Aus der Klinik für Allgemein- und Endokrine Chirurgie, St. Antonius Kliniken, Vogelsangstr. 106, 42109 Wuppertal (Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine Universität, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf)

Direktor: Prof. Dr. med. C. Dotzenrath

Neuro-psychiatrische und kognitive Veränderungen nach Operation eines primären Hyperparathyreoidismus: eine prospektive fallkontrollierte Studie mit 60 Patienten

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Ana Karena Kätsch

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referentin: Prof. Dr. C. Dotzenrath
Koreferent: Prof. Dr. J. Winter

Inhaltsverzeichnis

1.	**Einleitung**	1-4
1.1	Historie	1
1.2	Anatomie und Physiologie	1-2
1.3	Ätiologie und Pathologie	2
1.4	Laborchemische Diagnose und klinische Symptome	2
1.5	Fragestellung	3
2.	**Patienten und Methode**	5-14
2.1	Beschreibung der Patientengruppe	5
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	5-6
2.3	Zielkriterien	6
2.4	Ablauf der Studie	7-12
2.4.1	Aufnahme in die Studie	7
2.4.2	Patientenvorgeschichte	7
2.4.3	Psychometrische Testreihe	8-9
2.4.4	Analyseparameter	9-10
2.4.5	Therapie	10
2.4.6	Flow chart	11
2.5	Biometrische Methoden	12
2.6	Fallbeschreibung	13-14
3.	**Ergebnisse**	15-21
3.1	Beschreibende Statistik	15-18
3.2	Analytische Statistik	19-21
4.	**Diskussion**	22-32
4.1	Studiendesign	23-25
4.2	Klinische Symptomatik	25-28
4.3	Erklärungsansätze	28-31
4.4	Schlussfolgerung	31-32
5.	**Literaturverzeichnis**	33-39
6.	**Anhang (MWT; DemTect, ZVT, Hamilton Fremdbeurteilungsskala)**	40-49
7.	**Lebenslauf**	50
8.	**Zusammenfassung**	51

1. Einleitung

1.1 Historie

Die Existenz der Nebenschilddrüse ist seit ca. 140 Jahren bekannt. Ihre Anatomie wurde erstmals 1862 durch Richard Owen beschrieben, der ein im Londoner Zoo verstorbenes Rhinozeros sezierte und einen "...kleinen kompakten gelben Drüsenkörper neben der Schilddrüse..." fand. Der schwedische Student Ivar Sandström gab den Drüsen neben der Schilddrüse ihren Namen „Glandulae parathyreoideae". Er erstellte als erster eine systematische makroskopische und mikroskopische Abhandlung, die 1880 in einer medizinischen Zeitschrift in Upsala veröffentlicht wurde. Der französische Physiologe Gley konnte nachweisen, dass die Resektion der Epithelkörperchen zur Tetanie führt und Friedrich Daniel von Recklinghausen, Pathologe in Straßbourg, beschrieb 1891 eine bis dahin unbekannte Knochenerkrankung, die er „Ostitis fibrosa cystica generalisata" nannte (68).

Die Geschichte der Nebenschilddrüsenchirurgie beginnt mit dem Wiener Chirurgen Felix Mandel 1925. Er operierte erstmals einen 38jährigen Trambahnfahrer mit schwerer Osteopathie und pathologischen Frakturen und entfernte ein Nebenschilddrüsenadenom. Eine weitere bemerkenswerte Krankengeschichte erlitt ein junger Kapitän zur See mit zahlreichen Spontanfrakturen, der in den Jahren 1926-1932 sechs erfolglose Halsoperationen erfahren hatte, bevor die Bostoner Chirurgen Oliver Cope und Edward Churchill ein großes intrathorakales Nebenschilddrüsenadenom über eine Sternotomie entfernten (66).

Die weitere Entwicklung von morphologischen Kenntnissen, Anatomie, Biochemie und Pathophysiologie und nicht zuletzt der klinischen Zusammenhänge und Chirurgie zog und zieht sich bis in die heutige Zeit. Die Diagnose einer Nebenschilddrüsenüberfunktion war im 19. Jahrhundert häufig eine „Röntgendiagnose" und wurde erst in Zusammenhang mit dem Symptom „Knochenschmerz" und dem Auftreten von pathologischen Frakturen gestellt. Heute, nach Einführung der Serumkalziumkontrolle im Routinelabor und der Möglichkeit der Bestimmung des intakten Parathormons (PTH), ist die Diagnose „Hyperkalzämiesyndrom" einfacher und in vielen Fällen eine laborchemische Diagnose (66).

1.2 Anatomie und Physiologie

Die Nebenschilddrüse ist eine kleine Drüse, die der Schilddrüse anliegt. Im Regelfall befinden sich jeweils zwei NSD auf der rechten und zwei auf der linken Seite der Schilddrüse. Ihre Lokalisation wird in Bezug zum N. recurrens als obere bzw. untere NSD definiert. Die NSD produzieren das Parathormon (PTH). Die Aufgabe des PTH ist, in einem, mittels negativer Rückkopplung konstruierten Regelkreis die Kalziumhomöostase zu

gewährleisten. Es lässt sich als ein kalziumkonservierendes Hormon beschreiben, das im Synergismus mit dem Vitamin-D-Hormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) und dem Calcitonin an den wesentlichen Endorganen Darm, Niere und Knochen zur Garantie der Normokalzämie beiträgt (25, 68).

1.3 Ätiologie und Pathologie

Ein *Hypo*parathyreoidismus, d.h. erniedrigte Serumkalziumwerte (<2,1 mmol/l) kann aus einem Mangel an PTH oder Vitamin D oder aber aus einer Unempfindlichkeit der Gewebe auf das zirkulierende PTH oder Vitamin D resultieren. Dieser tritt idiopathisch im Rahmen einer Autoimmunerkrankung aber am häufigsten postoperativ, iatrogen verursacht, auf (25). Der *Hyper*parathyreoidismus wird durch vermehrtes Wachstum und autonome Überfunktion einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen hervorgerufen.
Bei dem *primären Hyperparathyreoidismus* (pHPT) handelt es sich um die von dem Regelkreislauf unabhängige Sekretion von PTH durch eine oder mehrere vergrößerte Nebenschilddrüse(n). Davon zu unterscheiden ist der *sekundäre* Hyperparathyreoidismus (sHPT). Hierbei handelt es sich um eine regulativ zur Mehrsekretion angeregte Nebenschilddrüsenaktivität, z.B. in Folge erhöhten Kalziumverlustes oder einer verminderten Hydroxilierung von Calcitriol in den Nieren (25, 68). Der sHPT tritt beinahe ausschließlich bei niereninsuffizienten Patienten auf und ist in seinem Frühstadium als ein Kompensationsmechanismus zu verstehen.
In den letzten Jahrzehnten ist der Nebenschilddrüsenüberfunktion immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt worden. Seit durch die im Routinelabor durchgeführte Bestimmung der Elektrolyte auch das Serumkalzium kontrolliert wird, ist, obwohl immer noch deutlich unterdiagnostiziert, der pHPT als die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie anerkannt (66, 68). Der pHPT ist eine Erkrankung unklarer Ätiologie mit einem Altersgipfel im 5. und 6. Lebensjahrzehnt (25, 66). Frauen sind drei Mal häufiger betroffen als Männer. Der pHPT kann als Mehrdrüsenerkrankung auch im Rahmen einer „multiplen endokrinen Neoplasie“ (MEN) auftreten.

1.4 Laborchemische Diagnose und klinische Symptome

Der Krankheitspräsentation liegt der Wirkmechanismus des PTH zu Grunde. Ungefähr 10-50% der Patienten fallen primär durch ein wiederholt erhöhtes Serumkalzium (>2,6 mmol/l) auf (66). Die Verdachtsdiagnose eines pHPT wird dann durch die Bestimmung eines erhöhten PTH (intaktes PTH> 55pg/ml) bestätigt.
Die typisch klinische Symptomatik (s. Tabelle 1) des pHPT ist das Auftreten von Nierensteinen (40%), Knochenschmerzen (30%), gastrointestinalen Symptomen (30%), und neurologisch-psychiatrischen Symptomen (30-50%) (25, 60, 66).

1.5 Fragestellung

Wir führten eine prospektive, kontrollierte, klinische Untersuchung durch, die mögliche Zusammenhänge zwischen der Endokrinopathie des pHPT und der in der Literatur beschriebenen physischen wie auch psychokognitiven Symptomatik sucht. Die vorliegende Arbeit nimmt für sich in Anspruch diese Fragestellung mittels der vorhandenen Literatur und eigener Studienergebnisse zu diskutieren, teilweise zu beantworten und konkrete Schlussfolgerrungen zu ziehen.

Tabelle 1: Funktionsstörungen und Organmanifestationen beim pHPT (R. Ziegler, Pathophysiologie der Hyperparathyreoidismus, Hyperparathyroidismus M. Rothmund, **1995,** 10-28)

Betroffenes Organ	Funktionelle Störungen (hyperkalzämie bedingt und reversibel)	Dekompensation bei hyperkalzämischer Krise	Morphologische Veränderung („Organmanifestation" des pHPT)
Niere	Hypersthenurie Polyurie, Elektrolytverlust (Ca, Na, K)	Oligurie, Anurie und Niereninsuffizienz	Nephrolithiasis, Nephrokalzinose
Skelett	(Pseudogicht)		Osteolyse -mikroskopisch -makroskopisch Maximalform: Osteodystrophia fibrosa gerneralisata cystica Patholog. Frakturen
Intestinum Magen, Pancreas, Gallenblase	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, vermehrte Säuresekretion	verstärkt	Peptisches Ulcus? Pankreatitis Cholezysto-lithiasis?
Zentralnerven-system	Müdigkeit, Kopfschmerzen, EEG-Veränderungen/Psycho-syndrom: Antriebs-verminderung, Verstimmungen	Somnolenz, Koma Exitus	(Liquor-veränderungen)

2. Patienten und Methoden

2.1 Beschreibung der Patientengruppe

Insgesamt wurden 60 Patienten untersucht, die primär die Einschlusskriterien erfüllten. Die Studie wurde an zwei verschiedenen Patientengruppen vorgenommen. In die Studie aufgenommen wurden in der Prüfgruppe mit einem HPT (Gruppe A) 30 Patienten. Davon waren 4 Männer (13,4%) und 26 Frauen (86,6%). Bei einem männlichen Patienten war der pHPT mit einem MEN I (multiple endokrine Neoplasie) assoziiert. Die Patienten der Kontrollgruppe mit einer Schilddrüsenerkrankung (Gruppe B) wurden „age and sex mached" (+/- 5 Jahre) ausgewählt. Das Durchschnittsalter betrug in der Prüfgruppe 61,3 Jahre (+/- 17,24) (die jüngste Patientin war 17, die älteste 84 Jahre alt) und in der Kontrollgruppe 61,52 Jahre (+/- 15,80) (die jüngste Patientin war 17, die älteste 81 Jahre alt).

Gruppe A (Prüfgruppe):

Patienten mit einem operationspflichtigen pHPT, einer laborchemisch gesicherten Hyperkalzämie (Ca > 2,66 +/- 0,9 mmol/l) und erhöhtem PTH (>55pg/ml).

Gruppe B (Kontrollgruppe):

Patienten mit einer operationspflichtigen euthyreoten, nicht autoimmunen, benignen Schilddrüsenerkrankung, mit einer laborchemisch gesicherten Normokalzämie (2,25-2,6 mmol/l). Unabhängig von einem ein- oder beidseitigem Befund.
Die Patienten der Kontrollgruppe stimmen „age (+/- 5 Jahre) and sex mached" mit den Patienten der Prüfgruppe überein.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Gruppe A:

- biochemisch gesicherter pHPT (Serumkalzium >2,66 mmol/l +/-0,9 und PTH> 55pg/ml

Gruppe B:

- Patienten mit einer benignen, euthyreoten und operationspflichtigen Knotenstruma
- Normokalzämie (2,1 mmol/l – 2,6 mmol/l)

Ausschlusskriterien

- Hyperthyreose (z.B. Autoimmunerkrankungen M. Basedow)
- sekundärer HPT
- ASA >3
- Schilddrüsenkarzinom, bzw. kalter Knoten mit V.a. Karzinom
- nicht deutschsprachige Patienten

Drop out

- Ausscheiden auf eigenen Wunsch
- Keine 2. Untersuchung
- Unerwartete Karzinomdiagnose
- erfolglose Operation

2.3 Zielkriterien

Zielkriterien der Studie waren:

2.3.1. psychopathologische Symptomatik bei pHPT

Gibt es eine psychopathologische Symptomatik bei pHPT und tritt diese signifikant häufiger auf als bei einer „age-and-sex-matched“ Kontrollgruppe?
Kann eine signifikante Verbesserung der Symptomatik prä-/ postoperativ beobachtete werden?

2.3.2. kognitive Fähigkeiten bei pHPT

Sind die kognitiven Fähigkeiten bei pHPT eingeschränkt und, wenn ja, wie stark? Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Prüf- und der Kontrollgruppe?
Kann eine signifikante Verbesserung der Symptomatik prä-/ postoperativ beobachtet werden?

2.3.3. Zusammenhang zwischen laborchemischen Parametern des pHPT und psychopathologischer Symptomatik/ kognitiven Fähigkeiten.

Gibt es eine Korrelation zwischen dem Serumkalziumwert und oder dem PTH-Spiegel und der psychopathologischen Symptomatik bzw. den kognitiven Fähigkeiten bei pHPT?

2.4 Ablauf der Studie

Es handelt sich bei dieser Studie um eine prospektive klinische Untersuchung. Der Zeitraum, in dem diese Studie durchgeführt wurde, betrug 2 Jahre und 4 Monate (01.Juni 2002 bis zum 31.Oktober 2004).

2.4.1 Aufnahme in die Studie

Die Patienten bringen alle die Nebenschilddrüse bzw. Schilddrüsenerkrankung betreffenden Voruntersuchungsbefunde zur stationären Aufnahme mit. Treffen die Einschlusskriterien zu, werden sie in die jeweilige Untersuchungsgruppe aufgenommen. Sie werden präoperativ (ambulant oder stationär) zum einen über die chirurgische Therapie sowie über die noch folgende präoperativ und 6 Monate postoperativ durchzuführende psychometrische Testreihe und die Fremdbeurteilung mittels Hamiltondepression-Skala aufgeklärt. Diese Testreihe wurde von dem Neurologen und Psychiater Dr. med. H. Pfingsten des Institut für Neurologie, Psychiatrie und medizinische Begutachtung (Chefarzt Hr. Dr. med. H.-J. Volpert, der St. Antonius Kliniken, Tönisheider Str. 24, 42553 Velbert) zusammengestellt.

2.4.2 Patientenvorgeschichte

Bei der Aufnahme wird eine klinische Anamnese erhoben, eine körperliche Untersuchung durchgeführt, ein kleines Blutbild, Elektrolyte, Gerinnungswerte abgenommen und gezielt nach typischen klinischen Symptomen des pHPT wie z.B. Nierensteinleiden, Knochenschmerzen, Magen-Darm-Symptomatik gefragt und diese dokumentiert. Zusätzlich wird durch den Aufnahmearzt eine Reihe von psychometrischen Tests nach standardisierten Methoden und eine Befragung unter zu Hilfenahme der Hamiltondepressions-Skala durchgeführt. Diese Untersuchungen werden 6 Monate postoperativ erneut durchgeführt.
Hierzu gehören:

- Mehrfachwortschatztest (MWT)
- Zahlenverbindungstest (ZVT)
- DemTect (Demenztest)
- Benton-Test
- Hamiltondepressions-Skala

2.4.3 psychometrische Testreihe (s. Anhang in einer weiteren PdF - Datei)

Alle Tests werden durch denselben Untersucher und standardisierte und schriftlich fixierte Anweisungen durchgeführt:

1) Mehrfachwortschatztest (MWT)

Dieser Test untersucht den Intelligenzquotienten. Es werden zwei Formen von Intelligenz unterschieden: zum einen die *flüssige Intelligenz*, die weitestgehend unabhängig ist von Einflüssen durch Erziehungsträger wie Familie, Schule und Beruf. Zum anderen die *kristalline Intelligenz*, die als erfahrungsabhängig gedacht, als Kumulation von Fertigkeiten und Wissen der – vorwiegend - soziokulturellen Umgebung verstanden wird. Sie überschneidet sich mit der sogenannten sprachlichen Intelligenz (48). Der MWT wird nach einem einfachen Schema konstruiert: man stellt ein umgangs-bildungs- oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort unter vier sinnlose Wörter. So entsteht eine Wortzeile. Mehrere in der Schwierigkeit steigende Wortzeilen bilden den Gesamttest. Der Testperson wird die Aufgabe gestellt, die „richtigen“ Wörter herauszufinden. Im Wesentlichen spricht der MWT nur zwei psychische Funktionsgefüge an, nämlich Bekanntes wieder zuerkennen und Bekanntes von Unbekanntem zu unterscheiden. Das entspricht der kristallinen Intelligenz (48). *Durchführung:* Dem Patienten wird ein DIN A4 Blatt mit insgesamt 34 Wortzeilen vorgelegt. Er wird gebeten, diese durchzulesen und das ihm bekannte Wort zu unterstreichen. Es liegt keine zeitliche Einschränkung vor.

2) DemTect

Der DemTect untersucht kognitive Fähigkeiten. Eine Einschränkung kann die Folge einer Krankheit des Gehirns sein, bei der es zum Abbau verschiedener Funktionen wie Gedächtnis, Denken, Orientierung etc. kommt, ohne dass eine Bewusstseinseintrübung vorliegt. Auch Stoffwechselstörungen können zu Demenzen führen (11).

Durchführung: Der DemTect ist ein Testverfahren aus fünf Einzelaufgaben:

- insgesamt drei Gedächtnistests für Wörter und Zahlen,
- einer Zahlenumwandlungsaufgabe, bei der Ziffern zu Zahlwörtern und Zahlwörter zu Ziffern umgeschrieben werden müssen,
- einer verbalen Flüssigkeitsaufgabe, bei der 1 Minute lang Gegenstände genannt werden müssen, die es in einem Supermarkt zu kauften gibt (11).

3) Zahlenverbindungstest (ZVT)

Der ZVT kann in Zusammenhang mit weiteren Tests eine metabolisch oder toxisch bedingte zerebrale Funktionsstörung diagnostizieren und den Verlauf unter Therapie beurteilen.

Durchführung: Dem Patienten wird ein DIN-A 4 Blatt mit den Zahlen von 1-25 vorgelegt. Die Arbeitsanweisung lautet, diese Zahlen so rasch wie möglich mit einander zu verbinden, und zwar in aufsteigender Reihenfolge. Es soll dabei immer der kürzeste Weg genommen werden. Bei einem Fehler wird der Patient unterbrochen, der Patient soll den Fehler

korrigieren und dann erst weiter arbeiten. Die Zeit für die Fehlerkorrektur geht in die, mit einer Stoppuhr gemessene Zeit ein. Dem eigentlichen Test geht ein Übungsblatt voraus. Das Testergebnis ist die gemessene Gesamtzeit, die mit Hilfe einer Normwerttabelle ausgewertet wird (65, 74).

4) Benton-Test

Der Benton-Test ist einer der meistbenutzten Tests des unmittelbaren Behaltens für visuell-räumliche Stimuli. Es ist eine weithin akzeptierte Hypothese, dass die Reproduktion von Figuren (durch Abzeichnen oder aus dem Gedächtnis) bei Personen mit Hirnleistungsschwäche nicht nur allgemein schlechter ist, sondern dass die Reproduktion sich auch durch bestimmte qualitative Charakteristika unterscheidet (79).

Durchführung: Bei der Standard-Versuchsanordnung, wie sie auch in dieser Studie angewandt wird, wird das Testheft geöffnet und der Proband darf die vorgezeichnete Figur 10 Sekunden betrachten. Dann wird das Testheft geschlossen, und der Proband beginnt aus dem Gedächtnis die Figur zu zeichnen. Bei der Auswertung werden verschiedene Kriterien berücksichtigt, die dann den Verdacht auf eine erworbene Störung der kognitiven Leistung verifizieren lassen (79).

5) Hamiltondepressions-Skala

Die Hamiltondepressions-Skala untersucht die Stimmungslage. Es ist eine Fremdbeurteilungsskala, die nach schneller Ermüdbarkeit, Stimmungsschwankungen bis hin zu depressiven Episoden fragt.

Durchführung: Der Patient wird in einem Interview von dem Untersucher zu seiner Stimmungslage, Aktivität, Sozialverhalten und körperlichen Verfassung befragt. Dieses Interview wird unter zu Hilfenahme eines Fragenkatalogs von insgesamt 17 Fragen geführt.

2.4.4 Analyseparameter

Als Analyseparameter wurden herangezogen:

- Serumkalzium präoperativ, direkt postoperativ und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung 6 Monate postoperativ
- PTH präoperativ, intraoperativ und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung sechs Monate postoperativ (Gruppe A)
- ambulante Bestimmung des TSH präoperativ und einmal ambulante Bestimmung des TSH postoperativ
- klinische Symptomatik (Nierensteine, gastrointestinale Beschwerden, Knochenschmerzen, Depression) präoperativ und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung sechs Monate postoperativ

- Durchführung der psychometrischen Testreihe und der Hamiltondepressions-Skala einen Tag präoperativ und zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung sechs Monate postoperativ

Das Alter und das Geschlecht wurden als Analyseparameter nicht mit in die statistische Auswertung einbezogen, weil in der vorliegenden Studie die Untersuchungsgruppen „age-and-sex-machted“ zusammengestellt worden sind.

2.4.5 Therapie

Alle Patienten wurden einer Operation unterzogen.

Gruppe A:

Bei den Patienten der Prüfgruppe wurden eine oder mehrere vergrößerte Nebenschilddrüse(n) entfernt. Bei erfolgreicher Operation fallen das PTH (<55pg/ml) und das Serumkalzium (2,1 - 2,6 mmol/l) in den Normbereich. Es wurde zu Beginn der Operation aus der V. jugularis bds. Blut zur PTH-Bestimmung abgenommen. Es folgte die Darstellung aller vier Nebenschilddrüsen. Nach makroskopischer Identifizierung des Nebenschilddrüsenadenoms und Extirpation fand die Bestimmung des PTH erneut statt. Der Abfall des PTH, ca. 10 min. nach Extirpation um >50% des Ausgangswertes entsprach einer sicher erfolgreichen Operation. Bestand zusätzlich eine euthyreote Knotenstruma wurde diese einzeitig chirurgisch operativ versorgt.

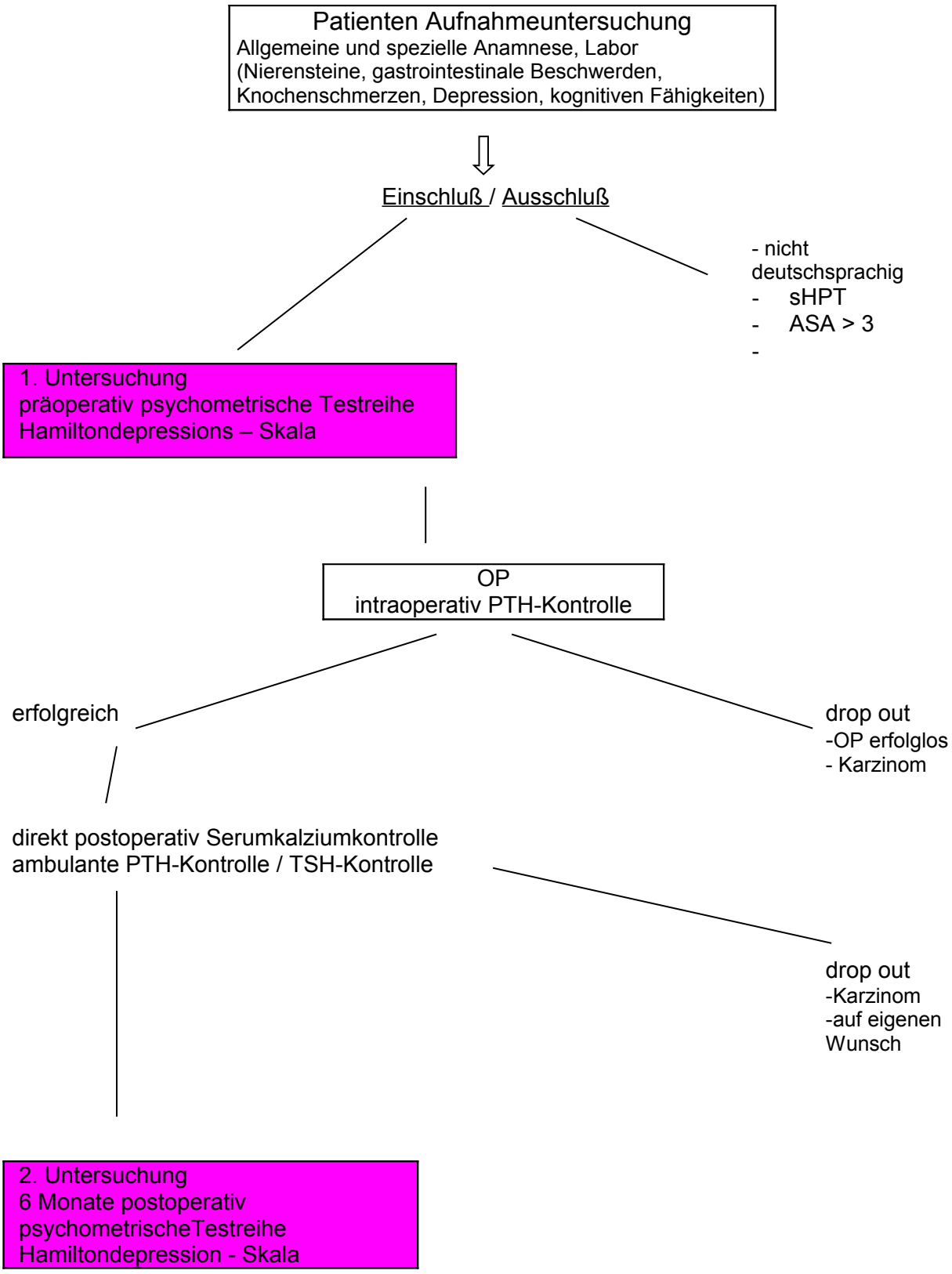
Gruppe B:

Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurde eine dem Befund angepasste Schilddrüsenresektion durchgeführt.

Vor der Entlassung werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- mind. ein Serumkalziumwert im postoperativen Verlauf
- eine Abschlussuntersuchung zu Dokumentation des Allgemeinzustandes und des Lokalbefundes
- Entlassungsgespräch

2.4. 6 Flow chart des Untersuchungsablaufs für Gruppe A und Gruppe B



2.5 Biometrische Methoden

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine prospektive „case control“ Studie mit „age and sex mached“ Paaren.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden in „Microsoft® Exel X für Mac®“ dokumentiert und ausgewertet.

Prüf- und Kontrollgruppe wurden sowohl durch das „logistic regression model“ als auch durch ein „multiple linear regression model“ auf ihre Vergleichbarkeit und Signifikanz analysiert.

Das „logistic regression model“ wird dann angewandt, wenn eine abhängige Variable zwei Werte annehmen kann. Die zu untersuchenden abhängigen Variablen waren hier Nierensteine (NS), Knochenschmerzen (KS), Gastrointestinalel Beschwerden (GIB) und Depression (D). Die Auswertung erfolgte durch die Funktion „Jeffreys invarienat prior“ (21).

Das „multiple liniear regression model“ wird angewandt, wenn die abhängige Variante mit mehreren unabhängigen Variablen in Zusammenhang gesetzt werden soll. Die abhängigen Varianten waren in dieser Studie die Testergebnisse der psychometrischen Testreihe und der Hamiltondepressions-Skala.

Die Kovariablen oder unabhängigen Variablen waren für beide Regressionsmodelle gleich: die Prüf- bzw. Kontrollgruppenpatienten, der Zeitpunkt der Untersuchung (t1=präoperativ und t2=postoperativ), PTH, Serumkalzium und ASA. In der Kontrollgruppe wurde das Serumkalzium bestimmt, um einen HPT ausschließen zu können. Bei einer Normokalzämie wurde das PTH nicht bestimmt. Dieses Vorgehen führt zu einer fehlenden Variablen, die die statistische Berechnung, auch in Bezug auf die Prüfgruppe, unmöglich gemacht hätte. Aus diesem Grund wurde hier für die Strumapatienten ein Standardwert im Normbereich des PTH von 40pg/ml eingesetzt.

In dieser Analyse wurde die statistische Software R version 1.9.1 Development Core Team, 2004 benutzt.

2.6 Fallbeschreibung

Eine 17jährige Patientin beschrieb seit mehreren Wochen subjektiv verstärktes Durstgefühl, deutlich zunehmende Konzentrationsschwäche mit starkem Abfall der schulischen Leistungen sowie ein Gefühl von Unruhe, leichter Ermüdbarkeit und rezidivierend auftretende Kopfschmerzen. Die ambulant durchgeführte laborchemische Untersuchung wies einen Serumkalziumwert von 2,8 mmol/l und einen PTH-Wert von 230pg/ml nach und erlaubte so die Diagnose eines pHPT. Die bei der stationären Aufnahme durchgeführte Anamnese und klinische Untersuchung zeigten eine Patientin in altersentsprechend gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Nach der Aufklärung über die Studienbedingungen wurde die Patientin in die Studie aufgenommen und dem Studiendesign entsprechend untersucht (s. 2.5.6 Flow chart). Intra- und postoperativ traten keine Komplikationen auf. Die Messung des PTH-Spiegels intraoperativ wies eine erfolgreiche Operation nach (Abfall des PTH vor- und nach NSD-Adenomextirpation um mehr als 50%). Im weiteren Verlauf wurden die laborchemischen Parameter ambulant durch einen Endokrinologen kontrolliert und waren mit einem Serumkalziumwert von 2,3 mmol/l und PTH 33 pg/ml im Normbereich. Bereits einen Monat postoperativ berichtete die Patientin über eine auffällige Besserung der präoperativ bestandenen Konzentrationsschwäche und eine deutliche Abnahme der Müdigkeit. Es war eine Normalisierung der kognitiven Fähigkeiten zu verzeichnen, die sich in einer Verbesserung schulischer Leistungen widerspiegelte. Symptome von leichter Ermüdbarkeit, starkem Durstgefühl und Kopfschmerzen hätten im postoperativen Verlauf merklich abgenommen und seien zum Zeitpunkt der 2. Untersuchung nicht mehr vorhanden. Die prä- und postoperative Durchführung der psychometrischen Testreihe und der Hamiltondepressions-Skala ergab folgende Ergebnisse:

Tabelle2: Testergebnisse prä- und post-OP Fallbeschreibung
MWT=Mehrfachwortschatztest (Punkte), DemTect=Demenztest (Punkte), ZVT=Zahlenverbindungstest (Sekunden, Wertpunkte), Benton (Punkte/Fehler), Hamiltondepressions-Skala (Punkte)

	MWT (P)	DemTect (P)	ZVT (sec)	Benton (P)	Benton (F)	Hamilton (P)
prä-OP	25	10	36	6	4	0
post-OP	25	18	20	8	2	0

Die Bestimmung der kristallinen Intelligenz mittels des MWT ergab 25 Punkte. Dieses entspricht laut Normwerttabelle einer durchschnittlichen Intelligenzstufe von einem Intelligenzquotienten IQ 91 – 109 (48). Es fand keine Veränderung des IQ statt, der als eine

durch eine endokrine Erkrankung nicht beeinflussbare Größe gilt (48). Die Durchführung des DemTect ergab bei dieser Patientin präoperativ einen Wert von 10 Punkten. Laut Normwerttabelle entspricht dieses Ergebnis einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (11). Sechs Monate nach der Nebenschilddrüsenadenomextirpation und Normalisierung der laborchemischen Parameter zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Testergebnisses. Jetzt erreichte die Patientin ohne Schwierigkeiten die volle Punktzahl. Für das Verbinden der Zahlen 1 – 25 beim ZVT brauchte die Patientin präoperativ 36 Sekunden. In der Tabelle wird diese Zeit mit –2 Wertpunkten beschrieben. Postoperativ verbessert sie sich um 16 Sekunden und erreicht hier 0 Wertpunkte. (74). Präoperativ erreichte die Patienten im Benton Test einen Score von 6 fehlerfreien Zeichnungen und 4 Fehlern. Im Vergleich mit einer vorgegebenen Normwerttabelle beschreibt dieses Ergebnis den Verdacht auf die Einschränkung kognitiver Fähigkeiten. Das Testergebnis nach der Operation entspricht der Norm (79).

Die bis hierhin beschriebenen Testergebnisse lassen alle den Rückschluß auf eine deutliche Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten im Bereich Konzentration und Gedächtnis nach Nebenschilddrüsenadenomextirpation bei dieser Patientin zu. Die Hamiltondepression-Skala weist weder prä- noch postoperativ eine erhöhte Punktzahl auf. Es liegt zu beiden Untersuchungsterminen kein Anhalt für eine depressive Stimmungslage vor.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibende Statistik

Rahmendaten

Zwischen dem 1. Juni 2002 und dem 31. Oktober 2004 wurden insgesamt 58 Patienten, die primär die Einschlusskriterien erfüllten, für die vorliegende Studie untersucht. 29 Patienten mit einem biochemisch gesicherten pHPT und 29 Patienten mit einer Knotenstruma.

Patientenausschlüsse

Von den 29 Patienten der Prüfgruppe, die in dem oben genannten Zeitraum untersucht wurden und primär die Einschlusskriterien erfüllten, wurden insgesamt drei Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Eine Patientin wurde zum Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung auf eigenen Wunsch von der Studie ausgeschlossen (n=1). Bei einem Patienten wurde drei Monate postoperativ ein Ösophaguskarzinom diagnostiziert, eine weitere Teilnahme an der Studie war durch die notwendigen Therapien des Karzinoms nicht mehr möglich (n=1). In einem Fall konnte intraoperativ kein Nebenschilddrüsenadenom gefunden werden (n=1). Nach drop out verblieben in der Prüfgruppe 26 Patienten und eine dementsprechende Anzahl an Patienten in der Kontrollgruppe, die in die prospektive Studie aufgenommen worden sind. Die Prüfgruppe setzte sich aus drei Männern (11,5%) und 23 Frauen (88,5%) zusammen. Bei einem Patienten (n=1) war der pHPT mit einem MEN-I-Syndrom assoziiert. Eine Patientin mit Knotenstruma fiel präoperativ durch ein deutlich erhöhtes Serumkalzium auf. Es handelte sich um einen Zufallsbefund (n=1). Der Verdacht auf einen pHPT wurde durch ein erhöhtes PTH bestätigt. Das Durchschnittsalter der Prüfgruppe lag bei 61,81 Jahre (+/- 17,24), das der Referenzgruppe betrug 60,96 Jahre (+/- 16,53). Der Durchschnittliche ASA-Wert in der Prüfgruppe betrug 2,35 (+/- 1), der ASA-Wert der Kontrollgruppe war mit 2,15 (+/- 0,61) nur geringfügig niedriger.
Bei zwei Patienten aus der Kontrollgruppe wurde postoperativ ein papilläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert (n=2). Sie wurden durch zwei neue „age-and-sex-machted“ Kontrollgruppenpatienten ersetzt.

Operation und postoperative Komplikationen

In 21 Fällen (80,7%) wurde ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom gefunden und entfernt, in zwei Fällen (7,6%) wurden drei vergrößerte Nebenschilddrüsen, in zwei Fällen zwei (7,6%) und bei dem Patienten, bei dem der pHPT mit einer MEN I - Syndrom vergesellschaftet war (3,8%), wurden 3 1/2 Nebenschilddrüsen entfernt (n=1). Bei neun Patienten (34,6%) der Prüfgruppe wurde aufgrund einer Knotenstruma einzeitig eine Strumaresektion durchgeführt

(n=9), die restlichen erfuhren eine Nebenschilddrüsenadenomextirpation (57,7%). Bei den Patienten mit einer solitären NSD-Exstirpation befanden sich sieben Adenome rechts oben (26,8%), sechs links unten (30%), fünf links oben (19,2%) und vier Adenome befanden sich rechts unten (20%). Die Lokalisation der doppelten Adenome war einmal rechts und links unten und bei dem zweiten Patienten links oben und links unten. Bei einer Patientin zeigten sich intraoperativ makroskopisch alle vier NSD vergrößert. Es wurde die kleinste NSD rechts oben belassen. Bei dem Patienten mit der Diagnose des MEN-I-Syndrom wurden alle NSD bis auf einen Teil der linken oberen entfernt.

Tabelle 3: Nebenschilddrüsenextirpation. Lokalisation der Adenome. re = rechts, li = links

Patientenzahl (n)	extipierte NSD	Lokalisation
21	1	7xre oben,4xre unten, 6xli unten, 5xli oben
2	2	1xre + li unten, 1xli oben + unten
1	3 1/2	re oben + unten +li unten und 1/2 li oben
1	3	re + li oben + re unten

In der Kontrollgruppe wurden bei 12 Patienten eine Dunhill-Operation (Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion auf der Gegenseite) (42,2%), sechs Mal eine subtotale Schilddrüsenresektion bds. (23,1%), vier Mal eine Hemithyreoidektomie rechts (15,4%), zwei mal eine Hemithyreoidektomie links (7,7%) und zweimal eine Thyreoidektomie (3,7%) durchgeführt.

Postoperative Komplikationen waren eine passagere Recurrensparese (n=1), Nachoperation bei postoperativ persistierender Hyperkalzämie (n=1), subcutane Kalzifizierung nach intravenöser Kalziumsubstitution und Notwendigkeit der operativen Entfernung (n=1), Hämatombildung (n=1) und eine Hämatomausräumung mit der Notwendigkeit einer Narbenkorrektur (n=1).

Allgemeines

Das Serumkalzium in der Prüfgruppe betrug präoperativ 2,9 mmol/l (+/- 0,26 mmol/l) und postoperativ 2,3 mmol/l (+/- 0,13 mmol/l), das PTH betrug präoperativ 218,58 pg/ml (+/- 144,4 pg/ml) und postoperativ 37,60 pg/ml (+/- 13,00 pg/ml). Während des stationären Aufenthaltes erhielten vier Patienten der Prüfgruppe eine kurzfristige intravenöse Kalziumsubstitution

(15,4%). Am Tag der stationären Entlassung wurde bei insgesamt 17 Patienten (65,4%) eine orale Kalziumsubstitution und bei sechs Patienten (23,1%) eine zusätzliche Vitamin D Substitution durchgeführt. Sechs Monate postoperativ wurden insgesamt noch sieben Patienten (26,8%) oral mit Kalzium substituiert, davon drei zur Unterstützung der Kalziumresorption zusätzlich mit Vitamin D (11,4%).
Die Patienten der Kontrollgruppe hatten im Mittel präoperativ einen Serumkalziumwert von 2,35 mmol/l (+/- 0,10 mmol/l), der sich 6 Monate postoperativ mit 2,29 mmol/l (+/- 0,09mmol/l) nicht wesentlich veränderte. Eine postoperative intravenöse Kalziumsubstitution war in der Kontrollgruppe nicht notwendig, ebenso wenig eine Vitamin D Gabe. Bei Entlassung erhielt eine Patientin (3,9%) eine orale Kalziumsubstitution. Zum Termin der Nachuntersuchung sechs Monate später nahm kein Patient Kalzium oder ein Vitamin D – Präparat ein.
Bei dem präoperativen Interview wurden gezielt die Symptome Knochenschmerzen (KS), Nierensteine (NS), Depression (D) und gastrointestinale Beschwerden (GIB) abgefragt. In der Prüfgruppe gaben auf gezielte Nachfrage 12 Patienten eine subjektive Beschwerdefreiheit an (46,2%).

Nach Durchführung der Tests zeigte sich, dass von diesen 12 „asymptomatischen“ Patienten insgesamt zehn Patienten auffällige Testergebnisse aufwiesen (83,2%). Nur bei zwei Patienten bestätigten die Tests die subjektiv empfundene Beschwerdefreiheit (16,7%). Zehn Patienten zeigten leichte bis schwere Einschränkungen ihrer kognitiven Fähigkeiten, zwei mit nur leichten (20%) und acht Patienten (80%) mit starken Einschränkungen.

Insgesamt 14 Patienten gaben ein oder mehrere Symptome an (53,8%). Vier Patienten litten unter einem oder zwei der Symptome (jeweils 15,4%), drei nannten drei (11,4%) und eine Patientin litt unter allen vier Symptomen (3,7%). Am häufigsten wurde anamnestisch über Nierensteine berichtet (57,2%), dann über Knochenschmerzen (50%) und zu je 35,6% wurden eine depressive Symptomatik und gastrointestinale Beschwerden beschrieben. Kein pHPT-Patient hatte eine hyperkalzämische Krise erlitten. Ein Patient in der Prüfgruppe berichtete über Einschränkungen kognitiver Fähigkeiten.

Die Auswertung der Hamiltondepressions-Skala zeigte, dass drei Patienten der Prüfgruppe (11,5%) präoperativ eine milde Depression (>17 Punkte) und fünf Patienten (19,2%) eine depressive Verstimmung (>7 Punkte) hatten. Bei den Patienten der Kontrollgruppe erreichten zwei Patienten (7,6%) > als 17 Punkte und sieben Patienten (26,9%) > 7 Punkte. Der Rest der Prüf- sowie der Kontrollgruppe erreichte < 7 Punkte, d.h. kein Anzeichen einer depressiven Symptomatik. Postoperativ zeigten zwei Patienten der Prüfgruppe eine milde (>17 Punkte) Depression (7,6%), und vier Patienten eine depressive Verstimmung (15,3%).

In der Kontrollgruppe wiesen zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung drei Patienten eine depressive Verstimmung auf (11,5%).

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung sechs Monate postoperativ gaben insgesamt fünfzehn Patienten der Prüfgruppe (57,7%) subjektiv keine Veränderung weder im Bereich kognitiver Fähigkeiten noch in der Stimmungslage an. Insgesamt acht Patienten (30,7%) gaben eine Besserung der Symptomatik an. Hiervon waren zwei Patienten (7,7%) präoperativ „asymptomatisch". Von diesen acht Patienten gaben sieben Patienten (26,8%) eine Verbesserung besonders im kognitiven Bereich (Gedächtnis/Konzentration/Erinnerung) und drei Patienten (11,4%) eine zusätzlich deutliche Verbesserung der depressiven Symptomatik an. In einem dieser Fälle führte diese Symptomverbesserung zu einer starken Veränderung im privaten wie auch im beruflichen Bereich, so dass die Patientin wieder außerhalb einer Klinik selbständig ihr Leben gestalten konnte. Zwei Patienten (7,7%) gaben eine deutliche Zunahme in der depressiven Symptomatik an. Bei einer der beiden Patientinnen war gerade eine Woche zuvor die Mutter verstorben, die zweite Patientin gab an, verstärkt um die vor einem Jahr verstorbene Schwester zu trauern. Eine Patientin berichtete über eine gleich bleibende depressive Beschwerdesymptomatik (3,8%). Kein Patient der Prüfgruppe hatte postoperativ bis zum Termin der zweiten Untersuchung erneut Nierensteine oder gastrointestinale Beschwerden. Alle Patienten, die präoperativ über Knochenschmerzen geklagt hatten, gaben eine deutliche Verbesserung der Symptomatik an.

In der Kontrollgruppe litten zwei Patienten unter gastrointestinalen Beschwerden (7,7%), zwei litten unter einer depressiven Symptomatik (7,7%) und ein Patient litt unter Nierensteinen (3,7%). Sechs Monate postoperativ waren alle 26 Patienten der Kontrollgruppe beschwerdefrei. Auf die Frage einer subjektiv empfundenen Veränderung im Bereich der kognitiven Fähigkeiten und/oder Stimmungslage, gab kein Patient in der Referenzgruppe eine Veränderung an.

Der stationäre Aufenthalt der Patienten der Prüfgruppe betrug 8,3 (+/- 2,7) Tage und war abhängig von dem Abfall des Serumkalzium und Einstellung auf orale Kalziumzufuhr bzw. Vitamin - D Substitution. Der stationäre Aufenthalt der Kontrollgruppenpatienten betrug im Mittel 4,6 (+/- 2,1) Tage.

3.2 Analytische Statistik

Klinische Symptomatik

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Knochenschmerzen und der Gruppenzugehörigkeit der Patienten nachgewiesen werden. Patienten mit einem pHPT klagen statistisch signifikant häufiger über Knochenschmerzen als Strumapatienten. Keine Signifikanz konnte für das Auftreten von Nierensteinen, gastrointestinalen Beschwerden und Depressionen in Abhängigkeit von der Erkrankung festgestellt werden. Es konnte eine deutliche Tendenz der Verbesserung der Symptomatik Knochenschmerz festgestellt werden, die jedoch nicht statistisch signifikant war (t-value – 2.080) (logistic regression model).

Psychometrische Testreihe

Präoperativ zeigte der Vergleich der Testergebnisse der beiden zu untersuchenden Patientengruppen in der Durchführung des DemTect ein signifikant ($p<0.001$) schlechteres Ergebnis für die Prüfgruppe. In dem ZVT zeigten sich keine signifkanten Unterschiede zwischen der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe. In den weiteren Tests konnte ein über die erreichte Punktzahl definiertes schlechteres Ergebnis für die Prüfgruppe präoperativ gesehen werden. Dieses war jedoch nicht statistisch signifikant. Postoperativ waren die Testergebnisse der Prüfgruppe in allen Tests mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar. In dem DemTect und in allen weiteren Tests gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in der erreichten Punktzahl für die Prüf- und Kontrollgruppe.

Die Analyse des DemTect ergab eine signifikante ($p<0.001$) Verbesserung der Testergebnisse von präoperativ zu postoperativ für die Patienten der Prüfgruppe. Im ZVT zeigte sich keine signifikante Veränderung der Leistungen für die pHPT-Patienten. In allen weiteren Tests (MWT, Benton und Hamiltondepressions-Skala) zeigte sich eine Verbesserung der Testergebnisse von dem Zeitpunkt der Erstuntersuchung präoperativ zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung sechs Monate postoperativ. Diese waren nicht statistisch signifikant.

Die Kontrollgruppe zeigte in keinem der Tests eine signifikante Veränderung von der Erst- zu der Zweituntersuchung.

Tabelle 4: Klinische Symptome prä- und postoperativ

	pHPT-Gruppe		Kontrollgruppe	
	prä-OP	6 Mon. post-OP	prä-OP	6 Mon. post-OP
NS	14	14 (keine neuhinzugekommenen)	0	0
KS	13	0	0	0
GIT	9	0	2	0
Depression	3	3	2	0
depressive Verstimmung	5	2	7	3
kognitive Einschränkungen (mild/stark)	20 (10/10)	13 (6/7)	0	0
"asymptomaitsche" Patienten	12	18		

Tabelle 5 : Vergleich pHPT-Gruppe und Kontrollgruppe prä- und 6 Monate postoperativ

Signifikanz (multiple linear regression model, p<0.0001 ist signifikant)

	pHPT- und Kontrollgruppe prä-OP (n=26)	pHPT- und Kontrollgruppe 6 Mon. post-OP (n=26)
DemTect	p<0.0001 (s.)	n.s.
ZVT	n.s.	n.s.
MWT	n.s.	n.s.
Benton	p<0.001 (n.s.)	n.s.
Hamilton	p<0.001 (n.s.)	n.s.

Tabelle 6: Vergleich der Testergebnisse für die Hamiltondepressions Skala und die Tests für die kognitiven Fähigkeiten in den einzelnen Gruppen prä- und postoperativ

	pHPT-Gruppe prä- und post-OP (n=26)	Kontrollgruppe prä- und post-OP (n=26)
DemTect	p<0.0001 (s.)	n.s.
ZVT	n.s.	n.s.
MWT	n.s.	n.s.
Benton	p<0.001 (n.s.)	n.s.
Hamilton	p<0.001 (n.s.)	n.s.

4. Diskussion

Es gibt viele Studien und umfangreiche Literatur, die sich mit den Zusammenhängen zwischen den verschiedenen neuroendokrinen Systemen und psychomentalen Einschränkungen, bzw. pathologischen Auffälligkeiten im weitesten Sinne beschäftigen (25). Viel Aufmerksamkeit wurde den Wechselwirkungen der verschiedenen Neurotransmittern wie z.B. Serotonin (17), Kortisol (25, 72) und den Schilddrüsenhormonen bzw. dem hypothalamisch-hypophysären Regelkreislauf der Schilddrüsenhormone (3, 4, 13, 14, 21, 36, 61, 64, 69, 70, 80, 86) und dem psychischem Wohlbefinden und kognitiven Fähigkeiten geschenkt. Dieses Interesse geht soweit, dass verschiedene neuropsychiatrische Erkrankungen wie z.B. bipolare Störungen, Angstneurosen, endogene Depression auf Veränderungen des Schilddrüsenhormonstoffwechsels (34) untersucht worden sind. Obwohl schon früh den pHPT begleitende neuropsychiatrische Veränderungen beschrieben worden sind (1, 5, 9, 19, 24, 25, 60), ist die Anzahl der Untersuchungen über mögliche Zusammenhänge zwischen einer Nebenschilddrüsenerkrankung und kognitiven Einschränkungen und depressiven Verstimmungen klein. Mit den 90er Jahren findet man eine deutliche Zunahme der Studienzahlen (2, 7, 8, 19, 30, 33, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 46, 47, 49, 50, 52, 55, 59, 67, 71, 75, 77, 81, 82, 85, 89, 92), die auch im neuen Jahrtausend nicht abreißt (15, 17, 28, 31, 51, 53, 56, 58, 62, 63, 86, 87, 88, 90). Ursache mag sein, dass, zu Beginn noch diagnostische Rarität, die Nebenschilddrüsenüberfunktion nach Einführung routinemäßiger Elektrolytbestimmung in den 70ziger Jahren heutzutage als die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie gilt (66, 89). Die Erforschung der Zusammenhänge zwischen endokrinen Schwankungen und psychokognitiver Befindlichkeit rückt immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses wissenschaftlicher Untersuchungen.

Es ließen sich sechs retrospektive Studien mit Fallzahlen von weniger als 10 Patienten und mehr als 500 Patienten finden (8, 19, 37, 38, 40, 51), dreizehn prospektive Studien, die den mentalen Status prä- und postoperativ nach Parathyreoidektomie mittels standardisierter psychiatrischer Interviews beschreiben (28, 39,41, 49, 52, 56, 58, 62, 63, 77, 81). Sechs davon arbeiten mit einer Kontrollgruppe, die in der Zusammensetzung der Patienten sehr heterogen ist (52, 56, 62, 63, 77, 87). Vier Studien (41, 49, 58, 81) sind nicht kontrolliert.

Das so genannte Hyperkalzämie-Syndrom ist nachweislich von neuropsychiatrischen Symptomen begleitet (5, 8, 24, 25, 40, 60, 85). Die direkten Zusammenhänge zwischen der biochemischen Manifestation des pHPT und oben beschriebener Symptomatik sind noch nicht geklärt und werden kontrovers diskutiert.

4.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie unterscheidet sich von den Studien in der Literatur durch die Zusammensetzung der Kontrollgruppe und durch die Testbatterie (s. Patienten und Methoden). Die in dieser Studie rekrutierte Kontrollgruppe ist homogen und bietet den Vorteil einer Gruppe mit vergleichbarer präoperativer Stresssituation und vergleichbarem Operationstrauma mit den gleichen spezifischen Komplikationsmöglichkeiten wie z.B.: Recurrensparese, Hypokalzämie und Verletzungsfantasien (Durchtrennung des Halses).
Bei der psychometrischen Testreihe und der Hamiltondepressionsskala geht es um die Untersuchung schwer zu verifizierbarer Parameter. Die Einschätzung kognitiver Fähigkeiten und des emotionalpsychologischen Zustandes ist, auch unter Einhaltung bestimmter äußerer Variablen (immer derselbe Untersucher, ruhige Untersuchungsmöglichkeit, Durchführung einer standardisierten Testbatterie), eine für Störgrößen anfälliges Vorhaben. Die Annahme, dass eine außerordentliche Stresssituation, wie sie das Bevorstehen einer Operation mit allen Begleitumständen wie Komplikationsmöglichkeiten, Misserfolg der Operation, Angst vor der Narkose, Verletzungsfantasien und Regression des Patienten im Kontakt mit dem Arzt, die Ergebnisse beeinflusst oder sogar verfälscht, ist nahe liegend. Vergleichbar ist der Umstand der deutlichen postoperativen Erleichterung, der die Einschätzung der Lebensqualität oder auch Ängstlichkeit des Patienten modifizieren könnte. Es wurde also eine Kontrollgruppe zusammengestellt aus Patienten, die einer den äußeren Umständen ähnlichen Stresssituation ausgesetzt waren und in eben dieser Situation, präoperativ und postoperativ, untersucht wurden. Die hohe Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen erhöht die Zuverlässigkeit der Ergebnisse bezüglich der zu untersuchenden Parameter. Es wäre denkbar, dass die Verbesserung der Testergebnisse ausschließlich auf den Zeitpunkt der Untersuchung und die Einflussgröße „präoperative Angst“ zurückzuführen ist. Aufgrund der Testergebnisse der Patienten in der Kontrollgruppe, die präoperativ im Normbereich liegen und postoperativ keine Veränderung aufweisen, ist die Schlussfolgerung, dass es einen Zusammenhang zwischen der psychopathologischen Symptomatik und der Einschränkung kognitiver Fähigkeiten mit der Erkrankung des pHPT gibt, zulässig.

Zeitpunkt der Untersuchungen

Joborn et al. haben den Zusammenhang zwischen psychpahtologischer Symptomatik und Einschränkung kognitiver Fähigkeiten bei pHPT untersucht (37, 38, 39, 40, 41). In einer retrospektiven Studie von über 500 Patienten ließ sich erkennen, dass der Rückgang psychoneurologischer Symptome teilweise nur vorübergehend war (37). Dieses Ergebnis wird unterstützt durch eine weitere Studie, die eine eindeutige Verbesserung der Testergebnisse nach 3 Monaten postoperativ feststellte. Nach 24 Monaten jedoch konnte eine, zwar zu präoperativ noch verbesserte, aber im Vergleich zu den ersten 3 Monaten

wieder deutlich abnehmende Testpunktzahl verzeichnet werden (7). Es gibt weitere Autoren, die von Schwankungen der Symptomverbesserung, abhängig von dem Zeitpunkt der postoperativen Befragung, berichten (58, 63, 81). In der vorliegenden Studie wurde der zweite Untersuchungstermin sechs Monate postoperativ gewählt. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich der Patient in einer im Normbereich befindlichen Stoffwechsellage, die sowohl bei den Patienten der Prüfgruppe als auch bei den Patienten der Kontrollgruppe durch die Kontrolle der Hormonparameter und des Serumkalziumwertes gesichert wurde. Der Zeitraum zwischen der Erst- und der Zweituntersuchung ist von ausreichender Länge, um zu verhindern, dass sich der Patient an die Aufgabenstellungen bzw. deren Lösungen erinnert und dadurch fälschlicherweise eine Verbesserung der Testergebnisse zu verzeichnen wäre. Es gibt eine Studie, die eine deutliche Verbesserung der präoperativen Symptomatik sieben Tage postoperativ beschreibt (58). Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Ergebnisse durch eine einfache postoperativ zu verzeichnende Erleichterung bestimmt sind, erscheint hoch. Die Wahl des Zeitpunktes der Zweituntersuchung sechs Monate postoperativ verhindert die Verfälschung der Testergebnisse durch die deutlich wahrnehmbare Erleichterung und Freude der Patienten direkt postoperativ.

Testbatterie

In der Literatur werden ausschließlich Selbstbeurteilungsskalen zur Einschätzung kognitiver Fähigkeiten und psychopathologischer Symptomatik durchgeführt, die durch die Befragung einer Durchschnittsbevölkerung genormt sind. Sie umfassen Fragen nach somatischen Beschwerden, kognitiven Fähigkeiten, Ängstlichkeit, sozialer Dysfunktion und dem Schweregrad einer depressiven Symptomatik (41, 56, 62, 63, 77, 87). Diese Fragebögen zeichnen sich durch die einfache und schnelle Durchführung aus. Hier ist der Patient selbst derjenige, der seinen Zustand bezüglich kognitiver Fähigkeiten und emotionaler Stimmungslage zu beurteilen hat. Die Testbögen können postoperativ von dem Patienten auch zu Hause durchgeführt werden.

Die vorliegende Studie führt erstmalig eine Testreihe durch, die zum einen die kognitiven Fähigkeiten des Patienten und zum anderen seine Stimmungslage unabhängig von der Selbsteinschätzung des Patienten ermöglicht. Die Beurteilung durch den Untersucher (Fremdbeurteilung) relativiert die Unzuverlässigkeit einer Selbsteinschätzung (29). Die Testreihe selbst ist nicht zeitaufwendig (30-40 min. abh. von dem Patienten), verlangt jedoch nach einem postoperativ vereinbarten Untersuchungstermin, was die Erstellung der Ergebnisse zum Teil durch eine geringe Compliance der Patienten erschwerte. Ein weiterer Grund, sich für diese Testbatterie zu entscheiden, war die Eignung der verschiedenen Tests und besonders der Hamiltondepressions-Skala, eine bestehende Symptomatik im Verlauf zu

beurteilen (18, 20, 22, 29, 32, 53, 91). Dieses ist für die untersuchte Fragestellung nach prä- und postoperativ differierenden Testergebnissen von besonderer Relevanz.
Nach Abschluss der Studie lässt sich sagen, dass die psychometrische Testreihe und die Hamiltondepressions-Skala mit den Selbstbeurteilungsskalen vergleichbar sind. Die Testergebnisse, die mit der bekannten Literatur übereinstimmen, sind in ihrer Signifikanz nicht so stark auffällig, wie in der Literatur beschrieben. Das scheint jedoch nicht in der Testwahl, sondern in der Anzahl der Studienpatienten begründet zu sein. Der Zeitaufwand zur Beantwortung der Tests ist vergleichbar. Bei der in dieser Studie gewählten Testreihe ist ein Untersucher notwendig. Die Selbstbeurteilungsskalen werden von den Patienten selbst ausgefüllt.

4.2 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik des pHPT zeigt eine reiche Bandbreite. Es werden körperliche Symptome, psychische Veränderungen und Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten beschrieben.

physische Symptomatik

Die für die Erkrankung des pHPT typischen physischen Symptome wie Nierensteine, Knochenschmerzen und gastrointestinale Beschwerden (66) wurden von den Patienten der Prüfgruppe in dieser Untersuchung ebenfalls häufiger angegeben als von den Patienten der Kontrollgruppe. Die signifikant häufige Beschreibung und Verbesserung der Symptomatik des Knochenschmerzes postoperativ entspricht den Literaturangaben (41, 56, 62, 63, 77, 87).

Emotionspsychologische und neurologische Symptomatik

Die emotionspsychologische Symptomatik, die im Rahmen der verschiedenen Endokrinopathien auftreten kann, ist auch bei der Endokrinopathie pHPT schon früh beschrieben worden (1, 5, 24, 60). Auffällig ist, dass besonders die frühen Studien schwere Veränderungen der Psyche und kognitiver Fähigkeiten und deren vollständige Remission nach Nebenschilddrüsenadenomexstirpation beschreiben. Hierunter fallen auch psychische Veränderungen des akuten exogenen Reaktionstyps nach Bleuler et al., d.h. Antriebsminderung bis hin zur Katatonie, Verstimmungen mit besonders depressiven Zügen, Bewusstseinsstörungen und bipolare Psychosen (5). Petersen spricht 1964 noch von mehr als 50% mentaler Störungen im Rahmen eines pHPT und beschreibt Persönlichkeitsveränderungen. Er stimmt mit seinem Lehrer Prof. Dr. M. Bleuler überein und hebt einen Antriebsverlust und das Auftreten manifester Depressionen und Psychosen hervor (60). Die hier beschriebene Schwere der Symptomatik konnte bei keinem der Patienten der Prüfgruppe in dieser Arbeit nachgewiesen werden.

Eine weitere Studie in den frühen 70ziger Jahren beschreibt den Zusammenhang zwischen dem pHPT und Psychosen (1). Die Fallbeschreibung einer 56 jährigen Hausfrau, die 1967 in der Psychatrie für 4 Monate mit der Diagnose einer katatonen Schizophrenie behandelt wurde zeichnet einen typischen Verlauf nach. Bei einer durch einen Studenten versehentlich angeordneten Serumkalziumkontrolle wurde ein deutlich erhöhter Wert festgestellt und die Diagnose eines pHPT gestellt. Postoperativ sank der Serumkalziumwert in den Normbereich ab und die psychiatrische Symptomatik besserte sich. Im weiteren Verlauf konnte die Patientin alle Psychopharmaka absetzen (24). Ähnliche Fallbeschreibungen lassen sich viele in der Literatur finden (2, 9, 57, 92). Meistens sind es Patienten, bei denen primär psychiatrische Symptome auffallen und bei denen dann im weiteren Verlauf ein pHPT diagnostiziert wird. Das in dieser Studie beschriebene Fallbeispiel lässt einen vergleichbaren Gang der Diagnosestellung nachvollziehen. Bei den in der Literatur beschriebenen neuropsychiatrischen Symptomen handelt es sich um rein zentral neurologische Auffälligkeiten wie z.B. pathologisch veränderte EEG-Wellen (31) und peripher neurologischen Symptomen, Beeinträchtigung der Feinmotorik, Ataxie, Muskelschwäche, leichte Ermüdbarkeit (28, 88) Hyperreflexie, bilateral positive Babinskizeichen (59, 75). Die psychiatrische Symptomatik variiert in der Schwere von Katatonie, Lethargie (7, 24, 25, 50, 67), Psychosen (1, 7, 25, 88) wie z.B. paranoide Wahnvorstellungen (7, 9), bipolare Schizophrenien (15), Delirium (7, 24, 47), Depression (7, 24, 41, 50, 55, 59 71, 82, 88), Neurosen wie z.B. Angststörung (25, 82) und die Essstörung Bulemia nervosa (92), Verwirrtheit, Desorientiertheit (7, 24, 41, 50, 67, 82) und Einbußen kognitiver Fähigkeiten (88) wie z.B. Gedächtniseinbußen (41, 50) und Wortfindungsstörungen (59, 67). Alle diese Autoren sind sich darüber einig, dass die operative Entfernung der vergrößerten Nebenschilddrüse postoperativ zu einer deutlichen (15, 31, 25, 59, 88) teilweise sogar verblüffenden (24, 47, 92) Verbesserung der präoperativ bestandenen Symptomatik führt. Dieses deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Das Fallbeispiel zeichnet einen heute typischen Verlauf der Diagnosestellung des pHPT nach. Die Patientin fiel durch die Verschlechterung ihrer schulischen Leistungen und diffuser körperlicher Beschwerden auf, die unter dem Begriff „eingeschränkte Lebensqualität“ subsumiert werden können. Im Routinelabor fand sich eine Hyperkalzämie von 2,8 mmol/l und die Erhöhung des PTH. Es wurde die Diagnose eines pHPT gestellt. Dies ermöglichte die Indikationsstellung einer chirurgischen Therapie. Die eindrückliche Verbesserung der Testergebnisse im kognitiven Bereich, die Verbesserung der schulischen Leistungen, sprechen im Zusammenhang mit diesem Fallbeispiel für eine frühe chirurgische Intervention bei dem Krankheitsbild eines pHPT. Patienten der Prüfgruppe zeigten, obwohl nicht statistisch signifikant, eine höhere Punktzahl in der Hamiltondepressions-Skala präoperativ als die Patienten der Kontrollgruppe. Die Psychopathologie der Patienten der Prüfgruppe in dieser Studie war nicht in dem Maße

ausgeprägt, wie von einigen der Autoren beschrieben (7, 24, 25, 50, 67, 1, 7, 25, 50, 88). Nur drei von 26 Patienten wiesen eine ambulant zu behandelnde depressive Symptomatik auf. Die Hamiltondepressions-Skala konnte eine im Verlauf der operativen Behandlung des pHPT Verbesserung dieser Symptomatik nachweisen. Diese Ergebnisse sind statistisch allerdings nicht signifikant. In drei Einzelfällen war eine Verschlechterung des emotionspsychologischen Zustandes mittels Hamiltondepressions-Skala zu verzeichnen. Öztung et al. berichten ähnliches über einen Patienten, bei dem eine postoperative Verschlechterung der psychopathologischen Symptomatik auftritt, die trotz medikamentöser Behandlungsversuche zum Suizid des Patienten führte (55). Zwei weitere Studien beschreiben eine nicht eindeutige postoperative Verbesserung der neuropsychiatrischen und kognitiven Fähigkeiten bei pHPT. Logullo et al. zählen peripher neurologische Symptome auf, die postoperativ nicht regelmäßig zurückgehen, und Rosenthal et al. differenzieren zwischen der Remission eines Verwirrtheitszustandes und der postoperativ weiter bestehenden Einschränkung kognitiver Fähigkeiten, bzw. dem Schweregrad einer Demenz (50, 67). Die Ätiologie einer depressiven Symptomatik kann vielfältig und unabhängig von der Erkrankung des pHPT sein. In diesem Fall wird sie postoperativ keine Verbesserung der Symptomatik aufweisen (55). Zwei Patientinnen der Prüfgruppe wiesen postoperativ sogar eine Zunahme der Punktzahl in der Hamiltondepressionsskala auf. Beide Patientinnen betrauerten zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung einen Todesfall im nahen Familienkreis. Joborn et al. konnten nachweisen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und der postoperativen Remission einer depressiven Symptomatik bei pHPT besteht. Patienten, bei denen die Diagnose weniger als zwei Jahre präoperativ diagnostiziert wurde, konnten nach Nebenschilddrüsenadenomextirpation eine anhaltende Verbesserung der Symptomatik aufzeigen (37).

Auch in der hier vorliegenden Arbeit gab es einen Fall zu verzeichnen, bei dem die Punktzahl in der Hamiltondepressions-Skala postoperativ gleichbleibend hoch war. Hierbei handelt es sich um eine Patientin, bei der die Diagnose einer endogenen Depression bereits mehr als 10 Jahre präoperativ bestand. Insgesamt jedoch konnte eine im Vergleich mit den Patienten der Kontrollgruppe deutliche Verbesserung der präoperativen Symptomatik nach Nebenschilddrüsenadenomextirpation in der Prüfgruppe nachgewiesen werden. Dies entspricht der Literatur, die eine Verbesserung psychopathologischer Symptome und dem Gefühl der Lebensqualität postoperativ beschreibt. (2, 7, 9, 24, 40, 49, 52, 60, 63).

In einer Patientengruppe von 26 Patienten führen Einzelfälle, wie oben beschrieben, zu einer starken Beeinflussung der statistischen Ergebnisse und sind wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass in dieser Studie keine statistische Signifikanz für die Testverbesserung postoperativ nachgewiesen werden konnte.

Die Einschränkung kognitiver Fähigkeiten wird im Zusammenhang mit der Erkrankung des pHPT ebenso häufig beschrieben wie das Auftreten einer psychopathologischen Symptomatik (41, 50, 59, 67, 88). Die Schwere der Symptomatik reicht in diesem Bereich von einfachen Konzentrationsschwächen und Gedächtnisstörungen bis zu schweren demenzähnlichen Zuständen (50) und totaler Desorientiertheit (7, 24, 41, 67, 82). Auch diese Symptomatik betreffend, ist in der Literatur eine deutliche Verbesserung nach Nebenschilddrüsenadenomentfernung beschrieben worden (15, 24, 25, 31, 47, 59, 88, 92). Das deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, die eine signifikante Verbesserung der Testergebnisse des DemTect der pHPT-Patienten von prä- zu postoperativ zeigen. Der ZVT konnte in dieser Studie keine signifikante Verbesserung kognitiver Fähigkeiten nachweisen. Die Wertigkeit des ZVT ist ausdrücklich in Zusammenhang mit weiteren Tests zu sehen. Dass die Ergebnisse des ZVT in dieser Arbeit keine Signifikanz zeigen, schränkt die oben beschriebene Aussage der Analyse des DemTect nicht ein (65).
Bei dem MWT war keine signifikante Verbesserung der Testergebnisse zu erwarten. Intelligenz ist nicht durch eine Stoffwechselstörung beeinflussbar.
Die Analyse des Bentontest zeigt eine Verbesserung der Testergebnisse sechs Monate postoperativ, die jedoch nicht statistisch signifikant ist, und lässt die Zunahme kognitiver Fähigkeiten vermuten. Es wäre interessant zu prüfen, ob durch eine Vergrößerung der Patientenzahl eine statistische Signifikanz in den Ergebnissen des Bentontests nachzuweisen wäre. Die Kontrollgruppe zeigte in keinem Test, der zur Prüfung kognitiver Fähigkeiten in dieser Arbeit gemacht worden ist, signifikante Veränderungen im Verlauf der chirurgischen Behandlung. Das entspricht den Angaben in der Literatur (41, 52, 56, 62, 63, 77, 87). Hieraus lässt sich der Rückschluss ziehen, dass nicht der präoperativ bestehende Stress für die präoperativ schlechteren Testergebnisse der Prüfgruppe verantwortlich ist, sondern die Erkrankung des pHPT. Mit den Ergebnissen dieser Studie wird ein Zusammenhang zwischen der Einschränkung kognitiver Fähigkeiten und pHPT nachgewiesen und es wird bestätigt, dass die chirurgische Intervention zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik führt.

4.3 Erklärungsansätze

Serumelektrolyte und PTH

Zu Beginn der Studien zeigten sich noch einige Autoren von der positiven Korrelation zwischen der Höhe des Serumkalzium-, und des Parathormonspiegels und dem Auftreten bzw. der Qualität der Symptomatik überzeugt (5, 16, 24, 60). Petersen et al. (1964) sah eine direkte Korrelation zwischen der Höhe des Serumkalziumspiegeles und der Schwere der Psychopathologie. Zu diesem Zeitpunkt war die Diagnose eines pHPT noch eine Seltenheit und wurde oft erst in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium gestellt. Dies mag einen Zusammenhang dieser beiden Größen suggeriert haben. Im weiteren Verlauf und mit

zunehmender Studienanzahl konnten keine Zusammenhänge mehr gesehen werden (28, 37, 38, 39, 40, 41, 52). Die Diagnose eines pHPT wurde mit der Bestimmung des Serumkalzium im Routinelabor immer mehr zu einer laborchemischen Diagnose, häufig ohne subjektive Beschwerdesymptomatik.
Die vorliegende Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen dem Serumkalziumspiegel, dem PTH und der Schwere der psychopathologischen Symptomatik und kognitiven Fähigkeiten nachweisen. Dieses gilt sowohl für die Prüf- als auch für die Kontrollgruppe. Das entspricht dem Erkenntnisstand heutiger Untersuchungen (28, 37, 38, 39, 40, 41, 52).
Das gleiche gilt für das PTH (2, 38, 41). Es gibt eine Studie, die sich mit der Durchblutung des Gehirns bei an pHPT-erkrankten Patienten beschäftigt. Hier wird für das PTH eine vasoeffektive Funktion beschrieben. Postoperativ, nach Abfall des PTH, könnte dies an der Verbesserung der Gehirndurchblutung beteiligt sein (54).

In der Diskussion standen und stehen weitere Serumelektrolytverschiebungen wie z.B. Magnesium (2, 24, 25, 41). So konnten Joborn et al. (41) eine positive Korrelation zwischen einem erhöhten Serummagnesiumspiegel und verschiedenen psychiatrischen Symptomen feststellen. Eine nahe Interaktion des Magnesium mit dem Acetylcholinergen-Neurotransmittersystem und dem intrazerebralen Kalziumstoffwechel beschreiben Alakron et al. (2).

Extra- /Intra*zerebrales* Kalzium

Dubovsky et al. (1983) beschreiben die Beobachtung, dass Patienten mit einer psychiatrisch manischen Diagnose häufig eine Hypokalzämie und Patienten mit einer eher depressiven Symptomatik eine Hyperkalzämie aufweisen. Es wird Literatur zitiert, die einen erhöhten Kalziumspiegel in der intra*zerebralen* Flüssigkeit bei depressiver und einen erniedrigten Kalziumspiegel bei manischer Symptomatik beschreibt. Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen dem Absinken des Kalziumspiegels in intrazerebraler Flüssigkeit bei, entweder spontaner oder durch Psychopharmaka induzierten, Verbesserung der depressiven Symptomatik beschrieben. Es ist also denkbar, dass dieser Zusammenhang auch in Bezug auf die psychologische und kognitive Symptomatik bei pHPT zutrifft. Der periphere Serumkalziumspiegel wäre dann kein adäquater Analyseparameter im Zusammenhang mit der Symptomatik bei pHPT.

Extra- und intra*zelluläres* Kalzium / Neurotransmitter

Es ist von Interesse, nicht nur zwischen peripheren und zentralen Kalziumspiegeln zu unterscheiden, sondern auch die extrazelluläre und intrazelluläre Verteilung des Kalziumions zu beobachten. So konnte sowohl ein Effekt des *extra*zellulären Kalziumions auf neuronale

Gewebe als auch für das *intra*zelluläre Kalzium als Messenger in komplexen Regulationsmechanismen von emotionalen Vorgängen dokumentiert werden (16). Diese Ergebnisse werden scheinbar von der Beobachtung bestätigt, dass z.B. Lithium, ein anerkanntes Psychopharmakon in der Therapie der bipolaren manisch-depressiven Psychose, und auch Verapamil in den Haushalt des Neurotransmitters Norepinephrin eingreift. Beide Substanzen sind Kalziumantagonisten. Die Neurotransmittersynthese wird in zerebralem Gewebe wesentlich durch die intrazelluläre Konzentration des Kalziumions beeinflusst (16). Es gibt keine Untersuchungen zu der intrazellulären Kalziumkonzentration bei pHPT. Wenn HPT zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziums führt, wäre es denkbar, dass dieses, in Anlehnung an Dubosky et al., zu einer Reduktion von intrazerebralen Neurotransmittern und zu einer depressiven Symptomatik führt. Auf der anderen Seite gibt es Hinweise, dass eine erhöhte Serumkalziumkonzentration zu einer Erniedrigung der Kalziumkonzentration in Liquorflüssigkeit führt (41). Würde man daraus ableiten, dass auch die intrazelluläre Kalziumkonzentration erniedrigt ist, hieße das in Folge, dass die Neurotransmitterkonzentration erhöht und eher eine manische Symptomatik denkbar wäre. Es ist beschrieben worden, dass die Lithiumtherapie einen HPT zur Folge haben kann (16). Es wird ein Mechanismus vermutet, der die Fähigkeit der parathyreoidalen Zellen vermindert, die Serumkalziumkonzentration zu erkennen, und den „set point“ in dem Regelkreislauf für die PTH-Sekretion verändert. Dies scheint möglicherweise ein weiterer Hinweis für die enge Verknüpfung zwischen dem Kalziummetabolismus und der psychopathologischen Symptomatik bei HPT zu sein.

In einer prospektiven Studie konnten Joborn et al. (1988) bei 32 Patienten mit pHPT präoperativ eine Erniedrigung von drei verschiedenen Monoaminmetaboliten in extrazerebralem Liquor nachweisen. Postoperativ war ein Anstieg dieser Metaboliten zu verzeichnen, die zwar nicht mit der Verbesserung der gesamten, prä- und postoperativ durchgeführten, Selbstbeurteilungsskala für die Einschränkung kognitiver Fähigkeiten und der Lebensqualität, aber eindeutig mit der Verbesserung einzelner Symptome korrelierte. Diese Zusammenhänge lassen eine Beeinflussung des dopaminergen und serotonergen Neurotransmittersystems durch einen HPT vermuten. Eine weitere Studie aus demselben Jahr untersuchte die Korrelation zwischen der psychologischen Symptomatik und drei verschiedenen Hormonen (49). Die Serumprolaktinspiegel waren sowohl prä- als auch postoperativ im Normbereich und zeigten keine Veränderungen. Die Serummelatonin- und Cortisolspiegel waren bei den pHPT-Patienten deutlich erhöht und fielen postoperativ in den Normbereich ab. Dies korrelierte mit der Verbesserung der psychopathologischen Symptomatik und veranlasste die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass der erhöhte Wert des Serumcortisolspiegels die depressive Symptomatik bei HPT-Patienten ursächlich beeinflusst. Das Auftreten affektiver Störungen ist sowohl für den Hyper- als auch für den

Hypocortisolismus im Rahmen eines Morbus Cushing oder eines Addison´s Syndroms beschrieben worden (25). Einen definitiv und so ausschließlich kausalen Zusammenhang zwischen der Psychopathologie bei HPT und dem erhöhten Serumcortisolspiegel zu beschreiben ist allerdings nicht zulässig. Alle Endokrinopathien sind von psychopathologischen Symptomen unterschiedlicher Stärke begleitet und die ursächlichen Mechanismen noch immer unzureichend untersucht.

Zerebrale Durchblutung

Patienten mit einer depressiven Symptomatik und chronischer Müdigkeit weisen eine erniedrigte zerebrale Durchblutung auf (54). Mjaland et al. (54) untersuchten bei 16 Patienten mit der Diagnose eines pHPT prä- und postoperativ die zerebrale Durchblutung. Es wurde 4 Wochen präoperativ und 2, 4 und 12 Monate postoperativ mittels einer Computertomographie die zerebrale Durchblutung dokumentiert. Gleichzeitig wurde eine Selbstbeurteilungsskala bezüglich Traurigkeitsgefühl, Schlaflosig-, Appetitlosigkeit, Konzentrationsstörungen, Mattigkeit, innerer Anspannung, pessimistischen bis hin zu suizidalen Gedanken durchgeführt. Es zeigte sich, dass die zerebrale Durchblutung unabhängig vom Alter präoperativ deutlich unter der Norm lag und sich postoperativ in Korrelation mit den Testergebnissen bis in den Normbereich hinein verbesserte. Interessanterweise stimmte die Gehirndurchblutung nicht mit der Ausprägung der Psychopathologie überein. Patienten mit präoperativ deutlich erniedrigter Gehirndurchblutung, zeigten sich als klinisch asymptomatisch. Der konstriktive Effekt von Kalzium auf arterielle Gefäße ist bekannt. Für das PTH scheint es ebenfalls eine vasoeffektive Funktion zu geben. Es gibt Studien, die dem HPT eine Rolle in vasodilatativen Dysfunktionen zuschreiben (54). Eine eindeutige Erklärung für die postoperativ normalisierte Durchblutung zerebraler Strukturen können die Autoren nicht geben. Sie diskutieren eine Verbesserung der psychopathologischen Symptomatik aufgrund der Normalisierung des zentralen Metabolismus, die einer verbesserten Durchblutung zerebraler Strukturen folgt.

4.4 Schlussfolgerung

Die Art und die Schwere der Ausprägung psychopathologischer Symptome und Einschränkungen kognitiver Fähigkeiten bei pHPT scheint mit einer großen Anzahl verschiedener Faktoren verbunden zu sein. In der Literatur werden Zusammenhänge zwischen der prämorbiden Anpassung (2), psychiatrischen Komorbidität (41), Dauer der Psychopathologie präoperativ (38, 41), der spezifischen Interaktionen zwischen den Kalziumionen und verschiedenen hochsensiblen zerebralen Strukturen (16, 25, 41), der zerebralen Durchblutung (54), Alter des Patienten (41) und sogar Abhängigkeiten von dem soziokulturellen Hintergrund eines jeden Patienten (2) beschrieben.

Was zu Anfang des letzten Jahrhunderts noch eine „Röntgendiagnose“ war, bzw. als erstes Symptom ein psychotisches Krankheitsbild zeigte (15), ist heute in den meisten Fällen eine laborchemische Diagnose, die häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung pHPT klinisch asymptomatisch ist (41, 77). In mehreren, vor allem den neueren, Studien ab 2000 hat sich gezeigt, dass diese Patienten, in einer prospektiven Studie untersucht, eine statistisch signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität erfahren (12, 19, 63, 77, 87). Viele Patienten bemerken erst postoperativ die zuvor durch leichte Ermüdbarkeit, Unkonzentriertheit oder vermehrte Stimmungsschwankungen, verursachte Einschränkungen ihrer Lebensqualität (77). Die Zahl der als asymptomatisch beschriebenen, also rein biochemisch gesicherten Diagnosen, des pHPT´s nimmt zu.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie empfehlen wir, bei einer laborchemisch gesicherten Diagnose eines pHPT die frühe chirurgische Intervention.

5. Literaturverzeichnis

1) **Agras S, Oliveau DC,** Primary hyperparathyroidism and psychosis, *Canadian Medical Association Journal, 1964; 91: 1366-7.*
2) **Alakron RD, Franceschini JA,** Hyperparathyroidism and Paranoid Psychosis Case Report and Review of the Literature, *British journal of Psychiatry 1984; 145: 477-86.*
3) **Baethge C, Reischies FM, Berghofer A, Baur H, Schlattmann P, Whybrow PC, Bauer M,** Effects of supraphysiological doses of L-thyroxine on cognitive function in healthy individuals, *Psychiatry Res. 2002 Jun 1; 110(2):117-23,*
4) **Bahls SC, de Carvalho GA,** The relation between thyroid function and depression: a review, *Rev Bras Psiquiatr. 2004 Mar; 26(1): 41-9.*
5) **Bleuler M**, Endokrinologische Psychatrie, *Thieme. Stgt. 1954*
6) **Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G, Mauri M,** Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment, *Acta neurol Scand. 2004 Jul; 110(1): 59-66.*
7) **Borer MS, Bhanot VK,** Hyperparathyroidism: Neuropsychiatric manifestations, *Psychosomatics July 1985, Vol. 26, No7: 567-601.*
8) **Brothers, TE and NW Thompson**, Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in elderly patients, *Acta chir. Scand. 153 (1987) 175*
9) **Brown RS Jr, Fischman A, Showalter CR**, Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, paranoid delusions, homocide, and attempted murder, *J Forenseic Sci 1987 Sep; 32(5): 1460-3.*
10) **Cady B**, Hyperparathyroidism. In Sedgwick, CE, B Cady: Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Saunders, Philadelpha 1980
11) **Calabrese P, Kessler J**, DemTect zur Unterstützung der Demenz-Diagnostik, *2000, EISAI GmbH, 60528 Frankfurt; PFIZER GmbH, 76139 Karlsruhe*
12) **Coe FL, Favus MJ,** Does mild, asymptomatic Hylperparathyroidism require surgery ?, Journal of Medicine 1980, 1Jan 24, Vol. 302, No. 4,
13) **Crossmit EP, Wiersinga WM,** Subclinical functional disorders of the thyroid gland, *Ned Tijdschr Geneeskd. 2003 Jun 14; 147(24): 1162-7.*
14) **Davis JD, Stern RA, Flashman LA,** Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly, *Curr Psychiatry Rep. 2003 Oct; 5(5): 384-90.*
15) **Drach LM,** Therapy refractory depressive episode in bipolar disorder caused by primary hyperparathyroidism. *Paychatr Prax. 2001 Mar; 28(2): 100-1*
16) **Dubovsky SL, Franks RD,** Intracellular Calcium Ions in Affective disorders: A Review and Hypothesis, *Biological Psychiatry, Vol. 18, No.7, 1983:781-797.*

17) **Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Correa H, Diep TS, Crocq MA, Macher JP,** Thyroid axis activity and serotonin function in major depressive episode, *Psychoneuroendocrinology. 1999 Oct;24(7);695-712,*

18) **Endicott J, Cohen J, Nee J, Fleiss J, Sarantakos S,** Hamilton Depression Rating Scale, *Arch Gen Psychiatry, Vol. 38, Jan 1981, 98-103*

19) **Farnebo LO, Trigonis C, Forsgren L, Granberg PO, Hamberger B**, Surgery for primary hyperparathyroidism. Experience with 400 patients during 10 years (1972-1981), *Acta chir. Scand. Suppl. 520 (1984) 17*

20) **Fava GA, Kellner R, Munari F, Pavan L**, The Hamilton Depression Rating Scale in normals and depressives, *Acta Psychiatr Scand 1982 Jul; 66(1):26-32*

21) **Foltyn W, Nowakowska-Zajdel E, Danikiewicz A, Brodziak A,** Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression, *Psychiatr Pol. 2002; 36(2): 281-92.*

22) **Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Raczynski JM, Taylor CB, Mendes De Leon CF, Ironson G, Youngblood ME, Rama Krishnan KR, Veith RC**, The Depression Interview and Structured Hamilton (DISH): Ratinale, Development, Characteristics, and Clinical Validity, *Psychosom Med 2002 Nov-Dec; 64(6) :897-905.*

23) **Fubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ,** Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression-IV. Pituitary-thyroid axis activity in patients and matched control subjects, *Psychoneuroendocrinology. 1987; 12(5); 333-47.*

24) **Gatewood JW, Organ DH Jr, Mead BT,** Mental changes associated with hyperparathyroidism, *Am J Psychiatry, 1975 Feb; 132(2): 129-32*

25) **Geffken GR, Ward HE, Staab JP, Carmickael SLK, Evans DL,** Psyciatric morbidity in endocrine disorders, *Psychoneuroendocrinology,June 1998, Vol. 21, No. 2: 473-489.*

26) **Giovangnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simonecelli M, Laiacona M, Capitiani E**, Trail making test: normative values from 287 normal adult controls, *Ital J Neurol Sci 1996 Aug;17(4):305-9*

27) **Gordon NG**, Diagnostic efficiency of the Trail Making Test as a function of cut-off score, diagnosis, and age, *Percept Mot Skills 1978 Aug; 47(1):191-5*

28) **Goyal A, Chumbr S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S**, Neuropsychiatric manifestations in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery, *Indian J Med Sci 2001 Dec;55(12):677-86*

29) **Hamilton M,** A rating scale for depression, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1960, 23,56-62*

30) **Hasse C, Sitter H, Brune M, Wollenteit I, Nies C, Rothmund M,** Quality of life and patient satisfaction after reoperation for primary hyperparathyroidism: analysis of long-term results. *World J Surg. 2002 Aug; 26(8):1029-36. Epub 2002 Jun 13*

31) **Hayabara T, Hashimoto K, Izumi H, Morioka E, Hosokawa K**, Neuropsychiatric disorders in primary hyperparathyroidism, *Jpn J Psychiatry Neurol 1987 Mar;41(1):33-40*

32) **Hedlund JL, Vieweg BW,** The Hamilton Rating Scale for Depression: A Comprehensive Review, *J of Operational Psychiatry, 1979, Vol. 10, No. 2, 149-66*

33) **Hehrmann R, Thiele J, Tidow G, Hesch RD**, Acute Hyperparathyroidism. *Klin. Wschr. 58, 1980, 501*

34) **Hofmann PJ, Nutzinger DO, Kotter MR, Herzog G,** The Hypothylamic-pituitary-thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls, *J Affect Disord. 2001 Sep; 66(1): 75-7.*

35) **Ivemeyer/Zerfaß,** Demenztests in der Praxis/Ein Wegweiser, *Verlag :Urban+Fischer, 1. Auflage, 2002, ISBN: 3-437-22156-6*

36) **Jackson IM,** The thyroid axis and depression, *Thyroid. 1998 Oct; 8(10):951-6.*

37) **Joborn C, Hetta J, Frisk P, Palmer M, Akerstrom G, Ljunghall S**, Primary hyperparathyroidism in patients with organic brain syndrome, *Acta Med Scand 1986 ; 219(1):91-8*

38) **Joborn C, Hetta J, Johansson H, Rastad J, Agren H, Akerström G, Ljunghall S**, Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism, *World J. Surg. 12, 1988a, 476*

39) **Joborn C, Hetta J, Lind L, Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S**, Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia, *Surgery 1989 Jan;105(1):72-8*

40) **Joborn C, Hetta J, Palmer M, Akerstrom G, Ljunghall S**, Psychiatric symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism, *Ups J Med Sci 1986;91(1):77-87*

41) **Joborn C, Hetta J, Rastad J**, Psychiatric symptoms and cerebrospinal fluid monoamide metabolities in Primary hyperparathyroidism, *Bio Psychiat. 23,1988b, 149*

42) **Joffe RT,** A perspective on the thyroid and depression, *Can j Psychiatry. 1990 Dec; 35(9); 754-8.*

43) **Johansson H**, Psychiatric aspects of primary hyperparathyroidism. *In van Heerden j, CommenProblems in Endocrine Surgery, Year Book Medical Publishers Inc. 1989*

44) **Juchet H, Ollier S, Durroux R, Dahan M, Aret P**, Neurologic and psychiatiric manifestations of primary hyperparathyroidism. Study of 5 cases, *1: Rev Med Interne 1993 Feb; 14(2):123-5*

45) **Kennedy KJ**, Age effects on Trail Making Test performance, *Percept Mot Skells 1981 Apr;52(2):671-5*

46) **Kleerkoper *M,* Bilezkian JP,** A Cure in Search of a Disease: Parathyroidectomy for Nontraditional Features of Primary Hyperparathyroidism, *The American Journal of Medicine Feb 1994, Vol. 96:99-100.*

47) **Kleinfeld M, Peter S, Gilber GM**, Delirium as the predominant manifestation of hyperparathyroidism: reversal after parathyroidectomy, *J Am Geriatr Soc 1984 Sep ;32(9):689-90*

48) **Lehr S,** Mehrfachwortschatztest (MWT), *Erlangen, April 1976*

49) **Linder J, Brimar K, Granber PO, Wetterberg L, Wener S**, Characteristic changes in psychiatric symptoms, cortisol and melantonin, but not prolactin in primary hyperparathyroidism, *Acta Psychiatr Scand 1988 Jul;78(1):32-40*

50) **Logullo F, Babbini MT, Di Bella P, Provinciali L,** Reversible combined cognitive impairment and severe polyneuropathy resulting from primary hyperparathyroidism, 1: *Ital J Neurol Sci 1998 Apr; 19(2):86-9*

51) **Lumachi F, Zuccetta P, Angelini F, Borsato N, Polistina F, Favia G, Dàmico DF**, Tumors of the parathyroid glands. Changes in clinical geatures and in noninvasive localization studies sensitivity, *J Exp Cln Cancer Res 2000 Mar; 19(1) :7-11*

52) **McAllion SJ, Paterson CR**, Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism, *Postgrad Med J 1989 sep;65(767):628-31*

53) **Miller IW, Bishop S, Norman WH, Maddever H**, The Modified Hamilton Rating Scale for Depression: reliability and validity, *Psychiatry Res 1985 Feb; 14(2) :131-42*

54) **Mjaland O, Normann E, Halvorsen E, Rynning s, Egeland T,** Regional cerebral blood flow in patients with primary hyperparathyroidism before and after successful parathyroidectomy, *Br J Surg. 2003 Jun; 90(6) :732-7*

55) **Öztung S, Guscott RG, Soni J, Steiner M,** Psychosis Resulting in Suicide in a patient with primary hyperparathyroidism, *Can. J. psychiatry, Vol. 31, May 1986.*

56) **Okamoto T, Kamo T, Obara T**, Outcome study of psychological distress and nonspecific symptoms in patients with mild primary hyperparathyroidism, *Arch Surg 2002 Jul; 137(7): 779-83; discussion 784*

57) **Olukoga A. J R,** Lessons to be learned: a case study approach. Primary hyperparathyroidism simulating an acute severe polyneuritis, *Soc Health, 1998 Apr; 118(2):132-6*

58) **Pasieka JL, Parson LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J,** Patient-based surgical outcome tool demonstrating allevation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism, *World J Surg. 2002 Aug; 26(8): 942-9.*

59) **Patten BM, Pages M,** Severe neurological disease associated with hyperparathyroidism, *1: Ann Neurol 1984 May; 15(5): 453-6.*

60) **Petersen P,** Psychiatric Disorders in Primary Hyperparathyroidism, *J Clin Endocr 1968, Vol. 28: 1491-95.*

61) **Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJ, McMahon AD, McLaren EH,** Thyroxin treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial, *BMJ. 2001Oct 20; 323 (7318): 891-5.*

62) **Prager G, Kalaschek A, Kaczirek K, Passler C, Scheuba C, Sonneck G, Niederle B,** Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patients with primary hyperparathyroidism, *Surgery, 2002 Dec; 132(6) : 930-5; discussion 935-6.*

63) **Quiros RM, Alef MJ, Wilhelm SM, Djuricin G, Loviscek K, Prinz RA,** Health-related quality of life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy, *Surgery. 2003 Oct; 134(4): 675-81; discussion 681-3.*

64) **Rao ML, Vartzopoulos D, Fels K,** Thyroid function in anxious and depressed patients, *Pharmacopsychiatry. 1989 Mar; 22(2): 66-70.*

65) **Reitan RM**, Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage CE, *Percep. Motor Skills 1958; 8: 271-76.*

66) **Röher HD, Dotzenrath C, Cupisti K.,** Nebenschilddrüse, *Viszeralchirurgie; Röher/Enke, Verlg. Urban u. Schwarzberg, in press*

67) **Rosenthal M, Gil I, Habot B,** Primary Hyperparathyroidism: neuropsychiatric manifestations and Case Report, *Isr. J Psychiatry Relat Sci Vol34 No. 2 (1997): 122-125.*

68) **Rothmund M**, Hyperparathyreoidismus

69) **Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Martin DJ,** Neuroendocrine aspects of Primary endogenous depression—IV. Pituitary-thyroid axis activity in patients and matched control subjects, *Psychoneuroendocrinology. 1987; 12(5):333-47.*

70) **Ryan WG, Roddam RF, Grizzle WE,** Thyroid function screening in newly admitted psychiatric inpatients, *Ann Clin Psychiatry. 1994 Mar; 6 (1); 7-12.*

71) **Sakane N, Yoshida T, Umekaxa T, Kondo M, Nagoshi Y**, A case of primary hyperparathroidism that had been treated under a diagnosis of depression for 10 years, *Psychiatry Clin Neurosci 1995 May; 49(2):147-9.*

72) **Sarandol A, Taneli B, Sivrioglu Y,** Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-thyroid axis findings in deprssive disorder, *Turk Psikiyatri Derg. 2003 Summer; 14(2):116-24.*

73) **Scheffer C, Heckmann C, Mijic T, Rudorff Kh,** Chronisches Distress-Syndrom bei Patientinnen mit behandelter Autoimmunthyreose, *Medizinische Klinik 2004; 99: 578-84(Nr.10).*

74) **Schomerus H, Weißborn K, Hamster W, Rückert N, Hecker H**, PSE-Syndrom-Test; Psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der (minimalen) portosystemischen Encephalopathie, *1999 Swets&Zeitlinger B.V., Swets Test Services, Frankfurt*

75) **Schreiber W, Kellner M, Heuser-Link M, Krieg J**, Neuropsychiatric symptoms in primary hyperparathyroidism. *Dtsch Med Wochenschr 1994 Auf 5;119(31-32):1076-80.*

76) **Shearn CR, Berry DF**, A trial use of some of Teitan`s neuropsychological tests to assess mild organic complications in psychiatric patients, *J Clin Psychol 1976 Jan; 32(1): 102-6.*

77) **Sheldon DG, Lee FT, Neil NJ, Ryan JA Jr.,** Surgical treatment of hyperparathyroidism improves health-related quality of life, *Arch Surg. 2002 Sep; 137(9): 1022-6; discussion 1026-8.*

78) **Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP,** A 10-Year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery, *The New England Journal of Medicine, Oct 1999, Vol 341, No. 17: 1249-1255.*

79) **Sivan Benton A, Spreen O**, Der Benton-Test, *Verlag Hans Huber, 7. überarb. Aufl. – 1996; ISBN 3-45–82746-6.*

80) **Sokolov ST, Kutscher SP, Joffe RT,** Basal thyroid indices in adolescent depression and bipolar disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1994 May; 33(4); 469-75.*

81) **Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC**, Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery, *Am J Med. 1994 Feb; 96(2):99-100.*

82) **Spivak B, Radvan M, Ohring R, Weizman A,** Primary Hyperparathyroidism, psychiatric Manifestations Diagnosis and Management, *Psychother Psychosom 1989; 51; 38-44.*

83) **Spreen O, Benton AL,** Comparative Studies of some psychological tests for cerebral damage, *The Journal of Nervous and mental disease, 1965, Vol.140, No. 5: 323-33.*

84) **Tolis G, Stefanis C,** Depression: biological and neuroendocrine aspects, *Biomed Pharmacother. 1983; 37(7); 316-22.*

85) **Velasco PJ, Manoochehr M, Breen K, Lippmann S,** Psychiatric Aspects of Parathyroid Desease, *Psychosomatics 40:6, Nov/Dec 1999: 486-490.*

86) **Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ,** Serum thyroxin level and cognitive decline in euthyroid older women, *Neurology. 2002 Apr 9; 58(7): 1055-61.*

87) **Walgenbach S, Hommel G, Bernhard G, Junginger T,** Surgical therapy of primary hyperparathyroidism. Qualitiy of life after 10 years prospective observation, *Zentralbl Chir. 2000; 125(8); 666-70.*

88) **Watson LC, Marx CE**, New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary Hyperparathyroidism. *Psychosomatics 2002 Sep-Oct; 43(5): 413-7.*

89) **Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson F, O´Fallon WM, Melton LJ,** The Rise and Fall of Primary Hyperparathyroidism: A Population –Based Study in Rochester, Minnesota, 1965-1992, *Ann Intern Med. 1997; 126: 433-440.*

90) **Wilhelm SM, Lee J, Prinz RA,** Major depression due to primary hyperparathyroidism: a frequent and correctable disorder, *Am Surg. 2004 Feb; 70(2): 175-9; discussion 179-80.*

91) **Williams JB**, A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, *Arch Gen Psychiatry 1988 Aug; 45(8): 742-7.*

92) **Yasunori O, Hajime K, Tachie A**, Complete recovery from intractable bulimia nervosa by the surgical cure of primary hyperparathyroidism, *Wiley&Sons, Inc. Int J Eat Disord 26:107-110, 1999.*

6. Anhang (MWT, DemTect, ZVT, Hamilton Fremdbeurteilungsskala)

Copyright 1995 by PERIMED-spitta Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Ammonitenstraße 1, 72336 Balingen. Printed in Germany (MWT-B)

Name _____ Punkte _____

Beruf _____ Alter _____

Untersuchungsdatum _____ männlich – weiblich ____

Sonstiges _____

_____

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

---

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahm – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fondensmus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium

15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern

16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara

17. schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren

18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid

19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz

20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio

21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure

22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch

23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor

24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl

25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte

26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte

27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta

28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin

29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen

30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran

31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber

32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane

33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint

34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus

35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped

36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar

37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria

DemTect

Name: _____ Untersuchungsdatum: _____

Vorname: _____ geb.: _____ Alter: _____

Schulbildung: _____ Beruf (evtl. vor Rente): _____

1) Wortliste

1.	Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Richtig erinnerte Begriffe (max. 20) ☐

2) Zahlen-Umwandeln (siehe Rückseite)

Richtige Umwandlungen (max. 4) ☐

3) Supermarktaufgabe (1 Min.)

☐☐☐☐☐ ☐☐☐☐☐ ☐☐☐☐☐
☐☐☐☐☐ ☐☐☐☐☐ ☐☐☐☐☐

Genannte Begriffe (max. 30) ☐

4) Zahlenfolge rückwärts

1. Versuch	2. Versuch	
7-2	8-6	☐ 2
4-7-9	3-1-5	☐ 3
5-4-9-6	1-9-7-4	☐ 4
2-7-5-3-6	1-3-5-4-8	☐ 5
8-1-3-5-4-2	4-1-2-7-9-5	☐ 6

Längste richtig rückwärts wiederholte Zahlenfolge (max. 6) ☐

5) Erneute Abfrage der Wortliste

Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Richtig erinnerte Begriffe (max. 10) ☐

DemTect

2) Zahlen-Umwandeln

Beispiel 5 → fünf drei → 3

209 = _____

4054 = _____

sechshunderteinundachtzig = _____

zweitausendsiebenundzwanzig = _____

Auswertung

Umrechnung:

Aufgabe	Einzelergebnis (bitte übertragen)	Punkte laut Umrechnungstabelle
1. Wortliste	☐	☐
2. Zahlen-Umwandeln	☐	☐
3. Supermarktaufgabe	☐	☐
4. Zahlenfolge rückwärts	☐	☐
5. Erneute Abfrage der Wortliste	☐	☐
Summe der Punkte		☐

Gesamtergebnis DemTect:

Punktzahl	Diagnose	Handlungsempfehlung
13-18	altersgemäße kognitive Leistung	nach 12 Monaten bzw. bei Auftreten von Problemen erneut testen
9-12	Leichte kognitive Beeinträchtigung	nach 6 Monaten erneut testen – Verlauf beobachten
≤ 8	Demenzverdacht	weitere diagnostische Abklärung, Therapie einleiten

Zahlen-Verbindungs-Test

Name, Vorname _____ Geb.-Datum _____

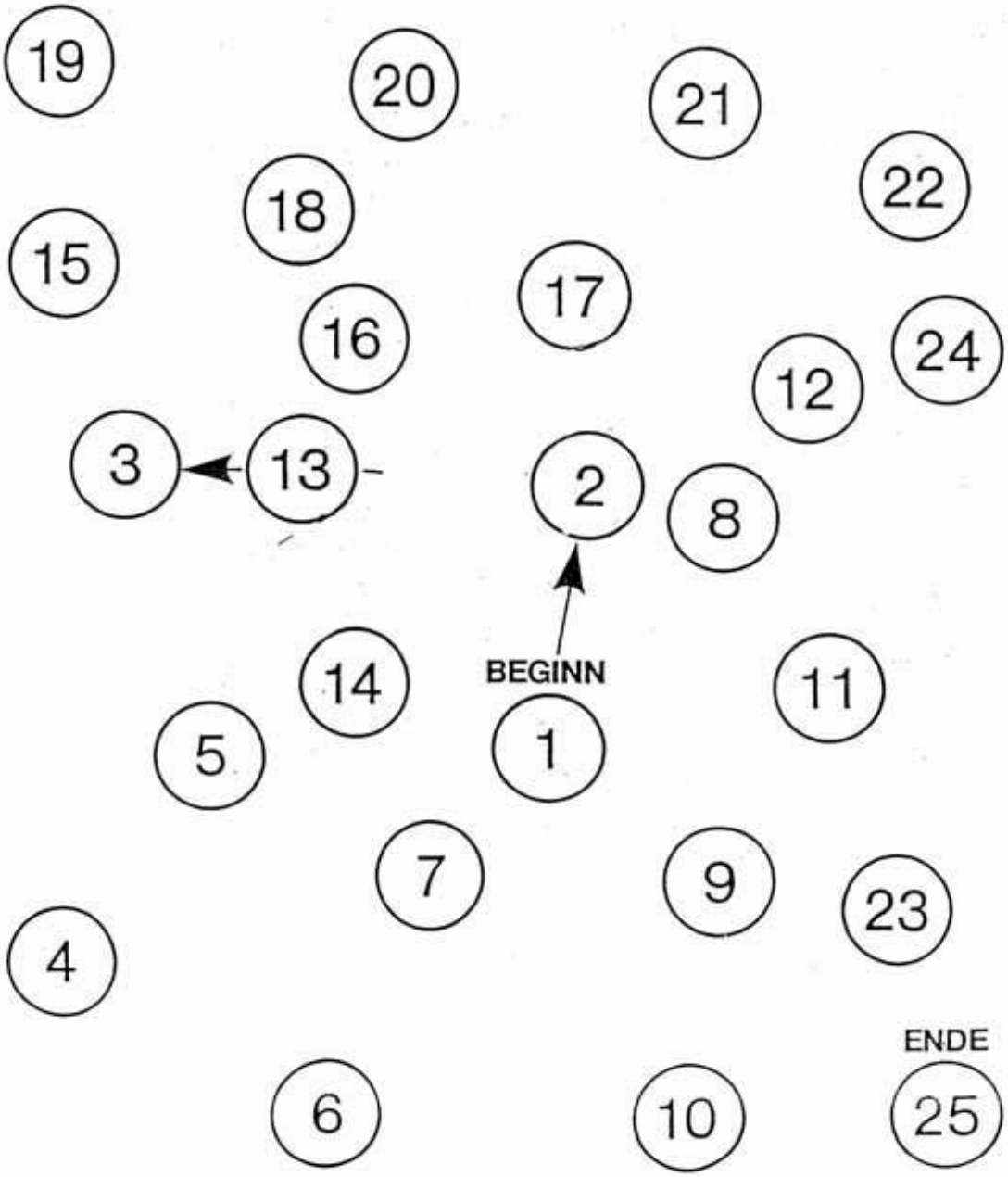
Datum _____ Uhrzeit _____

Testzeit (Sekunden) und letzte Zahl _____

Schriftprobe des Patienten (Name) _____

HE-Stadium

Wertungspunkte



Hamilton Fremdbeurteilungsskala für Depressionen

1.	**Depressive Stimmung (traurig, hoffnungslos, hilflos, wertlos)**
0	abwesend
1	zweifelnd, pessimistisch, hoffnungslos
2	gelegentliches Weinen
3	häufiges Weinen
4	die spontane, verbale und non-verbale Kommunikation des Patienten läßt die genannten Gemütszustände deutlich werden
2.	**Schuldgefühle**
0	abwesend
1	Selbstvorwürfe, Patient meint, er habe Mitmenschen enttäuscht
2	Schuldideen und Grübelneigung über zurückliegende Fehler und Versündigungen
3	Die gegenwärtige Erkrankung ist die Strafe
4	Patient hört anklagende und verleumdende Stimmen oder hat entsprechende visuelle Halluzinationen. Schuldwahn.
3.	**Suizid**
0	abwesend
1	Patient meint, das Leben sei nicht lebenswert
2	Wünscht, er wäre tot, oder andere Gedanken an den eigenen Tod
3	Suizidideen und halbherzige Suizidversuche
4	Suizidversuch

4. Einschalfstörungen

0 keine
1 gelegentliche Einschlafstörungen über länger als ½ Stunde
2 Beschwerde über nächtliche Einschlafstörungen

5. Mittlere Durchschlafstörungen

0 bestehen nicht
1 Patient berichtet über unruhigen und gestörten Schlaf
2 Nächtliches Erwachen, Aufstehen außer zum Wasserlassen

6. Frühmorgendliche Schlafstörungen

0 bestehen nicht
1 frühes Erwachen, aber wieder Einschlafen
2 Unfähigkeit wieder einzuschlafen

7. Arbeit und Aktivitäten

0 keine Schwierigkeiten
1 Gedanken und Gefühle der Unfähigkeit – auf Beruf od. Hobbys bezogen –
2 Verlust des Interesses an Hobby od. Arbeit – durch den Patienten berichtet od. erschließbar durch Rastlosigkeit, Unentschlossenheit und Wechselhaftigkeit; Patient hat das Gefühl, er müsse sich zu Aktivitäten zwingen
3 Reale Abnahme der Zeit, die aktiv verbracht wird, Abnahme der Produktivität.
Im Krankenhaus tägliche aktive Zeit weniger als drei Stunden
4 Krankheitsbedingte Aufgabe der Arbeit. Im Krankenhaus wird nur an angeleiteten Aktivitäten teilgenommmen

8. Verlangsamung

Denk- und Sprechverlangsamung; eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit; verminderte motorische Aktivität

0	Sprechen und Denken normal
1	Geringe Verlangsamung im Gespräch
2	Offensichtliche Verlangsamung im Gespräch
3	Untersuchungsgespräch schwierig
4	Untersuchungsgespräch unmöglich

9. Agitiertheit

0	keine
1	leichte Unruhe
2	Spielen mit Händen und Haaren, offensichtliche Rastlosigkeit
3	Bleibt in Bewegung, kann nicht ruhig sitzen
4	Hände kneten, Nägel kauen, Haare ziehen und Lippen beißen, Patient rennt auf und ab

10.Angst, psychische Symptome

Gekennzeichnet durch

- subjektive Anspannung und Gereiztheit, Konzentrationsverlust
- Sorgen um Nichtigkeiten
- Ängstlichkeit
- Spontane Angabe von Ängsten
- Panikgefühle Gefühl von Nervosität

0	nicht vorhanden
1	mild
2	mittelgradig
3	schwer
4	handlungsunfähig

11.Angst, somatische Symptome

Physiologische Begleiterscheinungen der Angst,etwa:
- gastrointestinal: trockener Mund, gebläht sein Verdauungsstörungen, Durchfälle, Krämpfe, Rülpsen
- kardiovaskulär: Herzklopfen, Kopfschmerzen
- respiratorisch: Hyperventilation, Seufzen
- Harndrang
- Schwitzen
- Schwindel und Verschwommensehen
- Tinnitus

0 abwesend
1 mild
2 mittelgradig
3 schwer
4 Gefühls- und Handlungsunfähigkeit

12.Somatische Beschwerden, gastrointestinal

0 keine
1 Appetitverlust, isst aber ohne Aufforderung
2 Isst kaum, ohne gedrängt zu erden. Benötigt Laxanzien oder Medikamente für gastrointestinale Symptome

13.Somatische Beschwerden, allgemein

0 keine
1 Schweregefühl der Extremitäten, Rücken-, Kopf-, Muskelschmerzen, Energieverlust, Ermüdbarkeit
2 jedes diesbezügliche klar umschriebene Symptom

14.Genitale Beschwerden
Libidoverlust, menstruelle Unregelmäßigkeiten

0 Abwesend
1 mild
2 schwer

15.Hypochondrie

0 nicht vorhanden
1 vermehrte Selbstbeobachtungstendenzen (körperlich)
2 Besorgnis um die eigne Gesundheit
3 Starke Überzeugung, körperlich krank zu sein
4 Hypochondrischer Wahn

16.Gewichtsverlust

entweder: A anamnestisch

0 kein Gewichtsverlust
1 wahrscheinlicher Gewichtsvelust im Zusammenhang mit der gegenwärtigen Erkrankung
2 definitiver Gewichtsverlust

oder: B aktuelle Gewichtsveränderungen (wöchentlich)

0 weniger als 0,5 kg/KG in einer Woche
1 0,5 – 1 kg/KG pro Woche
2 mehr als 1 kg/KG pro Woche

17.Krankheitseinsicht

0 sieht sich selbst als depressiv und krank
1 sieht sich als krank an, vermutet aber schlechtes Essen, Überarbeitetsein, Viren etc. als Krankheitsursache
2 leugnet, krank zu sein

6. Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Kätsch
Vorname:	Ana Karena
Geb. am:	20.07.1969 (Puebla/Mexiko)
Adresse:	Becherstr. 22, 40476 Düsseldorf
Nationalität:	deutsch

09/90 bis 10/97	Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt Universität zu Greifswald (EMAU) / Praktisches Jahr im Virchow-Klinikum Berlin (Wahlfach: Gynäkologie/Geburtshilfe)
07/99	Approbation als Ärztin
seit 05/99	tätig als ÄiP in der Gynäkologie/Geburtshilfe Assistenzärztin in der Chirurgie: Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Allg. Chirurgie und Traumatologie, Koloproktologie, Chirurgie für Endokrinologie in Hamburg, Rotenburg a. d. Fulda, Wuppertal und Duisburg
seit 01/05 bis	Assistenzärztin in der Abteilung für Allg. und Viszeral Chirurgie
auf weiteres	Ev. Krankenhaus Bethesda Duisburg (CA: Prof. Dr. med. D. Simon)
02/2008	bis zur Fachärztin für Allgemeinchirurgie

<u>Begleitende Interessen und Tätigkeiten:</u>

	notärztliche Tätigkeit
	Fortbildungsbeauftragte und Lehrtätigkeit am eigenen Haus und an verschiedenen Krankenhäusern der Umgegend
	aktives Mitglied AEM (Akademie für Ethik in der Medizin e.V.), Teilnahme an einer Arbeitsgruppe „Sterben und Tod“ an der Georg-August-Universität Göttingen
ab 03 -12/2007	Teilnahme an dem Qualifizierungsprogramm Hannover „Ethikberatung im Krankenhaus“ (AEM in Kooperation mit ZfG (Zentrum für Gesundheitsethik an der Ev. Akademie Loccum)) mit einem zertifiziertem Abschluss zur Ethikberaterin
	seit Beginn der ärztlichen Tätigkeit regelmäßige Teilnahme an verschieden strukturierten Supervisionsgruppen
	aktives Mitglied der Üxküll-Akademie für Integrierte Medizin (AIM) (Gründer und Präsident Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thure von Uexküll)
	ehrenamtliche ärztliche Tätigkeit für das „Friedensdorf international Oberhausen“

8. Zusammenfassung

Der pHPT ist eine endokrinologische Erkrankung bei der unter anderen Symptomen wie Nierensteine, Knochenschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden und auch psychokognitive Symptome beschrieben worden sind. Die Ausprägung dieser zuletzt genannten Symptomatik variiert in der Literatur von schweren psychiatrischen Krankheitsbildern bis hin zu subjektiv kaum wahrnehmbarer Einschränkung der Lebensqualität.
Mit der Bestimmung des Serumkalzium im Routinelabor ist der pHPT als die häufigste Ursache für ein Hyperkalzämiesyndrom anerkannt. Die Zusammenhänge zwischen den laborchemischen Parametern und der psychopathologischen Symptomatik und der Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten bei pHPT sind seit den 70iger Jahren Gegenstand intensiver Forschung und bis heute noch nicht geklärt. Die vorliegende prospektive fallkontrollierte Studie mit „age-and-sex-mached“ Paaren klärt die Fragen nach

1) einem statistisch signifikant häufigerem Auftreten psychopathologischer Symptome und Einschränkungen kognitiver Fähigkeiten bei Patienten mit pHPT im Vergleich mit der „age-and-sex-machted“ Kontrollgruppe mit einer operationspflichtigen euthyreoten Struma.
2) einer statistisch signifikanten Verbesserung der Symptomatik von prä- zu postoperativ und
3) einer Korrelation zwischen den laborchemischen Parametern des pHPT und der oben beschriebenen Symptomatik.

Hierfür wurden insgesamt 26 Patienten mit einem laborchemisch gesicherten pHPT und 26 Patienten mit einer euthyreoten Knotenstruma prä- und postoperativ mittels einer psychometrischen Testreihe untersucht, um eine psychokognitive Symptomatik erfassen und deren Verlauf beschreiben zu können. Diese Testreihe umfasste einen Intelligenztest MWT (Mehrfach Wortschatz Test), der für die Auswertung der weiteren Tests notwendig war, drei Tests zur Erfassung einer Einschränkung kognitiver Fähigkeiten (DemTect,), ZVT (Zahlenverbindungstest), Benton Test und der Hamiltondepressions Skala, einem Fragebogen, bestehend aus 18 Fragen bezüglich des psychosozialen Gesundheitszustandes.
Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem pHPT statistisch signifikant häufiger eine Einschränkung kognitiver Fähigkeiten ($p<0.0001$) zeigen als die Patienten der Kontrollgruppe. Es trat postoperativ eine statistisch signifikante Verbesserung kognitiver Fähigkeiten ein. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang eine nachweisbare Verbesserung kognitiver Fähigkeiten von Patienten mit einem laborchemisch gesichertem aber präoperativ von den Patienten subjektiv als „asymptomatisch“ beschriebenen pHPT.
Des weiteren konnte ein im Vergleich mit der Kontrollgruppe häufigeres Auftreten psychopathologischer Symptomatik und eine Verbesserung derselben postoperativ nachgewiesen werden (n.s.).
Eine Korrelation zw. den laborchemischen Parametern des pHPT und einer psychokognitiven Symptomatik konnte nicht gesehen werden.
Insgesamt konnte die vorliegende Studie nachweisen, dass Patienten mit einem laborchemisch gesichertem pHPT häufig neuropsychiatrische Symptome und eine Einschränkung kognitiver Fähigkeiten erfahren.

Aufgrund der Ergebnisse lässt sich folgende Empfehlung aussprechen: die laborchemisch gesicherte Diagnose eines pHPT ist eine Indikation zur Operation. Sie sollte auch bei den so genannten „asymptomatischen“ Patienten früh gestellt, und die Operation durchgeführt werden. Eine erfolgreiche Nebenschilddrüsenadenomextirpation führt zu einer signifikanten Verbesserung der präoperativen Symptomatik, besonders der kognitiven Fähigkeiten, bei Patienten mit einem pHPT.