

**Verlauf der Knochendichte  
bei primärem Hyperparathyreoidismus**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Christiane Weber  
aus Köln

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Udo Schmitz
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans Schild

Tag der Mündlichen Prüfung: 31. Mai 2012

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	5
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>7</b>
<i>1.1 Der primäre Hyperparathyroidismus .....</i>	<i>7</i>
1.1.1 Epidemiologie .....	7
1.1.2 Ätiologie .....	7
1.1.3 Labordiagnostik .....	8
1.1.4 Symptomatik .....	9
1.1.5 Therapieoptionen .....	9
1.1.5.1 Die operative Therapie .....	9
1.1.5.2 Die konservative Therapie .....	10
<i>1.2 Der Knochen.....</i>	<i>12</i>
1.2.1 Das Skelett und seine Aufgaben .....	12
1.2.2 Die Knochenstruktur .....	12
1.2.3 Der Knochenumbau .....	14
1.2.4 Die Zellen des Knochens .....	15
1.2.5 Maximale Knochendichte und Knochenschwund .....	16
<i>1.3 Auswirkungen eines primären Hyperparathyroidismus auf den Knochen.....</i>	<i>16</i>
1.3.1 Auswirkungen der Therapie auf die Knochendichte: OP vs. konservative Behandlung .....	18
<i>1.4 Aufgabenstellung und Zielsetzung.....</i>	<i>19</i>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs .....	21
2.2 Studienparameter .....	22
2.2.1 Grundcharakteristika der Patienten .....	22
2.2.2 Symptomatik .....	22
2.2.3 Laborparameter .....	23
2.2.4 Knochendichtemessung .....	24
2.2.4.1 Physikalischer Hintergrund .....	24
2.2.4.2 Ergebnisse .....	25
2.2.4.3 Messlokalisationen .....	26
2.2.4.4 Messqualität .....	28
2.2.4.5 Fehlerquellen .....	29
2.3 Statistische Analyse .....	29
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
3.1 Das Gesamtkollektiv.....	32
3.1.1 Grundcharakteristika.....	32

3.1.2 Symptomatik.....	32
3.1.3 Laborparameter.....	33
3.1.4 Knochendichte.....	34
3.1.4.1 Vergleich der drei Messlokalisationen.....	35
3.1.4.2 Vergleich von symptomatischen und asymptomatischen Patienten.....	36
3.2 <i>Der Verlauf eines Teilkollektivs</i> .....	39
3.2.1 Grundcharakteristika.....	39
3.2.2 Symptomatik.....	40
3.2.3 Laborparameter.....	41
3.2.4 Self-selection bias.....	42
3.2.5 Ausgangs-Z-Werte.....	42
3.2.5.1 Vergleich von später operierten und nicht operierten Patienten.....	43
3.2.6 Beobachtung im Verlauf: Vergleich der Knochendichteentwicklung von operierten und nicht operierten Patienten.....	43
3.2.6.1 Das gesamte Verlaufskollektiv.....	44
3.2.6.2 Getrennte Betrachtung der asymptomatischen Patienten.....	53
3.2.7 Vergleich der Knochendichteentwicklung von nicht operierten Patienten mit und ohne OP-Indikation.....	58
3.2.8 Vorhersage der Knochendichteentwicklung.....	59
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>63</b>
4.1 <i>Die unterschiedlichen Auswirkungen eines pHPT auf spongiösen und kortikalen Knochen</i> .....	63
4.1.1 Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten.....	64
4.2 <i>Die Entwicklung der Knochendichte bei operierten und nicht operierten Patienten</i> .....	65
4.2.1 Das gesamte Verlaufskollektiv.....	65
4.2.2 Getrennte Betrachtung der asymptomatischen Patienten.....	67
4.3 <i>Die Vorhersage der Knochendichteentwicklung anhand von Laborparametern</i> .....	68
4.4 <i>Schlussfolgerungen aus den vorliegenden Ergebnissen</i> .....	69
4.5 <i>Stärken der Studie und Grenzen der Aussagekraft</i> .....	71
4.6 <i>Ausblick auf weiteren Forschungsbedarf</i> .....	73
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>80</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>81</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>89</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
a.p.	anteroposterior
AP	alkalische Phosphatase
BMD	Bone mineral density - Knochendichte
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
dl	Deziliter
DXA	Dual energy x-ray absorptiometry – Zweispektren- Röntgenabsorptiometrie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
g	Gramm
h	Stunde
kg	Kilogramm
l	Liter
LWS	Lendenwirbelsäule
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEN	multiple endokrine Neoplasien
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
OP	Operation
p.a.	posteroanterior
pg	Picogramm
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon
U	Unit – internationale Einheiten

VIF	Variance Inflation Factor
W	Watt
WHO	World Health Organization

## **1. Einleitung**

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine häufig auftretende endokrinologische Erkrankung, die sich unter anderem auf den Knochen der Betroffenen auswirkt. Im Folgenden wird zunächst das Krankheitsbild des primären Hyperparathyreoidismus dargestellt. Es schließt sich eine Beschreibung des menschlichen Skeletts und der Knochenstruktur an. In einem weiteren Schritt werden die Auswirkungen eines pHPT auf den Knochen unter Berücksichtigung der gewählten Therapie und die aktuellen Forschungsergebnisse zu diesem Thema erläutert, in welche die Ergebnisse dieser Arbeit im weiteren Verlauf eingebettet werden.

### **1.1 Der primäre Hyperparathyreoidismus**

#### ***1.1.1 Epidemiologie***

Die Annahmen zu Prävalenz und Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus haben sich über die letzten 40 Jahre mehrfach erheblich verändert. Gravierend war die Einführung von Kalziummessungen als Teil des biochemischen Patientenscreenings in den frühen 1970er Jahren. Dies führte bei vielen klinisch stummen Patienten zu der erstmaligen Diagnosestellung eines primären Hyperparathyreoidismus und zu einem einmaligen Anstieg der jährlichen Inzidenz um den Faktor vier bis fünf auf ca. 75 pro 100 000. Die Inzidenz nahm vor allem in der Altersgruppe über 40 Jahren zu, während die Zahlen für jüngere Patienten relativ stabil blieben (Adami et al., 2002; Heath et al., 1980). In den 1990er Jahren sank die Inzidenz des pHPT langsam wieder ab, da der größte Teil des zuvor nicht diagnostizierten Patientenpools mittlerweile gefunden worden war (Adami et al., 2002). Heute geht man von einer jährlichen Inzidenz von 25 pro 100 000 aus. Frauen sind drei- bis viermal häufiger betroffen als Männer. Die Prävalenz für Frauen zwischen dem 55. und dem 75. Lebensjahr in Europa liegt bei 21 zu 1000, in der Allgemeinbevölkerung bei 3 zu 1000 (Adami et al., 2002; Kukora et al., 2005; Suliburk und Perrier, 2007).

#### ***1.1.2 Ätiologie***

In den meisten Fällen (80-85 %) wird ein primärer Hyperparathyreoidismus durch ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom ausgelöst. Auch multiple Adenome kommen vor (4-5 %). Bei 10-15% der Patienten ist eine Hyperplasie aller Nebenschilddrüsen vorhanden. In 1-2 % der Fälle liegt dem primären Hyperparathyreoidismus ein Karzinom der Nebenschilddrüse zugrunde (Bilezikian

und Silverberg, 2004; Kukora et al., 2005). Selten kann ein pHPT auch im Rahmen eines MEN-Syndroms auftreten (MEN - multiple endokrine Neoplasien). Das MEN I-Syndrom zeichnet sich durch ein gehäuftes Auftreten von Hyperparathyreoidismus, Hypophysenadenomen und neuroendokrinen Tumoren des Pankreas aus. Bei MEN II-Erkrankten liegen vermehrt medulläre Schilddrüsenkarzinome, Hyperparathyreoidismus und Phäochromozytome vor (Brandi et al., 2001).

### ***1.1.3 Labordiagnostik***

Die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus gelingt über den Nachweis eines erhöhten oder hochnormalen Kalziumspiegels im Blut in Kombination mit einem inadäquat hohen Parathormonspiegel. Beim Gesunden reguliert der Kalziumspiegel die PTH-Ausschüttung über einen negativen *Feedback*-Mechanismus, ein erhöhter Kalziumspiegel mindert also die PTH-Ausschüttung. Bei einem pHPT-Erkrankten sind Kalzium- und Parathormonspiegel gleichsinnig erhöht, da der negative *Feedback*-Mechanismus durch die autonome PTH-Produktion des Nebenschilddrüsenadenoms nicht mehr ausreichend wirksam ist. Der Überschuss an Parathormon führt außerdem zu einem erniedrigten Phosphatspiegel im Blut (Kukora et al., 2005).

Viele Patienten weisen parallel zu dem primären Hyperparathyreoidismus einen zu geringen Spiegel an 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> im Blut auf. Häufig ist ein Vitamin D-Mangel hier mit einem schwereren Krankheitsverlauf vergesellschaftet (Beyer et al., 2007; Moosgaard et al., 2005; Silverberg et al., 1999a). Deswegen ist dies ein weiterer Parameter, der bei jedem Patienten mit Verdacht auf pHPT kontrolliert werden muss, um gegebenenfalls eine Substitutionsbehandlung einleiten zu können (Eastell et al., 2009).

Ebenfalls bestimmt werden sollte die glomeruläre Filtrationsrate, die vorzugsweise via MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) errechnet wird (Eastell et al., 2009).

Die Bestimmung des Kalziums im 24-h-Urin gehört zu jeder Erstevaluation eines pHPT-Patienten (Bilezikian et al., 2009). Unter anderem ist so die Abgrenzung zu der familiären hypokalzurischen Hyperkalzämie möglich. Hierbei handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Störung des Kalziumhaushalts, die nicht symptomatisch wird und keiner Behandlung bedarf (Marx et al., 2002).



### ***1.1.4 Symptomatik***

Früher stellten sich Patienten, die an einem primären Hyperparathyreoidismus erkrankt waren, typischerweise mit der Symptomatik der „Stein-, Bein- und Magenpein“ vor. Diese Redewendung nimmt Bezug auf die am häufigsten von der Manifestation eines Hyperparathyreoidismus betroffenen Organe: die Nieren („Stein“ steht hier für Nephrolithiasis), die Knochen und den Gastrointestinaltrakt. Heute hat sich das Bild der Erkrankung gewandelt: ein Großteil der Patienten wird durch Routine-Kalziummessungen diagnostiziert und weist keinerlei klinisch erkennbare Symptome auf (Adami et al., 2002; Heath et al., 1980; Khan et al., 2009a; Suliburk und Perrier, 2007). Dennoch sollten die klassischen Symptome des pHPT bekannt sein.

Klassische Symptome eines primären Hyperparathyreoidismus sind rezidivierende Nierensteine, Osteopenie mit Knochenschmerzen und pathologischen Frakturen, peptische Ulzera und selten auch Pankreatitiden (Davies et al., 2002; Suliburk und Perrier, 2007). Mittlerweile wird angenommen, dass auch unspezifische Symptome wie erhöhter Schlafbedarf, Stimmungsschwankungen, Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisverlust und sogar Depressionen durch einen primären Hyperparathyreoidismus hervorgerufen werden können. Oft können diese unspezifischen Symptome erst nach erfolgreicher Sanierung des pHPT auf die Erkrankung zurückgeführt werden (Chan et al., 1995; Hasse et al., 2000; Mittendorf et al., 2007; Perrier, 2005; Prager et al., 2002). Sehr stark ausgeprägte Formen des pHPT mit Osteodystrophia cystica generalisata von Recklinghausen (eingeblutete Resorptionszysten des Knochens) und hyperkalzämischen Krisen kommen heute kaum mehr vor (Suliburk und Perrier, 2007).

### ***1.1.5 Therapieoptionen***

Für die Therapie des primären Hyperparathyreoidismus stehen zwei Ansätze zur Verfügung:

1. die operative Entfernung des entarteten Nebenschilddrüsengewebes
2. regelmäßige Verlaufskontrollen mit oder ohne zusätzliche medikamentöse Behandlung.

#### ***1.1.5.1 Die operative Therapie***

Es besteht Konsens darüber, dass alle pHPT-Patienten, die klinische Symptome ihrer Krankheit zeigen, eine Indikation zur Parathyreoidektomie aufweisen. Weitere Empfehlungen für Operationsindikationen wurden 2009 auf dem dritten internationalen Workshop zur Behandlung des asymptomatischen primären Hyperparathyreoidismus beschlossen:

- Serum-Kalzium  $> 1 \text{ mg/dl}$  ( $>0,25 \text{ mmol/l}$ ) über dem Referenzwert des jeweiligen Labors
- T-Wert  $\leq -2,5$  an LWS, Schenkelhals, Gesamthüfte, oder an dem distalen Drittel des Radius für peri- oder postmenopausale Frauen und Männer  $\geq 50$  Jahre
- Z-Wert  $\leq -2,5$  für prämenopausale Frauen und Männer  $< 50$  Jahre<sup>1</sup>
- Pathologische Frakturen
- Alter  $< 50$  Jahre
- Relative OP-Indikation: GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (Grad 3 einer Niereninsuffizienz) (Bilezikian et al., 2009).

Die erste Parathyreoidektomie wurde 1925 von Mandl in Wien durchgeführt (Mandl, 1925). Die Operation ist die einzig bekannte kurative Therapie des primären Hyperparathyreoidismus. Heutzutage stehen mehrere verschiedene Operationstechniken zur Verfügung. Den Goldstandard stellt die bilaterale Exploration des Halses mit Darstellung aller vier Nebenschilddrüsen und Entfernung des entarteten Gewebes dar. Neuere Ansätze sind die minimal-invasive und die endoskopische Parathyreoidektomie. Für beide Verfahren sind eine präzise präoperative Bildgebung und eine genaue Auswahl der Patienten Voraussetzung, da beispielsweise der minimal-invasive Zugang nur für Patienten mit einem solitären Adenom gewählt werden kann (Kukora et al., 2005; Suliburk und Perrier, 2007).

#### ***1.1.5.2 Die konservative Therapie***

Zeigt ein Patient keine Operationsindikation oder weist er eine Kontraindikation zur OP auf, kann er konservativ begleitet werden. Hier spielt vor allem die regelmäßige Kontrolluntersuchung eine wichtige Rolle (Bilezikian et al., 2009). Neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung sind folgende Parameter Grundlage regelmäßiger Kontrolle:

- Serumkalzium           jährlich
- Serumkreatinin       jährlich
- Knochendichte       alle 1-2 Jahre (an drei Messlokalisationen) (Bilezikian et al., 2009).

In manchen Fällen ist aber nicht nur die regelmäßige Verlaufskontrolle oder eine Operation, sondern auch eine unterstützende medikamentöse Therapie indiziert. Im Folgenden werden die einzelnen zur Verfügung stehenden Medikamentenklassen kurz vorgestellt.

---

<sup>1</sup> T- und Z-Werte sind Ergebnisse der Knochendichtemessung. Eine ausführliche Erklärung folgt in Kapitel 2.2.4.

### *Vitamin D*

Es wird empfohlen, alle Patienten, bei denen ein zu niedriger Spiegel an 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> vorliegt, mit Vitamin D-Präparaten zu substituieren. Ziel ist es, einen Spiegel von über 20 ng/dl (50 nmol/l) zu erreichen (Bilezikian et al., 2009; Grey et al., 2005). Dieser Spiegel sollte bei jedem Patienten vorliegen, bevor weitere therapeutische Maßnahmen, wie beispielsweise eine Operation, eingeleitet werden (Eastell et al., 2009).

### *Bisphosphonate*

Bisphosphonate lagern sich in aktiven Umbauzonen im Knochen ab und führen über eine Blockade intrazellulärer Signalkaskaden zur Apoptose von Osteoklasten (Khan et al., 1997; Meunier et al., 1999). Folge sind ein verminderter Knochenumbau, eine gesteigerte Knochenmineralisation und somit eine Erhöhung der Knochendichte. Die Effekte von Bisphosphonaten auf den Kalziumspiegel bei pHPT-Patienten sind noch unklar (Chow et al., 2003; Khan et al., 2009b).

### *Hormonersatztherapie*

Östrogen wird vor allem als antiresorptive Behandlung der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt, auch wenn sie als Folge eines pHPT entsteht. Es senkt den Knochenumbau und erhöht die Knochendichte (Marcus, 2002; Orr-Walker et al., 2000). Heutzutage stehen aber häufig die Risiken einer Hormontherapie im Vordergrund: es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Mamma-Karzinomen, Endometrium-Karzinomen, Koronarer Herzkrankheit, Schlaganfällen und Thrombosen (Khan et al., 2009b).

### *Raloxifen*

Raloxifen ist ein selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator, der an Knochengewebe als Agonist wirkt, während an Brustgewebe und Endometrium antagonistische Effekte auftreten. Die Hoffnung ist, so die osteoprotektiven Eigenschaften des Östrogens nutzen zu können ohne das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen einzugehen (Barrett-Connor et al., 2006; Riggs und Hartmann, 2003). Es sind noch nicht genug Daten bekannt, um den protektiven Effekt einer Raloxifen-Therapie auf das Skelettsystem bei pHPT-Patienten belegen zu können (Khan et al., 2009b).

### *Cinacalcet*

Cinacalcet ist ein allosterischer Modulator des kalziumsensitiven Rezeptors der Nebenschilddrüse. Physiologisch wird der Rezeptor durch einen hohen extrazellulären Kalziumspiegel inhibiert, woraufhin die PTH-Sekretion, die PTH-Gentranskription und die Zellproliferation der Nebenschilddrüse gehemmt werden (Hofer und Brown, 2003). Durch Kalzिमimetika wie Cinacalcet wird der kalziumsensitive Rezeptor für den umgebenden Kalziumspiegel sensibilisiert, so dass schon bei niedrigeren Spiegeln ein Absinken des PTH-Spiegels erfolgt (Nemeth et al., 2004).

## **1.2 Der Knochen**

### ***1.2.1 Das Skelett und seine Aufgaben***

Das menschliche Skelett besteht aus 220 Knochen mit einem Gesamtgewicht von etwa 10 kg und ist mit vier Hauptaufgaben betraut:

1. *Stütz- und Fortbewegungsfunktion*
2. *Schutzfunktion*: Der feste Knochen bildet eine Schutzschicht vor äußeren Einflüssen um innere Organe, wie beispielsweise die Rippen um Herz und Lunge.
3. *Knochen-Knochenmark-System*: Der Knochen ist der Sitz des Knochenmarks, dem wichtigsten Ort der Hämatopoese.
4. *Mineraldepotfunktion*: Mit 99 % ist fast das gesamte Kalzium des Körpers in Knochengewebe gespeichert. Außerdem lagern hier 85 % des Phosphats und 50 % des Magnesiums (Bartl, 2008; Morgan et al., 2008).

### ***1.2.2 Die Knochenstruktur***

Für die Aufgaben des Knochens ist eine spezielle Struktur notwendig, die Belastbarkeit und Elastizität bei möglichst niedrigem Gesamtgewicht bietet. Der organische Teil der Knochenmatrix besteht zu 90 % aus Kollagen-Typ-1-Molekülen und bildet in lamellären Schichten angeordnet den elastischen Anteil des Knochengewebes. Zwischen den Lamellen liegen Kristalle aus Kalzium und Phosphat, die durch verschiedene Spurenelemente und Wasser fest verankert werden und für die Festigkeit und Rigidität des Knochens zuständig sind (Bartl, 2008). Der organische Teil der Knochenmatrix macht etwa 35 % des Trockengewichts des

Knochens aus (Fleisch, 2000). Der anorganische Anteil, der neben Hydroxylapatit aus Citraten, Magnesium, Natrium, Fluoriden und Strontium besteht, liegt bei ca. 65 % des Knochentrockengewichts (Group, 2003). Desweiteren lassen sich kortikaler und spongiöser Knochen voneinander unterscheiden. Diese werden im Folgenden beschrieben.

### *Kortikalis*

Die Kortikalis (auch Kompakta genannt) bildet die Außenkontur und die am stärksten belastbare Struktur eines Knochens. Sie besteht aus Osteonen oder Havers-Systemen, parallel zur Längsrichtung der Diaphyse des Knochens angeordneten Knochenzylindern mit zentralen Havers-Kanälen, die Blutgefäße führen. Die Kortikalis macht etwa 80% der gesamten Knochenmasse aus und kommt vor allem in langen Röhrenknochen vor (Adler, 1998; Bartl, 2008; Bartl und Bartl, 2004; Group, 2003). Nach außen hin wird sie von einer bindegewebigen Hülle umgeben, dem Periost. Dieses beinhaltet ein dichtes Netz aus Blut- und Lymphgefäßen und die einzigen sensiblen Nervenfasern im Bereich des Knochens (Adler, 1998). Das Endost bildet die innere Begrenzung zu den Knochenmarksräumen (Group, 2003).

### *Spongiosa*

Die Spongiosa bzw. das trabekuläre Knochengewebe liegt im Inneren des Knochens und bildet ein schwammartiges Netzwerk aus Knochenbälkchen, welches das Knochenmark beherbergt. Die Balken sind entlang der Belastungslinien des jeweiligen Knochens ausgerichtet und sollen so zu maximaler Stabilität bei minimalem Gewicht des Knochens führen (Jerosch et al., 2002). Der spongiöse Knochen macht 20 % des Skelettsystems aus und bildet den Großteil des axialen Skeletts mit Wirbelsäule, Rippen und Becken (Bartl und Bartl, 2004).

Der kortikale Knochen weist ein wesentlich geringeres Oberflächen- / Volumenverhältnis auf als der spongiöse Knochen. Auch die Umbauraten unterscheiden sich stark: während in der Kortikalis jährlich nur ca. 2,5 % des Gewebes umgebaut und erneuert werden, liegen die entsprechenden Zahlen der Spongiosa bei ca. 25 %. Eine Störung des Um- und Neubaus, wie er bei der Osteoporose vorliegt, manifestiert sich dementsprechend zuerst in den spongiösen Knochenanteilen. Der Anteil spongiösen Knochens an der Lendenwirbelsäule liegt bei 75 %, an dem proximalen Femur bei 50-75 % und an dem distalen Radius bei ca. 25 % (Bartl, 2008).

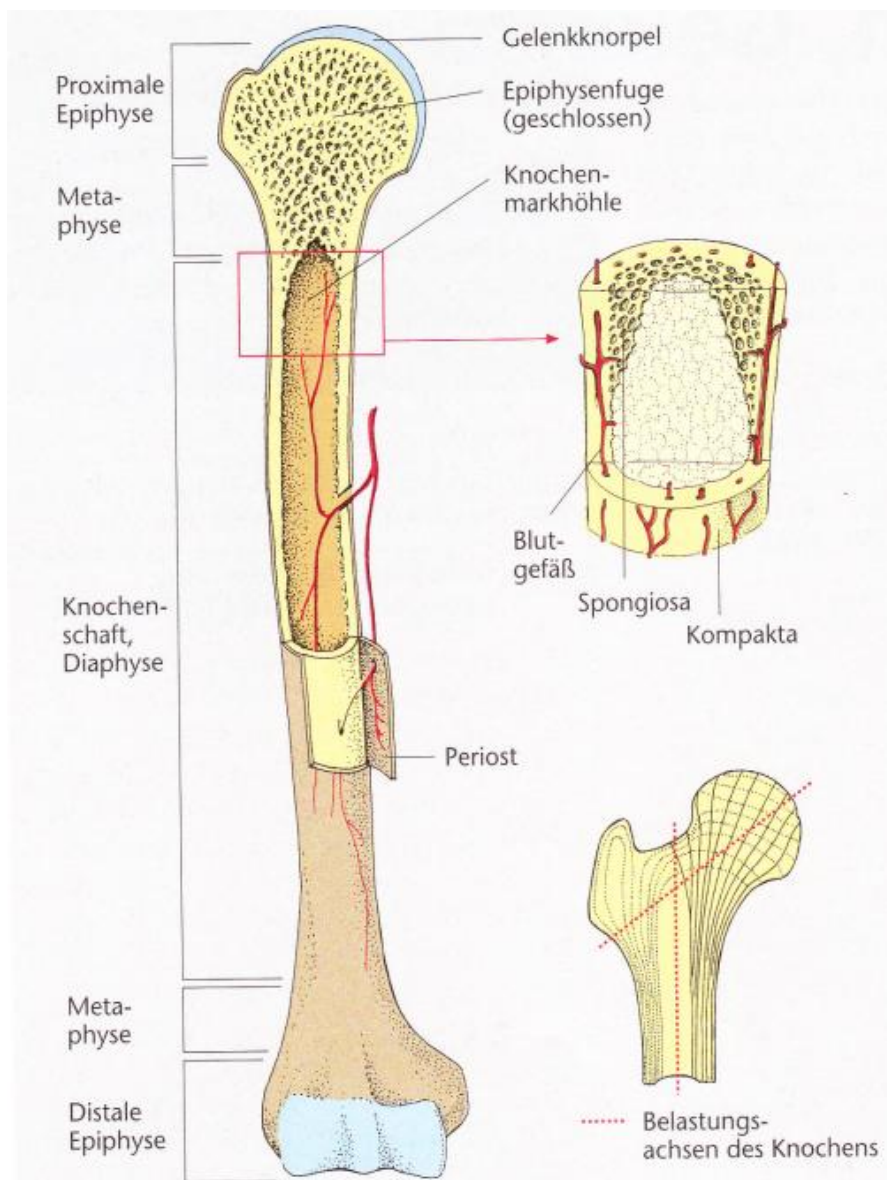


Abbildung 1: Aufbau eines Röhrenknochens.

Links: Teilweise längs eröffnet. Rechts oben: Vergrößerter Ausschnitt mit Knochenmarkhöhle. Rechts unten: Schnitt durch den Hüftkopf des Oberschenkelknochens. Die Knochenbälkchen sind in den Richtungen der Hauptbelastungsachsen angeordnet. (Quelle: Huch / Jürgens: Mensch Körper Krankheit 5. Auflage © 2007 Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München.)

### 1.2.3 Der Knochenumbau

#### Modelling

Der Prozess des Modelling findet während der Entwicklung des fetal angelegten Knochens zum ausgewachsenen Skelett eines Erwachsenen statt. Er zeichnet sich dadurch aus, dass Knochenabbau und -neuaufbau nicht an derselben Stelle im Knochen auftreten. So wird die Form des

Knochens verändert. In der Regel ist das Modelling mit Abschluss der zweiten Lebensdekade mit Verknöcherung der Wachstumsfugen beendet, kann aber in geringerem Maße auch beim Erwachsenen vorkommen (Group, 2003).

### *Remodelling*

Das Remodelling ist der vorherrschende Prozess des Knochenumbaus im Erwachsenenalter. Hier liegen Knochenabbau und –neuaufbau an derselben Stelle, so dass die äußere Form des Knochens nicht beeinflusst wird (Group, 2003). Durch das Remodelling wird nicht nur alter Knochen durch neuen ersetzt und somit die Stabilität und Funktionalität des Knochens gewährleistet. Es wird auch die schnelle Freisetzung von Kalzium und Phosphat bei Bedarf des Organismus ermöglicht (Broadus, 1996).

## **1.2.4 Die Zellen des Knochens**

### *Osteoblasten*

Die Osteoblasten sind knochenaufbauende Zellen, die von mesenchymalen Stammzellen abstammen. Sie liegen an freien knöchernen Oberflächen, wo sie die organische Knochenmatrix, das Osteoid, bilden. Die Osteoblasten sezernieren außerdem große Mengen alkalischer Phosphatase, ein Enzym, das maßgeblich an der anschließenden Mineralisation der Knochenmatrix beteiligt ist (Group, 2003; Jerosch et al., 2002). Nachdem sie ihre Aufgabe erfüllt haben, werden 30-50 % der Osteoblasten zu Osteozyten oder Belegzellen, während 50-70 % durch Apoptose zugrunde gehen (Jilka et al., 1998).

### *Osteozyten*

Osteozyten sind sogenannte knochenüberwachende Zellen. Sie entstehen aus Osteoblasten, die während des Knochenumbaus von neugebildetem Knochengewebe eingemauert werden. Die Osteozyten liegen in Lakunen der mineralisierten Knochenmatrix und sind über lange Zellausläufer, die in einem verzweigten Kanalsystem den Knochen durchziehen, untereinander, mit Belegzellen des Knochens und mit Osteoblasten verbunden (Bartl, 2008; Nijweide et al., 2002). Die Funktion der Osteozyten wird noch nicht genau verstanden. Man geht aber davon aus, dass sie eine wichtige Rolle als Mechanosensoren spielen, die Knochenumbau im Rahmen einer funktionellen Adaptation an Belastung oder auch als Reparaturmaßnahme bei Mikrofrakturen

einleiten können. Außerdem sind sie an der interzellulären Kommunikation und der Mineralstoff-Homöostase beteiligt (Bartl, 2008; Jerosch et al., 2002; Nijweide et al., 2002).

### *Osteoklasten*

Osteoklasten sind knochenabbauende Riesenzellen mit bis zu 100 Zellkernen, die sich aus hämatopoetischen Stammzellen entwickeln. Sie liegen der mineralisierten Knochenmatrix direkt an. An ihrer stark gefalteten Plasmamembran sezernieren sie Wasserstoffionen und proteolytische Enzyme. Durch das saure Milieu wird die mineralisierte Knochenmatrix abgebaut, woraufhin die organische Matrix für die proteolytischen Enzyme zugänglich wird. So entstehen Resorptions- oder Howship-Lakunen in dem Knochen. Die Abbauprodukte der Knochensubstanz werden von den Osteoklasten durch Transzytose abtransportiert (Group, 2003; Jerosch et al., 2002).

### *Endostale Belegzellen*

Man nimmt an, dass diese die Oberfläche des Knochens auskleidenden Zellen aus inaktiven Osteoblasten entstehen. Die Endostalen Belegzellen haben eine Schutzfunktion für das darunter liegende Gewebe. Außerdem sind sie an der Aktivierung von Osteoklasten im Knochenumbauzyklus beteiligt und entfernen selbst Überreste von abgebautem Knochenkollagen (Bartl und Bartl, 2004).

### **1.2.5 Maximale Knochendichte und Knochenschwund**

Die maximale Knochendichte, auch *peak bone mass* genannt, wird mit Abschluss der Skelettreifung im Alter von 25 bis 30 Jahren erreicht (Bonjour et al., 1994). Nach diesem Zeitpunkt herrscht meist eine negative Knochenbilanz. Der Knochenschwund beträgt durchschnittlich 1 % pro Jahr unabhängig von dem Geschlecht. Bei Frauen nimmt er mit Einsetzen der Menopause rapide zu und steigt auf bis zu 4 % jährlich (Bartl, 2008).

## **1.3 Auswirkungen eines primären Hyperparathyreoidismus auf den Knochen**

Die schwerwiegendste Auswirkung eines primären Hyperparathyreoidismus auf den Knochen ist die Ausbildung einer Osteodystrophia fibrosa generalisata cystica von Recklinghausen, auch als „braune Tumoren“ bezeichnet. Es handelt sich um umschriebene Osteolysezonen nahe der Kortikalis des Knochens. Ihr Name wird von der makroskopisch braunen Färbung der Läsion



durch Blutabbauprodukte vorangegangener Einblutungen abgeleitet (Adler, 1998). Klinisch manifestieren sich die braunen Tumoren als langsam progrediente, schmerzhaft Raumforderungen, die ein destruierendes Wachstum aufweisen können und von malignen Knochenprozessen abgegrenzt werden müssen (Su et al., 2010; Yilmazlar et al., 2004). Da der primäre Hyperparathyreoidismus heute in den meisten Fällen bereits in einem asymptomatischen Stadium entdeckt und gegebenenfalls therapiert wird, sind solche Knochenläsionen extrem selten geworden.

Ein Punkt, der heute wesentlich relevanter und nicht eindeutig geklärt ist, sind die Auswirkungen eines primären Hyperparathyreoidismus auf die Knochendichte. Während generell davon ausgegangen wird, dass ein pHPT mit einer erniedrigten Knochendichte einhergeht, scheint es aber unterschiedliche Effekte auf spongiösen und kortikalen Knochen zu geben. Dabei fanden einige Studien schon früh eine erniedrigte Knochendichte, die vor allem das kortikale Knochengewebe betraf (Khan und Bilezikian, 2000; Larsson et al., 1989; Seeman et al., 1982; Silverberg et al., 1989). Bezüglich des spongiösen Knochens ist die Datenlage nicht eindeutig. Während einige Studien von leicht erniedrigter Knochendichte in diesem Gewebe berichten (Grey et al., 1996; Guo et al., 1996), ermittelten andere Studien eine gut erhaltene Knochendichte (Rubin et al., 2008; Silverberg et al., 1989). Es sind allerdings auch Fälle beobachtet worden, in denen pHPT-Patienten eine ausgeprägte Osteopenie der LWS aufwiesen (Fuliehan et al., 1999; Silverberg et al., 1996). Schwere Verläufe gehen meist mit einer Reduktion der Knochendichte sowohl an kortikalem als auch an spongiösem Knochen einher (Bilezikian et al., 2006). Gleichzeitig scheint das Parathormon in der pharmakologischen Anwendung bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose eine protektive Wirkung auf spongiösen Knochen auszuüben, der normalerweise den Ort der Erstmanifestation dieser Erkrankung darstellt (Bilezikian und Silverberg, 2004; Neer et al., 2001; Reeve et al., 1980).

In mehreren Studien an Knochenbiopsaten von pHPT-Patienten wurde versucht, den Effekt von PTH auf die verschiedenen Knochengewebe zu erklären. PTH aktiviert nicht nur Osteoklasten, sondern auch Osteoblasten. Dadurch werden Knochenresorption und Knochenbildung gesteigert, wobei bei einem pHPT die Resorption überwiegt. Passend hierzu zeigt sich bei pHPT-Patienten eine vergrößerte Resorptionsoberfläche am Knochen (Dempster et al., 1999; Eriksen et al., 1986; Jerosch et al., 2002; Parisien et al., 1992; Parisien et al., 1990). Zudem scheint es einen

Unterschied zu machen, ob PTH pulsatil (physiologisch oder pharmakologisch) oder kontinuierlich (bei pHPT) freigesetzt wird. Bei intermittierender Applikation bewirkt PTH eine Reduktion der Osteoblastenapoptose und somit eine erhöhte Kollagenproduktion. Wird PTH kontinuierlich freigesetzt, kommt es vorwiegend zu einer Verstärkung der Osteoklastenaktivität und somit zu vermehrter Knochenresorption (Bartl, 2008). Die genauen Mechanismen dieser Vorgänge sind noch nicht eindeutig geklärt.

### ***1.3.1 Auswirkungen der Therapie auf die Knochendichte: OP vs. konservative Behandlung***

Trotz der unter 1.1.5.1 dargestellten Definition der OP-Indikationen ist noch nicht abschließend geklärt, welche pHPT-Patienten von einer Operation profitieren und welche hingegen sicher mit Verlaufskontrollen begleitet werden können. Dabei herrscht Konsens, dass Patienten, die eine klinische Symptomatik der Erkrankung aufweisen, operiert werden sollten (Bilezikian et al., 2009; Kukora et al., 2005; Suliburk und Perrier, 2007). Über die Operationsindikationen bei asymptomatischen Patienten gehen die Meinungen auseinander, da auch über die Entwicklung der Knochendichte dieser Gruppe bei ausbleibender Operation widersprüchliche Daten vorliegen. Die erste große Studie zum Verlauf der Knochendichte bei operierten und nicht operierten Patienten wurde 1999 von Silverberg et al. vorgelegt. Sie beobachteten eine Gruppe von 121 symptomatischen und asymptomatischen Patienten und dokumentierten deren Knochendichte an LWS, Schenkelhals und distalem Drittel des Radius über 10 Jahre. Dabei wurden in der Gruppe der operierten Patienten postoperativ schnell eintretende und lang anhaltende Verbesserungen der Knochendichte an LWS und Schenkelhals gefunden, während keine signifikanten Veränderungen der Knochendichte des Radius auftraten. Hier gab es keinen Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten. Obwohl keine statistisch signifikanten Änderungen der Knochendichte in der Gruppe der nicht operierten Patienten über den Beobachtungszeitraum festgestellt werden konnten, nahm sie bei über 20 % der asymptomatischen Patienten an einer der drei Messlokalisationen um mindestens 10 % ab (Silverberg et al., 1999b). Diese Studie wurde von Rubin et al. (2008) weitergeführt, die über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren berichteten. Auch nach diesem längeren Zeitraum blieb die postoperativ verbesserte Knochendichte erhalten. In der Gruppe der nicht operierten Patienten zeigte sich hingegen nach 10 Jahren ein verstärkter Verlust der Knochendichte an dem distalen Drittel des Radius. An dem Schenkelhals blieb die Rate des Knochendichteverlusts über 15 Jahre konstant, während an der LWS eine stabile Knochendichte über den gesamten Beobachtungszeitraum gefunden wurde. Insgesamt

wiesen nun fast 60 % der asymptomatischen Patienten, die nicht operiert wurden, einen Verlust von mindestens 10 % der Knochendichte an einem der gemessenen Knochengewebe auf. Rubin et al. formulierten deswegen die These, dass ein nichtoperatives Vorgehen bei pHPT-Patienten auf einen Zeitraum von 10 Jahren nach Diagnosestellung begrenzt sein sollte. Rao et al. (2004) stellten nur an der Gesamthüfte und dem Schenkelhals einen signifikanten Unterschied der Knochendichteentwicklung zwischen operierten und nicht operierten Patienten fest, da auch bei konservativ behandelten Patienten eine Zunahme der Knochendichte an LWS und Radius beobachtet wurde. Andere Studien wiederum fanden keine signifikante Änderung der Knochendichte bei pHPT-Patienten, die nicht operiert wurden (Bollerslev et al., 2007). Bolland et al. (2008) fanden in einer Studie mit 23 postmenopausalen Frauen mit pHPT über 10 Jahre keinen Unterschied zu der normokalzämischen Kontrollgruppe in der Knochendichte an LWS und dem gesamten Körper, während ein leicht erhöhter Verlust der Knochendichte der pHPT-Patientinnen an dem Schenkelhals dokumentiert wurde. Aus dem Fakt, dass ein Großteil der Patientinnen laut OP-Indikationen des dritten internationalen Kongresses 2009 hätte operiert werden müssen und dennoch ohne OP keine gravierende Krankheitsprogression auftrat, schlossen Bolland et al., dass viele pHPT-Patienten unnötigerweise operiert werden. Andere Autoren forderten hingegen, alle diagnostizierten Patienten, die keine Kontraindikation aufweisen, einer Operation zuzuführen, um eine Krankheitsprogression auszuschließen und eventuell unerkannte Symptome zu lindern (Gough, 2002; Toft, 2000; Utiger, 1999). Bis heute ist es nicht gelungen, einen Parameter zu bestimmen, der eine Vorhersage der Entwicklung der Knochendichte bei pHPT-Patienten erlaubt (Kukora et al., 2005).

#### **1.4 Aufgabenstellung und Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen eines pHPT auf die verschiedenen Knochengewebe und die daraus zu ziehenden Konsequenzen für die Therapie zu überprüfen und neu zu beurteilen.

In dem Gesamtkollektiv sollten die Auswirkungen auf kortikalen und spongiösen Knochen untersucht und miteinander verglichen werden. Ebenso wurden diese Effekte daraufhin überprüft, ob sie von einer vorhandenen klinischen Ausprägung der Erkrankung abhängig waren und sich somit die in den wissenschaftlichen Fokus gerückte Krankheitsentität des asymptomatischen pHPT von dem symptomatischen pHPT unterschied.

In einem zweiten Schritt wurde in einem kleineren Teilkollektiv die Entwicklung der Knochendichte postoperativ mit der von nicht operierten Patienten verglichen. Daraus sollten Schlüsse bezüglich der Debatte über eine sinnvolle OP-Indikation gezogen werden. Auch hier wurde die Gruppe der asymptomatischen Patienten gesondert betrachtet.

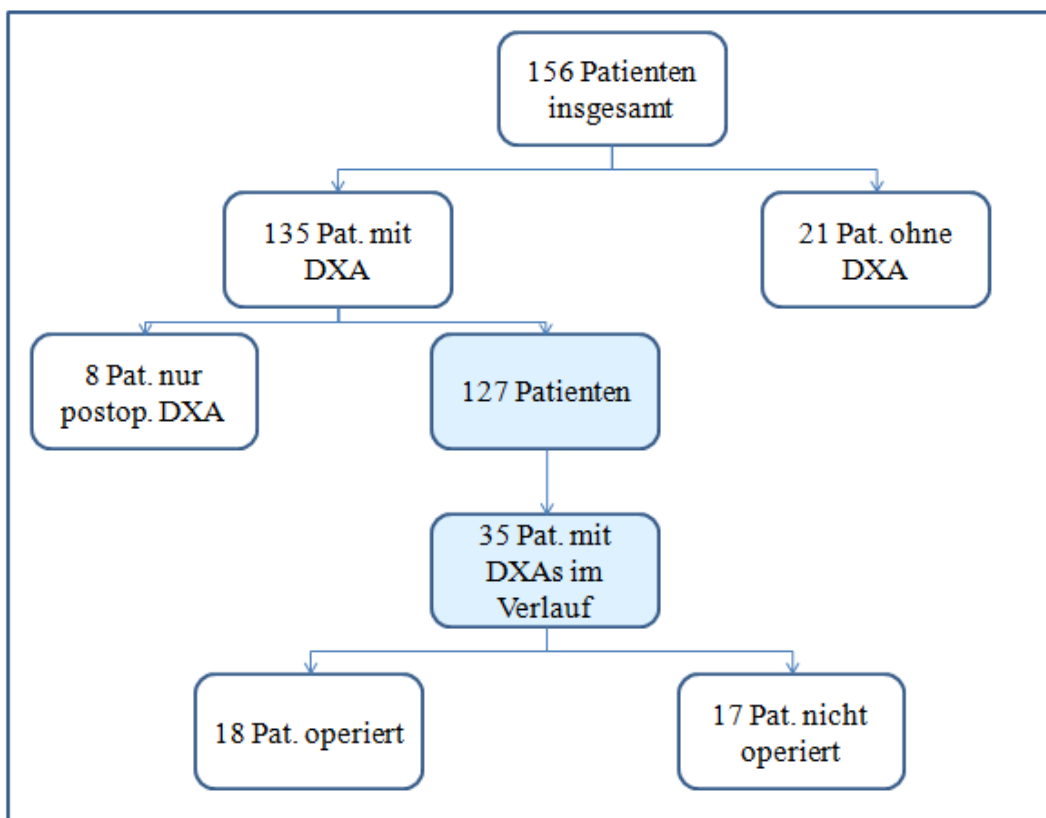
Als letzter Punkt wurde versucht, einen Laborparameter zu ermitteln, der es erlaubte, die Entwicklung der Knochendichte im weiteren Verlauf vorherzusagen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

In dieser Arbeit wurden retrospektiv die Akten aller Patienten untersucht, die von 1990 bis einschließlich 2009 in der Endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn mit der Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus behandelt wurden. Die erhobenen Daten stammen aus den Krankenakten der Patienten in der Endokrinologischen Ambulanz.

Insgesamt handelte es sich um eine Gruppe von 156 Patienten. Aus diesen wurden die Patienten ausgewählt, bei denen im Laufe der Behandlung mindestens eine Knochendichtemessung mittels Zweispektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA) durchgeführt worden war. Ausgeschlossen wurden acht Patienten, deren Knochendichtewerte nur nach bereits erfolgter Parathyreoidektomie vorlagen. So ergab sich ein Gesamtkollektiv von 127 Patienten, welches im ersten Teil der Fragestellung untersucht wurde.



**Abbildung 2:** Auswahl der Patienten.

Die beiden blau unterlegten Felder stehen für die beiden untersuchten Patientenkollektive.

Um die Entwicklung der Knochendichte postoperativ bzw. bei regelmäßigen Kontrollen beurteilen zu können, wählten wir aus dem bereits vorhandenen Kollektiv die Patienten aus, die mehr als eine Knochendichtemessung im Verlauf vorzuweisen hatten. Bei zwei Patienten wurden mehrere präoperative Knochendichtemessungen durchgeführt. Hier wurde nur die letzte vor der Operation durchgeführte Messung in die statistische Auswertung aufgenommen. Unter diesen Voraussetzungen ergab sich ein Verlaufskollektiv bestehend aus 35 Patienten. Bei 18 Patienten konnte der primäre Hyperparathyreoidismus durch eine Parathyreoidektomie saniert werden, während die verbleibenden 17 Patienten konservativ begleitet wurden.

## **2.2 Studienparameter**

### **2.2.1 Grundcharakteristika der Patienten**

Für alle Patienten wurden Alter und Geschlecht erfasst.

Die gewählte Therapie (Operation oder regelmäßige Kontrollen) wurde dokumentiert und im Falle einer Operation auch das Operationsdatum vermerkt, um den weiteren Verlauf der Knochendichte über die Zeit beurteilen zu können.

Desweiteren wurden jene Patienten gekennzeichnet, die im Laufe ihrer Behandlung in der Endokrinologischen Ambulanz oder bei Erstvorstellung osteoprotektive Medikation einnahmen. Hierzu wurden Bisphosphonate, Hormonersatztherapie, Raloxifen, Cinacalcet, Vitamin D und Kalzium gezählt. Nicht berücksichtigt wurde die Gabe von Vitamin D und Kalzium in den 12 auf eine Parathyreoidektomie folgenden Monaten, da dies zum Standardprozedere gehörte und für alle operierten Patienten zutraf.

### **2.2.2 Symptomatik**

Für jeden Patienten wurde erfasst, ob der primäre Hyperparathyreoidismus klinisch symptomatisch war und welche Symptome auftraten. Die hier einbezogenen Symptome waren:

1. pathologische Frakturen
2. Knochenschmerzen
3. Nierensteine
4. gastrointestinale Beschwerden

5. neurokognitive Symptome
6. Depressionen.

Als gastrointestinale Beschwerden galten *Ulcera ventriculi* oder *duodeni* sowie Pankreatitiden. Neurokognitive Symptome beinhalteten Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Ängstlichkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und stark erhöhten Schlafbedarf. Patienten wurden als depressiv eingestuft, wenn sie sich diesbezüglich in ärztlicher Behandlung befanden oder Antidepressiva einnahmen.

### 2.2.3 Laborparameter

Für die Beurteilung des Kalzium- und Phosphathaushalts sowie dessen hormoneller Regulation wurden die folgenden Parameter bestimmt: Gesamtkalzium im Serum (mmol/l), anorganisches Phosphat (mg/dl), intaktes Parathormon (pg/ml), Kalziurie (mmol/24h), 25-Hydroxycholecalciferol (ng/ml) und 1,25-Dihydroxycholecalciferol (pg/ml).

Ein Wert, der Aufschluss über den Knochenumsatz geben sollte, war der Spiegel der alkalischen Phosphatase im Serum (U/l).

Als Dokumentation der Nierenfunktion wurden das Kreatinin (mg/dl) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Letztere wurde mithilfe der vereinfachten MDRD-Formel errechnet:

$$GFR \left( \frac{\frac{ml}{min}}{1,73m^2} \right) = 175 \times (Kreatinin \text{ im Serum})^{-1,154} \times Alter^{-0,203} \\ \times 1,212 \text{ (für Schwarze)} \times 0,742 \text{ (für Frauen)}$$

Da die Formel nicht für Nierengesunde evaluiert ist, wurden Werte, die über 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lagen, nur als > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> dokumentiert (Levey et al., 2007).

In der statistischen Auswertung wurden ausschließlich Werte berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der ersten Knochendichtemessung erhoben wurden und somit die laborchemische Ausgangssituation der Patienten darstellten.

### 2.2.4 Knochendichtemessung

Bei allen Patienten wurde die Knochendichte via Zweispektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA, *dual energy X-ray absorptiometry*) mit dem Knochendichtemessgerät Hologic QDR-2000 gemessen. Die DXA ist die am häufigsten eingesetzte Methode zur Knochendichtemessung. Sie bietet hohe Präzision, kurze Untersuchungszeiten, gute Kalibrierungsmöglichkeiten und eine geringe Strahlenbelastung für den Patienten (1-10 $\mu$ Sv) (Fogelman und Blake, 2000). Dabei misst die DXA keine Dichte im physikalischen Sinne, sondern eine flächenprojizierte Masse (Einheit g/cm<sup>2</sup>). Mitte der 1980er Jahre ersetzte die DXA die *dual photon absorptiometry*, bei der statt einer Röntgenröhre Radionuklide als Energiequelle genutzt wurden.

#### 2.2.4.1 Physikalischer Hintergrund

Die DXA misst die Abschwächung eines Röntgenstrahls nach Durchqueren eines bestimmten Gewebes. Die Abschwächung beruht dabei auf verschiedenen Mechanismen wie Absorption und Compton-Streuung und kann durch das Absorptionsgesetz beschrieben werden:

$$I = I_0 \times e^{-\mu d}$$

I = gemessene Intensität [W/m<sup>2</sup>]

I<sub>0</sub> = Ausgangsintensität [W/m<sup>2</sup>]

$\mu$  = Absorptionskonstante [1/m]

d = Schichtdicke [m]

Wie stark der Strahl abgeschwächt wird, hängt u. a. von der Masse und Zusammensetzung des durchstrahlten Materials ab. Knochengewebe enthält hohe Konzentrationen an Kalzium und Phosphor, die als Elemente höherer Ordnungszahlen im Vergleich zu Kohlenstoff, Sauerstoff oder Wasserstoff aus den Weichgeweben eine stärkere Abschwächung der Röntgenstrahlen bewirken. Bei der DXA wird ein Zwei-Kompartiment-Modell für den Körper angenommen, das zum einen Knochengewebe und zum anderen Weichgewebe als jeweils ein Kompartiment des Körpers definiert. Die einzelnen Gewebearten weisen einen materialspezifischen Schwächungswert auf, der von der Absorptionskonstante und ebenso von der physikalischen Dichte des durchstrahlten Materials und dem Energieniveau des Photonenstrahls abhängig ist. Dieser Schwächungswert ist sowohl für Knochen als auch für Weichgewebe bekannt (Pietrobelli et al., 1996; Prevrhal, 2006) .



Bei der Messung werden zwei Photonenstrahlen unterschiedlichen Energieniveaus, die durch die verschiedenen Körpergewebe unterschiedlich stark abgeschwächt werden, von einer Röntgenquelle ausgesandt und nach Durchgang durch den Körper detektiert. Aus dem Absorptionsgesetz lassen sich nun folgende Gleichungen ermitteln, welche die Errechnung der Knochendichte ermöglichen (Laskey, 1996; Pietrobelli et al., 1996):

$$I^{low} = I_0^{low} \times e^{-\left(\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_s^{low} \times M_s + \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_b^{low} \times M_b\right)}$$

$$I^{high} = I_0^{high} \times e^{-\left(\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_s^{high} \times M_s + \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_b^{high} \times M_b\right)}$$

I = gemessene Intensität des abgeschwächten Röntgenstrahls [W/m<sup>2</sup>]

I<sub>0</sub> = Ausgangsintensität des Röntgenstrahls [W/m<sup>2</sup>]

$\frac{\mu}{\rho}$  = materialspezifischer Schwächungswert ( $\mu$  = Schwächungskoeffizient,  $\rho$  = Materialdichte)  
[cm<sup>2</sup>/g]

M = Dichte als Masse pro Flächeneinheit [g/cm<sup>2</sup>]

b = Knochen

s = Weichgewebe

<sup>low</sup> = Ergebnisse des Röntgenstrahls mit niedriger Photonenenergie

<sup>high</sup> = Ergebnisse des Röntgenstrahls mit höherer Photonenenergie

#### 2.2.4.2 Ergebnisse

Um die Ergebnisse der Knochendichtemessung einschätzen zu können, werden statistische Konstrukte genutzt, die einen Vergleich zu Kontrollpersonen ermöglichen.

$$T - Wert = \frac{BMD_P - \overline{BMD}_J}{SD_J}$$

BMD<sub>P</sub> = gemessene Patientenknochendichte

$\overline{BMD}_J$  = Mittelwert der Knochendichte eines jungen Vergleichskollektivs

SD<sub>J</sub> = Standardabweichung der Knochendichte eines jungen Vergleichskollektivs

Jung steht in diesem Zusammenhang für ein Kollektiv gesunder 20- bis 30-Jähriger, das die *peak bone mass* aufweist, also die höchste Knochendichte, die in einem Erwachsenenleben erreicht wird. Die WHO definiert den Begriff der Osteoporose über den T-Wert:

- Ein T-Wert größer als -1 gilt als normal.
- Bei einem T-Wert zwischen -1 und -2,5 liegt eine Osteopenie vor.
- Als osteoporotisch gelten Patienten, die einen T-Wert unter -2,5 aufweisen. Wenn zusätzlich nichttraumatische Frakturen bestehen, handelt es sich um eine manifeste Osteoporose.

Eine alternative Möglichkeit zur Beurteilung der Messergebnisse bietet der Z-Wert. Er dient dem Vergleich der Patientendaten mit einem Kollektiv gleichen Alters und gleichen Geschlechts (Fogelman und Blake, 2000; Parfitt, 1990).

$$Z - Wert = \frac{BMD_P - \overline{BMD_a}}{SD_a}$$

$BMD_P$  = gemessene Patientenknöchendichte

$\overline{BMD_a}$  = Mittelwert der Knöchendichte eines alters- und geschlechtsangepassten Vergleichskollektivs

$SD_a$  = Standardabweichung der Knöchendichte eines alters- und geschlechtsangepassten Vergleichskollektivs

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Z-Werte analysiert. So war es möglich, den Verlauf der Knöchendichte zu beurteilen, ohne altersbedingte Minderungen der Knöchendichte berücksichtigen zu müssen.

#### **2.2.4.3 Messlokalisationen**

In der vorliegenden Studie wurden Messwerte drei verschiedener Messlokalisationen berücksichtigt: Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und distales Drittel des Radius. Diese wurden gewählt, um den Effekt eines primären Hyperparathyreoidismus und dessen Behandlung sowohl auf spongiosen als auch auf kortikalen Knochen prüfen zu können.

Die Messung an der Lendenwirbelsäule erfolgt an den Wirbeln L1 bis L4, da die thorakalen Wirbel meist nicht klar von den Rippen abzugrenzen sind, so wie der Wirbel L5 nicht gut von dem Becken differenziert werden kann. Der Detektor ist oberhalb des in Rückenlage liegenden Patienten angebracht, während sich die Röntgenquelle unterhalb des Patienten befindet. Es handelt sich also um eine posteroanteriore Aufnahme.

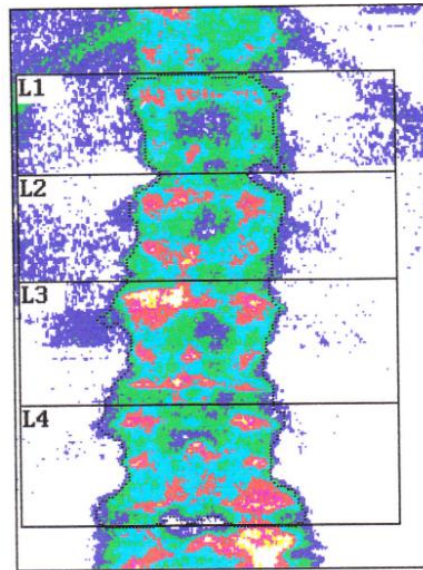


Abbildung 3: Beispiel einer DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule aus eigenen Messungen (Hologic QDR-2000).

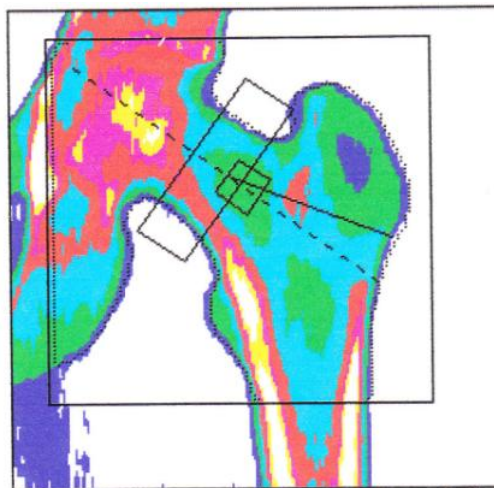


Abbildung 4: Beispiel einer DXA-Messung an der linken Hüfte aus eigenen Messungen (Hologic QDR-2000).

Eingezeichnet sind die einzelnen Regionen der Hüfte in dem gemessenen Bereich, der Region of interest (ROI). Die gestrichelte Linie stellt die Symmetrieachse der Hüfte dar. Rechtwinklig zu dieser Achse liegt das längliche Rechteck, das den Schenkelhals darstellt. Überlappend liegt das kleinste Viereck, welches das Ward-Dreieck anzeigt. Dies ist der Ort der geringsten Knochendichte an der Hüfte und wird automatisch von dem Messgerät bestimmt. Die durchgezogene Linie grenzt den Trochanter major von der darunterliegenden intertrochanterischen Region ab.

Die Messung der Knochendichte an der Hüfte lässt sich in einzelne Regionen unterteilen. Gemessen werden der Oberschenkelhals, das Ward-Dreieck, Trochanter major und der

intertrochanterische Bereich. Der Wert für die Gesamthüfte ergibt sich aus der Summe dieser Messungen unter Ausschluss des Ward-Dreiecks. Für die Auswertung der Ergebnisse sollten nur die Werte der Gesamthüfte verwendet werden, da der Variationskoeffizient im Vergleich zu den Subregionen wesentlich niedriger ist (1 % im Vergleich zu 3-5 % an dem Ward-Dreieck) und größere Mengen an Referenzdaten zur Verfügung stehen (Prevrhal, 2006).

An dem Unterarm wurden nur die Messwerte für das distale Drittel des Radius berücksichtigt. Dieses ist als ein 20 mm breiter Bereich definiert, dessen Zentrum in einer Distanz, die einem Drittel der Länge des Radius entspricht, von der distalen Ulna-Spitze entfernt liegt.

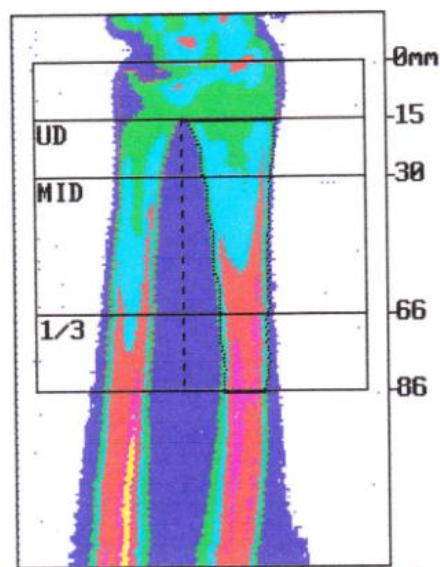


Abbildung 5: Beispiel einer DXA-Messung an dem Radius des linken Unterarms aus eigenen Messungen (Hologic QDR-2000).

Den oberen Abschluss des Bildes bilden die Karpalknochen. Die mit 1/3 beschriftete Region ist das distale Drittel des Radius. MID steht für den mitteldistalen Radius und UD für den ultradistalen Radius.

#### 2.2.4.4 Messqualität

Die Messunschärfe oder Streuung einzelner Messungen um einen Mittelwert wird über den Variationskoeffizienten bestimmt.

$$VK(x) = \frac{\sqrt{\text{var}(x)}}{M(x)} \times 100\%$$

VK = Variationskoeffizient

var = Varianz

M = Mittelwert

Der Variationskoeffizient ist dimensionslos und erlaubt somit auch den Vergleich zwischen Methoden mit stark verschiedenen Mittelwerten. Bei dem Hologic QDR-2000 liegt der Variationskoeffizient für die Messungen an Lendenwirbelsäule und Femur bei 1 %. Die Messung an dem distalen Drittel des Radius weist einen Variationskoeffizienten von unter 1 % auf (Angaben aus dem *Operator's Manual and User's Guide* der Firma Hologic zum Modell QDR-2000).

#### 2.2.4.5 Fehlerquellen

Vor allem die p. a. / a. p. Aufnahme der Wirbelsäule ist anfällig für Fehlerquellen, die falsch hohe Ergebnisse zur Folge haben können. Neben der Fehlidentifizierung der Wirbel L1 bis L4 können strukturelle Veränderungen des Knochens wie Skoliose, Wirbelfrakturen, Osteochondrosen oder Sklerosen die Messergebnisse verfälschen. Auch Kalkablagerungen in der Aorta, metallische Prothesen, Schmuck oder Gürtelschnallen im Strahlengang führen zu falsch hohen Werten. Da degenerative Veränderungen der Wirbelsäule vor allem bei älteren Patienten gehäuft auftauchen (>60 % der Population im Alter von über 70 Jahren), sind p.a. / a.p.-Aufnahmen immer auch auf diesen Aspekt hin zu untersuchen und dementsprechend in ihrer Aussagekraft zu bewerten (Adams, 1997; Franck et al., 1995; Frohn et al., 1991; Prevrhal, 2006).

### 2.3 Statistische Analyse

Die Daten wurden mithilfe der Software File-Maker erfasst, während die Auswertung mit MS Excel 2007 und dem Statistikprogramm SPSS 15.0 durchgeführt wurde. Die Ergebnisse wurden jeweils als Mittelwert mit zugehörigem Konfidenzintervall in eckigen Klammern und entsprechender Standardabweichung in runden Klammern dokumentiert, Bsp. 60 CI[57 ; 62] (SD 14). Graphisch wurden die Ergebnisse hauptsächlich in Form von Boxplot- und Fehlerbalkendiagrammen dargestellt.

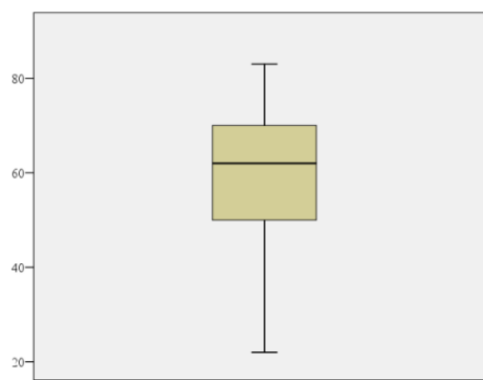


Abbildung 6: Beispiel für einen Boxplot.

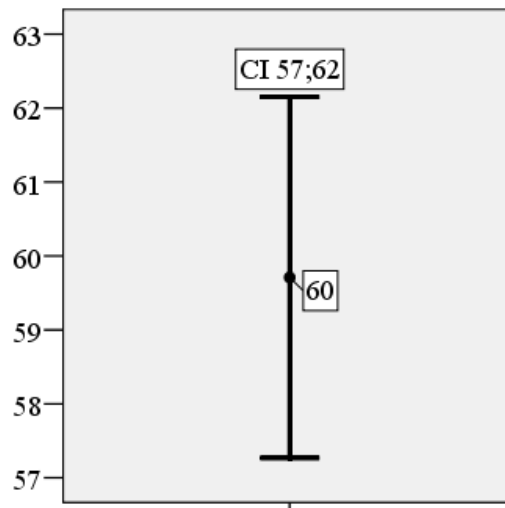


Abbildung 7: Beispiel für ein Fehlerbalkendiagramm.

Die Darstellung als Boxplot erlaubt einen schnellen Überblick über die Verteilung der Daten und eventuelle Ausreißer. Die Box entspricht hier dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen. Sie wird durch den Median, als schwarzer Strich dargestellt, unterteilt. Von der Box ausgehend finden sich zu beiden Seiten die Whisker. Diese stellen die Daten außerhalb der Box dar, die sich maximal 1,5 Interquartilsabstände (dies ist die Länge der Box) von dieser entfernt befinden. Werte, die über diesen Abstand hinaus entfernt liegen, werden als einzelne Punkte (bei einem Abstand von über 3 Interquartilsabständen als Sternchen) aufgetragen und als Ausreißer bezeichnet. Das Fehlerbalkendiagramm zeigt den Mittelwert der Daten (hier als schwarzer Punkt dargestellt). Umgeben wird dieser von den Grenzen des 95 %-Konfidenzintervalls.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der Daten. Um herauszufinden, ob einzelne Faktoren (wie die Einteilung in operierte und nicht operierte Patienten) einen signifikanten Einfluss auf die Ausgangsknochendichte bzw. die Veränderung der Knochendichte hatten, wurden t-Tests für unverbundene Stichproben verwandt. Um die Knochendichte an den drei gemessenen Lokalisationen miteinander zu vergleichen, wurde ein t-Test für verbundene Stichproben genutzt. Es wurde durchgehend ein Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  definiert.

Die Veränderung der Knochendichte wurde mit zwei verschiedenen Methoden ermittelt. Um statistisch korrekte Ergebnisse bezüglich der Signifikanz einzelner Faktoren auf die Veränderung der Knochendichte zu erhalten, wurde die Veränderung pro Zeiteinheit (hier zwei Jahre) ermittelt

(Rothman, 2002). Da es sich um verhältnismäßig schmale Messbereiche handelt, ist es schwierig, eine eventuell vorhandene klinische Relevanz festzustellen. Folglich wurde ebenfalls die Veränderung der Knochendichte über den gesamten Beobachtungszeitraum bestimmt. Zusätzlich wurde das korrigierte  $R^2$  errechnet. Dies ist ein Maß dafür, wie viel Varianz der abhängigen Variable (Veränderung der Knochendichte) sich durch die unabhängigen Variablen (z. B. Operation ja oder nein) erklären lassen. Der Wert für das korrigierte  $R^2$  liegt zwischen 0 und 1 und kann dementsprechend in Prozent umgerechnet werden. Korrigiert bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das rohe  $R^2$  um die Anzahl der verwendeten Prädiktoren korrigiert wird (je mehr Prädiktoren, umso mehr wird  $R^2$  absolut nach unten korrigiert).

Als letzter Punkt wurde untersucht, ob die Kenntnis bestimmter Laborparameter zum Zeitpunkt der ersten Knochendichtemessung eine Vorhersage der Knochendichteentwicklung über die nächsten zwei Jahre zuließ. Zu diesem Zweck wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Hier wurden einige Variablen ausgeschlossen, die in der Regression einen hohen *Variance Inflation Factor* (VIF) aufwiesen. Der VIF ist ein Maß für Multikollinearität, d.h. mehrere der prädiktiven Variablen in der Regression sind hoch miteinander korreliert. Dies ist ein Störfaktor für die Interpretation der Regressionsanalyse und sollte ausgeschlossen werden. Zuvor wurden bereits einige ungeeignete Variablen durch eine Faktorenanalyse identifiziert und nicht in die Regression aufgenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Das Gesamtkollektiv

##### 3.1.1 Grundcharakteristika

Das Gesamtkollektiv umfasste 127 Patienten, darunter 99 Frauen (78 %) und 28 Männer (22 %). Bei Diagnosestellung waren die Patienten im Mittel 60 Jahre CI[57 ; 62] (SD 14) alt, die Spannweite des Alters lag zwischen 22 und 83 Jahren.

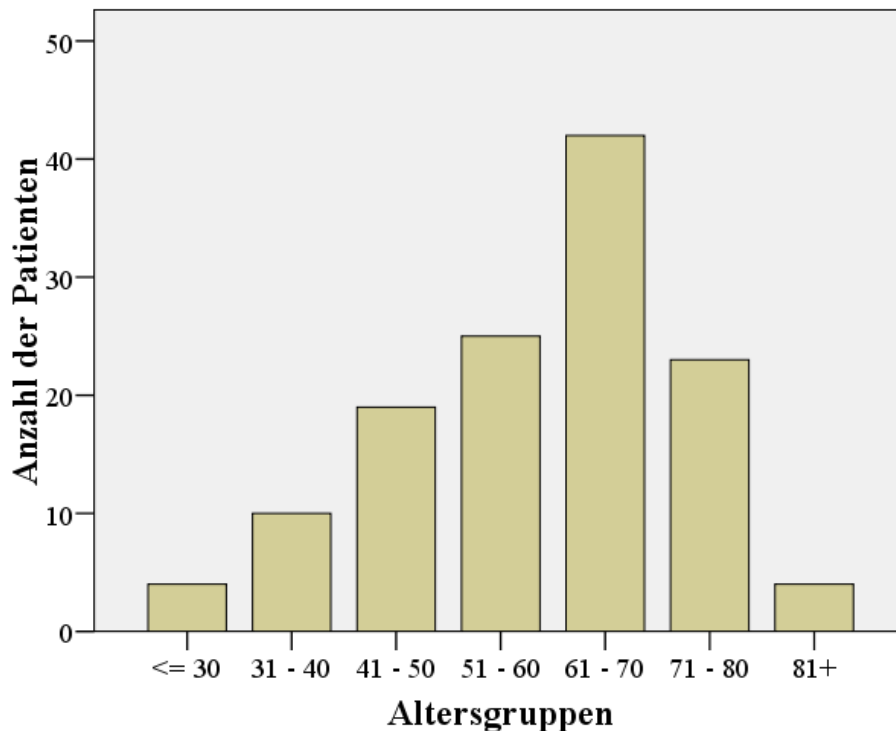


Abbildung 8: Altersverteilung des Gesamtkollektiv (n=127).

24 Patienten, von denen neun asymptomatisch waren, erhielten entweder bei Erstvorstellung oder im Verlauf der Behandlung osteoprotektive Medikation. Bei einem Patienten lagen keine Angaben diesbezüglich vor. Es wurden alle durchgeführten Tests unter Ausschluss dieser Patienten wiederholt, um eine Verfälschung der Ergebnisse auszuschließen. Die Ergebnisse werden bei den jeweiligen Tests dargestellt.

##### 3.1.2 Symptomatik

58 Patienten (46 %) zeigten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine klinischen Beschwerden. 68 Patienten (54 %) zeigten eines oder mehrere der definierten Symptome. Bei einem Patienten



konnten keine Angaben diesbezüglich gefunden werden. In der Gruppe der symptomatischen Patienten waren 42,6 % von Knochenschmerzen betroffen. Das Symptom, das am zweithäufigsten auftrat, waren Nierensteine (38,2 %). 35 % der symptomatischen Patienten zeigten mehrere Symptome und wurden somit mehrfach erfasst. Daher ergab sich als Summe der angegebenen Prozentsätze (Prozent der Patientenzahl, nicht der Symptomnennungen) eine Zahl über 100 %. Die folgende Grafik zeigt die Verteilung der verschiedenen Symptome in der Gruppe der symptomatischen Patienten.

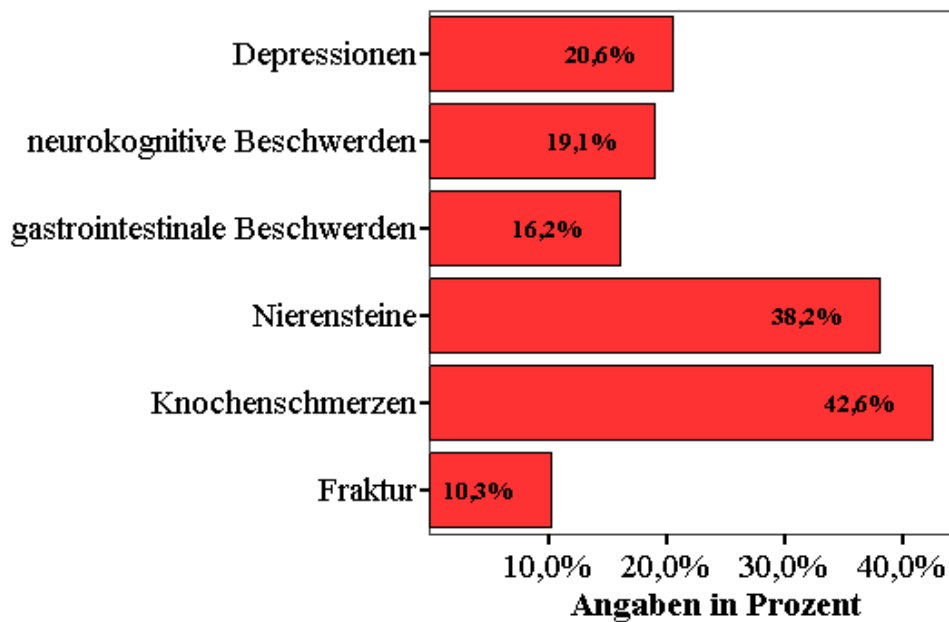


Abbildung 9: Verteilung der Symptome im Gesamtkollektiv. Mehrere Nennungen pro Patient waren möglich.

### 3.1.3 Laborparameter

Zum Zeitpunkt der ersten Knochendichtemessung wurden diverse Laborparameter der Patienten untersucht. Die Werte werden im Folgenden als Mittelwert mit zugehörigem Konfidenzintervall und Standardabweichung angegeben.

Die Kreatininwerte lagen mit einem Mittelwert von 0,90 mg/dl CI[0,85 ; 0,94] (SD 0,25) im Referenzbereich von 0,6–1,3 mg/dl. Das Gesamtserumkalzium wies Werte über dem Referenzbereich von 2,1–2,6 mmol/l auf. Im Mittel lagen die Werte bei 2,73 mmol/l CI[2,70 ; 2,76] (SD 0,17), es fanden sich also hyperkalzämische Werte. Die Phosphatwerte im Serum lagen im tiefnormalen Bereich (Referenzbereich 2,5–4,9 mg/dl) mit einem Mittelwert von 2,52 mg/dl CI[2,42 ; 2,63] (SD 0,55). Der Spiegel des intakten Parathormons war im Mittel mit 126 pg/ml

CI[104 ; 148] stark erhöht (Referenzbereich 12–65 pg/ml), zeigte allerdings bei einer Standardabweichung von 119 pg/ml eine sehr große Streuung. Der Spiegel des 25-(OH)-D<sub>3</sub> (Calcifediol) war im Mittel mit 16,6 ng/ml CI[14,9 ; 18,3] (SD 8,6) weit unterhalb des Referenzbereichs von 30–100 ng/ml. Im Gegenzug lagen die gemessenen Werte des 1 $\alpha$ -25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (Calcitriol) im Mittel bei 66,7 pg/ml CI[59,9 ; 73,6] (SD 28,2) und somit im hochnormalen Bereich (Referenzbereich 16–80 pg/ml). Ebenfalls erfasst wurde die Menge des im Urin ausgeschiedenen Kalziums über einen Zeitraum von 24 Stunden. Wie die erhöhten Werte des Serumkalziums bereits vermuten ließen, zeigte sich auch eine erhöhte Kalziurie bei dem betrachteten Patientenkollektiv. Im Mittel lagen die ermittelten Werte bei 8,2 mmol/24h CI[7,4 ; 9,1] (SD 4,3) bei einem Referenzbereich von 2,5–7,5 mmol/24h. Die alkalische Phosphatase, deren Erhöhung Hinweise auf einen erhöhten Knochenumbau liefern kann, lag mit einem Mittelwert von 104 U/l CI[97 ; 112] (SD 39) im hochnormalen Bereich (Referenzbereich 34–136 U/l). Errechnet wurde auch die glomeruläre Filtrationsrate mithilfe der MDRD-Formel. Die Werte lagen im Mittel über 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und wiesen somit nicht auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hin.

Tabelle 1 fasst noch einmal Mittelwerte, Median, Minima und Maxima der verschiedenen Laborparameter zusammen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Referenzwerte
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	119	0,5	2,6	0,9	0,83	0,6 – 1,3
<b>Kalzium (mmol/l)</b>	123	2,4	3,3	2,7	2,7	2,1- 2,6
<b>anorganisches Phosphat (mg/dl)</b>	112	1,05	4,15	2,52	2,58	2,5 – 4,9
<b>intaktes Parathormon (pg/ml)</b>	117	18	1030	126	101	12 – 65
<b>25-OH Vitamin D (ng/ml)</b>	101	3,8	40,2	16,6	14,6	30 – 100
<b>1,25-OH Vitamin D (pg/ml)</b>	67	13,7	173	66,7	62	16 – 80
<b>Kalziurie (mmol/24h)</b>	103	1,5	23,6	8,2	8	2,5 – 7,5
<b>alkalische Phosphatase (U/l)</b>	112	37	277	104	96	34 – 136
<b>GFR MDRD (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	119	18	128	75	75	>60

Tabelle 1: Laborparameter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ersten DXA-Messung.

### 3.1.4 Knochendichte

In der Auswertung wurden lediglich die Z-Werte der durchgeführten Messungen berücksichtigt.

### **3.1.4.1 Vergleich der drei Messlokalisationen**

Die Werte der drei verschiedenen Messlokalisationen (Lendenwirbelsäule L1-L4, Gesamthüfte, distales Drittel des Radius) wurden miteinander verglichen, um gegebenenfalls unterschiedliche Auswirkungen eines pHPT auf die verschiedenen Knochengewebe zu dokumentieren. Hierbei wurden zum einen das Gesamtkollektiv und zum anderen die asymptomatischen Patienten separat betrachtet.

#### *Das Gesamtkollektiv*

In dem Gesamtkollektiv ergaben sich für die Lendenwirbelsäule Z-Werte mit einem Mittelwert von -0,08 CI[-0,35 ; 0,19] (SD 1,54). An der Gesamthüfte lag der Z-Wert im Mittel bei 0,01 CI [-0,22 ; 0,23] (SD 1,22). An dem distalen Drittel des Radius waren die Z-Werte im Mittel mit -0,48 CI[-0,78 ; -0,18] (SD 1,52) am stärksten erniedrigt.

In dem Vergleich der verschiedenen Messlokalisationen miteinander ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den an der Lendenwirbelsäule und den an der Gesamthüfte ermittelten Werten ( $p=0,706$ ). Die Werte der Region des distalen Drittels des Radius hingegen zeigten eine signifikante Differenz gegenüber sowohl der Gesamthüfte ( $p=0,002$ ) als auch der Lendenwirbelsäule ( $p=0,011$ ). Die Z-Werte der Gesamthüfte lagen im Mittel um 0,47 CI[0,17 ; 0,76] (SD 1,50) über denen des Radius. Ein ähnliches Bild ergab sich für die Z-Werte der Lendenwirbelsäule, die im Mittel um 0,42 CI[0,10 ; 0,74] (SD 1,62) größer waren als die des Radius. Nach Ausschluss der mit osteoprotektiver Medikation behandelten Patienten konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Z-Werte an LWS und Gesamthüfte festgestellt werden, während der Radius sich auch hier signifikant von den beiden anderen Messlokalisationen unterschied (Daten nicht gezeigt).

#### *Asymptomatische Patienten*

Auch unter Ausschluss aller klinisch symptomatischen Patienten waren die an dem Radius gemessenen Werte signifikant kleiner als die Werte der LWS ( $p=0,045$ ). Zwischen Radius und Gesamthüfte konnte ein nah an dem Signifikanzniveau liegender Unterschied gefunden werden ( $p=0,054$ ), während zwischen LWS und Gesamthüfte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,588$ ) auftrat. Die entsprechenden Z-Werte sind im nachfolgenden Abschnitt dargestellt. Nach Ausschluss der medikamentös behandelten Patienten wurde der Unterschied zwischen Hüfte und

Radius signifikant ( $p=0,034$ ), während der Unterschied zwischen LWS und Radius nah an dem Signifikanzniveau lag ( $p=0,066$ ).

### 3.1.4.2 Vergleich von symptomatischen und asymptomatischen Patienten

Da versucht wird, den asymptomatischen pHPT als eigene Krankheitsentität von dem symptomatischen pHPT abzugrenzen, wurde hier untersucht, ob die Knochendichte bei klinisch symptomatischen Patienten stärker erniedrigt war als bei Patienten, die keine klinischen Symptome aufwiesen. Mittels t-Test für unverbundene Stichproben wurden die ermittelten Z-Werte auf einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen untersucht.

#### Lendenwirbelsäule

An der Lendenwirbelsäule ergaben sich folgende Werte: die nicht symptomatischen Patienten hatten im Mittel einen Z-Wert von 0,27 CI[-0,13 ; 0,67] (SD 1,52), während die symptomatischen Patienten einen Mittelwert von -0,37 CI[-0,74 ; 0,01] (SD 1,52) aufwiesen. Es konnte ein signifikanter Unterschied ( $p=0,021$ ) zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten gefunden werden. Im Mittel lagen die Werte der nicht symptomatischen Patienten um 0,64 CI[0,10 ; 1,18] höher als die der symptomatischen Patienten.

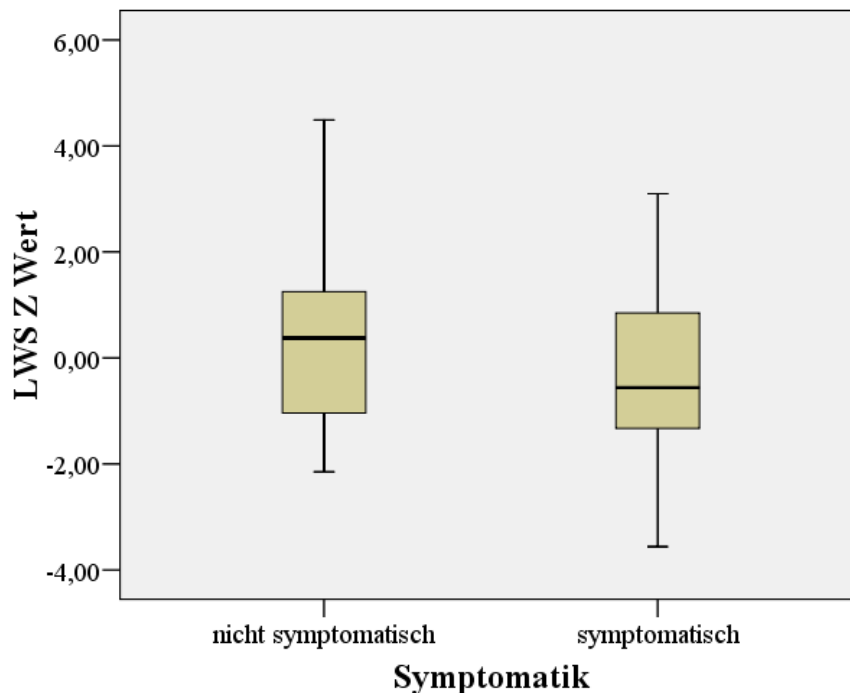


Abbildung 10 A: Z-Werte an der Lendenwirbelsäule aufgetrennt nach symptomatischen ( $n=66$ ) und asymptomatischen Patienten ( $n=57$ ) als Boxplot.

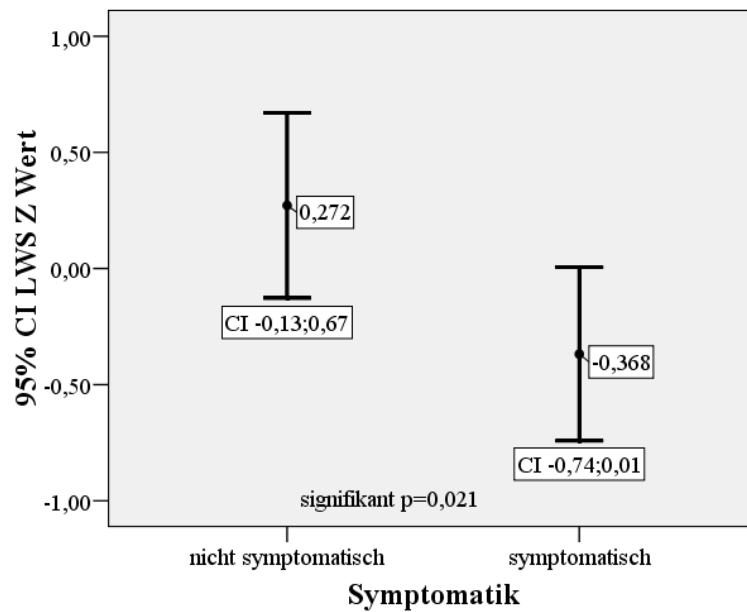


Abbildung 10 B: Z-Werte an der Lendenwirbelsäule aufgetrennt nach symptomatischen und asymptomatischen Patienten als Mittelwerte und zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle.. Die Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander ( $p=0,021$ ).

#### Gesamthüfte

An der Gesamthüfte wurde für die asymptomatischen Patienten ein mittlerer Z-Wert von 0,22 CI[-0,06 ; 0,50] (SD 1,05) errechnet. Die Z-Werte der Gruppe der symptomatischen Patienten lagen im Mittel bei -0,17 CI[-0,51 ; 0,18] (SD 1,33). Anhand der ermittelten Werte ließ sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,082$ ) zwischen den Gruppen feststellen.

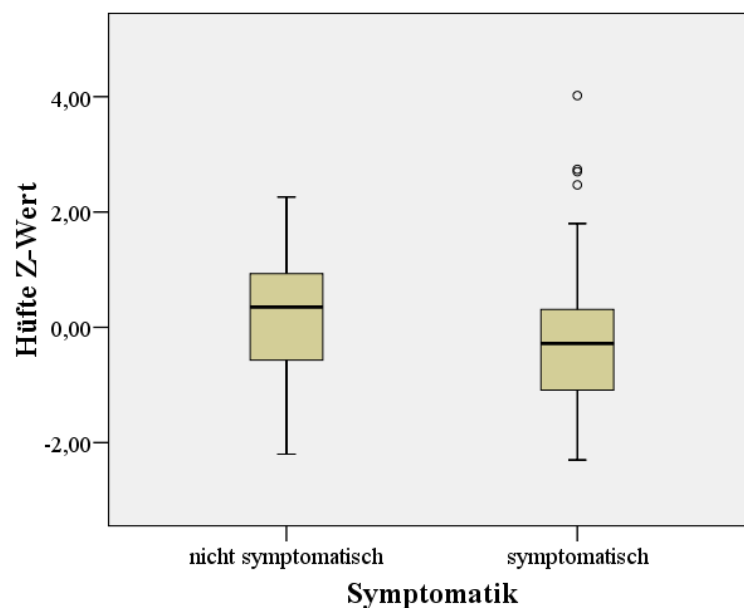


Abbildung 11 A: Z-Werte an der Gesamthüfte aufgetrennt nach symptomatischen ( $n=59$ ) und asymptomatischen Patienten ( $n=57$ ) dargestellt als Boxplot.

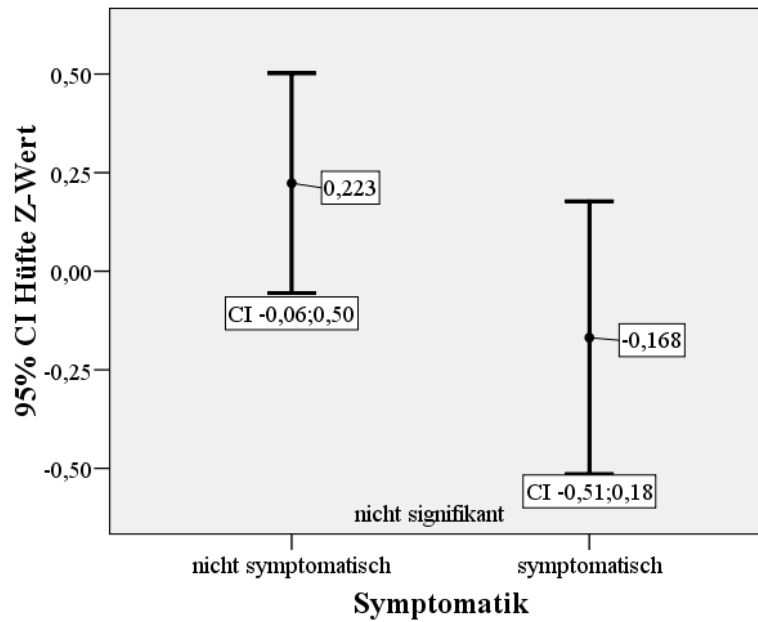


Abbildung 11 B: Z-Werte an der Gesamthüfte aufgetrennt nach symptomatischen und asymptomatischen Patienten als Mittelwerte und zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $p=0,082$ ).

### Radius

An dem distalen Drittel des Radius ergab sich für die Patienten ohne klinische Symptomatik ein mittlerer Z-Wert von -0,16 CI[-0,58 ; 0,27] (SD 1,56). Der Z-Wert der symptomatischen Patienten lag im Mittel bei -0,80 CI[-1,22 ; -0,39] (SD 1,41).

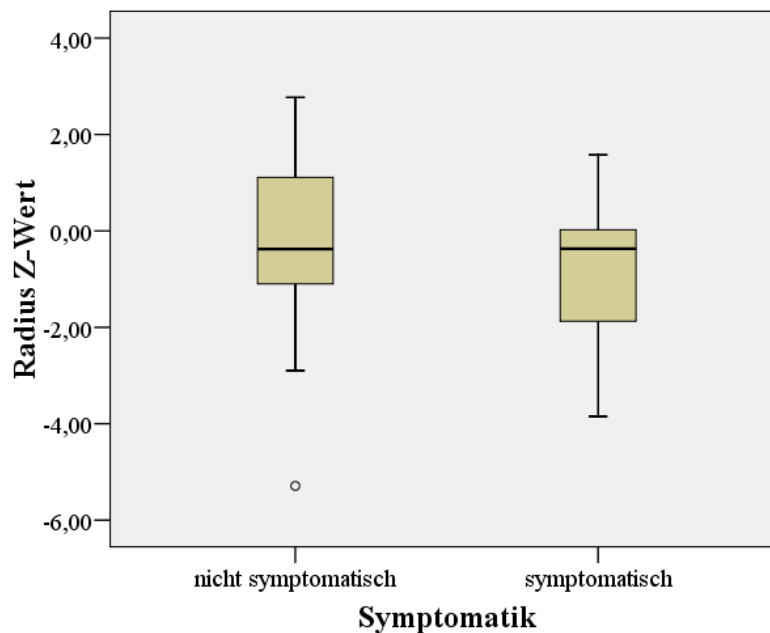


Abbildung 12 A: Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius aufgetrennt nach symptomatischen ( $n=47$ ) und asymptomatischen Patienten ( $n=54$ ) dargestellt als Boxplot.

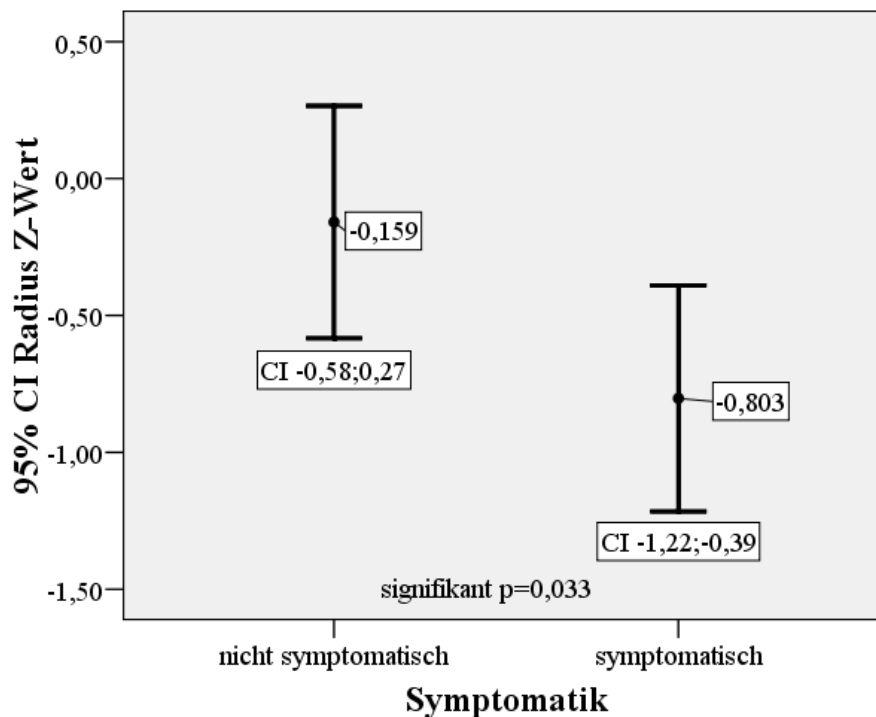


Abbildung 12 B: Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius aufgetrennt nach symptomatischen und asymptomatischen Patienten ( $n=54$ ) als Mittelwerte und zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle. Die Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander ( $p=0,033$ ).

An dieser Stelle konnte ein signifikanter Unterschied ( $p=0,033$ ) zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Werte der nicht symptomatischen Patienten waren im Mittel um 0,64  $CI[0,06 ; 1,23]$  größer als die der symptomatischen Patienten.

Nach Ausschluss der mit osteoprotektiver Medikation behandelten Patienten ergab sich an keiner der drei gemessenen Knochenlokalisationen ein signifikanter Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten (Daten nicht gezeigt).<sup>2</sup>

## 3.2 Der Verlauf eines Teilkollektivs

### 3.2.1 Grundcharakteristika

Das im Verlauf betrachtete Patientenkollektiv bestand aus 35 Patienten. 18 dieser Patienten erfuhren im Verlauf ihrer Betreuung eine Sanierung des primären Hyperparathyreoidismus durch eine Parathyreoidektomie, während die anderen 17 nicht operiert wurden und zu Verlaufskontrollen erschienen.

<sup>2</sup> Wird in Kapitel 5.1.1 diskutiert.

Zu 71 % bestand dieses Kollektiv aus Frauen (25 Patientinnen), 29 % waren Männer (10 Patienten). Das Durchschnittsalter der Gruppe lag bei Diagnosestellung bei 58 Jahren CI[54 ; 62] (SD 12). Der jüngste Patient war 39 Jahre, der älteste 80 Jahre alt.

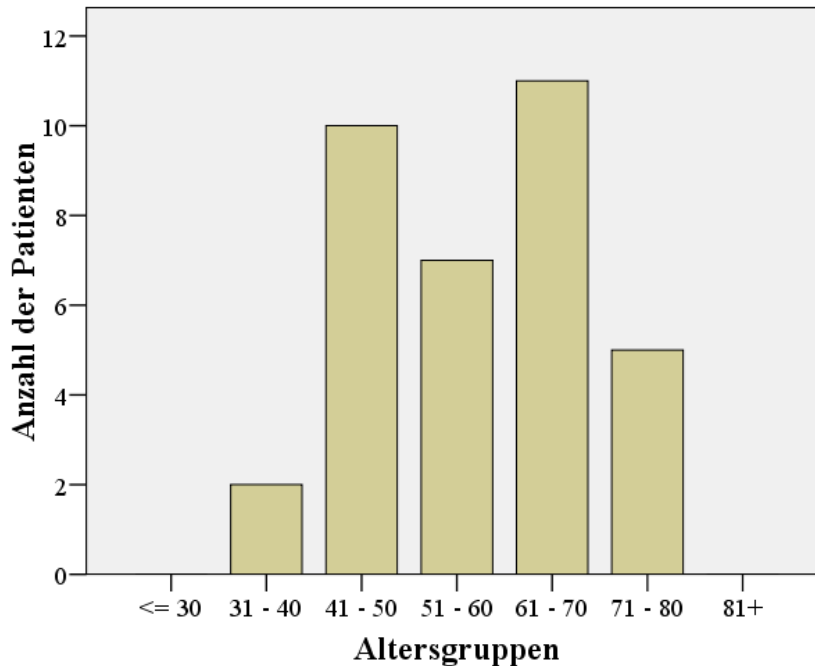


Abbildung 13: Altersverteilung des Verlaufskollektivs (n=35).

In dieser Gruppe wurden 13 Patienten, von denen vier klinisch asymptomatisch waren, mit osteoprotektiver Medikation behandelt. Die 13 behandelten Patienten verteilten sich gleichmäßig auf die beiden Gruppen der operierten und nicht operierten Patienten (sechs Patienten wurden nicht operiert, sieben Patienten wurden operiert). Um eine Verfälschung der Testergebnisse durch die osteoprotektive Medikation auszuschließen, wurden abermals alle statistischen Tests nach Ausschluss der so behandelten Patienten wiederholt. Die Ergebnisse werden an den entsprechenden Stellen erläutert.

### 3.2.2 Symptomatik

49 % der Patienten zeigten eines oder mehrere der definierten klinischen Symptome, 51 % waren klinisch asymptomatisch. Die meisten der symptomatischen Patienten (47 %) litten an Knochenschmerzen, 41 % hatten Nierensteine. 29 % wiesen mehrere Symptome auf. Diese Patienten wurden somit mehr als einmal erfasst, was die Gesamtsumme von 147,1 % erklärt. Die Verteilung der Symptome zeigt Tabelle 2.



	N	Prozent der Antworten	Prozent der Patienten
<b>Knochenschmerzen</b>	8	32%	47,1%
<b>Nierensteine</b>	7	28%	41,2%
<b>Gastrointestinale Beschwerden</b>	1	4%	5,9%
<b>Neurokognitive Beschwerden</b>	3	12%	17,6%
<b>Depressionen</b>	6	24%	35,3%
<b>Total</b>	25	100%	147,1%

*Tabelle 2: Verteilung der Symptome des Verlaufskollektivs.*

*Mehrfachnennungen waren möglich.*

### **3.2.3 Laborparameter**

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitpunkt der ersten Knochendichtemessung. Sie werden als Mittelwert mit dem zugehörigen Konfidenzintervall und der Standardabweichung angegeben.

Der Kreatinin-Wert lag im Mittel bei 0,89 mg/dl CI[0,83 ; 0,95] (SD 0,17) und damit im Referenzbereich (0,6–1,3 mg/dl). Das Serumkalzium lag mit einem Mittelwert von 2,8 mmol/l CI[2,7 ; 2,8] (SD 0,2) über dem Referenzbereich von 2,1-2,6 mmol/l. Hingegen war das anorganische Phosphat im Serum mit einem Mittelwert von 2,55 mg/dl CI[2,36 ; 2,75] (SD 0,55) tiefnormal (Referenzbereich 2,50–4,90 mg/dl). Die Werte des intakten Parathormons waren erneut starken Schwankungen ausgesetzt (SD 46), lagen aber mit einem Mittelwert von 107 pg/ml CI[90 ; 124] klar über dem Referenzbereich von 12-65 pg/ml. Der Mittelwert des 25-(OH)-D<sub>3</sub> (Calcifediol) war mit 17,7 ng/ml CI[13,5 ; 21,8] (SD 9,3) im Vergleich zu dem Referenzbereich von 30-100 ng/ml stark erniedrigt. Für das 1 $\alpha$ -25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (Calcitriol) hingegen konnten hochnormale Werte ermittelt werden (Mittelwert 69,2 pg/ml CI[54,2 ; 84,3] (SD 24,9) bei einem Referenzbereich von 16-80 pg/ml). Die Kalziurie lag im Mittel bei 9,2 mmol/24h CI[7,6 ; 10,9] (SD 4,49) und somit deutlich über dem Referenzbereich von 2,5-7,5 mmol/24h. Für die alkalische Phosphatase konnte ein Mittelwert von 95 U/l CI[85 ; 106] (SD 29) errechnet werden, der Referenzbereich lag bei 34-136 U/l. Zur Abschätzung der Nierenfunktion wurde die GFR per MDRD-Formel bestimmt. Hierbei fanden sich im Mittel Werte über 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Diese

wiesen somit nicht auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hin. Tabelle 3 fasst noch einmal Mittelwerte, Median, Minima und Maxima der verschiedenen Laborparameter zusammen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Referenzwerte
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	31	0,5	1,4	0,9	0,9	0,6 – 1,3
<b>Kalzium (mmol/l)</b>	33	2,4	3,2	2,8	2,7	2,1 – 2,6
<b>anorganisches Phosphat (mg/dl)</b>	32	1,56	3,84	2,55	2,69	2,5 – 4,9
<b>intaktes Parathormon (pg/ml)</b>	29	25	202	107	101	12 – 65
<b>25-OH Vitamin D (ng/ml)</b>	22	7,4	39,2	17,7	14,5	30 – 100
<b>1,25-OH Vitamin D (pg/ml)</b>	13	28,2	106,9	69,2	60,8	16 – 80
<b>Kalziurie (mmol/24h)</b>	31	1,6	23,6	9,2	9,1	2,5 – 7,5
<b>alkalische Phosphatase (U/l)</b>	32	50	172	95	93	34 – 136
<b>GFR MDRD (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	31	36	127	75	75	> 60

Tabelle 3: Laborparameter des Verlaufskollektivs zum Zeitpunkt der ersten DXA-Messung.

### 3.2.4 Self-selection bias

Es galt festzustellen, ob ein sogenannter *self-selection bias* die Schätzung verzerren könnte. Es wurde also untersucht, ob sich die Patientenkollektive, ausgelöst durch die individuelle Entscheidung eines jeden Patienten erneut zur Kontrolle zu erscheinen, in relevanten Variablen unterschieden. Zu diesem Zweck wurden die Parameter Geschlecht, Alter, klinische Symptomatik, Therapie und die Ausgangsknochenichte an LWS, Gesamthüfte und Radius für die Gruppe der erneut erschienenen Patienten gegen das ursprüngliche Gesamtkollektiv getestet. Für keinen dieser Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Ein *self-selection bias* hinsichtlich gemessener, relevanter Parameter wurde also ausgeschlossen.

### 3.2.5 Ausgangs-Z-Werte

Für das gesamte Verlaufskollektiv ergab sich eine Ausgangslage mit den folgenden Z-Werten: für den Z-Wert der Lendenwirbelsäule ergab sich ein Mittelwert von -0,26 CI[-0,78 ; 0,25] (SD 1,50). An der Gesamthüfte lagen die Z-Werte im Mittel bei 0,01 CI[-0,40 ; 0,42] (SD 1,14). An dem distalen Drittel des Radius wurde ein Mittelwert von -0,48 CI[-1,16 ; 0,18] (SD 1,51) errechnet. Betrachtete man nur die asymptomatischen Patienten, lag der mittlere Z-Wert zu Beginn der Studie an der LWS bei -0,03 [-0,71 ; 0,66] (SD 1,39), an der Gesamthüfte bei 0,20 [-0,42 ; 0,82] (SD 1,20) und an dem distalen Drittel des Radius bei -0,22 [-1,05 ; 0,61] (SD 1,44).

### 3.2.5.1 Vergleich von später operierten und nicht operierten Patienten

Um eine Verfälschung der Ergebnisse im weiteren Verlauf auszuschließen, wurde die Ausgangslage der Gruppe der Patienten, die später operiert wurden, mit denen, die nicht operiert wurden, verglichen. Dabei konnte an keiner der drei Lokalisationen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Dies galt auch nach Ausschluss der symptomatischen und der mit osteoprotektiver Medikation behandelten Patienten (Daten nicht gezeigt). Die Z-Werte der verschiedenen Gruppen zu Beginn der Studie zeigt Tabelle 4.

		<b>LWS</b>	<b>Gesamthüfte</b>	<b>Radius</b>
<b>Verlaufskollektiv komplett</b>	<b>OP</b>	n=18	n=18	n=13
		-0,27 (SD 1,47) [-1,00 ; 0,46]	-0,31 (SD 0,89) [-0,75 ; 0,13]	-0,62 (SD 1,59) [-1,58 ; 0,35]
	<b>Keine OP</b>	n=17	n=14	n=9
		-0,25 (SD 1,58) [-1,06 ; 0,56]	0,42 (SD 1,33) [-0,35 ; 1,19]	-0,30 (SD 1,46) [-1,43 ; 0,82]
<b>Asymptomatische Patienten</b>	<b>OP</b>	n=8	n=8	n=6
		0,19 (SD 1,31) [-0,91 ; 1,28]	-0,21 (SD 0,90) [-0,96 ; 0,55]	-0,10 (SD 1,39) [-1,55 ; 1,36]
	<b>Keine OP</b>	n=10	n=9	n=8
		-0,19 (SD 1,49) [-1,26 ; 0,87]	0,57 (SD 1,37) [-0,49 ; 1,62]	-0,32 (SD 1,56) [-1,62 ; 0,99]

Tabelle 4: Ausgangs-Z-Werte an LWS, Gesamthüfte und Radius für die Gruppe der später operierten und die der nicht operierten Patienten.

Dabei wurden zum einen das komplette Verlaufskollektiv und zum anderen die Untergruppe der asymptomatischen Patienten betrachtet. Die Werte werden als Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung und Konfidenzintervall angegeben. In keinem Fall konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Ausgangswerten der später operierten und der nicht operierten Patienten festgestellt werden.

### 3.2.6 Beobachtung im Verlauf: Vergleich der Knochendichteentwicklung von operierten und nicht operierten Patienten

Die Patienten wurden im Mittel über einen Zeitraum von 3,45 Jahren CI[2,82 ; 4,09] (SD 1,85) begleitet, wobei die Zeitspanne von einem Jahr bis zu acht Jahren reichte. Um die Veränderung der Knochendichte zwischen operierten und nicht operierten Patienten miteinander vergleichen

zu können, wurde die Änderung des Z-Werts über zwei Jahre und über den gesamten Beobachtungszeitraum errechnet. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde an allen Messlokalisationen auf Signifikanz untersucht. Ebenso wurde der Z-Wert nach zwei Jahren in beiden Gruppen gegen den Ausgangswert getestet, um gegebenenfalls eine signifikante Änderung zu dokumentieren. Wiederum wurden erst alle und dann die asymptomatischen Patienten separat betrachtet.

### 3.2.6.1 Das gesamte Verlaufskollektiv

#### Lendenwirbelsäule

An der Lendenwirbelsäule ergab sich für die Gruppe der operierten Patienten (18 Patienten) eine mittlere Veränderung der Z-Werte von 0,39 pro zwei Jahre CI[0,21 ; 0,56] (SD 0,35). Dies entsprach einer signifikanten Änderung der Werte im Vergleich zu der Ausgangslage ( $p=0,000$ ). Die Gruppe der nicht operierten Patienten (17 Patienten) zeigte eine Änderung der Z-Werte von 0,04 pro zwei Jahre CI[-0,12 ; 0,20] (SD 0,32). Die so entstandenen Werte unterschieden sich nicht signifikant von den Ausgangswerten.

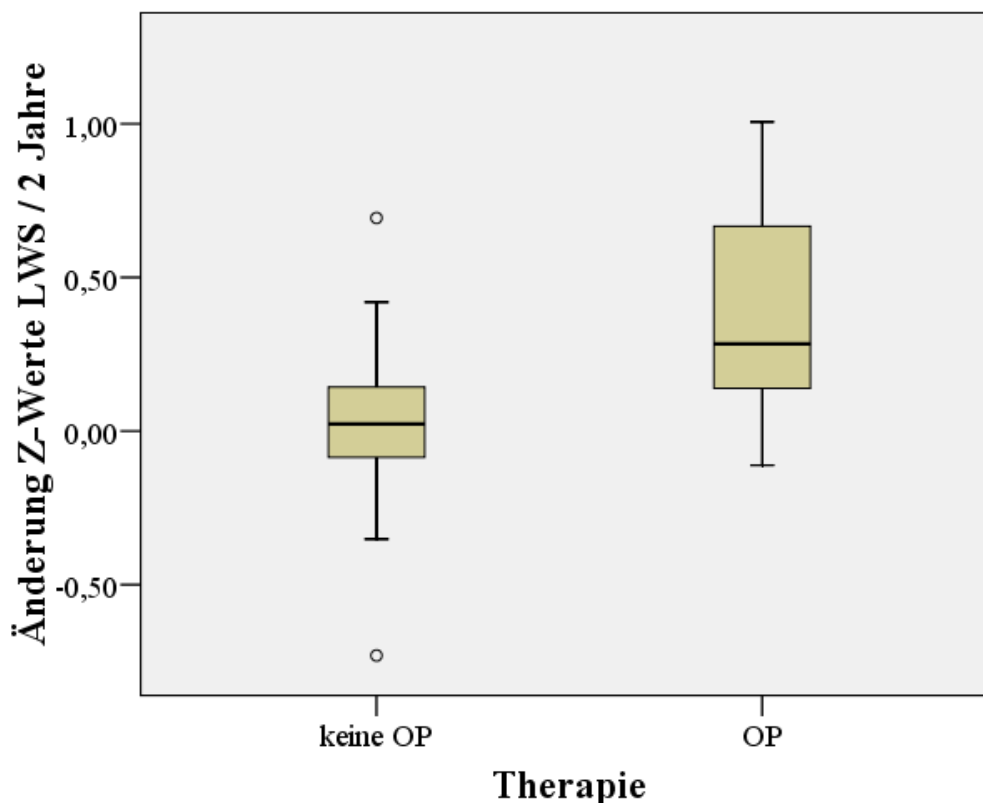


Abbildung 14 A: Veränderung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=18, keine OP n=17) dargestellt als Boxplot.

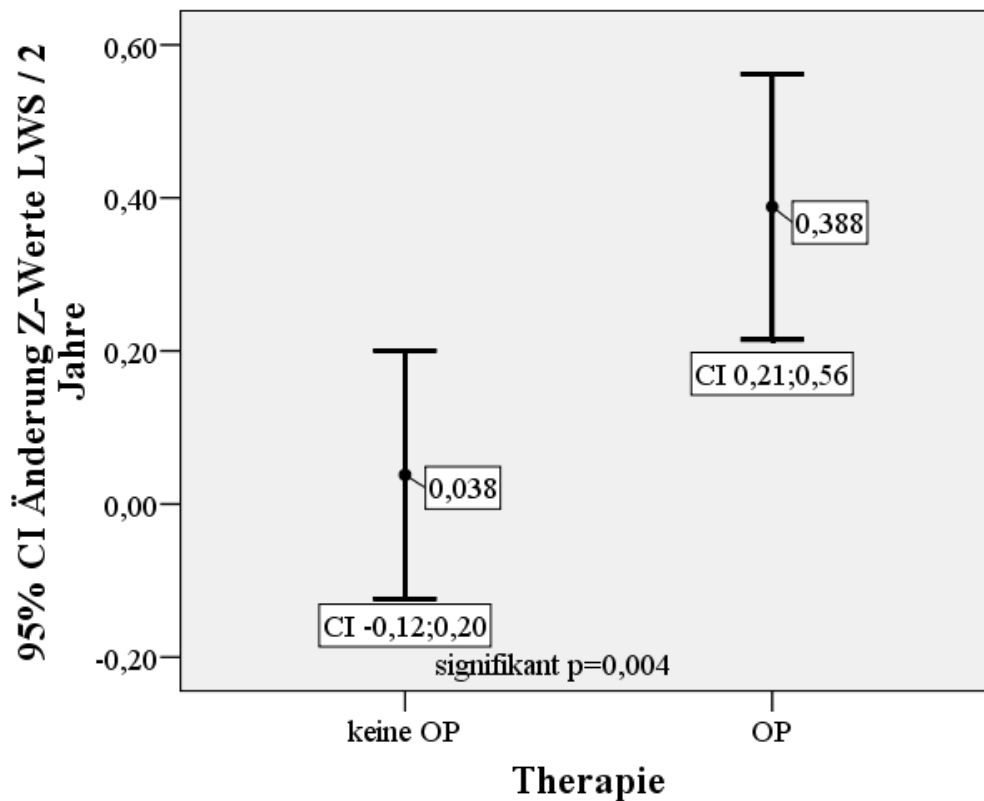


Abbildung 14 B: Veränderung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen als Mittelwerte mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle. Die Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander ( $p=0,004$ ).

Es konnte ein signifikanter Unterschied ( $p=0,004$ ) zwischen der Veränderung der Z-Werte der operierten und der nicht operierten Patienten festgestellt werden. Im Mittel stiegen die Z-Werte an der Lendenwirbelsäule bei den operierten Patienten um 0,35 CI[0,12 ; 0,58] mehr an als die der nicht operierten Patienten.

Betrachtete man nun die Veränderung über den größtmöglichen Zeitraum, ergaben sich folgende Werte: Für die Gruppe der operierten Patienten ergab sich eine mittlere Veränderung der Z-Werte von 0,65 CI[0,34 ; 0,97] (SD 0,63) über den größtmöglichen Zeitraum. In der Gruppe der nicht operierten Patienten änderte sich der Z-Wert über den größtmöglichen Zeitraum im Mittel um 0,03 CI[-0,19 ; 0,25] (SD 0,43). Auch hier wurde ein signifikanter Unterschied ( $p=0,002$ ) gefunden. Im Mittel war die Verbesserung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule über den größtmöglichen Zeitraum bei den operierten Patienten um 0,62 CI[0,25 ; 0,99] größer als bei den konservativ behandelten Patienten. Die Ergebnisse blieben nach Ausschluss der mit osteoprotektiver Medikation behandelten Patienten unverändert (Daten nicht gezeigt).

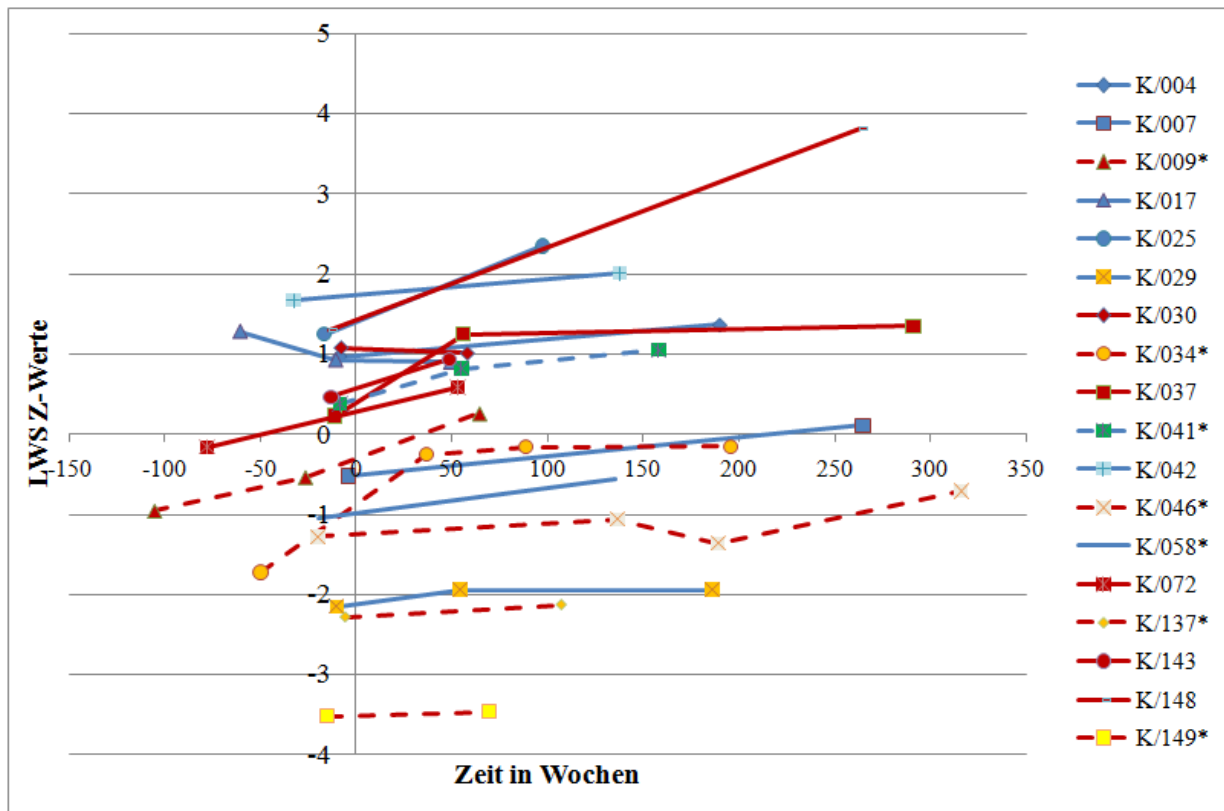


Abbildung 15: Entwicklung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule in der Gruppe der operierten Patienten (n=18).

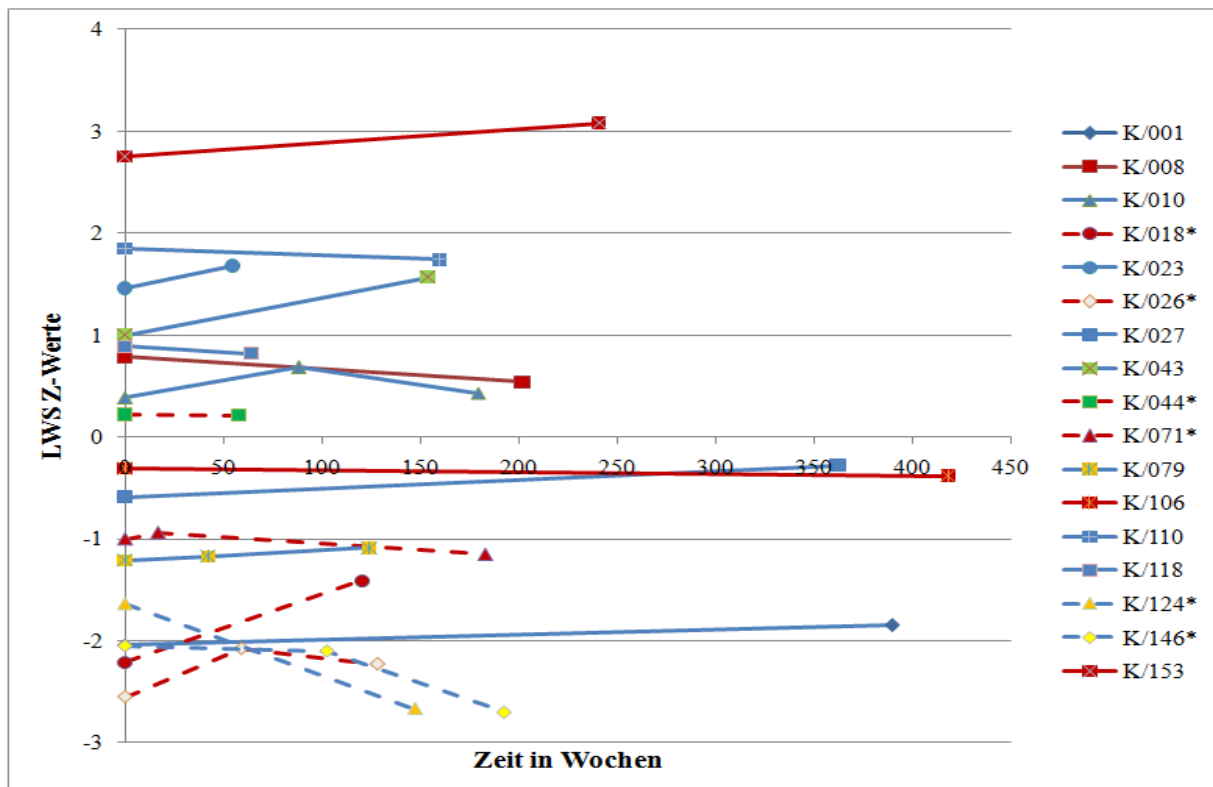


Abbildung 16: Entwicklung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule in der Gruppe der nicht operierten Patienten (n=17).

Die Abbildungen 15 und 16 zeigen den Verlauf der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule bei operierten und nicht operierten Patienten. Jede Linie stellt den Verlauf eines Patienten dar. Rote Linien stehen für symptomatische, blaue Linien für asymptomatische Patienten. Patienten, die medikamentös behandelt wurden, werden durch gestrichelte Linien dargestellt und in der Legende durch \* gekennzeichnet. Die x-Achse zeigt die Beobachtungszeit in Wochen, der Zeitpunkt 0 entspricht dem Tag der ersten Knochendichtemessung bzw. dem Operationstag.

### Gesamthüfte

An der Gesamthüfte erhöhten sich die Z-Werte der operierten Patienten (18 Patienten) im Mittel um 0,36 CI[0,24 ; 0,48] (SD 0,24) über zwei Jahre, so dass ein signifikanter Unterschied zu dem Ausgangswert entstand ( $p=0,000$ ). Bei den nicht operierten Patienten (14 Patienten) gab es lediglich eine Steigerung um 0,06 CI[-0,04 ; 0,16] (SD 0,18). Somit war keine signifikante Unterscheidung von dem Ausgangswert möglich.

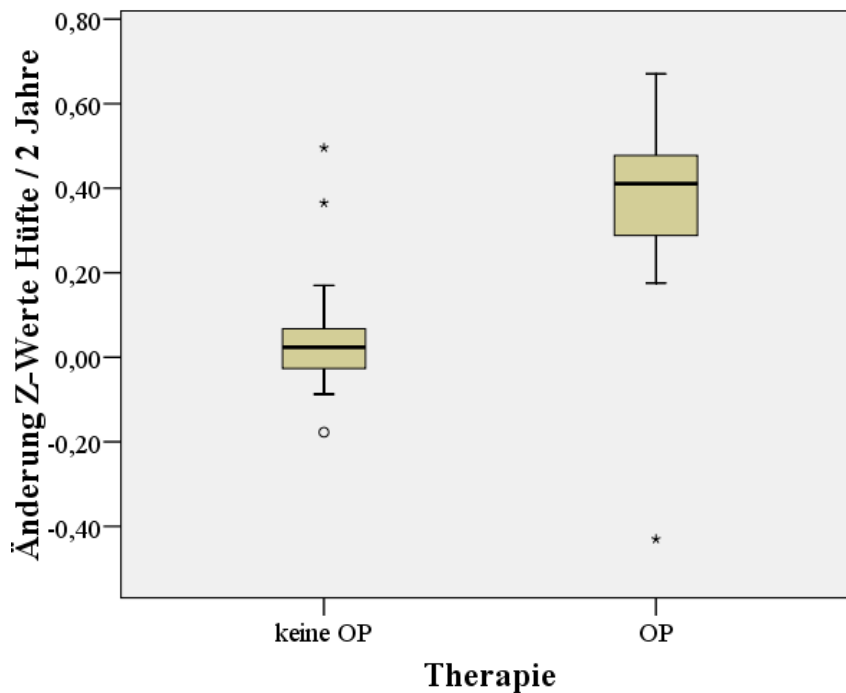


Abbildung 17A: Veränderung der Z-Werte an der Gesamthüfte über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=18, keine OP n=14) dargestellt als Boxplot.

Es fand sich wie an der LWS ein signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ) zwischen operierten und nicht operierten Patienten. Der Durchschnittswert der Differenz zwischen den beiden Gruppen lag bei 0,30 CI[0,14 ; 0,45], wobei die Gruppe der operierten Patienten die größere Steigerung der Z-Werte aufwies.

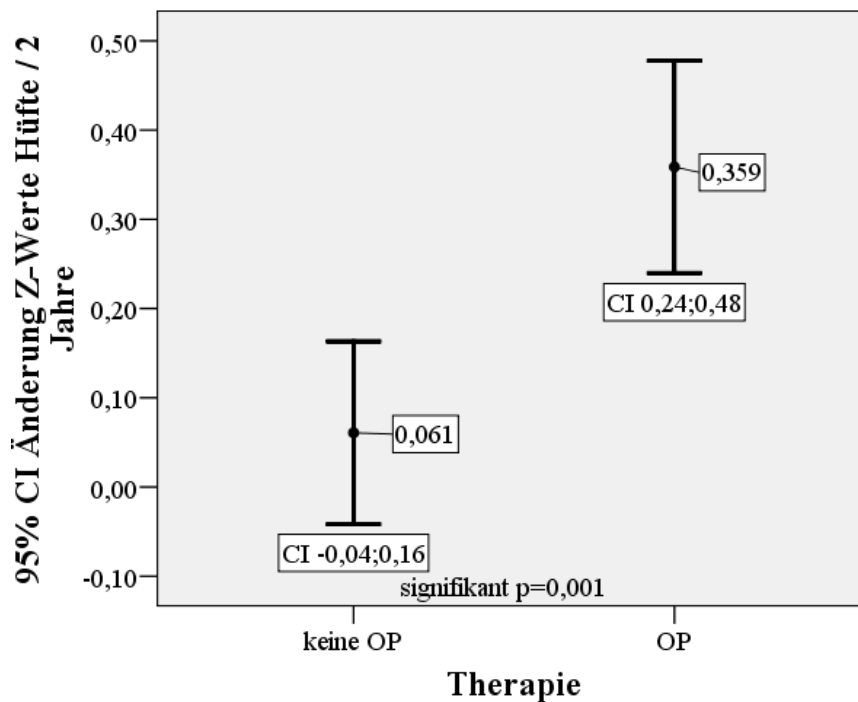


Abbildung 17 B: Veränderung der Z-Werte an der Gesamthüfte über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen als Mittelwerte und zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle. Die Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander ( $p=0,001$ ).

Die Z-Werte der operierten Patienten an der Hüfte stiegen über den größtmöglichen Zeitraum im Mittel um 0,62 CI[0,38 ; 0,86] (SD 0,48). Der entsprechende Wert der nicht operierten Patienten lag bei 0,09 CI[-0,05 ; 0,23] (SD 0,25). In dem Test fand sich wiederum ein signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ) zwischen den beiden Patientengruppen. Im Mittel stieg der Z-Wert über den größtmöglichen Zeitraum bei den operierten Patienten um 0,53 CI[0,24 ; 0,82] mehr an als bei den nicht operierten Patienten. Sowohl für den Zeitraum von zwei Jahren als auch für den gesamten Beobachtungszeitraum konnte nach Ausschluss der mit osteoprotektiver Medikation behandelten Patienten ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen festgestellt werden (Daten nicht gezeigt).

Die Abbildungen 18 und 19 stellen den Verlauf der Z-Werte der einzelnen Patienten an der Gesamthüfte dar. Jede Linie stellt den Verlauf eines Patienten dar. Rote Linien stehen für symptomatische, blaue Linien für asymptotische Patienten. Patienten, die medikamentös behandelt wurden, werden durch gestrichelte Linien dargestellt und in der Legende zusätzlich durch \* gekennzeichnet. Die x-Achse zeigt die Beobachtungszeit in Wochen, der Zeitpunkt 0 entspricht dem Tag der ersten Knochendichtemessung bzw. dem Operationstag.



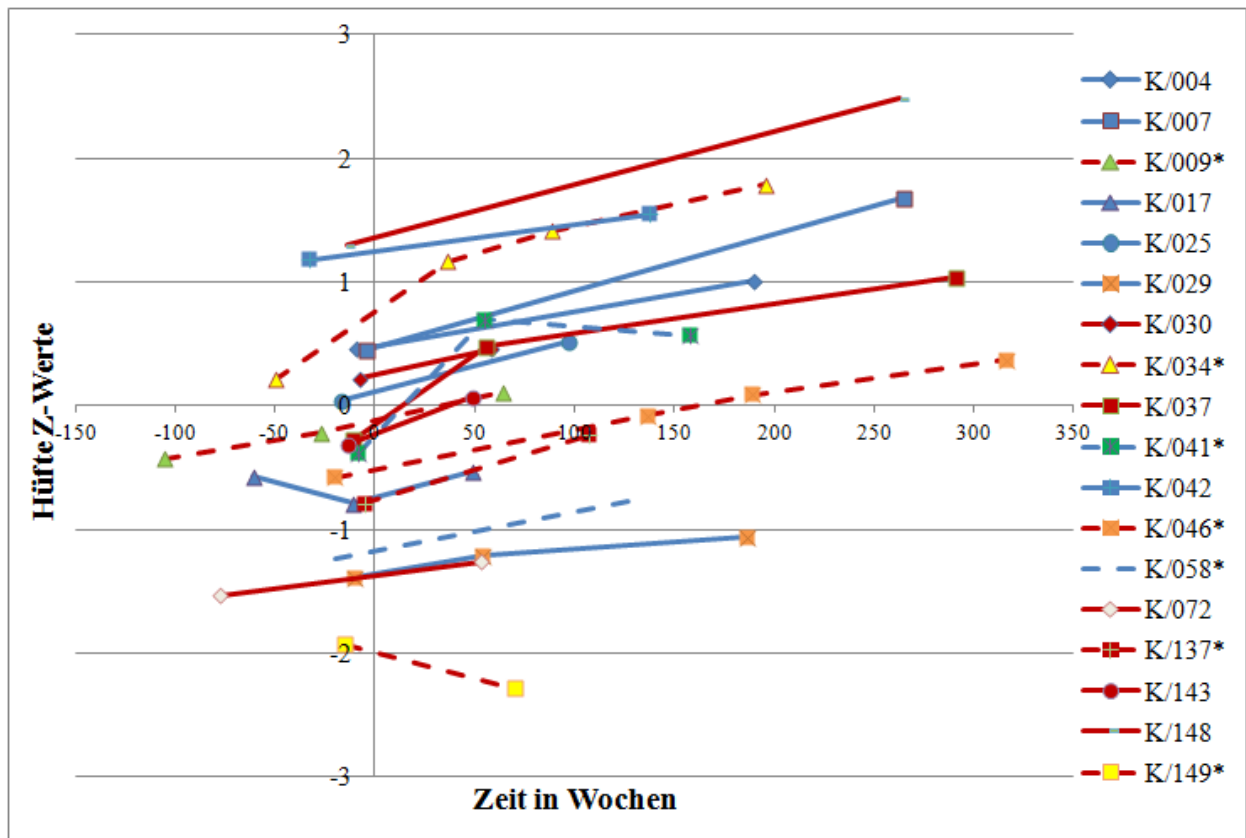


Abbildung 18: Entwicklung der Z-Werte an der Gesamthüfte in der Gruppe der operierten Patienten (n=18).

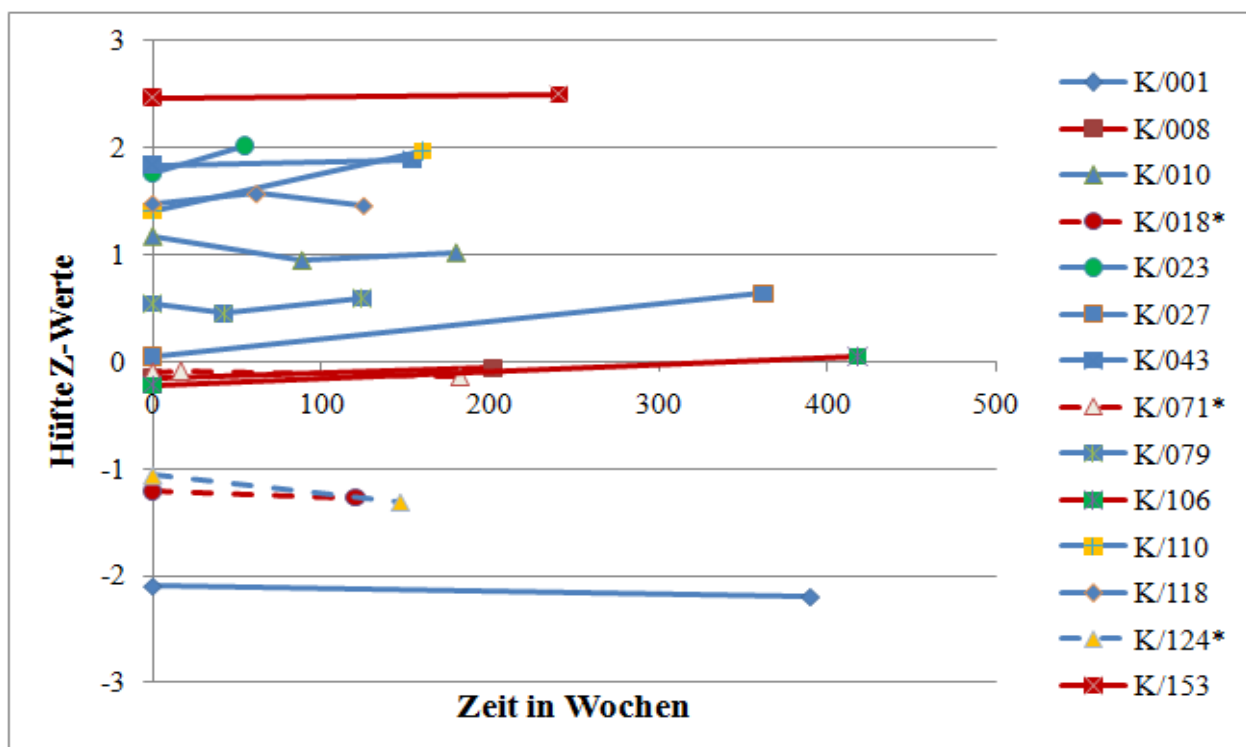


Abbildung 19: Entwicklung der Z-Werte an der Gesamthüfte in der Gruppe der nicht operierten Patienten (n=14).

### Radius

Die an dem distalen Drittel des Radius ermittelten Veränderungen der Z-Werte über zwei Jahre lagen für die Gruppe der operierten Patienten (13 Patienten) im Mittel bei 0,23 CI[0,02 ; 0,45] (SD 0,36). Für die Gruppe der nicht operierten Patienten (neun Patienten) ergab sich im Mittel eine Veränderung von 0,00 CI[-0,43 ; 0,43] (SD 0,56) pro zwei Jahre.

Obwohl in der Gruppe der operierten Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen den Z-Werten nach zwei Jahren und der Ausgangsknochendichte gefunden wurde ( $p=0,039$ ) und dies in der Gruppe der nicht operierten Patienten nicht der Fall war, konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,253$ ) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

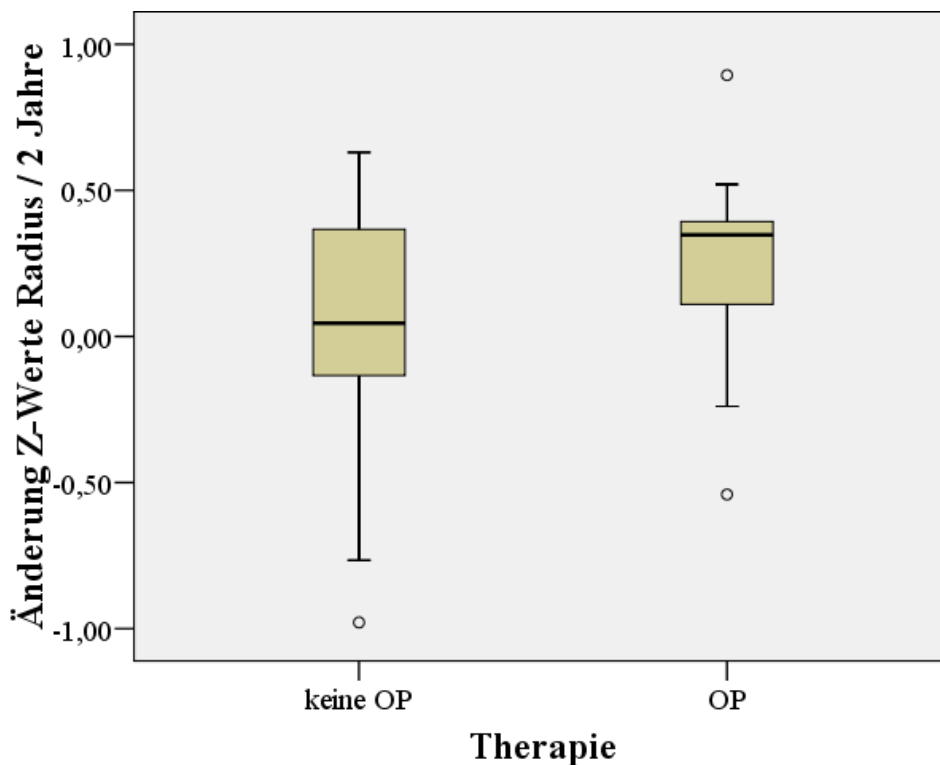


Abbildung 20 A: Veränderung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=13, keine OP n=9) dargestellt als Boxplot.

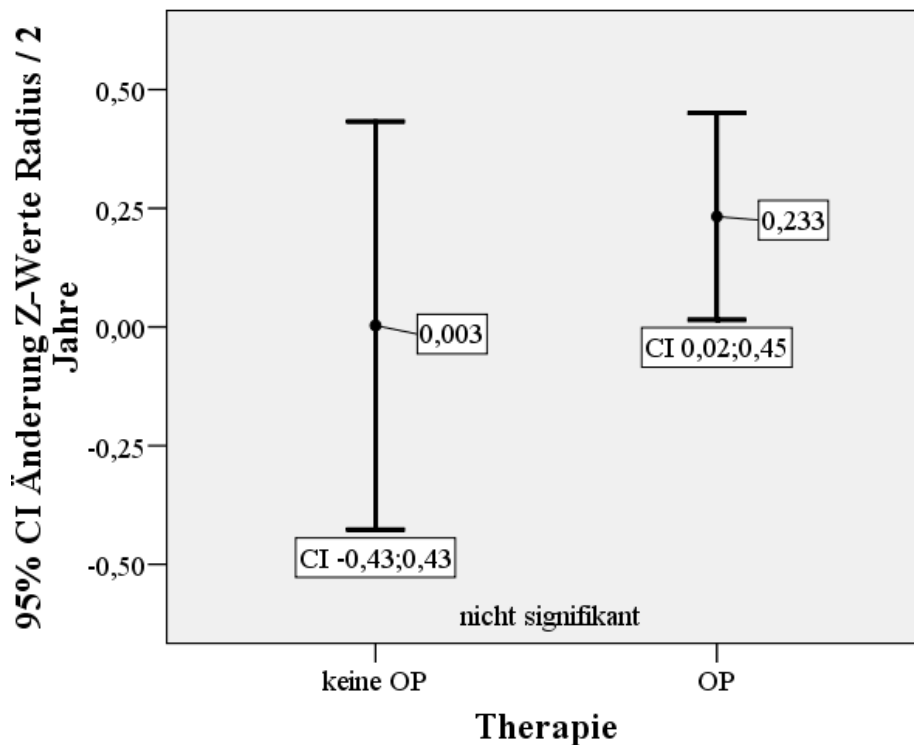


Abbildung 20 B: Veränderung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen als Mittelwerte und zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $p=0,253$ ).

Bei der Veränderung der Z-Werte über den größtmöglichen Zeitraum zeigte sich eine ähnliche Konstellation: die Z-Werte der operierten Patienten am Radius veränderten sich im Mittel um 0,52 CI[0,18 ; 0,86] (SD 0,56), bei den nicht operierten Patienten zeigte sich eine mittlere Veränderung von 0,18 CI[-0,58 ; 0,93] (SD 0,98). Hier konnte, ebenso wie für die Veränderung über zwei Jahre, kein signifikanter Unterschied ( $p=0,316$ ) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Ergebnisse änderten sich durch den Ausschluss medikamentös behandelter Patienten nicht (Daten nicht gezeigt).

Den Verlauf der Z-Werte der einzelnen Patienten zeigen die Abbildungen 21 und 22. Jede Linie stellt den Verlauf eines Patienten dar. Rote Linien stehen für symptomatische, blaue Linien für asymptotische Patienten. Patienten, die medikamentös behandelt wurden, werden durch gestrichelte Linien dargestellt und in der Legende zusätzlich durch \* gekennzeichnet. Die x-Achse zeigt die Beobachtungszeit in Wochen, der Zeitpunkt 0 entspricht dem Tag der ersten Knochendichtemessung bzw. dem Operationstag.

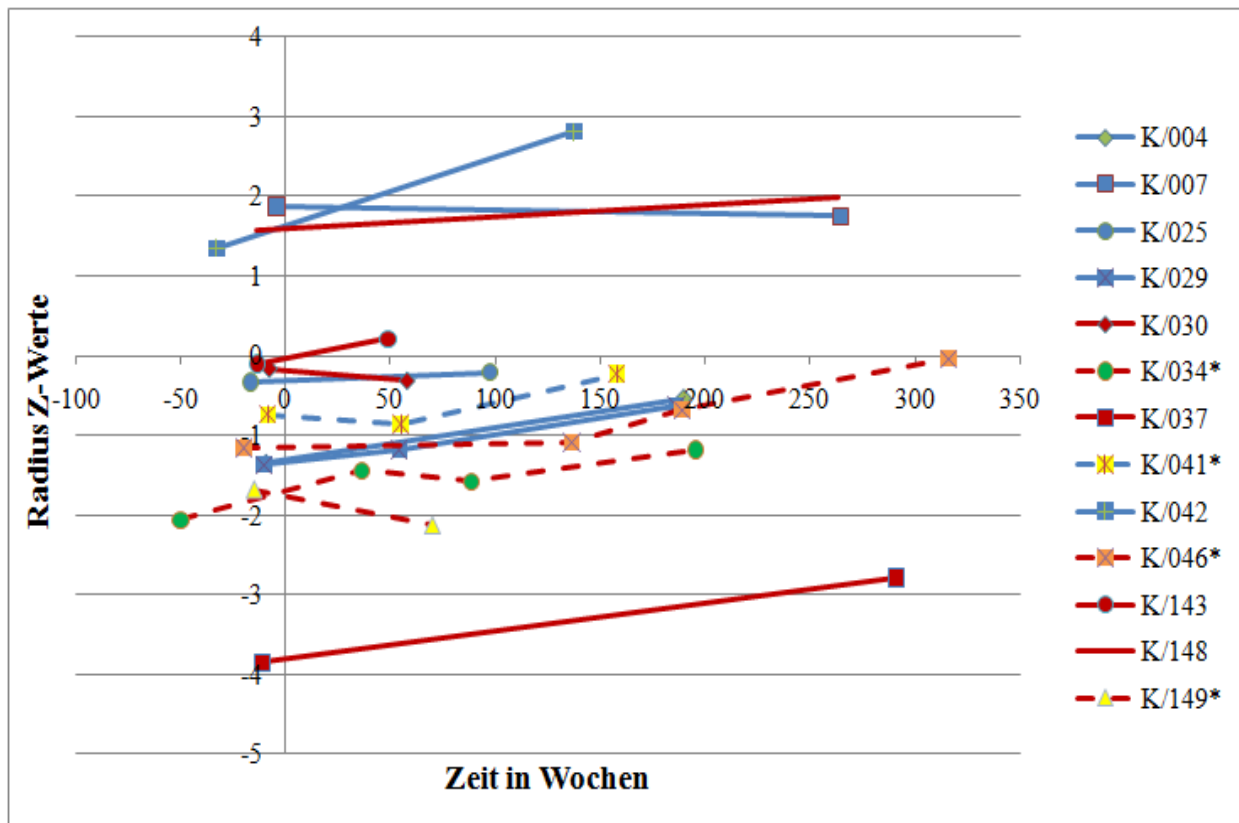


Abbildung 21: Entwicklung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius in der Gruppe der operierten Patienten (n=13).

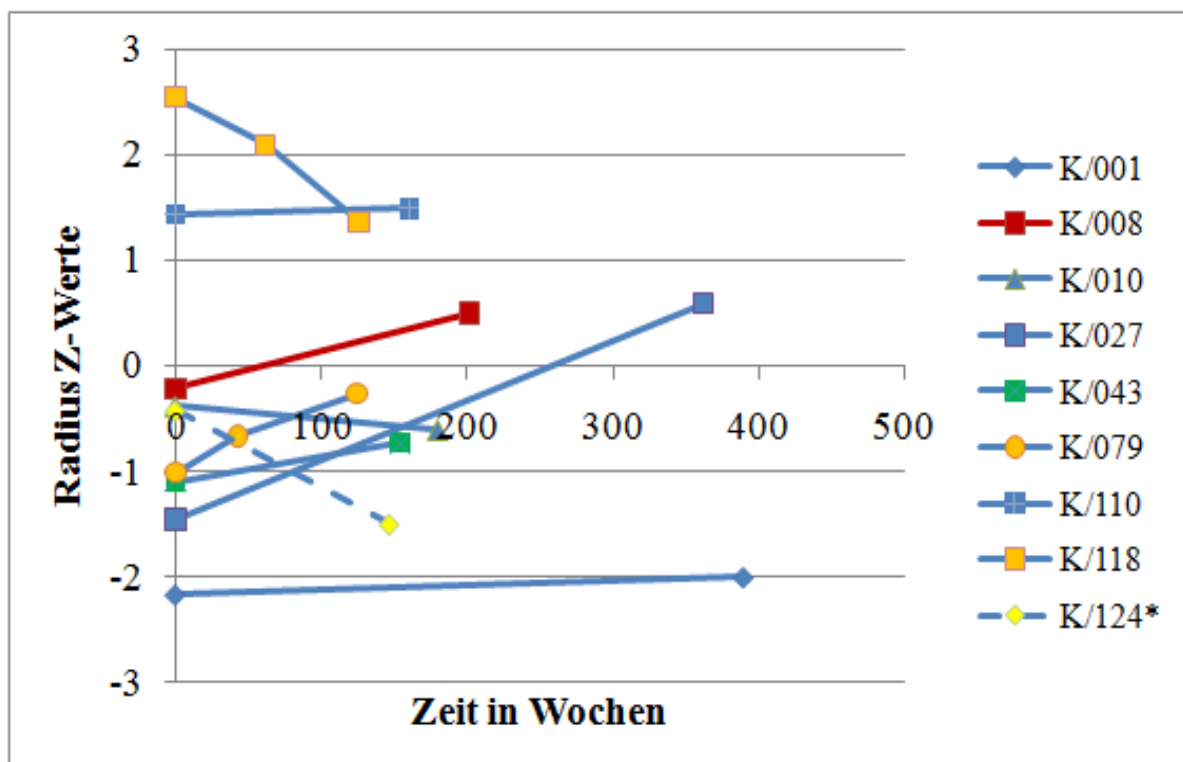


Abbildung 22: Entwicklung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius in der Gruppe der nicht operierten Patienten (n=9).

### 3.2.6.2 Getrennte Betrachtung der asymptomatischen Patienten

#### Lendenwirbelsäule

Führte man nun dieselben Untersuchungen unter Ausschluss aller klinisch symptomatischen Patienten durch, ergaben sich folgende Ergebnisse.

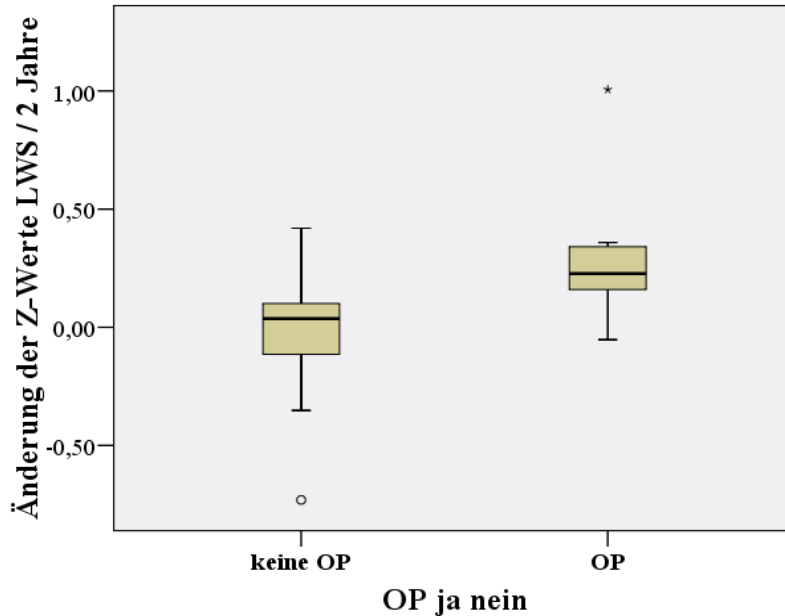


Abbildung 23 A: Veränderung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule über zwei Jahre in der Gruppe der asymptomatischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=8, keine OP n=10) dargestellt als Boxplot.

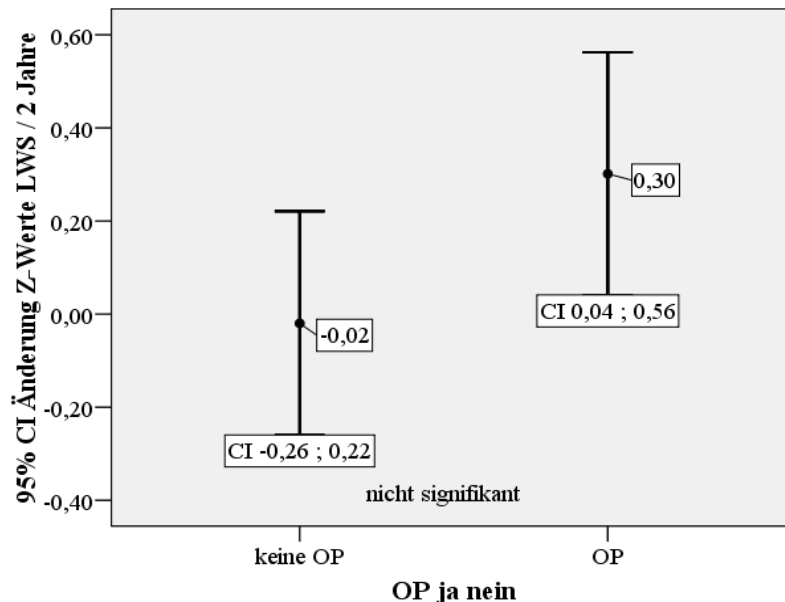


Abbildung 23 B: Veränderung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule über zwei Jahre in der Gruppe der asymptomatischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen als Mittelwerte mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $p=0,054$ ).

In der Gruppe der nicht operierten Patienten (10 Patienten) nahm der Z-Wert der LWS über zwei Jahre im Mittel um 0,02 CI[-0,26 ; 0,22] (SD 0,34) ab. Es kam zu keiner signifikanten Änderung gegenüber dem Ausgangswert. Bei den operierten Patienten (acht Patienten) stieg der Z-Wert im Mittel um 0,30 CI[0,04 ; 0,56] (SD 0,31) an, was einer signifikanten Veränderung gegenüber der Ausgangslage entsprach ( $p=0,030$ ). Der Unterschied zwischen der Gruppe der operierten Patienten und der der nicht operierten Patienten war nur sehr knapp nicht signifikant ( $p=0,054$ ).

Über den maximalen Beobachtungszeitraum zeigte sich dann ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,019$ ). Die Z-Werte der nicht operierten Patienten änderten sich im Mittel um -0,04 CI[-0,38 ; 0,30] (SD 0,47), während die der operierten Patienten um 0,48 CI[0,19 ; 0,76] (SD 0,34) zunahmen.

Nach Ausschluss der medikamentös behandelten Patienten wurden die Unterschiede zwischen operierten und nicht operierten Patienten nicht mehr signifikant. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied mehr zwischen dem Z-Wert nach zwei Jahren und der Ausgangslage in der Gruppe der operierten Patienten gefunden werden (Daten nicht gezeigt).

### *Gesamthüfte*

Nach Ausschluss der klinisch symptomatischen Patienten ergab sich für die Gruppe der nicht operierten Patienten (neun Patienten) eine mittlere Veränderung der Z-Werte von 0,09 CI[-0,08 ; 0,26] (SD 0,22) über zwei Jahre. Die Z-Werte änderten sich nicht signifikant gegenüber der Ausgangslage. Die entsprechende Veränderung der Z-Werte in der Gruppe der operierten Patienten (acht Patienten) lag bei 0,36 CI[0,26 ; 0,47] (SD 0,12). Die Werte dieser Gruppe lagen nach zwei Jahren signifikant über denen bei erstmaliger Knochendichtemessung ( $p=0,000$ ). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ( $p=0,007$ ).

Über den maximalen Beobachtungszeitraum veränderte sich der Z-Wert bei den nicht operierten Patienten im Mittel um 0,11 CI[-0,12 ; 0,34] (SD 0,30). Bei den operierten Patienten stieg der Z-Wert um 0,58 CI[0,30 ; 0,86] (SD 0,34). Auch hier konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ( $p=0,008$ ). Die Ergebnisse änderten sich nicht durch Ausschluss der medikamentös behandelten Patienten (Daten nicht gezeigt).

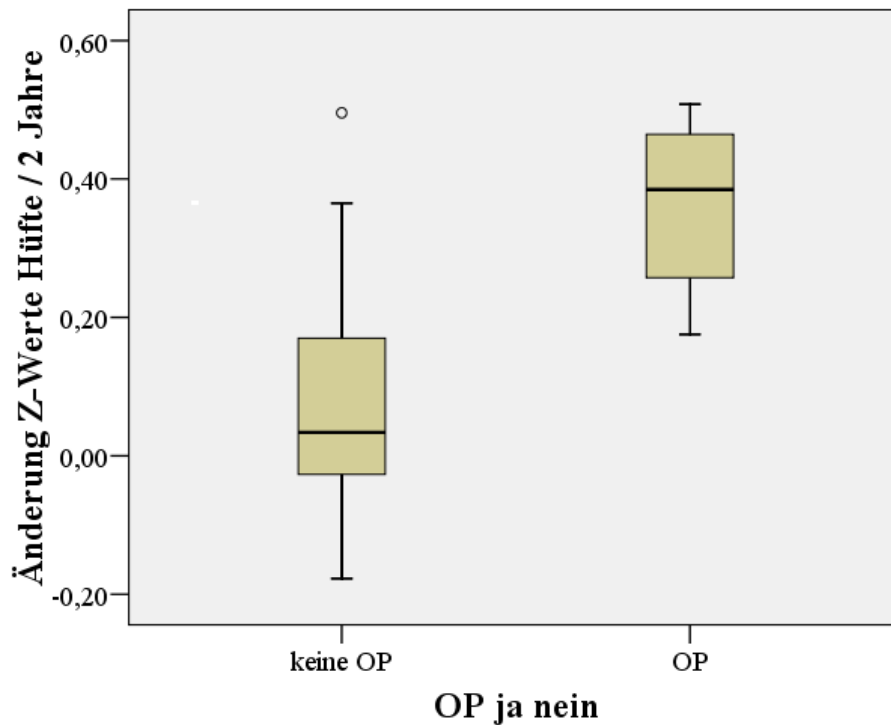


Abbildung 24 A: Veränderung der Z-Werte an der Gesamthüfte über zwei Jahre in der Gruppe der asymptomatischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=8, keine OP n=9) dargestellt als Boxplot.

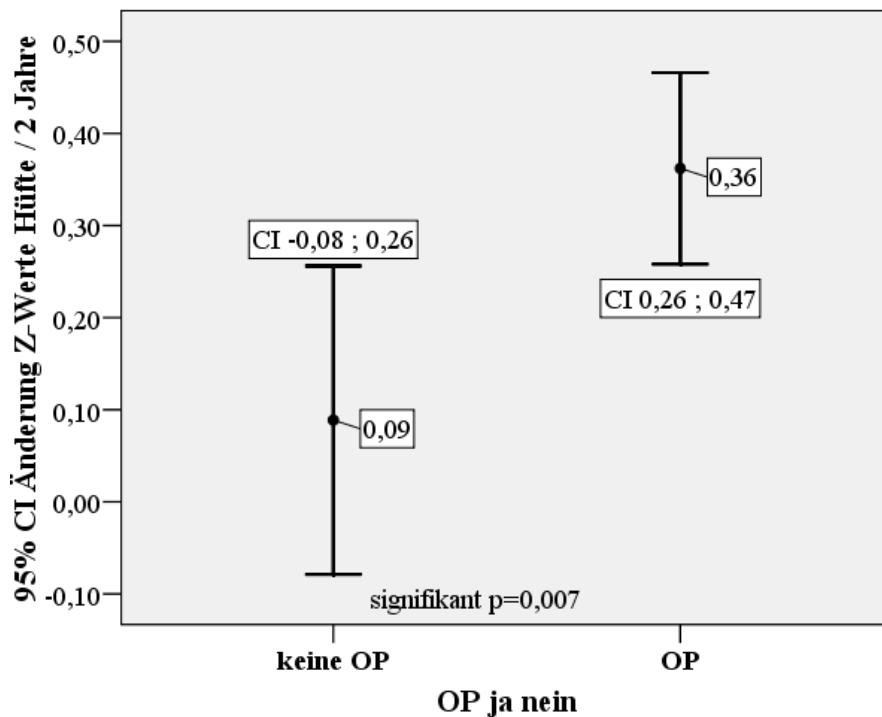


Abbildung 24 B: Veränderung der Z-Werte an der Gesamthüfte über zwei Jahre in der Gruppe der asymptomatischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen als Mittelwerte mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen. Die Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander ( $p=0,007$ ).

### Radius

Die mittlere Veränderung der Z-Werte bei den nicht operierten Patienten (acht Patienten) lag bei  $-0,04$  CI $[-0,53 ; 0,44]$  (SD 0,58) über zwei Jahre, es lag keine signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert vor.

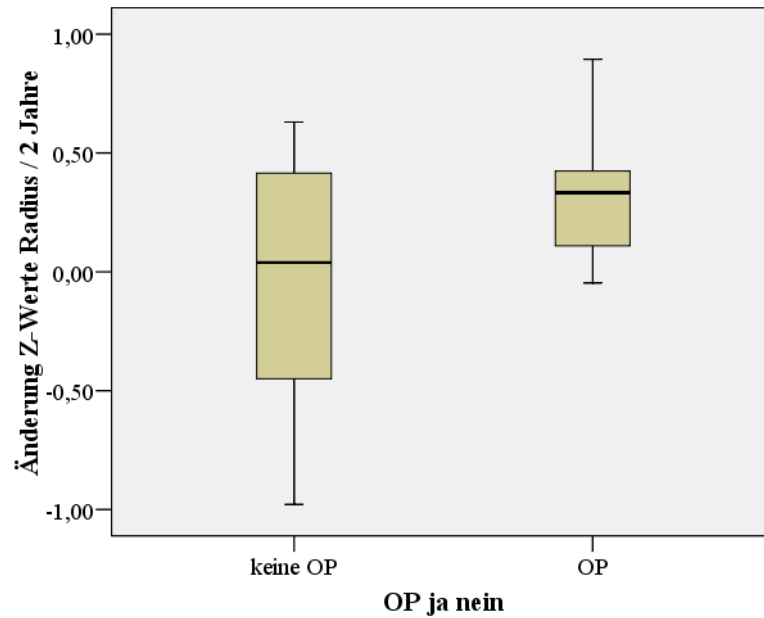


Abbildung 25 A: Veränderung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius über zwei Jahre in der Gruppe der asymptotischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=6, keine OP n=8).

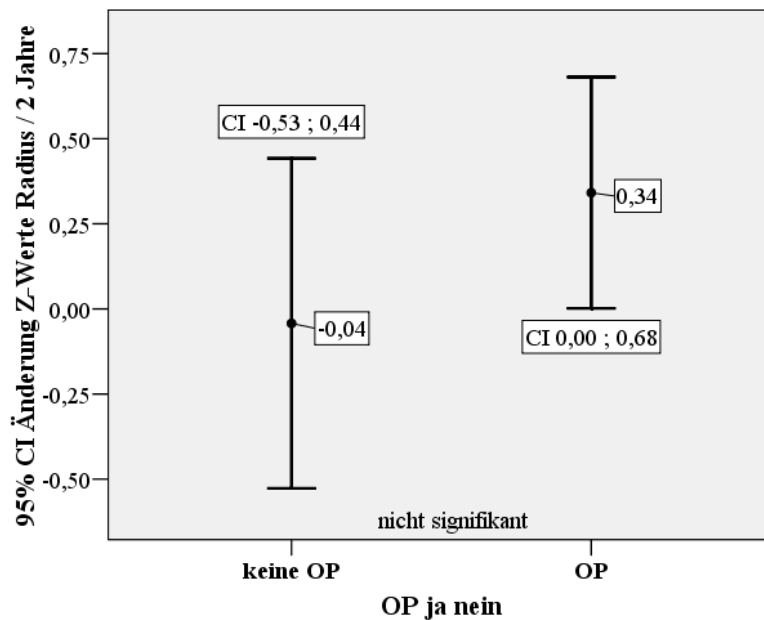


Abbildung 25 B: Veränderung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius über zwei Jahre in der Gruppe der asymptotischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen als Mittelwerte mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $p=0,172$ ).



Der entsprechende Wert in der Gruppe der operierten Patienten (sechs Patienten) lag bei 0,34 CI[0,00 ; 0,68] (SD 0,32). Die Z-Werte nach zwei Jahren unterschieden sich in der Gruppe der operierten Patienten nur knapp nicht signifikant von den Ausgangswerten, sowohl unter Einschluss (p=0,050) als auch unter Ausschluss der medikamentös behandelten Patienten (p=0,095). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant (p=0,172).

Auch über den maximalen Beobachtungszeitraum unterschieden sich operierte und nicht operierte Patienten nicht signifikant voneinander (p=0,327). Die mittlere Veränderung der Z-Werte lag hier bei nicht operierten Patienten bei 0,11 CI[-0,75 ; 0,97] (SD 1,03), bei operierten Patienten bei 0,59 CI[0,00 ; 1,17] (SD 0,56).

Nach Ausschluss der Patienten, die mit osteoprotektiven Medikamenten behandelt worden waren, fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen operierten und nicht operierten Patienten (Daten nicht gezeigt).

Alle Ergebnisse werden noch einmal komprimiert in den Tabellen 5 und 6 dargestellt.

	LWS		Gesamthüfte		Radius	
	Über 2 Jahre	Über längsten Zeitraum	Über 2 Jahre	Über längsten Zeitraum	Über 2 Jahre	Über längsten Zeitraum
<b>OP</b>	n=18		n=18		n=13	
	0,39 (SD 0,35) [0,21; 0,56] <sup>1 2</sup>	0,65 (SD 0,63) [0,34; 0,97] <sup>2</sup>	0,36 (SD 0,24) [0,24; 0,48] <sup>1 2</sup>	0,62 (SD 0,48) [0,38; 0,86] <sup>2</sup>	0,23 (SD 0,36) [0,02; 0,45] <sup>1</sup>	0,52 (SD 0,56) [0,18; 0,86]
<b>Keine OP</b>	n=17		n=14		n=9	
	0,04 (SD 0,32) [-0,12; 0,20] <sup>2</sup>	0,03 (SD 0,43) [-0,19; 0,25] <sup>2</sup>	0,06 (SD 0,18) [-0,04; 0,16] <sup>2</sup>	0,09 (SD 0,25) [-0,05; 0,23] <sup>2</sup>	0,00 (SD 0,56) [-0,43; 0,43]	0,18 (SD 0,98) [-0,58; 0,93]

Tabelle 5: Veränderung der Z-Werte des kompletten Verlaufskollektivs.

<sup>1</sup> bedeutet Signifikanz gegen den Ausgangswert (nur für Zwei-Jahres-Wert getestet)

<sup>2</sup> bedeutet Signifikanz gegen die andere Therapiegruppe (OP versus keine OP)

	LWS		Gesamthüfte		Radius	
	Über 2 Jahre	Über längsten Zeitraum	Über 2 Jahre	Über längsten Zeitraum	Über 2 Jahre	Über längsten Zeitraum
<b>OP</b>	n=8		n=8		n=6	
	0,30 (SD 0,31) [0,04; 0,56] <sup>1</sup>	0,48 (SD 0,34) [0,19; 0,76] <sup>2</sup>	0,36 (SD 0,12) [0,26; 0,47] <sup>1,2</sup>	0,58 (SD 0,34) [0,30; 0,86] <sup>2</sup>	0,34 (SD 0,32) [0,00; 0,68]	0,59 (SD 0,56) [0,00; 1,17]
	n=10		n=9		n=8	
<b>Keine OP</b>	-0,02 (SD 0,34) [-0,26; 0,22]	-0,04 (SD 0,47) [-0,38; 0,30] <sup>2</sup>	0,09 (SD 0,22) [-0,08; 0,26] <sup>2</sup>	0,11 (SD 0,30) [-0,12; 0,34] <sup>2</sup>	-0,04 (SD 0,58) [-0,53; 0,44]	0,11 (SD 1,03) [-0,75; 0,97]

Tabelle 6: Veränderung der Z-Werte der asymptomatischen Patienten.

<sup>1</sup> bedeutet Signifikanz gegen den Ausgangswert (nur für Zwei-Jahres-Wert getestet)

<sup>2</sup> bedeutet Signifikanz gegen die andere Therapiegruppe (OP versus keine OP)

### 3.2.7 Vergleich der Knochendichteentwicklung von nicht operierten Patienten mit und ohne OP-Indikation

In einem nächsten Schritt wurde lediglich die Gruppe der konservativ behandelten Patienten betrachtet. Es ging darum, zwischen jenen, die sich trotz OP-Indikation nicht hatten operieren lassen, und jenen, die keinerlei OP-Indikation aufwiesen, zu unterscheiden und die Veränderung der Knochendichte über zwei Jahre dieser zwei Untergruppen miteinander zu vergleichen. Dies erfolgte für die drei gemessenen Lokalisationen Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und distales Drittel des Radius. Die Gruppe der 17 Patienten, die nicht operiert wurden, teilte sich wie folgt auf: 11 Patienten wiesen eine OP-Indikation auf und ließen sich dennoch nicht operieren, sechs Patienten hatten keinerlei OP-Indikation.

In der Untersuchung mittels t-Test für unverbundene Stichproben ergab sich lediglich für die Veränderung der Z-Werte an der Gesamthüfte ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und solchen ohne OP-Indikation ( $p=0,016$ ). Dabei lag die Veränderung der Z-Werte über zwei Jahre bei den Patienten ohne OP-Indikation im Mittel um 0,22 [0,05 ; 0,40] höher als bei solchen mit OP-Indikation. Dieser Unterschied wurde aber nach Ausschluss der medikamentös behandelten Patienten nicht mehr signifikant ( $p=0,069$ , Daten nicht gezeigt). Weder an LWS

noch am Radius konnte eine signifikant unterschiedliche Entwicklung der Z-Werte zwischen den Patientengruppen beobachtet werden. Die entsprechenden Daten finden sich in Tabelle 7.

		<b>LWS</b>	<b>Gesamthüfte</b>	<b>Radius</b>
<b>OP-Indikation</b>	<b>ja</b>	n=11	n=9	n=6
		0,049 (SD 0,35) [-0,19 ; 0,29]	-0,02 (SD 0,08) [-0,08 ; 0,04]*	0,064 (SD 0,48) [-0,44 ; 0,57]
	<b>nein</b>	n=6	n=5	n=3
		0,019 (SD 0,26) [-0,26 ; 0,29]	0,205 (SD 0,22) [-0,07 ; 0,48]*	-0,12 (SD 0,79) [-2,09 ; 1,85]

*Tabelle 7: Veränderungen der Z-Werte über zwei Jahre von nicht operierten Patienten unterteilt nach dem Vorliegen einer OP-Indikation.*

*Bei dem mit \* gekennzeichneten Werten lag ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor.*

### **3.2.8 Vorhersage der Knochendichteentwicklung**

Schlussendlich interessierte es noch, inwiefern die Kenntnis von Laborparametern und weiteren Patientenmerkmalen zum Zeitpunkt der ersten Knochendichtemessung eine Vorhersage über die Entwicklung der Knochendichte erlaubte. Mit Hilfe einer Faktorenanalyse wurden einige Parameter ausgeschlossen und so nur eine Auswahl der Variablen der Regressionsanalyse zugeführt. Die ursprünglich betrachteten Faktoren waren Alter, Geschlecht, geplante Therapie (Operation oder Verlaufskontrollen), vorhandene Symptomatik, die anfangs gemessenen Werte für Kreatinin, Kalzium, anorganisches Phosphat, intaktes Parathormon, 25-OH-Vitamin D, 1 $\alpha$ ,25-OH-Vitamin D und die alkalische Phosphatase, Kalziurie, GFR nach MDRD-Formel und die Ausgangsknochendichte an der jeweiligen Messlokalisation (diese Variable wurde nicht in der Faktorenanalyse berücksichtigt, da sie für die drei Messlokalisationen unterschiedlich war und in jedem Fall in die entsprechenden Regressionsanalysen eingehen sollte).

Zunächst einmal wurde das 1 $\alpha$ ,25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> ausgeschlossen, da dieser Wert nur bei 13 der 35 Patienten vorlag. Als zweiter Faktor wurde der Kreatininwert entfernt, da dieser zur Berechnung der GFR genutzt wurde und somit keine neuen Informationen in das Modell einbrachte. Auch die klinische Symptomatik wurde als nicht geeigneter Parameter eingestuft, da diese nicht hoch mit einem der Faktoren korrelierte und außerdem signifikant von dem vorliegenden Kalziumspiegel abhing.

	<b>Faktoren</b>			
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Geschlecht</b>	0,815	-0,279	-0,007	0,301
<b>OP ja nein</b>	0,154	0,684	0,13	-0,088
<b>Alter</b>	0,9	-0,162	-0,141	-0,079
<b>symptomatisch</b>	0,404	0,624	0,199	0,505
<b>Kalzium</b>	0,621	0,395	0,299	-0,217
<b>anorganisches Phosphat</b>	0,281	-0,569	-0,161	0,676
<b>intaktes Parathormon</b>	0,326	0,545	-0,471	0,064
<b>25-OH Vitamin D</b>	-0,187	-0,004	0,828	0,263
<b>Kalziurie</b>	-0,61	0,502	0,119	0,282
<b>alkalische Phosphatase</b>	0,073	0,767	-0,322	0,146
<b>GFR MDRD</b>	-0,831	-0,002	-0,355	0,277

*Tabelle 8: Ergebnis der Faktorenanalyse.<sup>3</sup>*

Die verbleibenden Faktoren für die Regressionsanalyse waren somit:

- Alter
- Geschlecht
- Geplante Therapie (Operation oder Verlaufskontrollen)
- Kalzium
- Anorganisches Phosphat
- Intaktes Parathormon
- 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>
- Alkalische Phosphatase
- Kalziurie
- GFR nach der MDRD-Formel
- Ausgangsknochendichte an der jeweiligen Lokalisation.

Die Regression wurde dreimal durchgeführt: für die erste Regression wurde die Veränderung der

<sup>3</sup> In der Faktorenanalyse wird versucht, die Zahl der beobachteten Variablen durch das Zuordnen zu zugrunde liegenden Faktoren zu verringern. So werden letztlich nur solche Variablen ausgewählt, die hoch mit einem Faktor korrelieren und somit relevant für das Gesamtmodell sind.

Z-Werte der LWS über zwei Jahre als abhängige Variable eingesetzt, für die zweite die Veränderung an der Gesamthüfte und für die dritte Regression die Veränderung der Z-Werte über zwei Jahre an dem distalen Drittel des Radius.

#### *Lendenwirbelsäule*

Wurde mit den oben verbleibenden Faktoren eine multiple lineare Regression durchgeführt, zeigte sich bei den drei Variablen Alter, Geschlecht und GFR ein *Variance Inflation Factor* (VIF) von jeweils 6, 4 und 6. Erhöhte VIF-Werte bedeuten, dass diese Faktoren hoch mit anderen Variablen korreliert waren und somit besser von der Regression ausgeschlossen wurden, um die Trennschärfe zwischen den Variablen zu erhöhen. Nach Ausschluss dieser Variablen ergab sich eine Gleichung zur Vorhersage der Entwicklung der Knochendichte, die 61 % der Varianz der Knochendichteveränderung erklärte (korrigiertes  $R^2=0,613$ ). Die Faktoren, die für die Voraussage der Entwicklung der Knochendichte an der LWS signifikant waren, waren die Kalziurie und der Spiegel der alkalischen Phosphatase. Hier war eine hohe Kalziurie negativ mit der Veränderung der Knochendichte verbunden, während ein hoher Spiegel der alkalischen Phosphatase eine positive Veränderung der Knochendichte annehmen ließ.

#### *Gesamthüfte*

Führte man eine multiple lineare Regression mit der Veränderung der Knochendichte an der Gesamthüfte über zwei Jahre als abhängige Variable durch, ergaben sich wiederum erhöhte VIF-Werte für die drei Variablen Alter, Geschlecht und GFR. Diese wurden also von der Regression ausgeschlossen. Als Ergebnis der Regression wurde eine Gleichung zur Vorhersage der Entwicklung der Knochendichte an der Gesamthüfte gefunden, die 74 % der Varianz der Knochendichteveränderung erklärte (korrigiertes  $R^2=0,740$ ). Signifikante Variablen waren hier die Ausgangsknochendichte an der Gesamthüfte, der Kalziumspiegel und der Spiegel des anorganischen Phosphats. Eine hohe Ausgangsknochendichte an der Gesamthüfte und ein hoher Kalziumspiegel ließen jeweils eine positive Entwicklung der Knochendichte vermuten, während ein hoher Spiegel des anorganischen Phosphats negativ mit der Entwicklung der Knochendichte korreliert war.

#### *Radius*

Auch in dieser Regression mussten aufgrund eines zu hohen VIF diverse Variablen ausgeschlossen werden: das Geschlecht, das Alter, der Spiegel des anorganischen Phosphats und

die GFR. Nach Ausschluss dieser Variablen zeigte sich keine aussagekräftige Gleichung zur Vorhersage der Knochendichteentwicklung (korrigiertes  $R^2=-0,052$ ). Ebenso wurde keine Variable als signifikant für diesen Zweck identifiziert.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen eines pHPT auf die verschiedenen Knochengewebe untersucht. Dabei wurden die Einflüsse der gewählten Therapie sowie die einer gegebenenfalls vorhandenen Symptomatik beurteilt. Welche Schlüsse aus den vorliegenden Ergebnissen gezogen werden dürfen, wird im Folgenden diskutiert.

### 4.1 Die unterschiedlichen Auswirkungen eines pHPT auf spongiösen und kortikalen Knochen

Mit den vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass sich der primäre Hyperparathyreoidismus signifikant unterschiedlich auf kortikalen und spongiösen Knochen auswirkte. Dazu diente der Vergleich von überwiegend spongiösem Knochen, der LWS, über einen Mischknochen, der Gesamthüfte, bis hin zu einem überwiegend kortikalen Knochenabschnitt, dem distalen Drittel des Radius. Im Gesamtkollektiv sprachen die nicht signifikanten Unterschiede zwischen Lendenwirbelsäule und Gesamthüfte und deren signifikante Unterscheidung zu dem distalen Drittel des Radius für einen, im Vergleich zu spongiösem Knochen, katabolen Effekt auf das kortikale Knochengewebe. Ebenso lagen die Z-Werte des Radius insgesamt im negativen Bereich (CI [-0,78 ; -0,18]), während sowohl an LWS als auch an der Gesamthüfte Werte um null (entsprechend einer gesunden Vergleichsgruppe) gemessen wurden. Dies könnte nicht nur für einen „kataboleren“ Effekt des pHPT auf die Kortikalis sprechen, sondern auch einen ausbleibenden negativen Effekt auf die Spongiosa belegen. Auch wenn die Unterschiede in der Gruppe der asymptomatischen Patienten zwischen LWS und Radius nach Ausschluss der medikamentös behandelten Patienten nicht mehr signifikant wurden, während für die Gesamthüfte das Gegenteil der Fall war, konnte doch auch bei den asymptomatischen Patienten derselbe Trend wie im Gesamtkollektiv beobachtet werden. Diese Ergebnisse waren kongruent mit denen von Silverberg et al. (1989), die die Knochendichte von 52 Patienten mit pHPT untersuchten. Während 58 % der Patienten eine Knochendichte am Radius aufwiesen, die unter 80 % des Referenzbereichs lagen, war dies am Schenkelhals und an der LWS nur bei 23 % bzw. 13 % der Fall. Auch Rubin et al. (2008) fanden ähnliche Ergebnisse. Die Ausgangsknochendichte der 116 beobachteten Patienten wies sowohl in der später operierten Gruppe als auch in dem im Verlauf nicht operierten Patientenkollektiv größere Reduktionen an dem distalen Drittel des Radius als an der Lendenwirbelsäule auf. Duan et al. fanden normale Knochendichtewerte an

LWS und proximalem Femur und erniedrigte Werte an dem distalen Drittel des Radius in einer Untersuchung von 25 Frauen mit pHPT (Duan et al., 1999). Die vorliegenden Ergebnisse fügen sich damit gut in die vorhandene Forschung ein. Sie sprechen dafür, dass ein pHPT in einem nicht vorselektierten Patientenkollektiv keine negativen Auswirkungen auf den spongiösen Knochen hat, während ein kataboler Effekt auf kortikalen Knochen beobachtet werden kann.

#### ***4.1.1 Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten***

Im nächsten Schritt wurde untersucht, inwieweit die Effekte auf die verschiedenen Knochengewebe abhängig von dem Vorhandensein einer klinischen Symptomatik waren. Die vorliegenden Ergebnisse implizieren, dass bei schwerwiegenderer Verlaufsform des pHPT, also bei bestehender Symptomatik, auch die negativen Effekte auf die Knochendichte stärker hervortreten. So zeigten sich am distalen Drittel des Radius stark erniedrigte Z-Werte für die symptomatischen Patienten, während die Z-Werte der asymptomatischen Patienten im tiefnormalen Bereich lagen. Außerdem waren bei den symptomatischen Patienten auch die Z-Werte der LWS im negativen Bereich [CI -0,74 ; 0,01]. Dies deutet an, dass bei klinisch symptomatischem pHPT auch katabole Effekte auf den spongiösen Knochen vorliegen können. Die entsprechenden Z-Werte der asymptomatischen Patienten lagen im positiven Bereich. Die vorliegenden Daten legen also nahe, dass sich ein milder pHPT nicht negativ auf den spongiösen Knochen auswirkt, während sich eine klinisch symptomatische Erkrankung in einem katabolen Effekt niederschlägt. Ebenso waren auch die negativen Auswirkungen auf den kortikalen Knochen stärker ausgeprägt als bei milder Verlaufsform. Alles in allem fanden sich also unterschiedliche Auswirkungen auf den Knochen bei asymptomatischem und symptomatischem pHPT, was eine getrennte Betrachtung dieser beiden Krankheitsentitäten rechtfertigt. Der Fakt, dass nach Ausschluss der mit osteoprotektiver Medikation behandelten Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mehr festgestellt werden konnten, könnte sich wie folgt erklären. Die Patienten mit osteoprotektiver Medikation wiesen im Mittel eine niedrigere Knochendichte auf als solche ohne Medikation (eine niedrige Knochendichte stellt hier ja gerade die Indikation zur medikamentösen Behandlung dar). Im untersuchten Kollektiv waren 60 % der mit osteoprotektiver Medikation behandelten Patienten klinisch symptomatisch, 40 % wiesen keine Symptome auf. Es wurde somit ein wesentlich größerer Anteil an Patienten mit stark erniedrigter Knochendichte aus dem Kollektiv der symptomatischen Patienten entfernt als aus dem der asymptomatischen Patienten. Letztlich stieg damit insgesamt die Knochendichte des symptomatischen Patientenkollektivs im Vergleich zu der



asymptomatischen Vergleichsgruppe an und es konnte kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden. Es ist zu bedenken, dass es zwar auch durch die Einnahme der Medikamente zu veränderten Knochendichtewerten kommen kann, man allerdings durch den kompletten Ausschluss der betroffenen Patienten wohl eher falsch hohe Ergebnisse erhalten hätte.

## **4.2 Die Entwicklung der Knochendichte bei operierten und nicht operierten Patienten**

### ***4.2.1 Das gesamte Verlaufskollektiv***

In der vorliegenden Studie konnte an LWS und Gesamthüfte ein signifikanter Unterschied zwischen den Veränderungen der Z-Werte für operierte und nicht operierte Patienten festgestellt werden. Die operierten Patienten zeigten eine signifikante Steigerung gegenüber den Ausgangswerten. Dies suggerierte, dass sich ein positiver postoperativer Effekt vor allem an spongiösem Knochen äußerte, obwohl dieses Gewebe vorher weniger stark von den katabolen Auswirkungen eines pHPT betroffen war als der kortikale Knochen. Damit waren die vorliegenden Ergebnisse im Einklang mit denen von Silverberg et al. (1999b), die 121 Patienten über eine Dauer von 10 Jahren beobachteten. Sie fanden einen signifikanten Anstieg der Knochendichte an LWS und Schenkelhals, der postoperativ schnell eintrat und auch über einen Zeitraum von 10 Jahren erhalten blieb. Auch in der Studie von Bollerslev et al. (2007) wies die operierte Patientengruppe signifikante Verbesserungen der Knochendichte an der LWS sowohl gegenüber ihren Ausgangswerten, als auch gegenüber der nicht operierten Gruppe auf. Am Schenkelhals wurde ein ähnlicher Trend beobachtet. Welche Mechanismen ursächlich für die verbesserte Knochendichte nach operativer Sanierung des pHPT sind, ist weiterhin ungeklärt. Eine mögliche Erklärung könnte in der postoperativ schnell einsetzenden Mineralisierung der vergrößerten Resorptionsoberfläche, die typisch für einen pHPT ist, und dem sich rasch wieder normalisierenden Knochenumsatz liegen (Christiansen et al., 1999; Heaney, 1994). Dies würde allerdings nicht den anhaltend positiven Effekt einer Parathyreoidektomie erklären (Silverberg et al., 1999b). Eine zweite mögliche Erklärung besteht darin, dass durch die Operation die physiologische pulsatile Freisetzung des PTH wieder hergestellt wird, die, wie bereits in Kapitel 1.3 erläutert, einen anabolen Effekt auf spongiösen Knochen ausüben kann (Reeve et al., 1980; Slovik et al., 1986). Gleichzeitig wurden keine signifikanten Änderungen der Z-Werte der nicht operierten Patienten gemessen, was dafür spricht, dass in diesem Kollektiv lediglich ein physiologischer Knochen-schwund vorlag.

An dem distalen Drittel des Radius konnte kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung der Z-Werte zwischen operierten und nicht operierten Patienten festgestellt werden. Dennoch wurde für die operierten Patienten eine signifikante Steigerung der Z-Werte am Radius gegenüber den Ausgangswerten errechnet, während die Werte für die nicht operierten Patienten stabil blieben. Ähnliche Ergebnisse fanden Rao et al. bei dem Vergleich der Knochendichte und Z-Werte des Radius von 108 operierten mit 108 nicht operierten pHPT-Patienten. Während die Knochendichte bei den nicht operierten Patienten einen altersgerechten Knochenschwund aufwies und die Z-Werte stabil blieben, wurde der Knochenschwund in der Gruppe der operierten Patienten gestoppt, so dass sich die Z-Werte langsam steigerten. Leider wurde in dieser Studie nicht auf einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen untersucht. Laut Rao et al. hätten sich die Z-Werte bei kontinuierlicher Entwicklung 20 Jahre nach der Operation wieder vollständig normalisiert (Rao et al., 2003). Dies legt nahe, dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der operierten Patienten und der der nicht operierten Patienten auch noch im weiteren Verlauf hätte ergeben können. Warum sowohl in der Studie von Rao et al. als auch in den hier vorliegenden Ergebnissen kein weiterer kataboler Effekt auf den kortikalen Knochen in der Gruppe der nicht operierten Patienten festgestellt wurde, könnte mehrere Gründe haben. Zum einen lag in der hier präsentierten Studie für die Verlaufsbeobachtung der Z-Werte an dem Radius ein sehr kleines Patientenkollektiv vor (13 operierte Patienten und neun nicht operierte Patienten). Es sind aber auch in anderen Studien über einen langen Zeitraum stabile oder sogar steigende Z-Werte an dem Radius bei nicht operierten Patienten gemessen worden (Rao et al., 2004; Silverberg et al., 1999b). Rao et al. schlagen einen biphasischen Verlauf der Erkrankung als mögliche Erklärung vor, der eine kurze Zeit der Krankheitsprogression in einer frühen Phase und eine stabile, langanhaltende zweite Phase beinhalten könnte. Dabei scheint es wesentlich wahrscheinlicher, Patienten in der stabilen Phase zu diagnostizieren und zu beobachten (Rao et al., 1988). Ein anderer Erklärungsansatz könnte in dem eventuell zu kurzen Beobachtungszeitraum der hier vorliegenden Studie von im Mittel 3,5 Jahren liegen. So fanden Rubin et al. keine signifikanten Änderungen der Knochendichte in den ersten acht Jahren der Beobachtung von nicht operierten pHPT-Patienten, während anschließend ein beschleunigter Knochenschwund an dem distalen Drittel des Radius festgestellt wurde. Ein solcher Befund könnte durch die geringen Umbauraten in kortikalem Knochen zu erklären sein, wodurch sich der negative Effekt eines pHPT erst nach längerer Zeit auswirken könnte. Alternativ könnten auch zu Krankheitsbeginn noch ausreichend Kompensationsmechanismen vorliegen, die im Laufe der Zeit nachlassen (Rubin et al., 2008).

#### **4.2.2 Getrennte Betrachtung der asymptomatischen Patienten**

Die Ergebnisse der asymptomatischen Patienten ähnelten stark denen des gesamten Verlaufskollektivs. Auch hier konnten bei den operierten Patienten signifikante Steigerungen der Z-Werte in den überwiegend spongiösen Knochengewebe sowie ein signifikanter Unterschied der Entwicklung der Z-Werte zwischen der operierten und der nicht operierten Patientengruppe gefunden werden. Dass dies nach Ausschluss der mit osteoprotektiver Medikation behandelten Patienten an der LWS nicht mehr der Fall war, ist am ehesten durch die zu klein werdende Stichprobe zu erklären. Außerdem wiesen die beiden nicht operierten Patienten, die medikamentös behandelt wurden, sinkende Z-Werte auf, während der Rest des Kollektivs vergleichsweise stabil blieb. Dies erscheint paradox, würde man doch erwarten, dass sich die Werte von Patienten mit medikamentöser Behandlung im Verlauf eher bessern und somit zu falsch hohen Werten der Veränderung führen würden. Da allerdings vor allem solche Patienten mit niedriger oder sinkender Knochendichte medikamentös behandelt werden, scheinen sie in diesem Fall die Werte der Gruppe negativ beeinflusst zu haben und waren somit stark an dem signifikanten Unterschied zwischen operierten und nicht operierten Patienten beteiligt.

Der positive Effekt einer Parathyreoidektomie schien an der Gesamthüfte noch stärker ausgeprägt zu sein als an der LWS. Dies widerspricht in Teilen der Annahme, dass sich eine operative Sanierung des pHPT vor allem in spongiösem Knochen positiv auswirkt, da, wie eingangs mehrfach erwähnt, die LWS einen höheren Gehalt an spongiösem Knochen aufweist als die Gesamthüfte. Ähnliche Ergebnisse fanden sich aber auch in der Studie von Rao et al., die in einem Patientenkollektiv von 53 asymptomatischen Patienten, von denen 25 operiert wurden, nur an Gesamthüfte und Schenkelhals einen signifikanten Unterschied zwischen operierten und nicht operierten Patienten fanden (Rao et al., 2004). In den vorliegenden Daten könnte eine mögliche Erklärung in der, wenn auch nicht statistisch signifikant, unterschiedlichen Ausgangsknochendichte an LWS (Z-Wert im Mittel 0,19) und Gesamthüfte (Z-Wert im Mittel -0,21) bei den operierten Patienten liegen. Ambrogini et al. (2007) verzeichneten bei Patienten mit osteoporotischen Knochendichtewerten postoperativ einen stärkeren Anstieg der Knochendichte an der LWS als bei solchen mit höheren Ausgangswerten. Auch wenn in der vorliegenden Studie keine T-Werte betrachtet wurden und somit nicht von osteoporotischen Werten gesprochen werden kann, könnte durch die niedrigeren Ausgangswerte an der Gesamthüfte postoperativ ein größerer reaktiver Anstieg der Z-Werte eingetreten sein als an der LWS.

Auch in der Gruppe der asymptomatischen Patienten wurde kein beschleunigter Knochenschwund bei nicht operierten Patienten festgestellt. Diese Ergebnisse lagen in Einklang mit denen von Sankaran et al., die eine Metaanalyse der zwischen 1987 und 2008 erschienenen Studien zum Verlauf der Knochendichte bei mildem pHPT durchführten. Hier lag der Verlust der Knochendichte nicht operierter Patienten im Mittel bei 0,6-1 %/Jahr (Sankaran et al., 2010). Wie bereits in Kapitel 1.2.5 erläutert entsprechen diese Werte einem altersgerechten Knochenschwund. Somit scheint der milde pHPT einen lange stabilen Krankheitsverlauf ohne negativen Effekt auf die Knochendichte zu zeigen.

Was verwunderlich erscheinen mag, ist der Fakt, dass auch bei Patienten, die präoperativ einen Z-Wert um null, also entsprechend einem normokalzämischen Vergleichskollektiv, aufwiesen, durch die Operation eine Verbesserung der Z-Werte erzielt werden konnte. Eine mögliche Schlussfolgerung daraus wäre, dass Menschen, die an einem pHPT erkrankt waren, nach erfolgreicher Operation eine bessere Knochendichte aufweisen als solche, die dieser Krankheit nie ausgesetzt waren. Dies erscheint paradox, wird doch ursprünglich davon ausgegangen, dass ein pHPT mit einer erniedrigten Knochendichte einhergeht (Suliburk und Perrier, 2007). Es stellt sich die Frage, ob gerade die milde Verlaufsform des pHPT anfangs, eventuell durch den teilweise anabolen Effekt des Parathormons, mit einer leichten Steigerung der Knochendichte an spongiosen Knochen einhergehen könnte, bevor durch Progression der Erkrankung der physiologische Knochenschwund wieder einsetzt. Eine weitere Möglichkeit, die eine höhere Ausgangsknochendichte erklären könnte, ist das in einigen Studien beobachtete höhere Körpergewicht von pHPT-Patienten gegenüber normokalzämischen Kontrollen (Grey, 1997). Dadurch würde ein Kollektiv entstehen, das von einer erhöhten Knochendichte ausgehend eine Abnahme derselben (entweder physiologisch oder durch eine Krankheitsprogression bedingt) erfährt und durch die Operation wieder auf die erhöhten Ausgangswerte zurückkehrt. Die vorliegende Studie ist nicht konzipiert, um diese These zu belegen. Hier könnten sich aber interessante Forschungsprojekte für die Zukunft ergeben.

#### **4.3 Die Vorhersage der Knochendichteentwicklung anhand von Laborparametern**

Das Fehlen zuverlässiger Parameter zur Vorhersage der weiteren Entwicklung der Knochendichte bei pHPT-Patienten stellt ein Problem in der Therapieplanung dar. Silverberg et al. (1999b) sahen hierin einen der Hauptgründe, regelmäßige Kontrollen für nicht operierte Patienten zu fordern,

um eine Krankheitsprogression frühzeitig entdecken zu können. Denn obwohl in mehreren Studien eine stabile Knochendichte bei nicht operierten Patienten gefunden wurde, waren einzelne Individuen, so auch in der vorliegenden Studie, von Knochenschwund betroffen (Rubin et al., 2008; Silverberg et al., 1999b). Auch die *American Association of clinical endocrinologists* wies darauf hin, dass nicht operierte Patienten ein lebenslanges Risiko für eine Krankheitsprogression in sich tragen. Eines der Hauptprobleme ist hier der klinisch stumme Knochenschwund, der oft erst mit den darauf folgenden Frakturen diagnostiziert wird (Kukora et al., 2005). Die vorliegenden Daten zeigten nun erstmals einen starken Zusammenhang zwischen initial gemessenen Parametern und der weiteren Entwicklung der Z-Werte der pHPT-Patienten. An der LWS ging eine erhöhte Kalziurie mit im Verlauf sinkenden Z-Werten einher, während ein erhöhter Spiegel der alkalischen Phosphatase für steigende Z-Werte sprach. An der Gesamthüfte waren eine hohe Ausgangsknochendichte und hohe Kalziumspiegel Prädiktoren für eine positive Entwicklung der Knochendichte, während ein hoher Spiegel des anorganischen Phosphats eine negative Entwicklung der Z-Werte widerspiegelte. Für die Z-Werte des Radius konnte kein Parameter gefunden werden, der eine Vorhersage der Entwicklung der Z-Werte erlaubte. Dies scheint aber zumindest kurzfristig nur von untergeordneter therapeutischer Konsequenz, da für eine operative Sanierung des pHPT grade am Radius ein wenn nur gering positiver Effekt auf die weitere Entwicklung der Knochendichte nachgewiesen werden konnte. Die Erkenntnisse, die aus dieser retrospektiven Beobachtungsstudie gewonnen werden konnten, werden in der Zukunft aber noch in einer prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studie überprüft werden müssen.

#### **4.4 Schlussfolgerungen aus den vorliegenden Ergebnissen**

Die erste Schlussfolgerung, die sich aus den vorliegenden Ergebnissen ziehen lässt, ist, dass ein primärer Hyperparathyreoidismus keine einheitliche Wirkung auf den spongiösen Knochen aufweist, sondern diese stark von dem Maß der Krankheitsausprägung abhängt. Gleichzeitig scheint ein, wenn auch bei asymptomatischen Patienten nur leichter, kataboler Einfluss auf den kortikalen Knochen allen pHPT-Patienten gemein zu sein.

Desweiteren zeigen die hier erhobenen Ergebnisse, dass nicht nur symptomatische, sondern auch asymptomatische Patienten bezüglich der Knochendichte an Gesamthüfte und LWS von einer operativen Sanierung des pHPT profitieren. Dabei ist zu beachten, dass bei nicht operierten Patienten dennoch kein beschleunigter Knochenschwund im Verlauf nachgewiesen wurde. Somit

ist eine Operation bei intakter Knochendichte in diesem Patientenklientel nicht zwingend notwendig. Da es sich, wie bereits in Kapitel 1.1.1 erläutert, aber bei pHPT-Patienten zum größten Teil um Frauen im gehobenen Alter und somit einer Risikogruppe für Osteoporose handelt, könnte eine durch eine Operation erzielte Prävention gegen weiteren Knochenabbau durchaus sinnvoll sein. Im Einzelfall sind natürlich immer die Risiken einer Operation gegen den Nutzen einer ansteigenden Knochendichte abzuwiegen. Dabei ist das Operationsrisiko aufgrund von neuen minimal-invasiven Ansätzen zum Beispiel durch die Möglichkeit, die Operation in Lokalanästhesie durchzuführen und somit das Risiko einer Vollnarkose in diesem älteren Patientenkollektiv zu umgehen, oder durch bessere präoperative Bildgebung und damit verbundene kürzere OP-Zeiten, in den letzten Jahren stark gesunken (Suliburk und Perrier, 2007). Insgesamt stützt die vorliegende Untersuchung aber die 2009 vom dritten internationalen Workshop zum asymptomatischen pHPT gefundenen Richtlinien, die einen T-Wert unter -2,5 an LWS, Schenkelhals, Gesamthüfte, oder dem distalen Drittel des Radius für peri- oder postmenopausale Frauen und Männer ab einem Alter von 50 Jahren als OP-Indikation definieren. Bei dem Vorliegen osteoporotischer Knochendichtewerte und dem damit verbundenen Frakturrisiko scheint das vergleichsweise geringe Risiko einer Operation durchaus vertretbar. Zwar konnte bei dem Vergleich nicht operierter Patienten mit und solchen ohne OP-Indikation nur für die Entwicklung der Werte an der Gesamthüfte ein signifikanter Vorteil bei Patienten ohne OP-Indikation gefunden werden. Somit erlauben diese Daten keine einheitliche Schlussfolgerung bezüglich der Sinnhaftigkeit der Indikation. Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund der zu kleinen Stichprobe (n=6 bzw. n= 5 für Patienten ohne OP-Indikation unter Ein- bzw. Ausschluss der medikamentös behandelten Patienten und entsprechend n=11 bzw. n=6 für Patienten mit OP-Indikation) nicht uneingeschränkt aussagekräftig.

Auch die in den Richtlinien vorgebrachte Forderung nach regelmäßigen Kontrollen bei nicht operierten Patienten wird durch die vorliegende Studie bestärkt. So zeigten sich auch hier bei einzelnen Individuen abnehmende Z-Werte, auch wenn in der Gesamtgruppe der nicht operierten Patienten kein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten gefunden wurde. Diesbezüglich birgt der nicht operative Ansatz allerdings ein Problem, das nicht nur in der vorliegenden Studie augenscheinlich wurde: die mangelnde *Compliance* der Patienten bezüglich Kontrolluntersuchungen. Insgesamt betrachteten wir ein Patientenkollektiv von 127 Patienten. Obwohl allen Patienten empfohlen wurde, sich zu weiteren Kontrollterminen einzufinden, kamen dieser

Aufforderung nur 35 Patienten nach. Gerade bei Patienten, die an einer milden Form des pHPT erkrankt sind, ist häufig kein subjektiver Leidensdruck vorhanden. Dadurch scheint die Bereitschaft zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen stark eingeschränkt zu werden. Dies wäre wiederum ein Argument dafür, Patienten, bei denen regelmäßige Kontrollen nicht gewährleistet werden können, frühzeitig zu operieren, um eine sonst nicht merkbare Progression der Erkrankung mit ggf. auftretenden pathologischen Frakturen zu vermeiden. Sehr positiv würde sich hier das Bestätigen der vorliegenden Erkenntnisse bezüglich Parametern, die eine Vorhersage der Knochendichteentwicklung erlauben, durch eine experimentelle Studie auswirken. So könnte schon bei Diagnosestellung abgesehen werden, inwieweit die Z-Werte des einzelnen Patienten stabil bleiben.

#### **4.5 Stärken der Studie und Grenzen der Aussagekraft**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie (*observational study*). Dies bedeutet, dass keine Kausalitäten aus den vorliegenden Ergebnissen geschlossen werden dürfen. Gleichzeitig liegen unsere Ergebnisse aber im Einklang mit den zwei prospektiven, randomisierten Studien, die bisher zu ähnlichen Themen durchgeführt wurden, auch wenn in diesen Studien ein wesentlich kürzerer Beobachtungszeitraum vorlag (1 bzw. 2 Jahre Gesamtbeobachtungszeit) (Ambrogini et al., 2007; Bollerslev et al., 2007). Durch das beobachtende Design der Studie konnten auch die Zeitpunkte der Knochendichtemessungen nicht für alle Patienten übereinstimmend gewählt werden. Um die Ergebnisse dennoch vergleichen zu können, wurde die Veränderung der Z-Werte über zwei Jahre gemittelt. Dieses Vorgehen setzt einen konstant bleibenden Grad der Veränderung der Z-Werte über den Beobachtungszeitraum voraus. Auch wenn dies sicherlich nicht für jedes Individuum der Fall war, liegen genug Argumente vor, die ein solches Vorgehen rechtfertigen. So konnte in mehreren Studien für nicht operierte Patienten eine stabile Knochendichte über einen Zeitraum von bis zu 15 Jahren gemessen werden (Bolland et al., 2008; Bollerslev et al., 2007; Rubin et al., 2008). Auch bei Patienten, die mittels Parathyreoidektomie behandelt wurden, konnten stetig steigende Knochendichtewerte an LWS und Schenkelhals in bis zu 10 Jahren Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden (Silverberg et al., 1999b). In einer Studie, die speziell die Knochendichte am distalen Drittel des Radius untersuchte, war die Entwicklung der Z-Werte postoperativ für einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren ebenfalls stabil (Rao et al., 2003). Abschließend ist noch anzumerken, dass die hier

eingesetzte Methode auch in anderen Studien Anwendung fand (Bolland et al., 2008; Rao et al., 2004) und somit als wissenschaftlich anerkannt gelten darf.

Obwohl der primäre Hyperparathyreoidismus heutzutage überwiegend durch Routine-Kalziummessungen diagnostiziert und bei einem Großteil der Patienten als asymptomatisch eingestuft wird, wiesen 54 % unseres Gesamtkollektivs eine klinische Symptomatik auf. Der Umstand, dass nur Patienten der Universitätsklinik betrachtet wurden, könnte dies durch eine eventuell so entstandene Vorauswahl von schwerer betroffenen Patienten erklären. Andererseits wurden in der vorliegenden Studie auch unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwierigkeiten und Depressionen registriert. In diesem Punkt unterscheiden sich die vorliegenden Daten von einigen der zitierten Studien (Bolland et al., 2008; Rao et al., 2004; Silverberg et al., 1999b). Der Einschluss neurokognitiver Symptome wird von mehreren Autoren als wesentlich realistischeres Verfahren eingestuft (Gough, 2002; Utiger, 1999). Zudem weist das hier betrachtete Patientenkollektiv ein für den pHPT typisches Muster bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung auf. Auch ein *self-selection bias* für das Verlaufskollektiv wurde ausgeschlossen. Dies alles spricht dafür, dass das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie durchaus repräsentativ für die Gesamtheit der pHPT-Patienten war.

Ein weiterer kritischer Punkt ist die eingenommene osteoprotektive Medikation einiger Patienten während des Beobachtungszeitraums. Wenn sich in Tests durch Einschluss dieser Patienten unterschiedliche Ergebnisse fanden, ist in den vorherigen Ausführungen darauf eingegangen worden. Außerdem erscheint auch ein Vorgehen unter komplettem Ausschluss dieser Patienten nicht korrekt, da sich dadurch falsch hohe Ergebnisse für die Knochendichte hätten ergeben können. Bollerslev et al. (2007) sahen in ihrer Studie den Einschluss medikamentös behandelter Patienten sogar als Vorteil, da sich hierdurch eher Aussagen über eine in der Realität auftretende Situation mit optimal behandelten Patienten generalisieren ließen.

Ein Problem, das diese Studie wie einige andere hier zitierte Studien (Bolland et al., 2008; Rubin et al., 2008) aufweist, ist die kleine Größe des im Verlauf beobachteten Patientenkollektivs und die damit verbundene große Standardabweichung der einzelnen Ergebnisse. Während im ersten Teil der Arbeit ein Kollektiv von 127 Patienten betrachtet wurde, lagen im Verlauf nur noch Daten zu 35 Patienten vor. Für einzelne Fragestellungen mussten Untergruppen mit einer mini-



malen Stichprobe von fünf Patienten gebildet werden. Die entsprechenden Ergebnisse sind daher nur bedingt aussagekräftig. Mögliche Gründe für die abnehmende Stichprobengröße im Studienverlauf sind bereits diskutiert worden.

Als positiv zu bewerten ist der Fakt, dass sich später operierte und nicht operierte Patienten in den Z-Werten der Ausgangssituation nicht signifikant voneinander unterscheiden. Durch diesen Umstand hätten in einer Gruppe mit niedrigerer Knochendichte falsch hohe Werte für die Veränderung der Z-Werte entstehen können. Hier unterscheidet sich die vorliegende Studie von anderen zitierten Studien (Rao et al., 2003; Silverberg et al., 1999b).

Ein weiterer Vorteil beispielweise gegenüber den Studien von Silverberg et al. (1999b) und der Fortsetzungsstudie von Rubin et al. (2008) ist, dass in der vorliegenden Studie die Z-Werte der Patienten ausgewertet wurden und somit das Fehlen einer Kontrollgruppe kompensiert wurde. Dieses Vorgehen rechtfertigt sich durch den in Kapitel 3.2.4 schon erläuterten Umstand, dass die Z-Werte dem Vergleich der Patientendaten mit einem Kollektiv gleichen Alters und gleichen Geschlechts dienen.

#### **4.6 Ausblick auf weiteren Forschungsbedarf**

Es wäre erstrebenswert, die hier beobachteten Zusammenhänge bezüglich Parametern, die eine Vorhersage der weiteren Entwicklung der Knochendichte erlauben, in einer prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie zu überprüfen. Eine solche Studie müsste eine umfangreichere Stichprobe umfassen, als es in den bis heute vorliegenden Studien der Fall ist. Die Schwierigkeit dieser Aufgabe liegt vor allem darin, dass Patienten, die subjektiv keinem großen Leidensdruck ausgesetzt sind, randomisiert und auch einer Operation zugewiesen werden müssten. Dies ist für viele Patienten nicht akzeptabel. Desweiteren müsste mit anderen Mitteln untersucht werden, inwieweit sich der pHPT nicht nur auf die gemessene Knochendichte, sondern auch auf die Knochenstruktur an sich auswirkt. So fanden Chen et al. einen verstärkten periostalen Knochenaufbau bei pHPT-Patienten, der eine durch PTH-Exzess induzierte niedrige Knochendichte kompensieren könnte (Chen et al., 2003). Es wäre also von großem wissenschaftlichen Interesse herauszufinden, ob die Kenntnis der Knochendichte bei pHPT-Patienten eine Aussage bezüglich des Frakturrisikos der Patienten erlaubt, wie es beispielsweise bei Osteoporose-Patienten der Fall ist (Bilezikian et al., 2006), oder welche Indizes alternativ

angewandt werden könnten. Der primäre Hyperparathyreoidismus bietet aber auch über diese Fragen hinaus noch ein breites Feld für zukünftige Forschung.

## 5. Zusammenfassung

Bis heute ist ungeklärt, wie sich ein primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) auf die verschiedenen Knochengewebe auswirkt und ob Patienten immer von einer operativen Sanierung der Erkrankung profitieren oder regelmäßige Kontrolluntersuchungen ausreichend sind.

Die vorliegende retrospektive Studie analysierte die Daten aller Patienten, die im Zeitraum von 1990 bis 2009 in der Endokrinologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn mit der Diagnose eines pHPT vorstellig wurden. Ziel war es, die Auswirkungen der Erkrankung auf die verschiedenen Knochengewebe abhängig von einer vorhandenen klinischen Symptomatik und der gewählten Therapie (Operation vs. Kontrolluntersuchungen) zu hinterfragen.

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs von 127 Patienten wurden signifikant niedrigere Ausgangs-Z-Werte (DXA-Messung) an dem distalen Drittel des Radius als an Lendenwirbelsäule (LWS) und Gesamthüfte gefunden. An letzteren beiden Messlokalisationen lagen die Werte im Bereich von gesunden Kontrollen. Somit konnte, auch bei getrennter Beurteilung der asymptomatischen Patienten, ein kataboler Effekt auf kortikales Knochengewebe bei ausbleibendem negativem Effekt auf spongiösen Knochen nachgewiesen werden. Im Vergleich von asymptomatischen und symptomatischen Patienten wurden stärker negative Effekte auf die Knochendichte in der Gruppe der symptomatischen Patienten gefunden, die sich hier auch in spongiösem Knochen zeigten. Diese Daten suggerieren, dass sich eine milde Verlaufsform des pHPT lediglich leicht katabol auf kortikalen Knochen auswirkt, während ein symptomatischer Verlauf nicht nur stärker katabol auf die Kortikalis, sondern auch negativ auf den spongiösen Knochen wirkt. Dieser bleibt bei mildem Krankheitsverlauf unbeeinträchtigt.

Im Vergleich von im Verlauf operierten (n=18) und nicht operierten Patienten (n=17) fanden sich signifikant unterschiedliche Veränderungen der Z-Werte der beiden Gruppen an LWS (in der Gruppe der asymptomatischen Patienten nur knapp nicht signifikant mit  $p=0,054$ ) und Gesamthüfte mit jeweils besseren Werten in der Gruppe der operierten Patienten. Für den Radius wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Bei den nicht operierten Patienten wurden im Verlauf stabile Z-Werte gemessen. Es konnte also gezeigt werden, dass nicht nur symptomatische, sondern auch asymptomatische Patienten von einer operativen Sanierung der Erkrankung

profitieren, auch wenn bei den meisten nicht operierten Patienten im Verlauf kein beschleunigter Knochenschwund auftritt. Die vorliegenden Ergebnisse liegen in Einklang mit der bis heute publizierten Literatur zu diesem Thema.

Erstmals konnte in dieser Studie ein starker Zusammenhang zwischen den anfangs bestimmten Parametern Kalziurie, Ausgangsknochendichte, Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, des Kalziums sowie des anorganischen Phosphats und der weiteren Entwicklung der Knochendichte gefunden werden. An der LWS waren eine hohe Kalziurie mit sinkenden und ein hoher Spiegel der alkalischen Phosphatase mit steigenden Z-Werten assoziiert. An der Gesamthüfte sprachen eine hohe Ausgangsknochendichte und hohe Kalziumserumspiegel für eine positive Entwicklung der Z-Werte, während hohe Spiegel des anorganischen Phosphats mit sinkenden Werten einhergingen. Für die Z-Werte des Radius konnte kein Prädiktor gefunden werden. Für die Therapieplanung einzelner Patienten wäre es ein großer Fortschritt, wenn die in dieser retrospektiven Studie gefundenen Zusammenhänge in einer prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie bestätigt werden könnten.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Aufbau eines Röhrenknochens. ....	14
<b>Abbildung 2:</b> Auswahl der Patienten. ....	21
<b>Abbildung 3:</b> Beispiel einer DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule aus eigenen Messungen (Hologic QDR-2000). ....	27
<b>Abbildung 4:</b> Beispiel einer DXA-Messung an der linken Hüfte aus eigenen Messungen (Hologic QDR-2000). ....	27
<b>Abbildung 5:</b> Beispiel einer DXA-Messung an dem Radius des linken Unterarms aus eigenen Messungen (Hologic QDR-2000). ....	28
<b>Abbildung 6:</b> Beispiel für einen Boxplot. ....	29
<b>Abbildung 7:</b> Beispiel für ein Fehlerbalkendiagramm. ....	30
<b>Abbildung 8:</b> Altersverteilung des Gesamtkollektiv (n=127). ....	32
<b>Abbildung 9:</b> Verteilung der Symptome im Gesamtkollektiv. ....	33
<b>Abbildung 10 A:</b> Z-Werte an der Lendenwirbelsäule aufgetrennt nach symptomatischen (n=66) und asymptomatischen Patienten (n=57). ....	36
<b>Abbildung 10 B:</b> Z-Werte an der Lendenwirbelsäule aufgetrennt nach symptomatischen (n=66) und asymptomatischen Patienten (n=57). ....	37
<b>Abbildung 11 A:</b> Z-Werte an der Gesamthüfte aufgetrennt nach symptomatischen (n=59) und asymptomatischen Patienten (n=57). ....	37
<b>Abbildung 11 B:</b> Z-Werte an der Gesamthüfte aufgetrennt nach symptomatischen (n=59) und asymptomatischen Patienten (n=57). ....	38
<b>Abbildung 12 A:</b> Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius aufgetrennt nach symptomatischen (n=47) und asymptomatischen Patienten (n=54). ....	38
<b>Abbildung 12 B:</b> Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius aufgetrennt nach symptomatischen (n=47) und asymptomatischen Patienten (n=54). ....	39
<b>Abbildung 13:</b> Altersverteilung des Verlaufskollektivs (n=35). ....	40
<b>Abbildung 14 A:</b> Veränderung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=18, keine OP n=17). ....	44

<b>Abbildung 14 B:</b> Veränderung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=18, keine OP n=17). .....	45
<b>Abbildung 15:</b> Entwicklung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule in der Gruppe der operierten Patienten (n=18). .....	46
<b>Abbildung 16:</b> Entwicklung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule in der Gruppe der nicht operierten Patienten (n=17). .....	46
<b>Abbildung 17 A:</b> Veränderung der Z-Werte an der Gesamthüfte über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=18, keine OP n=14). ....	47
<b>Abbildung 17 B:</b> Veränderung der Z-Werte an der Gesamthüfte über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=18, keine OP n=14). ....	48
<b>Abbildung 18:</b> Entwicklung der Z-Werte an der Gesamthüfte in der Gruppe der operierten Patienten (n=18). .....	49
<b>Abbildung 19:</b> Entwicklung der Z-Werte an der Gesamthüfte in der Gruppe der nicht operierten Patienten (n=14). .....	49
<b>Abbildung 20 A:</b> Veränderung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=13, keine OP n=9). .....	50
<b>Abbildung 20 B:</b> Veränderung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius über zwei Jahre im gesamten Verlaufskollektiv aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=13, keine OP n=9). .....	51
<b>Abbildung 21:</b> Entwicklung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius in der Gruppe der operierten Patienten (n=13). .....	52
<b>Abbildung 22:</b> Entwicklung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius in der Gruppe der nicht operierten Patienten (n=9). .....	52
<b>Abbildung 23 A:</b> Veränderung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule über zwei Jahre in der Gruppe der asymptotischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=8, keine OP n=10). .....	53
<b>Abbildung 23 B:</b> Veränderung der Z-Werte an der Lendenwirbelsäule über zwei Jahre in der Gruppe der asymptotischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=8, keine OP n=10). .....	53

<b>Abbildung 24 A:</b> Veränderung der Z-Werte an der Gesamthüfte über zwei Jahre in der Gruppe der asymptomatischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=8, keine OP n=9). .....	55
<b>Abbildung 24 B:</b> Veränderung der Z-Werte an der Gesamthüfte über zwei Jahre in der Gruppe der asymptomatischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=8, keine OP n=9). .....	55
<b>Abbildung 25 A:</b> Veränderung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius über zwei Jahre in der Gruppe der asymptomatischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=6, keine OP n=8).....	56
<b>Abbildung 25 B:</b> Veränderung der Z-Werte an dem distalen Drittel des Radius über zwei Jahre in der Gruppe der asymptomatischen Patienten aufgetrennt nach Therapiegruppen (OP n=6, keine OP n=8).....	56

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Laborparameter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ersten DXA-Messung.....	34
<b>Tabelle 2:</b> Verteilung der Symptome des Verlaufskollektivs. ....	41
<b>Tabelle 3:</b> Laborparameter des Verlaufskollektivs zum Zeitpunkt der ersten DXA-Messung.....	42
<b>Tabelle 4:</b> Ausgangs-Z-Werte an LWS, Gesamthüfte und Radius für die Gruppe der später operierten und die der nicht operierten Patienten.....	43
<b>Tabelle 5:</b> Veränderung der Z-Werte des kompletten Verlaufskollektivs. ....	57
<b>Tabelle 6:</b> Veränderung der Z-Werte der asymptomatischen Patienten. ....	58
<b>Tabelle 7:</b> Veränderungen der Z-Werte über zwei Jahre von nicht operierten Patienten unterteilt nach dem Vorliegen einer OP-Indikation.....	59
<b>Tabelle 8:</b> Ergebnis der Faktorenanalyse. ....	60



## 8. Literaturverzeichnis

1. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2: N18-23
2. Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 1997; 7: 20-31
3. Adler C. *Knochenkrankheiten*. Berlin: Springer-Verlag 1998
4. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, Oppo A, Miccoli P, Berti P, Bilezikian JP, Pinchera A, Marcocci C. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3114-3121
5. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137
6. Bartl R. *Osteoporose Prävention - Diagnostik - Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008
7. Bartl R, Bartl C. *Osteoporose-Manual*. Berlin: Springer-Verlag 2004
8. Beyer TD, Chen EL, Nilubol N, Prinz RA, Solorzano CC. Short-term outcomes of parathyroidectomy in patients with or without 25-hydroxy vitamin D insufficiency. *J Surg Res* 2007; 143: 145-150
9. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-339
10. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 647-656
11. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004; 350: 1746-1751
12. Bolland MJ, Grey AB, Orr-Walker BJ, Horne AM, Evans MC, Clearwater JM, Gamble GD, Reid IR. Prospective 10-year study of postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Z Med J* 2008; 121: 18-29
13. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Topping O, Varhaug JE, Baranowski M, Aanderud S, Franco C, Freyschuss B, Isaksen GA, Ueland T, Rosen T.

- Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1687-1692
14. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 1994; 4 Suppl 1: 7-13
  15. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Jr., Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-5671
  16. Broadus AE. Mineral balance and homeostasis. In: Favus MJ, Hrsg. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 57-63
  17. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg* 1995; 222: 402-412
  18. Chen Q, Kaji H, Iu MF, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4655-4658
  19. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, Lo KW, Cockram CS. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 581-587
  20. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hesse I, Melsen F, Heickendorff L, Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism: short-term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone* 1999; 25: 237-244
  21. Davies M, Fraser WD, Hosking DJ. The management of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 145-155
  22. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ, Liang XG, Schnitzer M, Shen V, Shane E, Kimmel DB, Recker R, Lindsay R, Bilezikian JP. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1562-1566
  23. Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 718-722

24. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, Rao DS, Rubin MR, Goltzman D, Silverberg SJ, Marx SJ, Peacock M, Mosekilde L, Bouillon R, Lewiecki EM. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-350
25. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and balance in primary hyperparathyroidism. *Bone* 1986; 7: 213-221
26. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. San Diego: Academic Press, 2000
27. Fogelman I, Blake GM. Different approaches to bone densitometry. *J Nucl Med* 2000; 41: 2015-2025
28. Franck H, Munz M, Scherrer M. Evaluation of dual-energy X-ray absorptiometry bone mineral measurement--comparison of a single-beam and fan-beam design: the effect of osteophytic calcification on spine bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 192-195
29. Frohn J, Wilken T, Falk S, Stutte HJ, Kollath J, Hor G. Effect of aortic sclerosis on bone mineral measurements by dual-photon absorptiometry. *J Nucl Med* 1991; 32: 259-262
30. Fuliehan GE, Moore F, Jr., LeBoff MS, Hurwitz S, Gundberg CM, Angell J, Scott J. Longitudinal changes in bone density in hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 1999; 2: 153-162
31. Gough IR. Primary hyperparathyroidism is a surgical condition. *ANZ J Surg* 2002; 72: 172-173
32. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2122-2126
33. Grey AB. The skeletal effects of primary hyperparathyroidism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 101-116
34. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IR. Accelerated bone loss in post-menopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 697-702
35. Group WS. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003; 921: 10-25
36. Guo CY, Thomas WE, al-Dehaimi AW, Assiri AM, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3487-3491

37. Hasse C, Sitter H, Bachmann S, Zielke A, Koller M, Nies C, Lorenz W, Rothmund M. How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 265-274
38. Heaney RP. The bone-remodeling transient: implications for the interpretation of clinical studies of bone mass change. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1515-1523
39. Heath H, 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-193
40. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 530-538
41. Jerosch J, Bader A, Günter U. *Knochen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2002
42. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Parfitt AM, Manolagas SC. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 793-802
43. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 2000; 163: 184-187
44. Khan A, Bilezikian JP, Potts JT, Jr. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009a; 94: 333-334
45. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009b; 94: 373-381
46. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, Beneton MN, Gertz BJ, Sciberras DG, Holland SD, Orgee J, Coombes GM, Rogers SR, Porras AG. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1700-1707
47. Kukora JS, Zeiger MA, Clark OH, Grant CS, Hodgson SF, Irvin III GL, Kleerekoper M, Pasiaka JL, Shaha AR, Thompson GB, Van Heerden JA, Weber CJ. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2005; 11: 49-54
48. Larsson K, Lindh E, Lind L, Persson I, Ljunghall S. Increased fracture risk in hypercalcemia. Bone mineral content measured in hyperparathyroidism. *Acta Orthop Scand* 1989; 60: 268-270

49. Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition* 1996; 12: 45-51
50. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766-772
51. Mandl F. Therapeutischer versuch ber ostitis fibrosa generalisata mittels extirpation eine epithelkorpercher-tumors. *Wien Klin Wochenschr* 1925;
52. Marcus R. The role of estrogens and related compounds in the management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2: N146-149
53. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, Skarulis MC, Spiegel AM, Libutti SK, Alexander HR, Jr., Chen CC, Chang R, Chandrasekharappa SC, Collins FS. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2: N37-43
54. Meunier PJ, Arlot M, Chavassieux P, Yates AJ. The effects of alendronate on bone turnover and bone quality. *Int J Clin Pract Suppl* 1999; 101: 14-17
55. Mittendorf EA, Wefel JS, Meyers CA, Doherty D, Shapiro SE, Lee JE, Evans DB, Perrier ND. Improvement of sleep disturbance and neurocognitive function after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2007; 13: 338-344
56. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 506-513
57. Morgan EF, Barnes GL, Einhorn TA. The bone organ system: form and function. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, Hrsg. *Osteoporosis*. Burlington: Elsevier Academic Press, 2008: 1-23
58. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441
59. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, Colloton M, Karbon W, Scherrer J, Shatzen E, Rishton G, Scully S, Qi M, Harris R, Lacey D, Martin D. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 627-635

60. Nijweide PJ, Burger EH, Klein-Nulend J. The Osteocyte. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, Hrsg. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press, 2002: 93-104
61. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2161-2166
62. Parfitt AM. Interpretation of bone densitometry measurements: disadvantages of a percentage scale and a discussion of some alternatives. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 537-540
63. Parisien M, Mellish RW, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: trabecular strut analysis. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 913-919
64. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 930-938
65. Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? *Surgery* 2005; 137: 127-131
66. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 1996; 271: E941-951
67. 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; 132: 930-935
68. Prevrhal S. Absorptiometry. *Radiologe* 2006; 46: 847-860
69. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5415-5422
70. Rao DS, Wallace EA, Antonelli RF, Talpos GB, Ansari MR, Jacobsen G, Divine GW, Parfitt AM. Forearm bone density in primary hyperparathyroidism: long-term follow-up with and without parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 348-354
71. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1294-1298

72. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovik D, Vismans FJ, Potts JT, Jr. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980; 280: 1340-1344
73. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618-629
74. Rothman KJ. *Epidemiology : an introduction*. New York: Oxford University Press, 2002
75. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3462-3470
76. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1653-1662
77. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, Kumar R, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982; 69: 1302-1309
78. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4007-4012
79. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV, Lindsay R, Clemens TL, Bilezikian JP. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 283-291
80. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999a; 107: 561-567
81. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999b; 341: 1249-1255
82. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT, Jr., Daly MA, Campbell JA, Neer RM. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 377-381
83. Su AW, Chen CF, Huang CK, Chen PC, Chen WM, Chen TH. Primary hyperparathyroidism with brown tumor mimicking metastatic bone malignancy. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 177-180

84. Suliburk JW, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism. *Oncologist* 2007; 12: 644-653
85. Toft AD. Surgery for primary hyperparathyroidism--sooner rather than later. *Lancet* 2000; 355: 1478-1479
86. Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1301-1302
87. Yilmazlar S, Arslan E, Aksoy K, Tolunay S. Sellar-parasellar brown tumor: case report and review of literature. *Skull Base* 2004; 14: 163-168



## **9. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Udo Schmitz für die Überlassung des interessanten Themas, die engagierte Betreuung und sein Vertrauen in meine Fähigkeiten.

Ganz herzlich danken möchte ich auch Herrn Guido Lüchters, der mir nicht nur die Grundzüge der Statistik beigebracht hat, sondern mich auch im Verlauf meiner Auswertung immer wieder durch anregende Diskussionen und Denkanstöße unterstützt hat.

Auch an alle Mitarbeiter der Endokrinologischen Ambulanz der Poliklinik ein herzliches Dankeschön für das tolle Arbeitsklima.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, nicht nur für kritisches Korrekturlesen, sondern vor allem für ihre stetige Unterstützung.