. Aufgrund der hohen Kosten und der schwierigen Bewilligung ist diese Therapie jedoch bisher nur besonders schweren Fällen, die unter konventioneller Therapie nicht gut einzustellen sind, vorbehalten. Für diese Patientinnen könnte auch eine PTH Substitution während der Schwangerschaft vorteilhaft sein, die Therapie ist dafür jedoch nicht zugelassen und entspricht einer offlabel Therapie mit erhöhter erforderlicher Aufklärung und Dokumentation. Einzelne Case Reports beschreiben vielversprechende Ergebnisse. Die ein- bis maximal zweimal tägliche Injektion von PTH 1-84 entspricht jedoch nicht der natürlichen Parathormonausschüttung. Aus diesem Grund könnte die Zukunft auch in einer kontinuierlichen subkutanen Infusion liegen, die ähnlich wie eine Insulinpumpe bei Diabetikern das Hormon kontinuierlich abgibt.

Zusammenfassend kann diese Diplomarbeit durch Bereitstellung von prospektiven und retrospektiven Beobachtungsdaten zum Thema Familienplanung bei Hypoparathyreoidismus ein weiteres Puzzleteil liefern, es besteht jedoch **weiterhin großer Forschungsbedarf bzgl. vieler Grundsatz- und Detailfragen.**

Um einstweilen Patientinnen mit Kinderwunsch mit ihren begründeten Ängsten und Sorgen bestmöglich zu begegnen, wäre Aufklärungsarbeit und Schulungsmaterial wichtig, welches die Rolle des Calciumstoffwechsels in der Schwangerschaft und Stillzeit erklärt sowie auf die Wichtigkeit von regelmäßigem Monitoring und mögliche Risiken verweist. Auch der Austausch im Rahmen von Selbsthilfegruppen könnte hilfreich sein. So könnte die Selbstwirksamkeit und Compliance der Patient*innen gestärkt werden und die Familienplanung besser in Angriff genommen werden.

Literaturverzeichnis

1. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. Physiologie. 7.Auflage. München; 2019.
2. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J, Müller-Wieland D. Basislehrbuch Innere Medizin. 6.Auflage. Innere Medizin. München; 2018. 63–76 p.
3. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2008 [cited 2021 Jul 28];93(9):3307–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772463/>
4. Silbernagl S, Despopoulos A, editors. Taschenatlas Physiologie. Taschenatlas Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
5. Gensure R, Gardella T, Jüppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. Biochemical and biophysical research communications [Internet]. 2005 Mar 18 [cited 2021 Oct 11];328(3):666–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15694400/>
6. Ryan BA, Kovacs CS. Calciotropic and phosphotropic hormones in fetal and neonatal bone development. Vol. 25, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2020.
7. Appelman-Dijkstra NM, Ertl DA, Carola Zillikens M, Rjenmark L, Winter EM. Hypercalcemia during pregnancy: management and outcomes for mother and child. Endocrine. 2021;71(3):604–10.
8. Kovacs C. Calcium and Bone Metabolism Disorders During Pregnancy and Lactation. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America. 2011 Dec;40(4):795–826.
9. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. Physiological Reviews. 2016 Apr 1;96(2):449–547.
10. Ryan BA, Kovacs CS. Maternal and fetal vitamin D and their roles in mineral homeostasis and fetal bone development. Vol. 44, Journal of

Endocrinological Investigation. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 643–59.

11. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, Brandi ML. Management of endocrine disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: Review and evidence-based recommendations for management. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(2):R37–44.
12. Khan AA, Koch CA, van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: A Canadian and international consensus. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(3):1–22.
13. Winter EM, Appelman-Dijkstra NM. Parathyroid hormone-related protein-induced hypercalcemia of pregnancy successfully reversed by a dopamine agonist. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(12):4417–20.
14. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *European Journal of Endocrinology*. 2021 Dec;
15. John Martin T. Parathyroid hormone-related protein, its regulation of cartilage and bone development, and role in treating bone diseases. *Physiological Reviews*. 2016 Jul 1;96(3):831–71.
16. Kovacs CS. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. *Early Human Development* [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 28];91(11):623–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.007>
17. Kovacs CS. Bone metabolism in the fetus and neonate. Vol. 29, *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag; 2014. p. 793–803.
18. Petersenn S, Bojunga J, Brabant G, Etzrodt-Walter G, Finke R, Scharla S, et al. Hypoparathyroidismus – ein unterschätztes Problem? *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2019;161(7):12–20.

19. Bilezikian J, Khan A, Potts J, Brandi M, Clarke B, 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* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Jul 26];26(10):2317–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812031/>
20. Loyo M, Tufano R, Gourin C. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *The Laryngoscope* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Jul 28];123(8):2056–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737403/>
21. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker R V., Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3.
22. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: Present and future. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(6):2313–24.
23. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *Bmj*. 2008;336(7656):1298–302.
24. Urbano FL. Signs of Hypocalcemia : Chvostek ' s and Trousseau ' s Signs. *Hospital Physician*. 2000;(March):43–5.
25. 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*. 2015;173(2):1–20.
26. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker R v., et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(6):2313–24.
27. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A

- Case-Control Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(5):822–31.
28. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
 29. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, Bone H, Denham D, Levine MA, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment with Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults with Hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(11):5136–47.
 30. Shah KH, Bhat S, Shetty S, Umakanth S. Case Report: Hypoparathyroidism in pregnancy. *BMJ Case Reports* [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2021 Jul 18]; Available from: [/pmc/articles/PMC4513502/](#)
 31. Ali DS, Dandurand K, Khan AA. Hypoparathyroidism in Pregnancy and Lactation: Current Approach to Diagnosis and Management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Mar 29;10(7):1378.
 32. Shah KH, Bhat S, Shetty S, Umakanth S. Hypoparathyroidism in pregnancy. *BMJ Case Reports*. 2015;1–4.
 33. Griesmaier E. Bowing of the Lower Limbs in a Newborn with Maternal Hypoparathyroidism: A Case Report Case Report. Vol. 2, *American Journal of Clinical Case Reports*. 2021.
 34. Tsourdi E, Anastasilakis AD. Parathyroid disease in pregnancy and lactation: A narrative review of the literature. Vol. 9, *Biomedicines*. 2021.
 35. Griesmaier E. Bowing of the Lower Limbs in a Newborn with Maternal Hypoparathyroidism: A Case Report Case Report. *American Journal of Clinical Case Reports*. 2021;2.
 36. Björnsdóttir S, Clarke BL, Makitie O, Spelman T, Kampe O. SAT-400 Pregnancy Outcome in Women with Hypoparathyroidism: A Swedish population-Based Cohort Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2020 May;4(1).
 37. Björnsdóttir S, Clarke BL, Makitie O, Sandström A, Tiblad E, Spelman T, et al. Women with chronic hypoparathyroidism have low risk of adverse

- pregnancy outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Nov;106(11):3312–9.
38. Hatswell BL, Allan CA, Teng J, Wong P, Ebeling PR, Wallace EM, et al. Management of hypoparathyroidism in pregnancy and lactation - A report of 10 cases. *Bone Reports*. 2015;3:15–9.
 39. Marcucci G, Altieri P, Benvenga S, Bondanelli M, Camozzi V, Cetani F, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in pregnancy: an Italian retrospective observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Mar 5];16(1):1–11. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-02053-3>
 40. Magnus MC, Morken NH, Wensaas KA, Wilcox AJ, Håberg SE. Risk of miscarriage in women with chronic diseases in Norway: A registry linkage study. *PLoS Medicine*. 2021 May 1;18(5).
 41. von Websky K, Hasan AA, Reichetzedler C, Tsuprykov O, Hocher B. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome. Vol. 180, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Elsevier Ltd; 2018. p. 51–64.
 42. Larqué E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero JE. Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. Vol. 72, *Annals of Nutrition and Metabolism*. S. Karger AG; 2018. p. 179–92.
 43. Wang JJ, Wang O, Wang YB, Yang J, Song A, Jiang Y, et al. Changes in Serum Calcium and Treatment of Hypoparathyroidism During Pregnancy and Lactation: A Single-center Case Series. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2021 Nov 19 [cited 2022 Mar 5];106(12):e5054–63. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/12/e5054/6323949>
 44. Bakas P, Chados N, ... DH-C and, 2021 undefined. Secondary hypoparathyroidism during pregnancy—a case report and review of the literature. *ceog.imrpress.com* [Internet]. [cited 2022 Mar 5]; Available from:

<https://ceog.imrpess.com/EN/article/downloadArticleFile.do?attachType=PDF&id=5991>

45. Ilany J, Vered I, Cohen O. The effect of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion during pregnancy on calcium homeostasis-a case report. *Gynecological Endocrinology*. 2013 Sep;29(9):807–10.
46. Schäffler A. Hormone Replacement After Thyroid and Parathyroid Surgery. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2010;107(47):827–34.
47. Statistik Austria. Kinderzahl und Kinderwunsch (MZ-AKE-Zusatzfragen) - Q3 2021 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevolkerung/haushalte_familien_lebensformen/familien/index.html

Anhang

Fragebogen Hyp-Aus

Patienten Fragebogen

Erhebung der Schwangerschafts-, Geburts- & Fertilitätsanamnese bei Patientinnen mit chronischem Hypoparathyreoidismus im Zuge einer Diplomarbeit

Name, Vorname: _____

Datum: _____

Fragen zur Erkrankung

- 1) Wann wurde die Diagnose „Nebenschilddrüseninsuffizienz“ gestellt?

- 2) Wurde eine Operation an der Schilddrüse durchgeführt? Wenn ja, in welchem Jahr?

- 3) Bestehen relevante Nebenerkrankungen?
 - 1) Nierenerkrankungen: _____
 - 2) Diabetes mellitus
 - 3) Adipositas
 - 4) Bluthochdruck
 - 5) Schilddrüsenerkrankungen: _____
 - 6) weitere: _____

- 4) Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein?
 - 1) Hypoparathyreoidismus Medikation: _____
 - 2) Schilddrüsen Medikation: _____
 - 3) weitere: _____

Fragen zu Schwangerschaft/ Stillzeit/ Fertilität

- 5) Bestehen/ Bestanden Zyklusunregelmäßigkeiten?
 - 1) Nein, Zyklusdauer zwischen 21-35 Tagen
 - 2) Ja, Zyklus kürzer als 21 Tage
 - 3) Ja, Zyklus länger als 35 Tage

- 6) Wie viele Schwangerschaften, wie viele Geburten hatten Sie?
 - 1) 1. Geburt: Jahr: _____
 - 2) 2. Geburt: Jahr: _____
 - 3) 3. Geburt: Jahr: _____
 - 4) weitere Geburten, Jahre: _____
 - 5) weitere Schwangerschaften
 - 6) _____
 - 7) _____

- 7) Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt der Geburt/en?
- 1) <20
 - 2) 20-24
 - 3) 25-29
 - 4) 30-34
 - 5) 35-39
 - 6) >40
- 8) Bestanden Schwierigkeiten schwanger zu werden?
- 9) Art der Konzeption: Spontane Schwangerschaft oder mithilfe assistierter Reproduktion (hormonelle Behandlung, Insemination, In-vitro-Fertilisation?)
- 10) Gab es Komplikationen während der Schwangerschaft?
- 1) Gestationsdiabetes
 - 2) Präeklampsie
 - 3) Infektionen: _____
 - 4) Depressionen
 - 5) Plazentationsstörungen
 - 6) sonstige: _____
- 11) In welcher SSW kamen die Kinder zur Welt? (gerechnet ab der letzten Regelblutung)
- 1) < 27. SSW
 - 2) 27.- 31. SSW
 - 3) 32.- 36. SSW
 - 4) 37.- 40.SSW
 - 5) > 40. SSW
- 12) Veränderte sich Ihre Medikation während der Schwangerschaft? Nahmen Sie Supplemente ein? Wenn ja, welche:
- 13) Auf welche Art wurde geboren?
- 1) Spontangeburt
 - 2) vaginal-operative Geburt (Saugglockengeburt)
 - 3) Kaiserschnitt
- 14) Gab es Komplikationen während der Geburt?
- 15) Geburtsmaße des/der Kindes/er?
- 1) Größe: _____
 - 2) Gewicht: _____

- 3) Kopfumfang:_____
- 4) pH Wert:_____
- 5) APGAR:_____

16) Wurde gestillt? Wenn ja, wie lange?

17) Bestanden Schwierigkeiten zu stillen?

18) Veränderte sich Ihre Medikation während der Stillzeit? Nahmen Sie Supplemente ein? Wenn ja, welche:

Wolfgang im Salzkammergut

*Hypoparathyreoidismus und Fertilität,
Schwangerschaft und Stillzeit*



T. Lerchl¹ · M. Wölfler² · A. Fahrleitner-Pammer¹ · K. Amrein¹

¹ Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich

² Klinische Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 14, 8036 Graz, Österreich

- ▶ **Fragestellung** Hypoparathyreoidismus (HypoPT) ist eine seltene Erkrankung, von der Frauen überproportional häufig (70-80%) betroffen sind. Die Frage nach dem Einfluss eines chronischen HypoPT auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität ist relevant, da der Mineralhaushalt von Frauen in dieser Zeit bereits besonders belastet ist.
- ▶ **Material und Methode** Fragebogen mit 21 Patientinnen der «HypAus-Studie» (*Einschlusskriterien: weiblich, Diagnose: chronischer HypoPT*) zu Fertilität, Verlauf der Schwangerschaft/en und Geburt/en sowie dem Stillverhalten
- ▶ **Ergebnisse** 11/21 Frauen waren kinderlos, 9/21 bekamen ein/mehrere Kind/er vor Manifestation des HypoPT. Eine einzige Frau hatte unter bestehendem HypoPT eine erfolgreiche Konzeption und Schwangerschaft durch in-vitro Fertilisation. Zum Diagnosezeitpunkt befanden sich 16/21 Frauen in ihrer prämenopausalen reproduktiven Lebensphase (Durchschnittsalter: 31,2). Drei Frauen äußerten einen unerfüllten Kinderwunsch, es gab keine erfolgreichen spontanen Konzeptionen nach Erstmanifestation des HypoPT. Zudem äußerten einige Patientinnen aufgrund ihrer Vorerkrankung starke Bedenken bezüglich einer möglichen Schwangerschaft.
- ▶ **Diskussion** Schwankungen im Ca^{2+} -Spiegel von Schwangeren führen zu einem erhöhten Risiko von fetalen und maternalen Komplikationen wie Tetanie, Präeklampsie oder Störungen der Mineralisierung und Knochenbildung. Der Ca^{2+} -Spiegel sollte alle 2 Wochen kontrolliert und die Therapie dementsprechend adaptiert werden. Eine schwedische Kohortenstudie beschreibt bei Schwangerschaften mit HypoPT eine höhere Rate an Frühgeburten, Gestationsdiabetes, Präeklampsie und ein geringeres Geburtsgewicht. Eine Hypocalcämie kann die Kontraktilität des Uterus beeinflussen und dadurch zu Komplikationen wie Uterusatonie oder Frühgeburt führen. Bei gut eingestelltem HypoPT zeigen sich jedoch keine Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf und das Gesamtrisiko einer Schwangerschaft ist nur gering erhöht. Auffällig ist, dass bei vielen Frauen über Jahre hinweg keine spontane Schwangerschaft eingetreten ist. Dieser Zusammenhang zwischen unerfülltem Kinderwunsch und HypoPT sollte weiter erforscht werden.

Referenzen

- Tsourd E, Anastasilakis AD. Parathyroid disease in pregnancy and lactation: A narrative review of the literature. Vol. 9, Biomedicine. 2021.
- Björnsdóttir S, Clarke BL, Makitie O, Spelman T, Kampe O. SAT-400 Pregnancy Outcome in Women with Hypoparathyroidism: A Swedish Population-Based Cohort Study. J Endocr Soc. 2020;4(Supplement_1).
- Björnsdóttir S, Clarke B, Makitie O, Sandström A, Tiblad E, Spelman T, et al. Women with chronic hypoparathyroidism have low risk of adverse pregnancy outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;

Fallbericht einer erfolgreichen Schwangerschaft

Bei einer 35-jährigen Patientin mit postoperativem HypoPT und Kinderwunsch trat über ein Jahr keine spontane Schwangerschaft ein. Zyklus regelmäßig, Nichtraucherin. Unter 1x tgl. Maxi-Kalz Vit.D3 500mg/400I.E und Euthyrox 125µg gut eingestellt. Innerhalb von 5 Jahren wurden zehn IVFs durchgeführt, wobei es zu zwei Fehlgeburten (beide vor der 9.SSW) kam. Im Alter von 43 Jahren glückte die IVF. Während der Schwangerschaft blieb Euthyrox unverändert, Rocaltrol wurde ergänzt und die Dosierung von Maxi-Kalz Vit.D3 wurde individuell adaptiert (Kontrolle Serumcalcium alle 2 Wochen). Die Patientin entwickelte zudem einen therapiebedürftigen Gestationsdiabetes. In der 35.SSW brachte sie mithilfe der Sauglocke ein gesundes Mädchen zur Welt. Serumcalcium war peripartal in Ordnung. Postpartal trat bei der Patientin eine atone Uterusblutung (2l Blutverlust) auf. Die Geburtsmaße entsprachen der mittleren Perzentile, APGAR, Nabelschnur pH, BE und Ca^{2+} waren ebenso optimal. Im Anschluss hat die Patientin für 4 Monate Muttermilch abgepumpt.

Informationsblatt für Patient*innen - deutsch

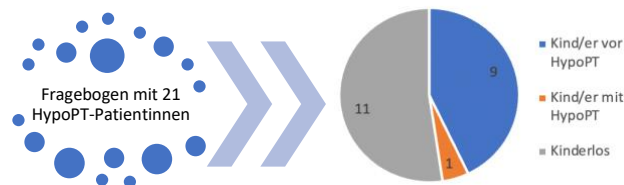
HYPOPARATHYREOIDISMUS UND FRUCHTBARKEIT, SCHWANGERSCHAFT & STILLZEIT

(Diplomarbeit Theresa Lerchl, 2022)

Einleitung und Methoden:

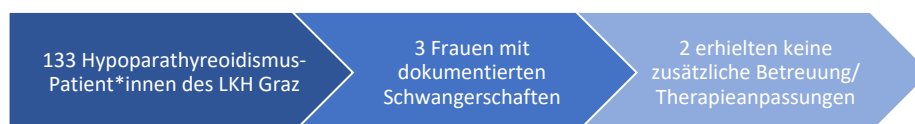
Um die Knochen des Babys zu bilden, wird in der Schwangerschaft und Stillzeit viel Calcium benötigt. Der Mineralhaushalt von Frauen mit Hypoparathyreoidismus (HypoPT) wird daher in der Schwangerschaft und Stillzeit besonders belastet. Um den Einfluss eines chronischen HypoPT auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fruchtbarkeit herauszufinden, wurden prospektiv 21 Patientinnen zu Fruchtbarkeit, Verlauf der Schwangerschaft/en und Geburt/en sowie dem Stillverhalten befragt. Zudem wurden die retrospektiven Daten von 133 HypoPT-Patientinnen des LKH Graz analysiert und nach dokumentierten Schwangerschaften durchsucht.

Prospektive Kohorte:



Keine der Befragten hatte eine erfolgreiche spontane Schwangerschaft mit HypoPT. Eine einzige Frau hatte unter bestehendem HypoPT eine erfolgreiche Schwangerschaft (mit Hilfe wiederholter künstlicher Befruchtung). Sie gebar als Frühgeburt (35. SSW) ein gesundes Kind, als Geburtskomplikation kam es nach Saugglockeneinsatz zu einer verstärkten Nachblutung. Da Calcium die Kontraktionsfähigkeit der Gebärmutter beeinflussen kann, ist ein Zusammenhang denkbar.

Retrospektive Kohorte:



Von 133 HypoPT-Patientinnen, die in den letzten Jahrzehnten am Universitätsklinikum Graz behandelt wurden, konnten 3 Frauen mit dokumentierten erfolgreichen Schwangerschaften identifiziert werden, bei 2 davon wurde keine zusätzliche Betreuung während der Schwangerschaft dokumentiert.

Zusammenfassung:

Ein chronischer HypoPT und Familienplanung können sich wechselseitig beeinflussen. Starke Schwankungen im Calciumspiegel erhöhen das Risiko für Komplikationen. Daher müssen Frauen mit HypoPT in dieser Zeit intensiver betreut werden und das Bewusstsein von Patient*innen und Gesundheitspersonal für diese besondere Zeit sollte besser werden. Da bisher nur wenige Daten vorliegen, sollten diese Zusammenhang weiter erforscht werden.

Informationsblatt für Patient*innen – englisch

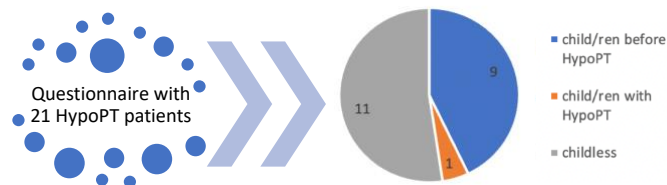
HYPOPARATHYROIDISM AND FERTILITY, PREGNANCY & LACTATION

(diploma thesis of Theresa Lerchl, 2022)

Introduction and methods:

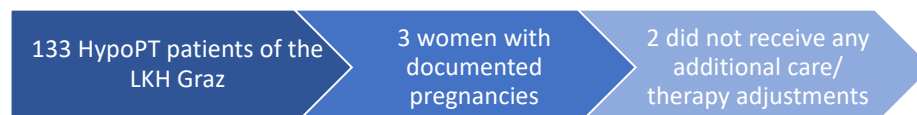
To form the baby's bones, a lot of calcium is needed during pregnancy and lactation. The mineral balance of women with hypoparathyroidism (hypoPT) is therefore under particular stress during pregnancy and lactation. In order to find out the influence of chronic hypoPT on pregnancy, lactation and fertility, 21 patients were prospectively interviewed about fertility, course of pregnancy/s and birth/s as well as breastfeeding behaviour. In addition, the retrospective data of 133 female hypoPT patients of the LKH Graz were analysed and searched for documented pregnancies.

Prospective cohort:



None of the women interviewed had a successful spontaneous pregnancy with hypoPT. Only one woman had a successful pregnancy under existing hypoPT (with the help of repeated artificial insemination). She gave birth to a healthy child as a premature birth (35th week); as a birth complication, there was increased postpartum bleeding and a suction cup had to be used. Since calcium can influence the ability of the uterus to contract, a connection is possible.

Retrospective cohort:



Out of 133 Women with hypoPT who were treated at the University Hospital Graz in the last decades, 3 women with documented successful pregnancies could be identified, in 2 of them no additional care during pregnancy was documented.

Summary:

Chronic hypoPT and family planning may influence each other. Large fluctuations in calcium levels increase the risk of complications. Therefore, women with hypoPT need to be cared more intensively during this time and the awareness of patients and health care professionals for this special time should be improved. As there is little data available so far, this relationship should be further explored.

Ethik-Votum: HYPOPARATHYREOIDISM retrospective
observational study: update 2021



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

VOTUM
gültig bis 05.02.2022

EK-Nummer: 33-151 ex 20/21
Studientitel: HYPOPARATHYREOIDISM
retrospective observational study: update 2021
Prüfer: PD Dr., MSc Karin Amrein
Med Uni Graz
Sponsor: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie
Ansprechpartner: Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Karin Amrein, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie
Ansprechpartner: Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Karin Amrein, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 18.12.2020 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 befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 11.12.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 18.12.2020	
✓ Antragsformular ECS	11.12.2020
✓ Originalprotokoll DA Studienprotokoll_Ethikkommission Hypopara retrospektiv 2021 1.0	11.12.2020
Dokumente eingegangen am 05.01.2021 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Antragsformular ECS unterschrieben	11.12.2020
Dokumente eingegangen am 14.01.2021 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Letter of Authorization	14.01.2021
Dokumente eingegangen am 15.01.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 05.02.2021	
✓ Cover Letter mit Stellungnahme zur Bearbeitungsmittelung	02.01.2020

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

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

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

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

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

EK-Nummer: 33-151 ex 20/21 Votum (05.02.2021) Seite 1 von 2

FOLGEVOTUM
gültig bis 05.02.2023

EK-Nummer: 33-151 ex 20/21
1618-2020

Studientitel: HYPOPARATHYREOIDISM
retrospective observational study: update 2021

Prüfer: PD Dr., MSc Karin Amrein
Med Uni Graz

Sponsor: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

Ansprechpartner: Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Karin Amrein, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

CRO: -

Antragsteller: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

Ansprechpartner: Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Karin Amrein, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 18.12.2020 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 befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 11.12.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 18.12.2020	
✓ Antragsformular ECS	11.12.2020
✓ Originalprotokoll DA Studienprotokoll_Ethikkommission Hypopara retrospektiv 2021 1.0	11.12.2020
Dokumente eingegangen am 05.01.2021 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Antragsformular ECS unterschrieben	11.12.2020
Dokumente eingegangen am 14.01.2021 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Letter of Authorization	14.01.2021
Dokumente eingegangen am 15.01.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 05.02.2021	
✓ Cover Letter mit Stellungnahme zur Bearbeitungsmittelteilung	02.01.2020
Dokumente eingegangen am 02.03.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 16.03.2022	
✓ Originalprotokoll 1.1	02.03.2022
✓ Zwischenbericht	02.03.2022
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	02.03.2022

Datum Erstvotum: 05.02.2021

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

EK-Nummer: 33-151 ex 20/21 Votum (16.03.2022) Seite 1 von 2

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

zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die Teilnehmer-Innen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Graz, 16. März 2022

Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender

Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dirnau
Stv. Vorsitzender

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

Ethik-Votum: HYPOPARATHYREOIDISM – prospektive cohort



Medizinische Universität Graz
Ethikkommission

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

FOLGEVOTUM gültig bis 22.12.2021

EK-Nummer: 29-062 ex 16/17
Studientitel: HYPOPARATHYREOIDISM - prospektive cohort
Prüfer: Assoz.Prof.Priv.Doz.Dr. Karin Amrein
Medizinische Universität Graz
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Assoz.Prof.Priv.Doz.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, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

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 befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 29.10.2016, 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 Gessi 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 Gessi 1.0	19.10.2016
✓ CV Mitarbeiter Dobnig 1.0	20.10.2016
✓ CV Mitarbeiter Amrein 1.0	18.10.2016
✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmittteilung 1.0	23.11.2016

EK-Nummer: 29-062 ex 16/17

Votum (20.04.2021)

Seite 1 von 3

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002; Information: Mitteilungsblatt der Universität; UID: ATU 575 111 79; Bankverbindung: Raiffeisen Landesbank Steiermark IBAN: AT44385000000049510, BIC: RZSTAT20

Dokumente eingegangen am 02.12.2016 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
Case Report Form 1.0	
Dokumente eingegangen am 14.12.2016 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Antragsformular ECS unterschrieben	14.12.2016
Dokumente eingegangen am 14.12.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 22.12.2016	
✓ Case Report Form 1.1	23.11.2016
Dokumente eingegangen am 28.11.2017, begutachtet im 'expedited Review' am 05.12.2017	
✓ Zwischenbericht	28.11.2017
Dokumente eingegangen am 08.02.2019 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Zwischenbericht	08.02.2019
Dokumente eingegangen am 09.06.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 13.06.2019	
✓ Informed Consent Form 1.2	09.06.2019
Dokumente eingegangen am 15.10.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 31.10.2019	
✓ CV Mitarbeiter Scherki undallert	
Dokumente eingegangen am 10.02.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
Zwischenbericht	10.02.2020
Dokumente eingegangen am 27.04.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 30.04.2020	
✓ Zwischenbericht	21.04.2020
Dokumente eingegangen am 09.12.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 17.12.2020	
✓ Zwischenbericht	27.11.2020
Dokumente eingegangen am 26.03.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 07.04.2021	
✓ Originalprotokoll 1.1	18.10.2016
✓ Protokoll Amendment	01.03.2021
✓ Fragebögen undatiert	
✓ Sonstiges EK Meldeformular	25.03.2021
Dokumente eingegangen am 07.04.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 20.04.2021	
✓ CV Mitarbeiter Starchl undatiert	

Datum Erstvotum: 22.12.2016

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

zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen geopfert werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die Teilnehmer/-innen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

