

Aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Universitätsklinikum Ulm

Ärztliche Direktorin:

Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

**Prä- und postoperative Lebensqualität, Angst
und Depressivität beim primären
Hyperparathyreoidismus im Vergleich zu einer Kontroll-
gruppe benigner Strumen**

Ergebnisse einer prospektiven Multizenterstudie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Julia Eberle

aus Tübingen

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Theresia Weber

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jörn von Wietersheim

Tag der Promotion: 16.07.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Hinführung zum Thema und Zielsetzung	1
1.2 Grundlagen des primären Hyperparathyreoidismus.....	3
1.2.1 Embryologie und Anatomie der Nebenschilddrüsen	3
1.2.2 Definition und Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus .	4
1.2.3 Pathogenese	5
1.2.4 Diagnostik	6
1.2.5 Klinik.....	6
1.2.6 Operative Therapie.....	7
1.3 Hypothesen.....	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Studienpopulation	10
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	11
2.3 Studiendesign, Operationstechniken und Follow-up	11
2.4 Messinstrumente.....	13
2.4.1 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	13
2.4.2 Patient Health Questionnaire 9 (PHQ9)	14
2.4.3 Medical Outcome Short Form Health Survey – 36 (SF-36).....	15
2.5 Statistische Testverfahren und Auswertung.....	15
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Ergebnisse der chirurgischen Therapie des primären Hyperparathyreoidismus und der Struma nodosa.....	17
3.2 HADS.....	19
3.2.1 1. Hypothese	19
3.2.2 2. Hypothese	21
3.2.3 3. Hypothese	23
3.2.4 4. Hypothese	24
3.3 PHQ-9.....	25
3.3.1 1. Hypothese	25
3.3.2 2. Hypothese	25

3.3.3	3. Hypothese	27
3.3.4	4. Hypothese	31
3.4	SF-36	31
3.4.1	1. Hypothese	31
3.4.2	2. Hypothese	35
3.4.3	3. Hypothese	37
3.4.4	4. Hypothese	40
4	Diskussion	41
4.1	Bewertung der Ergebnisse des HADS-Fragebogens im Vergleich zu vergleichbaren Messinstrumenten in der Literatur	41
4.2	Bewertung der Ergebnisse des PHQ-9-Fragebogens im Vergleich zur Literatur	44
4.3	Bewertung der Ergebnisse des SF-36-Fragebogens im Vergleich zur Literatur	47
4.4	Bewertung des präoperativen Einflusses des Alters, des Geschlechts sowie des Calcium- und Parathormonspiegels auf die psychischen Kennwerte Angst, Depressivität und Lebensqualität	49
4.5	Stärken und Schwächen der aktuellen Studie	53
4.6	Schlussfolgerung	54
5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis	58
	Danksagung	66
	Lebenslauf	67

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ca	Calcium
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, Auflage 4
Duisb.	Duisburg
Düsseld.	Düsseldorf
es	Effektstärke
FHH	Familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie
Frankf.	Frankfurt
FT3	Freies Trijodthyronin
FT4	Freies Tetrajodthyronin, Thyroxin
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Heidelb.	Heidelberg
keine Depr.	keine Depressivität
KG	Kontrollgruppe
leichte Depr.	leichte Depressivität
M	Mittelwert
mittelgradige Depr.	mittelgradige Depressivität
MRS	Mood Rating Scale
n	Anzahl
ns	nicht signifikant
Offenb.	Offenbach
Osnabr.	Osnabrück
p	Signifikanz
PAS	Parathyroidectomy Assessment of Symptoms Score
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
postop	postoperativ
präop	Präoperativ
%	Prozent
PTH	Parathormon

r	Korrelation
S	Standardabweichung
SF-36	Medical Outcomes Short Form Health Survey – 36
schwere Depr.	schwere Depressivität
sehr schwere Depr.	sehr schwere Depressivität
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
SPSS	Superior Performing Software System
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

1 Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema und Zielsetzung

Im Jahr 1849 entdeckte Sir Richard Owen bei der Autopsie eines indischen Rhinoceros: „a small compact yellow glandular body (which) was attached to the thyroid at the point where the veins emerge“ [42]. Der Medizinstudent Ivar Sandström beschrieb 1887 erstmals beim Menschen „a new gland posterior to the lateral lobes of the thyroid“. Er untersuchte diese kleinen Organe makroskopisch und mikroskopisch und schlug den Namen „glandulae parathyreoidae“ vor [51].

Einige Jahre später folgten Untersuchungen zur Funktion der Nebenschilddrüsen, vor allem im Hinblick auf den Calciummetabolismus, Knochenerkrankungen und dem Auftreten einer Tetanie nach Entfernung der Nebenschilddrüsen. Eugene Gley, ein französischer Physiologe, beschrieb 1891 erstmals den Zusammenhang zwischen der Entfernung der Nebenschilddrüsen und dem Entstehen einer Tetanie [26].

Den Grundstein der heutigen Nebenschilddrüsenchirurgie legte 1925 Felix Mandl [38], der die erste erfolgreiche Exstirpation eines Nebenschilddrüsenadenoms bei einem Patienten mit Knochenschmerzen und hoher Calciumausscheidung durchgeführt hatte. Die amerikanischen Chirurgen Cope und Churchill führten 1932 die erste Reoperation bei persistierendem primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) mit Sternotomie durch. Dabei entdeckten sie ein im Mediastinum gelegenes, 3 cm großes Nebenschilddrüsenadenom [18]. Zu den weiteren Erfolgen von Cope gehören die Einführung der subtotalen Parathyreoidektomie bei Nebenschilddrüsenhyperplasie 1935 und die Beschreibung der Hauptzellhyperplasie als häufigste Form der Nebenschilddrüsenhyperplasie 1958 [19].

Neue Forschungsergebnisse in der Behandlung des primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) beinhalten exakte Methoden zur präoperativen Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen, die Möglichkeit der intraoperativen Parathormon (PTH) – Bestimmung und die Anwendung fokussierter Operationstechniken.

1942 berichtete Eitinger [22] erstmals über psychiatrische Symptome bei einer 77 jährigen Frau, die an einem primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) erkrankt

war. Dabei zeigte sie die Symptome einer akuten Psychose. Ihr Serumcalciumwert betrug 4,3 mmol/l (Normbereich: 2,1–2,6 mmol/l). Die psychiatrischen Symptome bildeten nach erfolgreicher Exstirpation eines Nebenschilddrüsenadenoms vollständig zurück [48].

Im Jahr 1961 veröffentlichte Reinfrank [47] den Fall eines 38 Jahre alten Mannes mit primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT), dessen Frau eine plötzlich eintretende Persönlichkeitsveränderung an ihrem Mann feststellte.

Der 38 jährige Patient wirkte introvertiert, traurig, depressiv und zog sich immer mehr von der Außenwelt zurück. Dieses Verhalten endete in einer völligen Interesselosigkeit gegenüber seiner eigenen Familie, seinen Freunden und seiner Arbeit. Obwohl der Patient täglich 12 bis 14 Stunden schlief, zeigte er einen Zustand der ständigen Müdigkeit und Lustlosigkeit. Seine Frau berichtete weiter über oftmals auftretende Weinattacken und Suizidgedanken ihres Mannes. Nach der operativen Entfernung eines 1 cm großen Nebenschilddrüsenadenoms auf der linken Halsseite, erschien der Patient deutlich verändert. Er verspürte wieder ein großes Interesse an seiner Familie und Freunden, zeigte sich geistig hellwach und fühlte sich ausgesprochen gut.

Erst seit wenigen Jahren beschäftigen sich Forschungsgruppen mit den kognitiven und psychologischen Symptomen des primären Hyperparathyreoidismus. Bis dahin wurden Symptomen aus dem Komplex des psychologischen und neurokognitiven Formenkreises wie Stimmungsschwankungen, Müdigkeit, Depressivität, Angst, Konzentrationsstörungen und kognitiven Dysfunktionen, im klinischen Alltag kaum Aufmerksamkeit geschenkt. Erst seit 1989 gibt es eine zunehmende Zahl an Studien, die psychologische und neurokognitive Symptome beim primären Hyperparathyreoidismus mit validierten Messinstrumenten systematisch untersuchen [21, 23, 33, 43,44, 50, 58]. Die Mehrheit der bisher durchgeführten Studien erfolgte jedoch nur unizentrisch, an einer vergleichsweise kleinen Studiengruppe, und auch der Vergleich der Studienpopulation mit einer Kontrollgruppe war nur selten gegeben.

Die vorliegende multizentrische Studie erfolgte zur Untersuchung der prä- und postoperativen Angst, Depressivität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einer großen Anzahl an Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus. Ein Vergleich der Ergebnisse erfolgte mit einer Kontrollgruppe von Patienten,

die aufgrund einer Struma nodosa operiert wurden und den vorliegenden Testergebnissen einer normativen Bevölkerungsgruppe.

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der folgenden, im Studienprotokoll dokumentierten Hypothesen:

1. Bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus bestehen eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität und vermehrt ängstliche und depressive Symptome im Vergleich zu Patienten mit einer euthyreoten Knotenstruma (Kontrollgruppe).
2. Beeinflusst eine operative Therapie die postoperative Lebensqualität sowie das Auftreten depressiver und ängstlicher Symptome bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus im Vergleich zur Kontrollgruppe?

Eine Untersuchung dieser Hypothesen sollte sowohl zu den einzelnen Meßzeitpunkten (präoperativ, 2 Wochen, 6 Monate und 12 Monate postoperativ) als auch im zeitlichen Verlauf (prä- versus postoperativ) durchgeführt werden.

Zur Beantwortung der genannten Fragen wurden drei validierte und standardisierte Fragebögen verwendet. Eine Untersuchung ängstlicher und depressiver Symptome erfolgte anhand der deutschen Version des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Zur Quantifizierung depressiver Symptome wurde der Patient Health Questionnaire (PHQ-9) verwendet, der zusätzlich die Frage nach Todes- und Suizidgedanken beinhaltet.

Eine Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit Hilfe des Medical Outcomes Short Form Health Survey – 36 (SF-36).

1.2 Grundlagen des primären Hyperparathyreoidismus

1.2.1 Embryologie und Anatomie der Nebenschilddrüsen

Der menschliche Körper verfügt meist über vier Nebenschilddrüsen, die eine Länge von 4-6 mm aufweisen [37]. Wie Autopsiestudien zeigen, können in bis zu 11% auch überzählige Nebenschilddrüsen vorkommen[28]. Das durchschnittliche Gewicht einer einzelnen Nebenschilddrüse beträgt 3 bis 70 mg.

Embryologisch entstammen die Nebenschilddrüsen, wie auch der Thymus und die Schilddrüse der Pharynxregion. Die oberen Nebenschilddrüsen entspringen zusammen mit der seitlichen Schilddrüsenanlage der vierten Schlundtasche und sind eng mit der lateralen Schilddrüsenanlage verbunden. Sie befinden sich dorsokranial der Kreuzung von N. recurrens und A. thyroidea inferior.

Die unteren Nebenschilddrüsen entstammen der dritten Schlundtasche und sinken in Richtung Thymus ab. Anlagebedingt kann eine Verbindung zwischen dem Thymus und den unteren Nebenschilddrüsen bestehen. Durch den vollzogenen Deszensus zeigen die unteren Nebenschilddrüsen eine höhere Lagevariabilität ihrer typischen Lokalisation ventrokaudal des Kreuzungspunkts von A. thyroidea inferior und Nervus recurrens.

Ektopositionen können sowohl bei den oberen als auch bei den unteren Nebenschilddrüsen vorkommen, wobei die Häufigkeit auf Grund des längeren Deszensus zugunsten der unteren Nebenschilddrüsen erhöht ist. Typische Positionen für eine ektopische Lage der unteren Nebenschilddrüsen finden sich im Ligamentum thyreothymicum, im Thymus, dem Mediastinum oder innerhalb der Gefäßnervenscheide [37]. Selten können die unteren Nebenschilddrüsen auch im aortopulmonalen Fenster, hinter dem Manubrium sterni und zwischen Aortenbogen und Vena cava superior gefunden werden. Ektop gelegene obere Nebenschilddrüsen sind vor allem dorsal oder kranial des oberen Schilddrüsenpols zu finden.

1.2.2 Definition und Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus

Die Aufgabe der Nebenschilddrüsen ist eine Regulation der Calciumhomöostase durch die Sekretion des Hormons Parathormon (PTH).

Die Regelgröße der PTH-Sekretion ist die Serumcalciumkonzentration, die durch einen inversen Rückkoppelungsmechanismus gesteuert wird. Bereits ein geringer Anstieg des Calciums im Serum hat eine Hemmung der PTH-Sekretion durch Aktivierung des Calcium-Sensing-Rezeptors zur Folge. Eine niedrige Serumcalcium-Konzentration stimuliert umgekehrt die Synthese und die Sekretion von Parathormon [13].

Der primäre Hyperparathyreoidismus stellt eine Störung der normalen Regulation der PTH-Sekretion dar. Bedingt durch die autonome Überfunktion einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen kommt es zu einer erhöhten PTH-Sekretion unabhängig vom Serumcalciumspiegel.

Die Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus in der erwachsenen Bevölkerung beträgt insgesamt 1%, wobei nach Erreichen des 55. Lebensjahres ein Anstieg auf über 2% zu beobachten ist. Insgesamt erkranken Frauen 2 bis 3-mal häufiger an einem primären Hyperparathyreoidismus, als Männer [1].

1.2.3 Pathogenese

Die Erkrankung des primären Hyperparathyreoidismus kann durch verschiedene Pathologien verursacht werden. In 85% bis 90% der Fälle liegt ein einzelnes Nebenschilddrüsenadenom dieser Erkrankung zugrunde. Bei ungefähr 10% bis 15% der Erkrankten ist der primäre Hyperparathyreoidismus meist auf 2 Nebenschilddrüsenadenome oder eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen zurückzuführen. Sehr selten wird ein Nebenschilddrüsenkarzinom als Ursache des pHPT diagnostiziert [1, 3].

Die Genese von Nebenschilddrüsenadenomen wird im Allgemeinen als multifaktoriell angesehen. In experimentellen Studien wurden bisher zwei Gene identifiziert, denen man eine Rolle bei der Entstehung sporadischer, nicht familiär auftretender Nebenschilddrüsenadenome beimisst.

Cyclin D1/PRAD1 ist ein klonal aktivierendes Onkogen, das in Nebenschilddrüsenadenomen nachgewiesen wurde und als hauptverantwortlich für das Entstehen der Adenome gilt. Bei 20%-40% der sporadisch auftretenden Nebenschilddrüsenadenome wurde eine Überexpression von Cyclin D1 gefunden. Dieses Gen besitzt eine Schlüsselfunktion in der Regulation des Zellzyklus und stellt eine mögliche Ursache für die Proliferation von Nebenschilddrüsenzellen dar.

Das zweite Gen, das potentiell an der Pathogenese von sporadischen Nebenschilddrüsenadenomen mitwirkt, ist das MEN 1-Tumorsuppressorgen. In 15% bis 20% der sporadischen Adenome wurde eine Mutation oder eine Deletion in beiden MEN1-Allelen festgestellt. Diese Mutation führt wiederum zu einer Defizienz des MEN 1-Tumorsuppressorgens [3].

Des Weiteren wird auch die ionisierende Strahlung mit der Entstehung eines primären Hyperparathyreoidismus assoziiert [24]. Holmberger et al [31] bestätigten 2002 in seiner Studie, einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der ionisierenden Strahlung und dem Entstehen von Nebenschilddrüsenadenomen. Das Erkrankungsrisiko lässt sich durch eine externe Bestrahlung um das zwei- bis drei-

fache steigern [16, 31]. Nach dem Atombombenangriff auf Hiroshima, Japan, bestand für die Überlebenden sogar ein vierfach erhöhtes Risiko an primärem Hyperparathyreoidismus zu erkranken [25].

1.2.4 Diagnostik

Ein primärer Hyperparathyreoidismus wird laborchemisch durch eine Hypercalciämie bei gleichzeitig erhöhtem Parathormonspiegel nachgewiesen.

Differentialdiagnostisch ist es wichtig, Erkrankungen die ebenfalls mit einer Erhöhung des Calciumspiegels einhergehen, bei der Diagnosestellung eindeutig vom pHPT abzugrenzen. Zu diesen Krankheiten gehören eine Malignom-assoziierte oder medikamentenbedingte Calciumerhöhung, Morbus Paget, Immobilisation, Muskelerkrankungen, Tuberkulose, Sarkoidose, ein hoher Knochenstoffwechsel und Pilzinfektionen [37].

Erhärtet sich der Verdacht eines vorliegenden primären Hyperparathyreoidismus, empfiehlt sich eine Calcium- und Kreatininbestimmung im 24-Stunden Sammelurin. Diese Messung erlaubt mittels des Calcium-Kreatinin-Clearance-Quotienten die Unterscheidung zwischen der seltenen familiären benignen hypokalzurischen Hypercalciämie (FHH) und einem pHPT. Bei Patienten mit FHH besteht eine hereditäre Mutation des Calcium-sensing Rezeptors zugunsten höherer Sollwerte des Serum-Calciumspiegels. Der Nachweis dieser Erkrankung erfolgt durch eine verminderte Calciumausscheidung im Urin. Bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus besteht dagegen meist eine erhöhte Calciumausscheidung im Urin. Des Weiteren kann auch, ein zum Zeitpunkt der Calciummessung, manifester Vitamin D - Mangel oder die Einnahme von Thiaziddiuretika die Calciumausscheidung in der Niere beeinflussen.

1.2.5 Klinik

Die typischen Symptome des primären Hyperparathyreoidismus sind: Osteoporose bis hin zur Osteitis fibrosis cystica, Nephrokalzinose und Nierensteine, Bluthochdruck und kardiale Dysfunktion durch Arteriosklerose, unspezifische Oberbauchbeschwerden und neuromuskuläre Dysfunktionen.

Zusätzlich werden neurokognitive und psychiatrische Symptome wie Stimmungsschwankungen, Müdigkeit, Depressionen, Schlafstörungen und kognitive Dysfunktionen beschrieben [17, 37].

Eine seltene, aber potentiell lebensgefährliche Komplikation ist die hyperkalzämische Krise, die zur Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zum Koma führen kann [1].

Langzeitstudien zeigen auch bei sogenannten asymptomatischen Patienten mit pHPT eine erhöhte Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen, sodass auch bei diesen Patienten eine operative Therapie indiziert ist [2].

1.2.6 Operative Therapie

Die einzige kurative Therapie des primären Hyperparathyreoidismus besteht in der Exstirpation des erkrankten Nebenschilddrüsengewebes.

Unter Anwendung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik und der intraoperativen Parathormonmessung ist die unilaterale Halsexploration Mittel der Wahl in endokrin-chirurgischen Zentren [6] und ermöglicht bei größtmöglichen Heilungsraten eine Senkung der Morbidität und der Operationszeit. In einer immer größeren Anzahl von Patienten wird derzeit ein offener [5, 27, 54] oder ein endoskopischer minimal-invasiver Zugang [39] zur Entfernung der Nebenschilddrüsen gewählt.

In einer großen retrospektiven Studie zur minimal-invasiven Nebenschilddrüsenentfernung zeigte sich eine Heilungsrate von 95%-98% bei einer Komplikationsrate von 1%-3% im Vergleich zur traditionellen bilateralen Halsexploration mit Heilungsraten von 97% und Komplikationen in 11% [5, 55].

Zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik von vergrößerten Nebenschilddrüsen erfolgt als Standarddiagnostik ein zervikaler Ultraschall und eine Technetium 99m Sestamibi-Szintigraphie (MIBI) [7,8]. Die Sonografie ist jederzeit verfügbar, nicht invasiv und kostengünstig. Bis zu 61% [37] der Nebenschilddrüsenadenome können in spezialisierten Zentren mit dem Ultraschallgerät lokalisiert werden, wobei die Sensitivität dieser Methode, wie bei allen Ultraschallverfahren, stark vom Untersucher abhängig ist. Liegt das Nebenschilddrüsenadenom retrosternal, retrotracheal oder retroösophageal ist die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung auf Grund der Lage eingeschränkt.

Die Sensitivität der ^{99m}Tc -Sestamibi-Szintigraphie (MIBI) mit dreidimensionaler Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) liegt bei 64% bis 86% [6, 27, 37].

In Kombination der MIBI-Szintigraphie mit der Ultraschalluntersuchung ist es möglich, bei konkordanten Befunden die Sensitivität auf bis zu 98% zu steigern [37].

Auf dem Prinzip einer Bildfusion der Sestamibi-Szintigraphie mit einer Computertomographie beruht das Sestamibi-SPECT-CT, das eine noch höhere Nachweisrate von Nebenschilddrüsenadenomen bei gleichzeitig besserer anatomischer Zuordnung ermöglicht [45].

Die neueste Methode der Lokalisationsdiagnostik stellt die ^{11}C -Methionin-PET/CT dar, die eine exakte anatomische Zuordnung auch von atypisch gelegenen Nebenschilddrüsenadenomen ermöglicht. Die Sensitivität dieses Verfahrens beträgt für solitäre Nebenschilddrüsenadenome 91% [60].

Bei persistierendem oder rezidivierendem primärem Hyperparathyreoidismus kann bei ansonsten negativer Lokalisationsdiagnostik ein selektiver Halsvenenkatheter indiziert sein. Hierbei erfolgt eine selektive venöse Blutabnahme über einen in die V. femoralis eingebrachten Katheter, der bis zu den Halsvenen reicht und über den, an zuvor definierten Stellen, Blutentnahmen zur Parathormonbestimmung erfolgen. Die Zuordnung des höchsten PTH-Wertes zu einer bestimmten Vene weist dann den Weg zur gesuchten hyperfunktionellen Nebenschilddrüse. Diese Methode zeigt eine Sensitivität von mehr als 80% [46, 53].

Zur intraoperativen Erfolgskontrolle nach erfolgreicher Exstirpation eines Nebenschilddrüsenadenoms erfolgt eine intraoperative Bestimmung des Parathormons durch einen sogenannten Turbo-PTH-Assay. Fällt der intraoperative PTH-Wert, der meist 10 Minuten nach Exstirpation eines Nebenschilddrüsenadenoms bestimmt wird, unter eine zuvor definierte Nachweisgrenze, zeigt dies dem Operateur, dass kein weiteres hyperfunktionelles Nebenschilddrüsengewebe mehr vorliegt [32].

Handelt es sich um eine Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen, so werden alle, meist 4 vorliegenden Nebenschilddrüsen exstirpiert und ein kleiner Anteil, der am wenigsten makroskopisch veränderten Drüse in den Unterarm replantiert.

1.3 Hypothesen

Die bereits angeführten Hypothesen wurden wie folgt weiter präzisiert:

1. Hypothese

Es wird angenommen, dass präoperativ Unterschiede zwischen pHPT-Patienten, den Kontrollpatienten und den Normwerten einer Bevölkerungsstichprobe hinsichtlich Angst, Depressivität und der Lebensqualität bestehen.

2. Hypothese

Es wird angenommen, dass es Unterschiede zwischen den pHPT-Patienten und der Kontrollgruppe hinsichtlich Angst, Depressivität und der Lebensqualität präoperativ und zu mehreren Messzeitpunkten postoperativ gibt.

3. Hypothese

Es wird angenommen, dass innerhalb einer Studiengruppe präoperativ und zu mehreren Messzeitpunkten postoperativ, hinsichtlich Angst, Depressivität und der Lebensqualität, Unterschiede bestehen.

4. Hypothese

Es wird angenommen, dass das Alter, das Geschlecht, der Calciumspiegel sowie der Parathormonspiegel präoperativ Einfluss auf die psychischen Kennwerte Angst, Depressivität und Lebensqualität haben.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Von Juni 2006 bis April 2011 wurden 200 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, die in einer der 9 teilnehmenden Kliniken operiert wurden und die im Studienprotokoll definierten Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen. Im gleichen Zeitraum erfolgte die Aufnahme von 200 Patienten, die aufgrund einer euthyreoten Knotenstruma operiert wurden und als Kontrollgruppe fungierten. Das Studienprotokoll wurde von den Ethikkommissionen der Universitäten Ulm, Frankfurt und Heidelberg genehmigt. Vor einer Teilnahme an der Studie erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten. Die Teilnahme der Patienten an der Studie war freiwillig und konnte zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen zurückgenommen werden.

Entsprechend den zuvor definierten Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.2) wurden aufgrund eines intra- oder postoperativ diagnostizierten Schilddrüsenkarzinoms bzw. eines in die Schilddrüse metastasierten Nierenzellkarzinoms sechs Patienten mit einem pHPT und 14 Patienten mit einer euthyreoten Struma aus der Studie ausgeschlossen.

Die Diagnosestellung eines primären Hyperparathyreoidismus erfolgte präoperativ durch die Messung des Serum-Calciumwerts und des Parathormonspiegels. Um eine bestehende Schilddrüsenüberfunktion oder einen renalen Hyperparathyreoidismus auszuschließen, wurden zusätzlich noch das Kreatinin im Serum und die Schilddrüsenhormone (FT3, FT4 und TSH) kontrolliert.

Sowohl bei der Kontrollgruppe, als auch bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus wurden folgende klinische Daten erhoben:

- Anamnese einschließlich klinischer Symptome
- Calcium- und Parathormonwerte prä- und postoperativ
- Einnahme von Psychopharmaka
- demographische Daten
- Operationsverfahren

- Komplikationsraten

histopathologischer und postoperativer Befund

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

1. Patienten die 18 Jahre alt sind oder älter
2. Die Patienten unterziehen sich einer der folgenden Operationen: Konventionelle bilaterale Halsexploration, unilaterale Halsexploration, minimal-invasive offene oder endoskopische Entfernung der Nebenschilddrüsen bei primärem Hyperparathyreoidismus
3. Kontrollgruppe: Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung bei normalem TSH-Wert, die sich entweder einer subtotalen Schilddrüsenresektion, Hemithyreoidektomie oder einer Thyreoidektomie unterziehen
4. Die Patienten sind vollständig aufgeklärt und haben schriftlich in die Studie eingewilligt
5. Die Patienten verstehen und sprechen ausreichend deutsch um die Fragebögen selbständig beantworten zu können

Ausschlusskriterien:

1. Patienten mit diagnostiziertem sekundärem Hyperparathyreoidismus oder Schilddrüsenkarzinom
2. Patienten bei denen schon vor der Diagnose des pHPT eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung festgestellt wurde
3. Patienten die nicht in der Lage sind, im Sinne eines „informed consent“ ihr Einverständnis zu geben oder denen es nicht möglich ist, die Fragebögen auszufüllen
4. Kontrollgruppe: Patienten mit Hyperthyreose (z.B. M. Basedow) oder malignem Schilddrüsentumor, welcher intra- oder postoperativ diagnostiziert wurde

2.3 Studiendesign, Operationstechniken und Follow-up

Die durchgeführte Studie ist eine multizentrische, nicht-randomisierte, prospektive Studie, die unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Theresia Weber, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universität Ulm und den Kliniken für Psychosoma-

tische Medizin der Universitäten Ulm (Prof. Dr. Jörn von Wietersheim) und Heidelberg (PD Dr. Monika Keller) durchgeführt wurde.

Darüber hinaus waren an dieser Studie die folgenden Kliniken beteiligt: Die Reihenfolge ist nach der Anzahl der in die Studie aufgenommenen Patienten absteigend aufgeführt.

Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg: Prof. Dr. Theresia Weber (bis März 2007, danach Universitätsklinikum Ulm)

Chirurgische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Rostock: Dr. Leif Schiffmann, Prof. Dr. Ernst Klar,

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Marienhospitals Osnabrück: Prof. Dr. Christoph Nies,

Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des St. Josefs Krankenhauses Gießen: Dr. Akan Gül, Dr. Jochen Schabram,

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax und Endokrine Chirurgie des städtischen Klinikums Offenbach: Dr. Beate Knaur, Prof. Dr. Andreas Zielke,

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt: Prof. Dr. Katharina Holzer,

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Evangelischen Krankenhauses Bethesda in Duisburg: Prof. Dr. Dietmar Simon

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf: Dr. Nadja Lehwald.

Eine operative Therapie des primären Hyperparathyreoidismus erfolgte bei 68% der Patienten durch einen unilateralen fokussierten Zugang. Bei 60% dieser Patienten erfolgte die Entfernung der erkrankten Nebenschilddrüsen minimal-invasiv. Bei 32% der Patienten mit pHPT wurde eine bilaterale Exploration des Halses durchgeführt.

Bei Patienten mit einer euthyreoten Struma (Kontrollgruppe) wurde in 57% eine beidseitige subtotale Schilddrüsenresektion oder Thyreoidektomie durchgeführt. Bei 43% erfolgte eine Hemithyreoidektomie.

Das geeignete Operationsverfahren wurde insgesamt, unabhängig von der Studienteilnahme des Patienten, basierend auf den klinischen Befunden und der Erfahrung des Operateurs ausgewählt.

Eine Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Angst und Depressivität erfolgte bei allen 400 Studienteilnehmern einen Tag vor der Operation sowie 2 Wochen, 6 und 12 Monate postoperativ. Dazu wurden folgende psychologischen Messinstrumente benutzt: Hospital Anxiety and Depression Score (HADS), Patient Health Questionnaire (PHQ9) und Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (SF 36).

Diese Fragebögen wurden selbständig und ohne Hilfe des medizinischen Personals von den Studienteilnehmern ausgefüllt.

Die Zusendung der postoperativen Fragebögen an alle Studienteilnehmer erfolgte über den Postweg. Beantworteten die Studienteilnehmer die Fragebögen allerdings nicht innerhalb von 2 Wochen, wurden zu Erinnerung nochmals alle Fragebögen den Patienten zugeschickt.

2.4 Messinstrumente

2.4.1 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) wurde von Zigmond und Snaith [61] 1983 zur Untersuchung der Angst und Depressivität bei körperlich erkrankten Menschen entwickelt. Die bis dahin vorhandenen psychometrischen Test-Verfahren entstammten hauptsächlich dem psychologischen oder psychiatrischen Bereich und waren für den Anwendungsbereich der somatischen Medizin oft zu breit oder speziell konzipiert.

Die HADS ist ein aus 14 Items bestehendes Selbstbeurteilungsinstrument, die sowohl als Screeningverfahren als auch zur Schweregradbestimmung von Angst und Depressivität geeignet ist. Insgesamt besteht der HADS-Fragebogen aus zwei Subskalen (Angst und Depressivität), diese zwei Subskalen bestehen jeweils aus 7 Items mit einem möglichen Wertebereich von 0-21 Punkten. Je höher die erreichte Punktzahl ist, desto schwerer sind die Symptome von Angst und Depressivität [29].

Durch die spezifische Auswahl und Formulierung der Fragen werden gezielt die psychischen Angst- und Depressionssymptome abgefragt, um eine Vermischung durch somatische Komorbidität möglichst zu umgehen. Schwere psychopathologische Symptome wurden bewusst bei der Fragestellung ausgespart mit dem Ziel, die Akzeptanz in den Zielgruppen zu steigern. Hingegen werden die in der somatischen Medizin häufig vorkommenden leichter ausgeprägten psychischen Störungen durch den HADS gut erfasst [30].

2.4.2 Patient Health Questionnaire 9 (PHQ9)

Der Patient Health Questionnaire (PHQ 9) ist ein Fragebogen, der von den Patienten selbständig ausgefüllt wird und als diagnostisches Instrument zur Diagnosestellung und Quantifizierung depressiver Symptome zum Einsatz kommt. Er ist das Depressionsmodul des kompletten Patient Health Questionnaire (PHQ) und besteht aus neun Fragen, die ihrerseits den neun Diagnosekriterien für Major Depression im DSM-IV entsprechen. Die einzelnen Fragen können mit 0 (überhaupt nicht) bis 3 (fast jeden Tag) beantwortet werden, daraus ergibt sich ein Messbereich von 0 bis 27 Punkten, welcher zur Einteilung der Depressionsschwere herangezogen wird [36]. In der aktuell vorliegenden Studie wurde zur weiteren Auswertung, nach Beantwortung der einzelnen Fragen des PHQ 9- Fragebogens, zuerst der Summenwert gebildet und danach folgende Kategorisierung vorgenommen:

Keine Depressionen	0-4 Punkte
Milde Depressionen	5-9 Punkte
Mittelgradige Depressionen	10-14 Punkte
Schwere Depressionen	15-19 Punkte
Sehr schwere Depressionen	20-27 Punkte

Es gibt ein Item unter den neun Fragen, welches unabhängig von seiner Bestehensdauer immer zählt. Bei diesem handelt es sich um „Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?“.

2.4.3 Medical Outcome Short Form Health Survey – 36 (SF-36)

Der erste Entwurf dieses Fragebogens wurde im Rahmen der Medical Outcome Study 1960 in den USA, zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entworfen.

Der SF-36 Fragebogen enthält neun Skalen in insgesamt 36 Items.

Diese neun Skalen sind:

- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperlichen Rollenfunktion
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden
- Veränderung der Gesundheit

Aus diesen neun Skalen werden zwei Summenskalen (standardisierte körperliche und psychische Gesundheit) gebildet [57].

Die Antwortmöglichkeiten der Items umfasst eine zwei- bis sechsstufige Antwortskala. Zur weiteren Auswertung werden alle Skalen des SF-36 in Skalenwerte zwischen 0 und 100 transformiert, wobei 0 die niedrigste mögliche Lebensqualität und 100 die höchste mögliche Lebensqualität bedeutet [10].

Für diese Studie wurde eine Version des SF-36- Fragebogen verwendet, bei der sich die Fragen auf die vergangene Woche beziehen.

2.5 Statistische Testverfahren und Auswertung

Die gesammelten Daten wurden mit dem Computerprogramms Microsoft Excel tabellarisch erfasst. Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (20. Auflage).

Um die quantitative Verteilung der Werte zu beschreiben, wurden folgende Parameter berechnet:

- Mittelwert
- Median
- Standardabweichung
- Minimum/Maximum

Die im Rahmen dieser Studie ermittelten Variablen zeigten keine Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov getestet), deshalb wurden nicht-parametrische Testverfahren, wie der Mann-Whitney-U-Test, der Wilcoxon Test und die Spearman Korrelation, für die Auswertung gewählt.

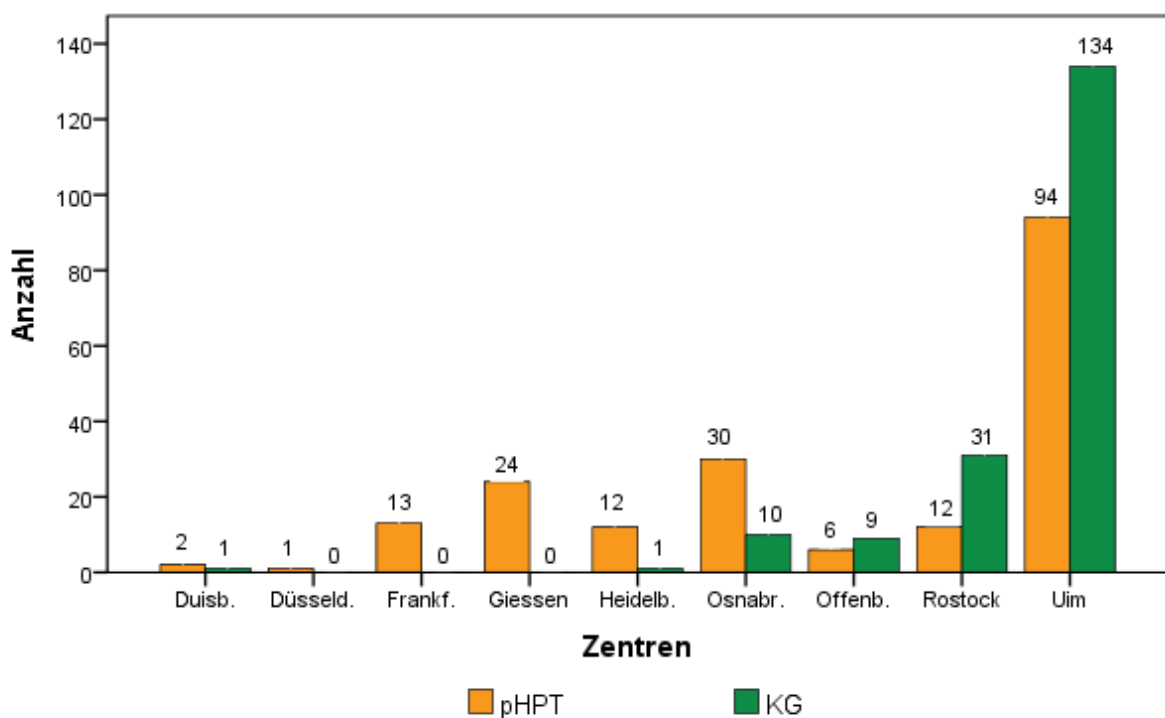
Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse werden nicht in der Reihenfolge der Fragestellung, sondern in der Reihenfolge der verwendeten psychologischen Testverfahren dargestellt.

3.1 Ergebnisse der chirurgischen Therapie des primären Hyperparathyreoidismus und der Struma nodosa

Im Zeitraum von Mai 2006 bis März 2011 wurden 200 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und 200 Patienten mit einer euthyreoten Knotenstruma in den chirurgischen Kliniken der neun teilnehmenden Kliniken operiert. Die genaue Verteilung der Studienpatienten auf die einzelnen Kliniken zeigt Abbildung 1.



Duisb.: Duisburg

Düsseld.: Düsseldorf

Frankf.: Frankfurt

pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus

Heidelb.: Heidelberg

Osnabr.: Osnabrück

Offenb.: Offenbach

KG: Kontrollgruppe

Abbildung 1:

Die Anzahl der Studienpatienten pro teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011

Das Durchschnittsalter sowie die Geschlechterverteilung waren in beiden Studien- gruppen annähernd vergleichbar. Bezüglich der präoperativ ermittelten Calcium- spiegel zeigten die Patienten der pHPT-Gruppe deutlich höhere Werte als die Kontrollpatienten. Tabelle 1 zeigt neben diesen Daten auch ein höheres prozentu- ales Vorkommen von Osteoporose, Nephrokalzinose/Nephrolithiasis und der Ein- nahme von antipsychotischen Medikamenten in der pHPT-Gruppe als in der Kon- trollgruppe. Die Dokumentation einer Osteoporose beruhte einschränkend auf den Angaben der Patienten und ohne Durchführung einer objektivierbaren Knochen- dichtemessung.

Tabelle 1:

Demografische und klinische Kenndaten der Studienpatienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011

pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus %: Prozent

		pHPT	Kontrollgruppe
Anzahl Patienten		194	186
Durchschnittsalter (Jahre)		58,5 (20-89)	51,1 (21-84)
Geschlecht (%)	weiblich	79	72
	männlich	21	28
Osteoporose (%)		28,9	1,1
Nephrolithiasis/ Nephrokalzinose (%)		19,1	1,6
Antipsychotische Medikamente (%)		6,7	2,7
PTH (pmol/l) (Normbereich: 1,5-6,0 pmol/l)		221,3	Nicht gemessen
Calcium (mmol/l) (Normbereich: 2.1-2.6 mmol/l)		2,84	2,33

Ausgehend von 400 initial aufgenommenen Studienpatienten mussten 20 Patien- ten aus der Studie ausgeschlossen werden, da in diesen Fällen intra- oder post- operativ ein Schilddrüsenkarzinom bzw. Nierenzellkarzinommetastasen der Schilddrüse diagnostiziert wurden.

Unter Berücksichtigung der ausgeschlossenen Patienten, konnten 97% der pHPT- Patienten und 93% der Patienten mit einer benignen Struma nodosa in die Aus- wertung einbezogen werden (Tabelle 2).

Tabelle 2:

Anzahl und prozentualer Anteil der Studienteilnehmeranzahl beider Patientengruppen der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011 im zeitlichen Verlauf

n: Anzahl

%: Prozent

pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus

Zeitpunkt der Untersuchung	pHPT-Gruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
Präoperativ	194	100	186	100
2 Wochen postoperativ	166	86	163	88
6 Monate postoperativ	166	86	156	84
12 Monate postoperativ	152	78	143	77

Nach erfolgreicher Entfernung des pathologisch veränderten Nebenschilddrüsengewebes, konnte beim primären HPT eine Heilungsrate von 98% erreicht werden. Bestätigt wurde der Therapieerfolg durch die Normalisierung der postoperativ gemessenen Kalium- und Parathormonspiegels. Bei 20 pHPT-Patienten, mit postoperativer Persistenz des pHPT, wurden nur die präoperativen Fragebögen ausgewertet und danach keine weiteren Fragebögen mehr versandt.

3.2 HADS

3.2.1 1. Hypothese

Tabelle 3 lässt sich entnehmen, dass präoperativ die durchschnittlichen Angst- und Depressivitätswerte der pHPT-Patienten auf der HADS-Skala, im Vergleich mit der deutschen gesunden Normalbevölkerung, höchst signifikant erhöht waren.

Tabelle 3:

Skalenwerte HADS-Angst und HADS–Depressivität: Vergleich einer Normstichprobe mit pHPT-Patienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011

HADS: Hospital Anxiety and Depression Score n: Anzahl
pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus S: Standardabweichung
ns: Nicht signifikant p: Signifikanz
M: Mittelwert

HADS-Skalenwerte	pHPT			Normstichprobe			p
	n	M	S	n	M	S	
Angstwert	191	7,71	4,63	152	5,80	3,20	0,000
Depressivität	192	6,19	4,90	152	3,40	2,60	0,000

Die Angstwerte der Kontrollgruppe waren im Vergleich zu den Werten der herangezogenen Normstichprobe nicht signifikant erhöht. Die Depressivitätswerte der Kontrollpatienten hingegen zeigten sich, wie in Tabelle 4 dargestellt, im Vergleich signifikant erhöht.

Tabelle 4:

Skalenwerte HADS-Angst und HADS–Depressivität: Vergleich einer Normstichprobe mit den Kontrollpatienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011

HADS: Hospital Anxiety and Depression Score n: Anzahl
KG: Kontrollgruppe S: Standardabweichung
M: Mittelwert p: Signifikanz
ns: Nicht significant

HADS-Skalenwerte	KG			Normstichprobe			p
	n	M	S	n	M	S	
Angst	183	6,44	4,31	152	5,80	3,20	ns
Depressivität	183	4,21	3,96	152	3,40	2,60	0,031

3.2.2 2. Hypothese

In Tabelle 5 und 6 ist anhand der Skalenwerte ersichtlich, dass präoperativ und 2 Wochen postoperativ die Angst- und Depressivitätswerte der pHPT-Patienten signifikant bis hoch signifikant höher waren als die Skalenwerte der Kontrollgruppe. Nach 6 Monaten jedoch war kein signifikanter Unterschied mehr zu messen.

Tabelle 5:

HADS-Angstskala: Prüfung des signifikanten Unterschiedes zwischen den Werten der pHPT-Patienten und der Kontrollpatienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011 zu allen Messzeitpunkten

HADS: Hospital Anxiety and Depression Score n: Anzahl
 Postop: postoperativ S: Standardabweichung
 pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus p: Signifikanz
 ns: Nicht signifikant M: Mittelwert

	pHPT-Gruppe			Kontrollgruppe			p
	n	M	S	n	M	S	
Präoperativ	191	7,71	4,64	183	6,44	4,31	0,009
2 Wochen postop	165	5,94	4,25	163	4,86	3,65	0,025
6 Monate postop	166	5,89	4,14	156	5,31	3,99	ns
12 Monate postop	152	5,61	4,18	143	5,27	3,57	ns

Tabelle 6:

HADS-Depressivitätsskala: Prüfung des signifikanten Unterschiedes zwischen den Werten der pHPT-Patienten und der Kontrollpatienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011 zu allen Messzeitpunkten

HADS: Hospital Anxiety and Depression Score n: Anzahl
postop: Postoperativ S: Standardabweichung
pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus p: Signifikanz
ns: Nicht signifikant M: Mittelwert

	pHPT-Gruppe			Kontrollgruppe			p
	n	M	S	n	M	S	
Präoperativ	191	6,19	4,90	183	4,21	3,96	0,000
2 Wochen postop	165	5,10	4,49	163	4,02	3,85	0,022
6 Monate postop	166	4,75	4,20	156	4,19	4,14	ns
12 Monate postop	152	4,70	4,27	143	3,77	3,80	ns

Ein hoher erzielter Skalenwert auf der Angst- oder Depressivitätsskala des HADS-Fragebogens spiegelt die Zunahme der Symptomschwere wider. Von schweren Symptomen wird gesprochen, wenn als Resultat ein Skalenwert ≥ 11 erreicht wird. Ein Skalenwert von ≥ 11 auf der HADS-Angstskala fand sich präoperativ bei 28,8% der pHPT-Patienten und 18,6% der Kontrollpatienten. Im Zuge der Depressivitätseinstufung konnte bei 19,8% der pHPT-Patienten und nur bei 9,3 % der Kontrollgruppe ein präoperativer Skalenwert von ≥ 11 Punkten auf der Depressivitätsskala gemessen werden.

3.2.3 3. Hypothese

Wie in Tabelle 7 dargestellt, sind alle postoperativen ermittelten Punktwerte der pHPT Patienten auf der Angst- und Depressivitätsskala höchst signifikant kleiner als die präoperativen Skalenwerte. Postoperativ wiesen Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus signifikant weniger Angst und Depressionen auf.

Tabelle 7:

Prüfung des signifikanten Unterschiedes zwischen den präoperativen Skalenwerte auf beiden HADS-Skalen und den postoperativen Skalenwerten der pHPT-Patienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011 zu allen Messzeitpunkten

t1: präoperativ
t2: 2 Wochen postoperativ
t3: 6 Monate postoperativ
t4: 12 Monate postoperativ

pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus
ns: Nicht signifikant
HADS: Hospital Anxiety and Depression Score

pHPT	Signifikanz t1 zu		
	t2	t3	t4
HADS-Angst	0,000	0,000	0,000
HADS-Depressivität	0,003	0,000	0,001

Tabelle 8 zeigt, dass während alle postoperativen HADS-Angst-Skalenwerte der Kontrollpatienten hoch signifikant kleiner waren, die postoperativen Depressivitätsskalenwerte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten aufwiesen.

Calcium und Parathormon

Die präoperativ ermittelten Serum-Calciumspiegel und Parathormonspiegel der pHPT-Patienten sowie der Kontrollpatienten, zeigten keine signifikante Korrelation mit den präoperativen Depressivitäts- und Angstwerten auf der HADS-Skala.

3.3 PHQ-9

3.3.1 1. Hypothese

Präoperative Depressivität

Der Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) wurde zur Einschätzung des Schweregrades der depressiven Symptomatik verwendet. Da im Falle des hier verwendeten deutschen Manuals des PHQ-9 bisher keine Normstichprobe existiert, konnte diesbezüglich kein Vergleich mit unseren Studiengruppen vorgenommen werden.

3.3.2 2. Hypothese

Unter Zuhilfenahme dieses Fragebogens konnte gezeigt werden, dass wie in Tabelle 9 dargestellt, die teilnehmenden pHPT-Patienten präoperativ einen höchst signifikant höheren Durchschnittswert auf der Depressionsskala des PHQ-9 aufwiesen, als die Patienten der Kontrollgruppe. Nach 2 Wochen postoperativ jedoch war kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den zwei Studiengruppen zu messen.

Tabelle 10:

Bestimmung des Depressionsschweregrades präoperativ bei pHPT- und Kontrollpatienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011

pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus

=: Prozent

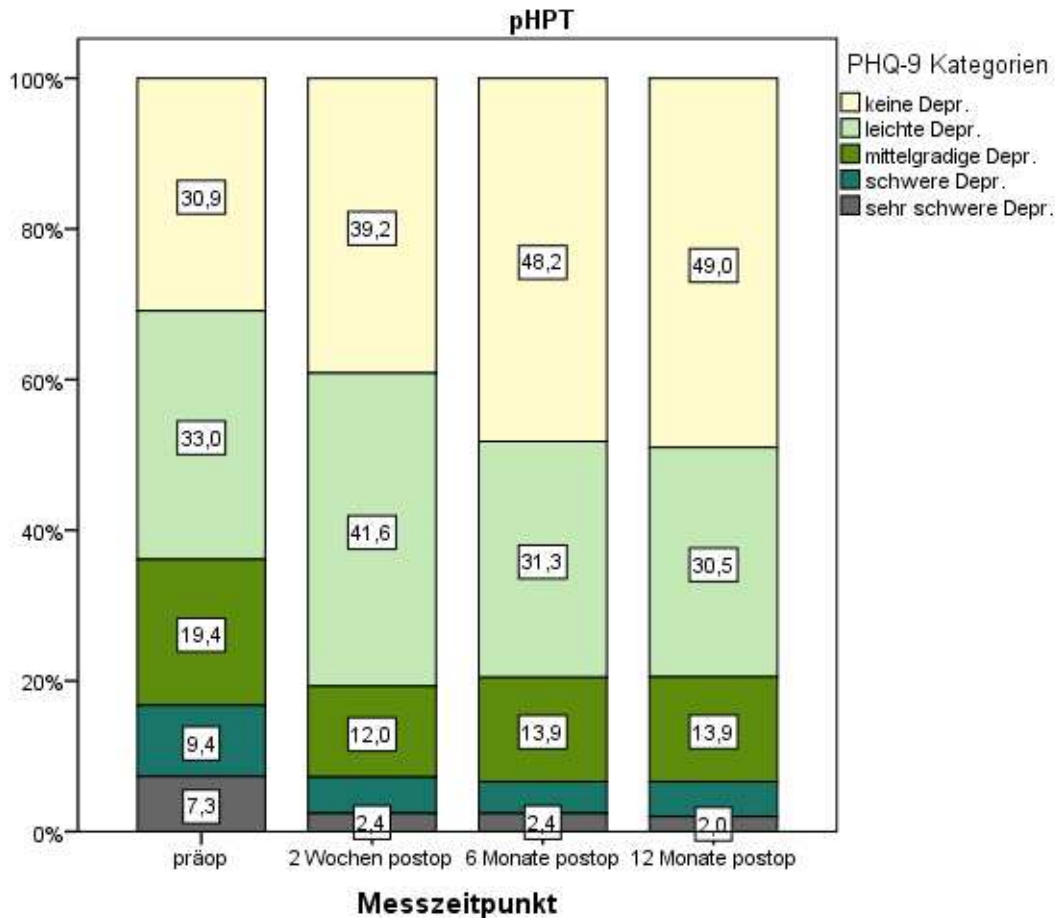
Schweregrad der Depression	pHPT-Gruppe %	Kontrollgruppe %
Keine (0 – 4 Punkte)	30,9	51,6
Mild (5 - 9 Punkte)	33,0	30,4
Moderat (10 - 14 Punkte)	19,4	11,4
Mittelschwer (15 - 19 Punkte)	9,4	4,9
Schwer (20 - 27 Punkte)	7,3	1,6

Ein besonderes Augenmerk des PHQ-9 liegt auf der Frage Nr. 9 nach "Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?". Präoperativ bestätigten 22% der pHPT-Patienten an einzelnen Tagen bis hin beinahe jeden Tag Todes- und Suizidgedanken zu haben. Im Vergleich dazu gaben 11,4% der Kontrollpatienten an, diese Gedanken zu haben.

3.3.3 3. Hypothese

Hinsichtlich des präoperativen PHQ-9-Ausgangswert der durchschnittlichen Depressivität, zeigte sich bei den pHPT-Patienten für jede Abnahme des Wertes pro Messzeitpunkt (nach 2 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten) eine sehr hohe Signifikanz ($p < 0,001$). Die Patienten der Kontrollgruppe erreichten, im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten, postoperativ zu keinem Messzeitpunkt signifikant niedrigere Summenwerte auf der Depressivitätsskala.

Wie in Abbildung 2 ersichtlich wird, litten ausgehend von 16,7% präoperativ nur noch 6,6% der pHPT-Patienten nach einem Jahr postoperativ an schweren bis sehr schweren Symptomen einer Depression. Präoperativ gaben 30,9% der pHPT-Patienten an, keinerlei Depressionssymptome aufzuweisen. Dieser Wert steigerte sich im postoperativen Verlauf. Bereits nach einem Jahr waren 49% der pHPT-Patienten symptomfrei.



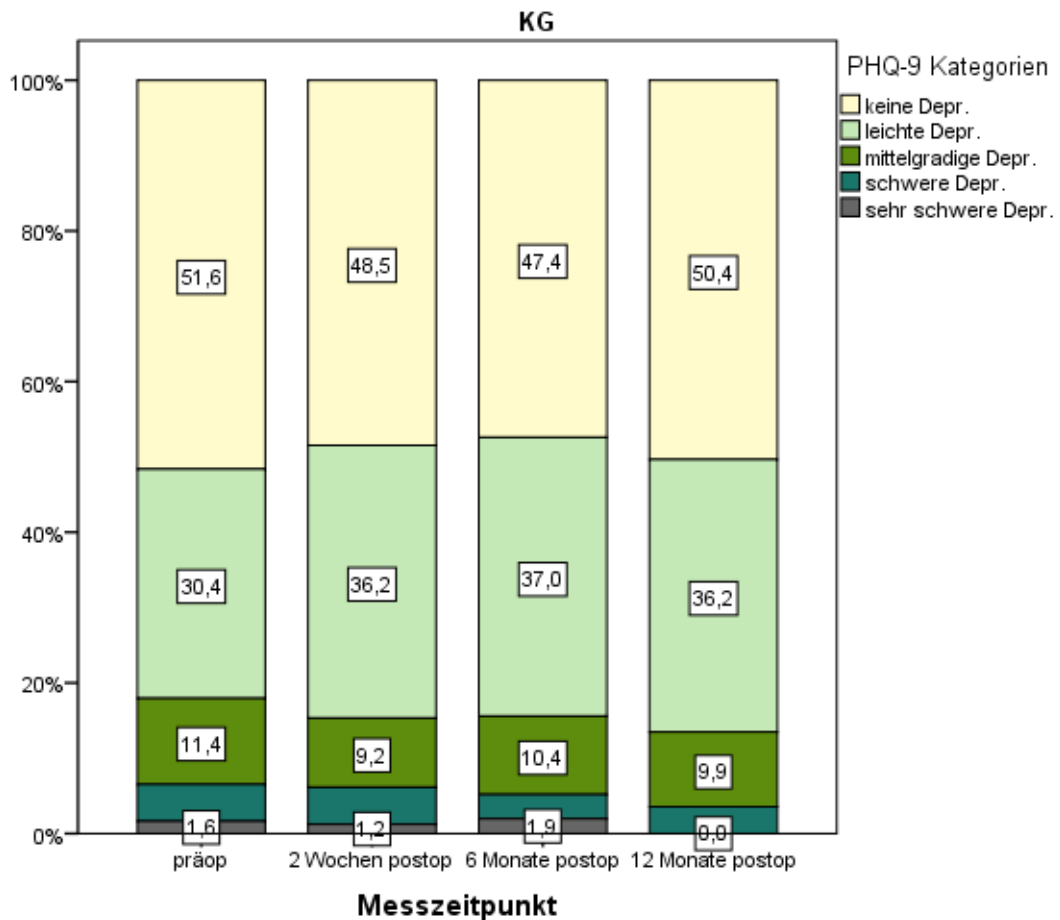
PHQ-9:	Patient Health Questionnaire 9	keine Depr.:	keine Depressivität
postop:	postoperativ	leichte Depr.:	leichte Depressivität
präop:	präoperativ	mittelgradige Depr.:	mittelgradige Depressivität
pHPT:	primärer Hyperparathyreoidismus	schwere Depr.:	schwere Depressivität
		sehr schwere Depr.:	sehr schwere Depressivität

Abbildung 2:

Prä- und postoperative Schweregradbestimmung der Depressivität

(PHQ-9) bei pHPT-Patienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011

Anders verhält sich der in Abbildung 3 dargestellte postoperative Verlauf depressiver Symptome bei Patienten mit einer benignen Struma. Vor der Operation klagten 6,5% der Kontrollpatienten über mittelschwere bis schwere Depressionssymptome, nach einem Jahr postoperativ nahm dieser Patientenanteil zu. Insgesamt waren nun bei 13,4% der Kontrollpatienten mittelschwere bis schwere Symptome zu beobachten.



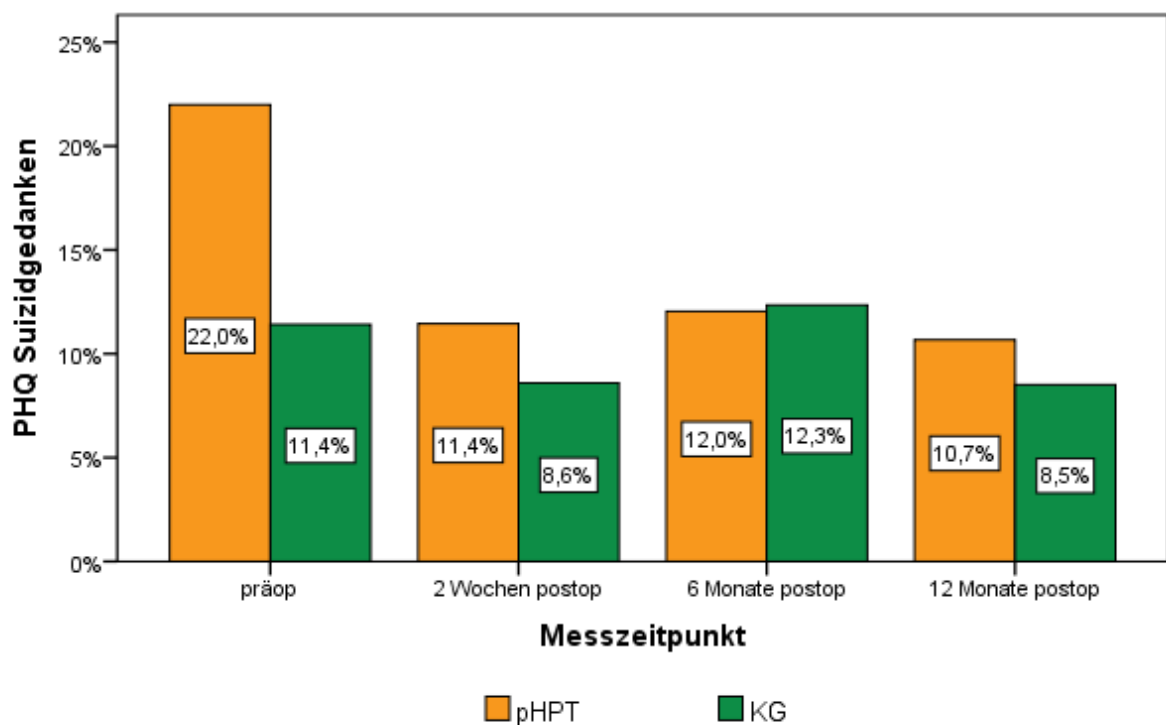
PHQ-9:	Patient Health Questionnaire 9	keine Depr.:	keine Depressivität
postop:	postoperativ	leichte Depr.:	leichte Depressivität
präop:	präoperativ	mittelgradige Depr.:	mittelgradige Depressivität
KG:	Kontrollgruppe	schwere Depr.:	schwere Depressivität
		sehr schwere Depr.:	sehr schwere Depressivität

Abbildung 3:

Prä- und postoperative Schweregradbestimmung der Depressivität

(PHQ-9) bei Patienten mit benigner Struma der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011

Wie in Abbildung 4 dargestellt wird, veränderte sich darüber hinaus auch die Beantwortung der Frage 9 („Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten“) postoperativ. Präoperativ gaben 22% der pHPT-Patienten an diese Gedanken zumindest zeitweise zu haben. Nach einem Jahr waren es in dieser Gruppe nur noch 10,7% der Patienten. In der Kontrollgruppe beantworteten 11,4% der Patienten diese Frage präoperativ positiv, nach einem Jahr reduzierte sich dieser Prozentsatz auf 8,5% der Patienten.



PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9

pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus

postop: postoperativ

präop: präoperativ

%: Prozent

KG: Kontrollgruppe

Abbildung 4:

Prä- und postoperative Beantwortung der Frage 9 des PHQ-9 Fragebogens:“ Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten“ in beiden Patientengruppen der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011

3.3.4 4. Hypothese

Patientenalter

Im Falle der pHPT-Patienten, zeigte sich zwischen dem Patientenalter und den auf der PHQ-9 Skala präoperativ erreichten Summenwerten eine hoch signifikante negative Korrelation ($r=-0,234$; $p=0,001$). Somit konnten bei jüngeren Patienten der pHPT-Gruppe, präoperativ signifikant mehr schwerwiegende Depressionssymptome festgestellt werden, als bei den älteren Patienten dieser Gruppe. In der Kontrollgruppe hingegen war diesbezüglich keine Korrelation zu beobachten.

Geschlecht

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht der teilnehmenden Patienten beider Gruppen und den präoperativ erreichten Summenwerten auf der PHQ-9-Skala konnte nicht nachgewiesen werden.

Calcium und Parathormon

Die präoperativ ermittelten Serum-Calciumspiegel und Parathormonspiegel der pHPT-Patienten sowie der Kontrollpatienten, zeigten keine signifikante Korrelation mit den präoperativen Depressivitätssummenwerten der PHQ-9 Skala.

3.4 SF-36

3.4.1 1. Hypothese

Mittels des Short Form (36) Gesundheitsfragebogens ist es möglich, die körperliche und psychische gesundheitsabhängige Lebensqualität bei gesunden aber auch körperlich kranken Patienten zu ermitteln.

In der hier vorliegenden Studie wurde dieser Fragebogen von beiden Patientengruppen ausgefüllt. Es zeigte sich im Falle der Durchschnittswerte beider SF-36 Summenskalen präoperativ ein höchst signifikanter Unterschied ($p<0,001$) zwischen den pHPT-Patienten und einer Normstichprobe der deutschen gesunden Bevölkerung [10]. Dem zufolge wiesen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ eine höchst signifikant schlechtere psychische und körperliche Lebensqualität auf, als die Normstichprobe der gesunden deutschen Bevölkerung [10]. Die Kontrollgruppe unserer Studie unterschied sich von der Normstichprobe

der gesunden deutschen Bevölkerung dadurch, dass sie eine höchst signifikant niedrigere Summenwerte auf der psychischen Skale ($p < 0,000$) erreichte.

Die körperlichen Summenwerte waren im Vergleich nicht signifikant erniedrigt.

Die folgenden Tabellen präsentieren die präoperativ erreichten Mittelwerte beider Studiengruppen, ermittelt mit den psychischen und körperlichen Summenskalen des SF-36.

Tabelle 11 zeigt, dass die pHPT-Gruppe in allen Skalen höchst signifikant niedrigere Durchschnittswerte wie die zum Vergleich herangezogene Normstichprobe erreicht hat. In Tabelle 12 ist ersichtlich, dass mit Ausnahme des körperlichen Summenwertes auch die weiteren Skalenwerte der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Normstichprobe höchst signifikant niedriger waren.

Tabelle 11:

SF-36 Skalen: Prüfung des signifikanten Unterschiedes zwischen den präoperativen Mittelwerte einer Normstichprobe und den pHPT-Patienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011 zu allen Messzeitpunkten

SF-36: Short Form 36 Gesundheitsfragebogen p: Signifikanz
 pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus S: Standardabweichung
 M: Mittelwert n: Anzahl
 es: Effektstärke

SF-36 Skalen	pHPT-Gruppe			Normstichprobe			p	es
	n	M	S	n	M	S		
Körperliche Funktionsfähigkeit	188	66,04	28,11	915	96,61	10,04	0,000	2,071
Körperliche Rollenfunktion	183	45,08	43,89	912	96,89	13,88	0,000	2,362
Körperliche Schmerzen	184	63,98	31,96	917	94,60	14,99	0,000	1,620
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	182	54,99	21,09	906	79,89	13,66	0,000	1,643
Vitalität	181	43,37	23,83	913	71,90	14,31	0,000	1,754
Soziale Funktionsfähigkeit	188	67,55	29,35	918	94,87	12,33	0,000	1,656
Emotionale Rollenfunktion	183	50,27	45,00	909	96,89	14,13	0,000	2,076
Psychisches Wohlbefinden	181	57,92	22,35	913	79,16	13,11	0,000	1,413
Körperliche Summenskala	175	42,66	11,30	2773	50,21	10,24	0,000	0,733
Psychische Summenskala	175	41,21	13,48	2773	51,54	8,14	0,000	1,208

Tabelle 12:

SF-36 Skalen: Prüfung des signifikanten Unterschiedes zwischen den präoperativen Mittelwerte einer Normstichprobe und der Kontrollgruppe der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011 zu allen Messzeitpunkten

SF-36: Short Form 36 Gesundheitsfragebogen p: Signifikanz
 pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus S: Standardabweichung
 M: Mittelwert n: Signifikanz
 es: Effektstärke ns: Nicht signifikant

SF-36 Skalen	Kontrollgruppe			Normstichprobe			p	es
	n	M	S	n	M	S		
Körperliche Funktionsfähigkeit	183	80,22	24,05	915	96,61	10,04	0,000	1,221
Körperliche Rollenfunktion	180	73,06	38,97	912	96,89	13,88	0,000	1,176
Körperliche Schmerzen	181	80,01	25,57	917	94,60	14,99	0,000	0,849
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	178	65,37	20,26	906	79,89	13,66	0,000	0,972
Vitalität	179	56,84	21,74	913	71,90	14,31	0,000	0,955
Soziale Funktionsfähigkeit	181	79,07	25,88	918	94,87	12,33	0,000	1,026
Emotionale Rollenfunktion	178	74,16	37,42	909	96,89	14,13	0,000	1,143
Psychisches Wohlbefinden	179	67,91	20,52	913	79,16	13,11	0,000	0,772
Körperliche Summenskala	174	49,49	9,87	2773	50,21	10,24	ns	0,070
Psychische Summenskala	174	46,77	11,61	2773	51,54	8,14	0,000	0,569

3.4.2 2. Hypothese

Psychische Summenskala (SF-36):

Während präoperativ und 2 Wochen postoperativ die pHPT-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe noch hoch signifikant niedrigere Werte auf der psychischen Summenskala erreichten, war zu den weiteren postoperativen Messzeitpunkten, wie in Tabelle 13 dargestellt, kein signifikanter Unterschied mehr zu messen.

Folglich litten die Patienten der pHPT-Gruppe präoperativ und zwei Wochen postoperativ an einer deutlich schlechteren psychischen Lebensqualität als die Kontrollpatienten.

Tabelle 13:

Psychische Summenskala (SF-36): Prüfung des signifikanten Unterschiedes zwischen den Mittelwerten der pHPT-Patienten und der Kontrollpatienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011 zu allen Messzeitpunkten

SF-36:	Short-Form 36 Gesundheitsfragebogen	n:	Anzahl
postop:	postoperativ	S:	Standardabweichung
pHPT:	primärer Hyperparathyreoidismus	p:	Signifikanz
ns:	Nicht signifikant	M:	Mittelwert
KG:	Kontrollgruppe		

Psychische Summenskala (SF-36)	pHPT-Gruppe			Kontrollgruppe			p
	n	M	S	n	M	S	
Präoperativ	175	41,21	13,48	174	46,77	11,61	0,000
2 Wochen postop	157	46,63	11,54	161	49,54	11,14	0,008
6 Monate postop	157	48,46	10,68	153	48,18	10,85	ns
12 Monate postop	148	47,65	11,65	141	49,81	10,11	ns

Körperliche Summenskala (SF-36):

Tabelle 14 zeigt, dass insgesamt die pHPT-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpatienten, mit Ausnahme des zweiten Messzeitpunktes 2 Wochen postoperativ, höchst signifikant niedrigere Werte auf der körperlichen Summenskala erreicht haben. Die pHPT-Patienten wiesen somit eine signifikant schlechtere körperliche Lebensqualität während aller Messzeitpunkte, ausgenommen den ersten Messzeitpunkt nach der operativen Intervention, auf.

Tabelle 14:

Körperliche Summenskala (SF-36): Prüfung des signifikanten Unterschiedes zwischen den Mittelwerten der pHPT-Patienten und der Kontrollpatienten der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011 zu allen Messzeitpunkten

SF-36:	Short-Form 36 Gesundheitsfragebogen	n:	Anzahl
postop:	postoperativ	S:	Standardabweichung
pHPT:	primärer Hyperparathyreoidismus	p:	Signifikanz
ns:	Nicht signifikant	M:	Mittelwert
KG:	Kontrollgruppe		

Körperliche Summenskala (SF-36)	pHPT-Gruppe			Kontrollgruppe			p
	n	M	S	n	M	S	
Präoperativ	175	42,66	11,30	174	49,49	9,87	0,000
2 Wochen postop	157	42,67	10,64	161	44,08	9,35	ns
6 Monate postop	157	44,91	12,29	153	50,20	9,57	0,000
12 Monate postop	148	45,74	11,48	141	50,64	8,89	0,000

Wie in Tabelle 15 aufgeführt, erreichten die pHPT-Patienten präoperativ in den einzelnen Skalen des SF-36 Fragebogens höchst signifikant niedrigere Durchschnittswerte wie die Patienten der Kontrollgruppe.

Tabelle 15:

SF-36 Skalen: Prüfung des signifikanten Unterschiedes zwischen den präoperativen Mittelwerte der pHPT-Patienten und der Kontrollgruppe der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011 zu allen Messzeitpunkten

SF-36: Short Form 36 Gesundheitsfragebogen P: Signifikanz
 pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus S: Standardabweichung
 M: Mittelwert n: Anzahl

SF-36 Skalen	pHPT-Gruppe			Kontrollgruppe			p
	n	M	S	n	M	S	
Körperliche Funktionsfähigkeit	188	66,04	28,11	183	80,22	24,05	0,000
Körperliche Rollenfunktion	183	45,08	43,89	180	73,06	38,97	0,000
Körperliche Schmerzen	184	63,98	31,96	181	80,01	25,57	0,000
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	182	54,99	21,09	178	65,37	20,26	0,000
Vitalität	181	43,37	23,83	179	56,84	21,74	0,000
Soziale Funktionsfähigkeit	188	67,55	29,35	181	79,07	25,88	0,000
Emotionale Rollenfunktion	183	50,27	45,00	178	74,16	37,42	0,000
Psychisches Wohlbefinden	181	57,92	22,35	179	67,91	20,52	0,000
Körperliche Summenskala	175	42,66	11,30	174	49,49	9,87	0,000
Psychische Summenskala	175	41,21	13,48	174	46,77	11,61	0,000

3.4.3 3. Hypothese

Psychische Summenskala (SF-36):

Die pHPT-Patienten erzielten, bezogen auf den präoperativen Ausgangswert zu jedem Messzeitpunkt eine höchst signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) der psychischen Summenwerte. Dieser, zu jedem Messzeitpunkt signifikante Anstieg, war bei den Patienten der Kontrollgruppe nicht zu beobachten. Sie wiesen lediglich eine hoch signifikante Verbesserung ($p < 0,01$) des psychischen Summenwertes 2

Wochen postoperativ, im Vergleich zu dem präoperativen Summenwert, auf. Der nach 6 Monaten postoperativ ermittelte Durchschnittswert wies keinen signifikanten Unterschied mehr in Bezug auf den präoperativen Ausgangswert auf.

Körperliche Summenskala (SF-36):

Im Falle der pHPT-Patienten zeigte sich, mit Ausnahme des zweiten Messzeitpunktes 2 Wochen postoperativ, zu jedem weiteren Messzeitpunkt (6 Monate, 12 Monate) bezüglich des präoperativen Ausgangswertes, anhaltend ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Die erreichten durchschnittlichen Werte der Kontrollpatienten unterschieden sich bis zum dritten Messzeitpunkt 6 Monaten postoperativ signifikant ($p < 0,05$) von den präoperativ ermittelten Werten. Ein Jahr postoperativ war jedoch keine signifikante Veränderung mehr hinsichtlich des präoperativen Summenwertes zu ermitteln.

Wie signifikant der Unterschied der einzelnen Skalenwerte der psychischen und körperlichen Summenskalen postoperativ war, ist in Tabelle 16 aufgeführt. In den Kategorien körperliche Funktionsfähigkeit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden und Gesundheitsveränderungen stellte sich zu jedem Messzeitpunkt im Falle der pHPT-Patienten eine hoch signifikante Zunahme der Skalenwerte ($p < 0,01$) bezogen auf den präoperativen Ausgangswert dar. Hinsichtlich der emotionalen Rollenfunktion sowie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung der Kontrollpatienten, konnte zu keinem postoperativen Messzeitpunkt eine signifikante Veränderung der Skalenwerte ermittelt werden.

Tabelle 16:

SF-36 Skalen: Prüfung des signifikanten Unterschiedes zwischen den einzelnen postoperativen Mittelwerten (t2, t3, t4) und dem präoperativen Ausgangsmittelwert pro Patientengruppen der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 05/2006 bis 03/2011

SF-36: Short-Form 36 Gesundheitsfragebogen
 t2: 2 Wochen postoperativ
 postop: postoperativ
 t4: 12 Monate postoperativ
 pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus
 t3: 6 Monate postoperativ
 t1: präoperativ
 ns: Nicht signifikant

SF 36	pHPT-Gruppe			Kontrollgruppe		
	Signifikanz t1 zu					
	t2	t3	t4	t2	t3	t4
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,010	0,000	0,000	0,005	0,002	0,042
Körperliche Rollenfunktion	ns	0,000	0,000	0,000	ns	ns
Körperliche Schmerzen	ns	0,046	ns	0,001	ns	ns
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	ns	0,016	0,005	ns	ns	ns
Vitalität	0,000	0,000	0,000	ns	ns	0,027
Soziale Funktionsfähigkeit	0,000	0,000	0,000	ns	0,031	0,008
Emotionale Rollenfunktion	0,000	0,000	0,000	ns	ns	ns
Psychisches Wohlbefinden	0,000	0,000	0,000	0,005	ns	0,042
Gesundheitsveränderung	0,000	0,000	0,000	0,008	0,000	0,000
Körperliche Summenskala	ns	0,001	0,000	0,000	0,024	ns
Psychische Summenskala	0,000	0,000	0,000	0,009	ns	ns

Die psychische sowie die körperliche Lebensqualität der pHPT-Patienten, zeigte sich ein Jahr postoperative im Vergleich zum präoperativen Ausgangsniveau höchst signifikant verbessert.

3.4.4 4. Hypothese

Patientenalter

Es zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Alter der pHPT-Patienten ($r=-0,192$; $p=0,011$) sowie der Patienten mit benigner Struma ($r=-0,361$, $p=0,000$) und den erzielten präoperativen Skalenwerten auf der körperlichen Summenskala. Die älteren Patienten der beiden Patientengruppen erreichten erwartungsgemäß signifikant niedrigere Werte auf der körperlichen Summenskala als die jüngeren Patienten. Anders verhält es sich im Falle der psychischen Summenskala. Während die pHPT-Patienten über eine hoch signifikante positive Korrelation ($r=0,222$; $p=0,003$) mit dem Patientenalter verfügten, war in der Kontrollgruppe keine Korrelation ($r=0,056$; $p=0,462$) zwischen den präoperativen Skalenwerten und dem Alter der Patienten nachzuweisen. Dem zu Folge, erzielten die älteren Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus höhere Skalenwerte auf der psychischen Summenskala und damit verbunden eine bessere präoperative psychischen Lebensqualität als die jungen Patienten.

Geschlecht:

Im Hinblick auf die präoperativ erreichten Skalenwerte auf der körperlichen Summenskala des SF-36, ergaben sich hinsichtlich des Geschlechts beider Studiengruppen keine Unterschiede. In der pHPT-Gruppe hingegen erreichten männliche und weibliche Patienten signifikant unterschiedliche Werte ($p=0,008$) auf der psychischen Summenskala. Der durchschnittliche Summenwert des weiblichen Geschlechts, war signifikant niedriger wie der des männlichen Geschlechts. Das bedeutet, dass die psychische Lebensqualität der weiblichen pHPT-Patienten demzufolge präoperativ schlechter als die der männlichen pHPT-Patienten war. In der Kontrollgruppe konnte diesbezüglich kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Calcium und Parathormon:

Präoperativ war keine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Calcium- und Parathormonwerten und den erreichten Skalenwerten auf der psychischen und der körperlichen Summenskala des SF-36 bei beiden Studiengruppen zu ermitteln.

4 Diskussion

Die vorliegende multizentrische prospektive Studie [59] wurde zur Beurteilung der präoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ängstlicher und depressiver Symptome bei pHPT-Patienten und der Beeinflussbarkeit dieser Symptome, durch die Entfernung der hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 194 an primärem Hyperparathyreoidismus erkrankte Patienten mit 186 Patienten, die an einer euthyreoten Schilddrüsenerkrankung litten, verglichen. Hinsichtlich des Geschlechts, des Alters, des intraoperativen Traumas und des präoperativen Stresses, waren beide Patientengruppen vergleichbar.

Die Durchführung der Studie gründete auf der Tatsache, dass bis jetzt bezüglich der oben beschriebenen Fragestellung nur wenige Studien mit validen psychologischen Messinstrumenten und einer Kontrollgruppe existieren [21, 23, 33, 43, 44, 50, 58].

Diese Studie, ist nach derzeitigem Erkenntnisstand, die zweitgrößte multizentrische prospektive Studie, die psychologische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei pHPT-Patienten vor und 12 Monate nach operativer Therapie untersucht und die dabei gewonnenen Ergebnisse mit den Befunden einer Kontrollgruppe vergleicht.

Die Ergebnisse werden nicht in der Reihenfolge der Fragestellung, sondern in der Reihenfolge der verwendeten psychologischen Testverfahren diskutiert.

4.1 Bewertung der Ergebnisse des HADS-Fragebogens im Vergleich zu vergleichbaren Messinstrumenten in der Literatur

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein psychologisches Messinstrument, um psychische und neurokognitive Symptome wie Depressivität und Angst zu ermitteln. Da dieser Fragebogen nicht nur für psychiatrische Patienten genutzt werden kann, sondern auch ausdrücklich Angst und Depressivität stichhaltig und zuverlässig bei körperlich kranken Menschen misst, wurde er für unsere Studie ausgewählt [29]

Als eine der ersten gelten Joborn et al [33], die 1989 30 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus mit 38 normocalciämischen und 38 leicht hypercalciämischen Kontrollpatienten verglichen. Unter Anwendung der Hopkins Symptom Checklist (HSCL-56), wiesen Joborn et al nach, dass präoperativ Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus deutlich häufiger und schwerer an Depressionen, Angst und Wahrnehmungsstörungen litten, als die Patienten der zwei genannten Kontrollgruppen. Im postoperativen Verlauf ergab sich im Fall der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus nach einem Jahr eine signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) der psychischen Verfassung, während die Kontrollgruppe mit leichter Hypercalciämie trotz Vitamin D Behandlung diesbezüglich keine Veränderung zeigte [33].

Eine der neuesten prospektiven Studien, die psychologische und neurokognitive Symptome bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus beobachtet hat, ist zugleich auch die Größte durchgeführte Kohortenstudie zu dieser Thematik. Roman et al [50] untersuchten 2011 eine Studienpopulation mit 212 pHPT-Patienten bezüglich der oben erwähnten Symptome. Die Evaluation der psychischen Symptome wurden mit den folgenden psychologischen Messinstrumenten durchgeführt: Beck Depression Inventory, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory und dem Brief Symptom Inventory-18. Der Altersdurchschnitt der pHPT-Patienten lag, vergleichbar mit der vorliegenden Studie (58,5 Jahre), bei 60 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten war weiblich.

Um die Entwicklung im Langzeitverlauf zu dokumentieren, wurden neben der präoperativen Erhebung, postoperativ mehrere Messzeitpunkte festgelegt, wobei die letzte Befragung nach 6 Monaten erfolgte. Ähnlich wie in der aktuell vorliegenden Studie, konnte präoperativ anhand der genannten Messinstrumente bei den Studienteilnehmern eine leichte Depression sowie klinisch signifikante Angstsymptome festgestellt werden. Postoperative zeigte sich zu allen drei Messzeitpunkten, mit Ausnahme der habituellen Angst (Trait Anxiety), eine hoch signifikante Verbesserung aller Messwerte. Diese signifikante Verbesserung der Angst- und Depressivitätswerte bei pHPT-Patienten im postoperativen Verlauf, zeigen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie.

Zum Zeitpunkt der postoperativen Messung nach 6 Monaten nahmen noch 48% der pHPT-Patienten an der Studie von Roman et al teil. In der aktuell vorliegenden

Studie nahmen zum Vergleich nach 12 Monaten noch 78% der pHPT-Patienten an der Studie teil.

Die 2012 veröffentlichte Studie von Kahal et al [34] verwendet, wie auch die vorliegende Studie, den Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) und zusätzlich die Mood Rating Scale (MRS), um die prospektive Entwicklung präoperativer neuropsychiatrischer Symptome, bei pHPT-Patienten zu verfolgen. Kahal et al verglichen in dieser Studie asymptomatische pHPT-Patienten, mit Patienten die an einer euthyreoten Struma nodosa erkrankt waren. Die Patientenpopulation war mit 47 Studienteilnehmern insgesamt kleiner, als das für unsere Studie rekrutierte Patientenkollektiv. Wie in der aktuellen Studie, wiesen auch Kahal et al nach, dass Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ höhere Mittelwerte auf der Depressivitätsskala der HADS erreichten, als die Kontrollpatienten ($14,1 \pm 4,1$ vs $11,0 \pm 3,5$, $p < 0,5$). Auf der Angstskaala, wurden von beiden Studien- gruppen präoperativ jedoch ähnliche Durchschnittswerte ($16,2 \pm 5,0$ vs $15,7 \pm 3,2$, $p = 0,7$) erreicht. Nach 3 Monate postoperativ, zeigte sich eine signifikante Verbesserung der neuropsychologischen Symptome bei pHPT-Patienten. Der Teil des HADS-Fragebogens, der die Depressivität eines Patienten einschätzt, unterschied sich im Fall der pHPT-Patienten signifikant von dem der Kontrollgruppe. Der Angst evaluierende Teil des Fragebogens präsentierte keinen signifikanten Unterschied.

Präoperativ ließ sich in der aktuellen Studie bei 194 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus eine signifikante Erhöhung der Angst- und Depressivitätswerte auf der HADS-Summenskala im Vergleich zu den Patienten mit einer benignen Knotenstruma ($p < 0,001$) und eine Normstichprobe ($p < 0,000$) der gesunden deutschen Bevölkerung erkennen. Die Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus litten präoperativ prozentual häufiger an Angstsymptomen und Symptomen einer Depression als die Kontrollpatienten. Nach 6 Wochen postoperativ waren die Angst- und Depressivitätswerte der pHPT-Patienten nicht mehr signifikant höher als die Skalenwerte der Kontrollgruppe. Nach der Nebenschilddrüsenadenomentfernung, sanken die Angst und Depressivitätswerte der pHPT-Patienten, bezogen auf den präoperativen Ausgangswert zu jedem Messzeitpunkt (2 Wochen, 6 Monate, 12 Monate) signifikant ab. Im Gegensatz dazu, konnte kein signifikanter Rückgang der Depressivität in der Kontrollgruppe gemessen werden, le-

diglich die Angstwerte nahmen signifikant, bezogen auf den präoperativen Ausgangswert, nach 2 Wochen, 6 und 12 Monaten ab.

4.2 Bewertung der Ergebnisse des PHQ-9-Fragebogens im Vergleich zur Literatur

Bisher verwendeten insgesamt nur zwei Studien den Patient Health Questionnaire als psychologisches Messinstrument zur Untersuchung von depressiven Symptomen, bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Erstmals wurde der PHQ-9 in der vorhergehenden Untersuchung unserer Arbeitsgruppe als Messinstrument verwendet [58]. In dieser unizentrischen Studie wurde bei 64 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus die Schwere der depressiven Symptome ermittelt. Wie in unserer aktuellen Studie, litten auch hier die pHPT-Patienten präoperativ vermehrt an Symptomen einer Depression. Nur 36 % der Patienten gaben an keine Symptome zu haben, wohingegen 10 % dieser Patienten mittelschwere bis schwere Symptome einer Depression zeigten. Wie in der aktuell vorliegenden Studie verbesserten sich diese Symptome im postoperativen Verlauf (2 Wochen postop., 6 Monate postop., 12 Monate postop.) signifikant. Zusammenfassend konnten, 12 Monate postoperativ, bei keinem der pHPT-Patienten weiter schwerere Symptome einer Depression gemessen werden, 46% der Patienten gaben sogar an, symptomfrei zu sein.

Neben der bereits erwähnten Studie von Weber et al [58] veröffentlichten Espiritu et al 2011 [23] eine Fall-Kontroll-Studie. In dieser Studie wurden 88 pHPT-Patienten, die sich einer operativen Nebenschilddrüsenentfernung unterzogen hatten, mit 81 konservativ behandelten pHPT-Patienten und 85 operativ therapierten Patienten mit benigner Knotenstruma, verglichen. Präoperativ erreichten 31,4 % der pHPT-Patienten und nur 15,3 % der Strumapatienten Werte ≥ 10 auf der PHQ-9 Skala. Der Vergleich mit der aktuell vorliegenden Studie, bestätigt die präoperativ erhöhten PHQ 9-Werte (≥ 10) der pHPT-Patienten (36,1%) gegenüber den Kontrollpatienten mit einer benignen Knotenstruma (17,9%). Die Abnahme dieser Skalenwerte der operierten pHPT-Patienten, waren in der Studie von Espiritu et al nach 1, 2, 6 Monaten ($p < 0,001$) und einem Jahr ($p = 0,061$) signifikant höher, als in den beiden Kontrollgruppen. Weiter erreichten pHPT-Patienten, die sich einer operativen Therapie unterzogen, ausgehend von 43,2 % nach einem Jahr nur noch 7,6 % Werte ≥ 10 auf der PHQ-9 Skala. Im Falle der konservativ behan-

delten pHPT-Patienten, zeigte sich nach einem Jahr diesbezüglich keine Veränderung. Die postoperative Abnahme der Skalenwerte ≥ 10 der Strumapatienten, war vergleichbar mit den oben genannten Ergebnissen der operierten pHPT-Patienten. Wobei präoperativ nur 13 Strumapatienten überhaupt diesen hohen Skalenwert erreichten. Diese Beobachtung konstatiert, dass Depressionen bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus häufiger zu finden sind. Durch die Entfernung der pathologisch veränderten Nebenschilddrüsen kann, im Vergleich mit den 2 Kontrollgruppen, eine größere Verbesserung dieser Symptome erreicht werden. Diese Behauptung wird durch die Ergebnisse unserer Studie unterstützt. In der aktuell vorliegenden Studie litten wie bereits oben erwähnt, Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ prozentual deutlich häufiger an depressiven Symptomen als die Kontrollpatienten, wobei auch die Qualität der Symptome signifikant schwerer war. Bei 16,7 % der pHPT-Patienten waren mittelschwere bis schwere Symptome einer Depression zu beobachten. Nur 30,9% der Patienten gaben an, keine Symptome aufzuweisen. Die Kontrollpatienten hingegen, zeigten in 51.6% der Fälle keinerlei depressive Symptomatik, jedoch litten 6,5 % an einer schweren Depression. Nach gelungener operativer Entfernung der Nebenschilddrüsenadenome, reduzierten sich die erreichten Punktwerte auf der PHQ-9-Skala zu jedem Messzeitpunkt signifikant ($p < 0,001$), somit klagten die pHPT-Patienten postoperativ deutlich weniger über schwere Depressivitätssymptome. Insgesamt konnten mittelschwere bis schwere Symptome nur noch bei 6,6% der Patienten ermittelt werden. Im Gegensatz dazu, war im Fall der Kontrollgruppe postoperativ keine signifikante Verbesserung der Symptome nachzuweisen. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich keine signifikante Veränderung der PHQ-9-Skalenwerte bezogen auf den präoperativen Ausgangswert.

Mit der letzten Frage des Patient Health Questionnaire-9, wird gezielt nach „Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?“ gefragt. Mittels dieser Frage lässt sich die Prävalenz von Suizidgedanken bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus evaluieren. Dies stellt ein bedeutendes Ziel dieser Arbeit dar. Um die Ergebnisse unserer aktuellen Studie richtig einzuordnen, ist es hilfreich, die von Rief et al [49] gewonnenen Daten einer repräsentativen deutschen Normstichprobe für die Brief-Version des PHQ-9 zur Relativierung heranzuziehen. So wurden Suizidgedanken in dieser Normstichprobe in 10% der

untersuchten Personen festgestellt. Die, unserer Kontrollgruppe zugehörigen Patienten mit einer euthyreoten Knotenstruma gaben an, ähnlich wie die Studienteilnehmer der Normstichprobe von Rief et al [49], in 11,4 % der Fälle an Suizidgedanken zu leiden. Im Gegensatz dazu wurde von 22% unserer pHPT-Patienten präoperativ die Frage nach Suizidgedanken positiv beantwortet. Die postoperative Kontrolle nach 12 Monaten ergab eine deutliche Abnahme der Patientenzahl mit Suizidgedanken. Nur noch 10,7 % der pHPT-Patienten gaben zu, an diesen Gedanken zu leiden. Zusammenfassend bedeutet dieses Resultat, dass über die Hälfte der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, die präoperativ an Suizidgedanken litten, nach erfolgreicher Operation nicht mehr von Suizidgedanken geplagt waren. Nach einem Jahr klagten indessen immer noch drei Viertel der Kontrollpatienten über die Persistenz dieses Symptoms.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Weber et al [58] in ihrer Studie. Sie konnten ebenfalls einen Rückgang der Suizidgedanken bei pHPT-Patienten nach erfolgreicher operativer Therapie nachweisen. Ausgehend von 16 % beantworteten nach einem Jahr nur noch 2% der Patienten die Frage nach Suizidgedanken mit ja. Espiritu et al [23] hingegen konstatierten, dass bei der Beantwortung der letzten Frage des PHQ-9 nur bei 6,8% der pHPT-Patienten Suizidgedanken zu erkennen waren. Ergänzend dazu, wiesen auch nur 3,5% der Patienten mit benigner Struma diese Symptomatik auf. Beim Vergleich dieser Zahlen von Espiritu et al [23] mit den Werten der Normstichprobe von Rief et al [49] (10% der Bevölkerung leidet an Suizidgedanken) fällt auf, dass relativ wenige Kontrollpatienten angegeben haben, an Suizidgedanken zu leiden. Es stellt sich die Frage, ob es einen Unterschied bezüglich des prozentualen Vorkommens von Suizidgedanken zwischen der amerikanischen und der deutschen Bevölkerung gibt?

Laut Crosby et al leiden durchschnittlich 3,7% der US-Amerikanischen Population über 17 Jahren unter Suizidgedanken. Im Vergleich, zu der von Rief et al [49] erhobenen Normstichprobe, wird der deutliche Unterschied zwischen diesen Werten ersichtlich.

4.3 Bewertung der Ergebnisse des SF-36-Fragebogens im Vergleich zur Literatur

In der Literatur liegen bis heute drei Studien vor, die in einem multizentrischen Ansatz den Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus dokumentierten [9, 14, 44].

Pasieka et al [44] untersuchten 2002 den Einfluss der Entfernung von Nebenschilddrüsenadenomen auf den Verlauf der präoperativ gemessenen Symptome, die mit einem selbst entwickelten Fragebogen, dem Parathyroidectomy Assessment of Symptoms Score (PAS) [43], evaluiert wurden. In die Studie aufgenommen wurden 203 pHPT-Patienten und nur 59 Kontrollpatienten mit euthyreoter Schilddrüsenerkrankung. Ausgehend von erhöhten präoperativen PAS- Werten, ergab sich nach drei Monaten postoperativ ein signifikanter Rückgang der PAS-Werte und damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität der pHPT-Patienten. Jedoch konnte diese Verbesserung nicht für einen längeren Zeitraum über 12 Monate nachgewiesen werden. Im Fall der Kontrollgruppe konnte postoperativ keine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt werden [44].

Wie auch in unserer Studie, wurde der SF-36 - Fragebogen im Rahmen einer französischen Multizenterstudie im Jahr 2007 verwendet. Caillard et al [14] zeigten bei 100 Patienten mit einem pHPT eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der unspezifischen Symptome wie Stimmungsschwankungen, Angst oder Vergesslichkeit für mindestens ein Jahr postoperativ. Präoperativ wiesen 89% der pHPT-Patienten Angstsymptome auf, an Stimmungsschwankungen litten 79% und an Vergesslichkeit 81% der Patienten. Wie bereits in der aktuell vorliegenden Studie (psychische Summenskala: 41,21; körperliche Summenskala: 42,66) waren präoperativ die erreichten Mittelwerte auf der psychischen Summenskala (28,4) niedriger, als die der körperlichen Summenskala (41,0). Nach 3 Monaten konnte eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt werden. Mit Ausnahme der körperlichen Summenskala, zeigten sich die Skalenwerte aller Domänen signifikant ansteigend. In der aktuell vorliegenden Studie zeigte sich 6 und 12 Monate postoperativ die körperliche als auch die psychische Lebensqualität signifikant verbessert. Sowohl nach 6 Monaten als auch nach einem Jahr postoperativ, wiesen Caillard et al auch eine

anhaltend signifikante Verbesserung in allen 8 Domänen des SF-36 nach. Diese signifikante Verbesserung, war nun auch auf der körperlichen Summenskala festzustellen. Eine Kontrollgruppe als Vergleichspopulation wurde im Rahmen dieses Studiendesigns nicht eingeplant.

Bollerslev et al [9] führten eine randomisierte Multizenterstudie mit 191 asymptomatischen pHPT-Patienten in den Ländern Schweden, Norwegen und Dänemark durch. Dabei stellte sich heraus, dass sogar die sogenannten „asymptomatischen“ pHPT-Patienten präoperativ eine signifikant erniedrigte körperliche und psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität hatten und auch mehr psychische Symptome im Vergleich zur alters- und geschlechtsstandardisierten Allgemeinbevölkerung aufwiesen. Die, in unserer Studie, präoperativ ermittelten Werte der körperlichen ($42,66 \pm 11,30$) und psychischen ($41,21 \pm 13,48$) Summenskala des SF-36 sind im Vergleich zu den Werten von Bollerslev et al [9] ermittelten Werte auf der körperlichen ($44,6 \pm 11,0$) und psychischen Summenskala ($46,3 \pm 12,4$) noch niedriger. Die Durchschnittswerte der deutschen Normalbevölkerung [10] (psychische Summenskala: $51,54 \pm 8,14$, körperliche Summenskala: $50,21 \pm 10,24$), zeigten sich im Vergleich zu den von Bollerslev et al herangezogenen Werte der schwedischen Normalbevölkerung (psychische Summenskala: $45,2 \pm 11,6$, körperliche Summenskala $51,0 \pm 10,4$) nicht erniedrigt. Als Kontrollgruppe dienten Bollerslev et al asymptotische pHPT-Patienten, die sich keiner operativen Intervention unterzogen, sondern medizinisch überwacht wurden. Nach einem Jahr, zeigte sich postoperativ ein signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg auf der psychischen Summenskala sowie in den psychischen Subdomänen. Allerdings konnte 24 Monate nach der operativen Therapie keine deutliche Verbesserung der psychischen sowie der körperlichen Summenskala beobachtet werden. In den der Kontrollgruppe hingegen, stiegen die Durchschnittswerte in den psychischen Subskalen nach 2 Jahren signifikant an ($p < 0,05$) [9].

Um eine Korrelation zwischen dem PAS und dem SF-36 nachzuweisen, untersuchten Mihai et al 2008 [40] im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie, prä- und postoperativ mittels beiden oben erwähnten Fragebögen, die Symptome von 101 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Das Resultat dieser Studie beschrieb, ausgehend von schlechten präoperativen Messwerten in beiden Frage-

bögen, eine signifikante Verbesserung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 12 Monaten. Des Weiteren wurde eine gute Korrelation zwischen Veränderungen der Werte auf der PAS-Skala und der SF-36-Skala für die psychischen sowie die körperlichen Komponenten nachgewiesen.

In der von uns durchgeführten Studie, zeigten die pHPT-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe und der Normstichprobe präoperativ signifikant ($p < 0,001$) erniedrigte psychische und körperliche Summenwerte auf SF-36-Skala. Im postoperativen Verlauf stiegen die ermittelten Werte der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, sowohl auf der körperlichen als auch auf der psychischen Summenskala signifikant an. Nach 12 Monaten postoperativ zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe, der Skalenwert der pHPT-Patienten auf der psychischen Summenskala nicht mehr signifikant niedriger. Im Fall des körperlichen Skalenwertes, war eine signifikante Zunahme nach 6 Monaten und 12 Monaten zu messen. Nach 2 Wochen postoperativ war noch keine signifikante Wertezunahme zu messen. Dies könnte durch den kurzen Abstand zur operativen Intervention sicherlich beeinflusst sein. Wohingegen der psychische Skalenwert bereits schon nach 2 Wochen postoperativ einen signifikanten Zuwachs präsentierte. Im Gegensatz dazu, zeigte die Kontrollgruppe 2 Wochen nach der Operation eine signifikante Verbesserung der psychischen Lebensqualität, eine langfristige Verbesserung der psychischen Skalenwerte blieb jedoch aus. Dies dokumentiert möglicherweise eine falsch-positive kurzfristige Verbesserung der psychischen Lebensqualität. Dies könnte ursächlich auf die allgemeine Erleichterung, die Operation gut überstanden zu haben zurückzuführen sein.

4.4 Bewertung des präoperativen Einflusses des Alters, des Geschlechts sowie des Calcium- und Parathormonspiegels auf die psychischen Kennwerte Angst, Depressivität und Lebensqualität

Calcium und Parathormon

Schon Ende der 70er Jahre entstanden Studien, welche sich zum Ziel machten, die Kausalität der neuropsychologischen Symptome bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus zu untersuchen. Lange Zeit war man von einer starken Assoziation zwischen der Höhe des gemessenen Serumcalciumspiegels und neurokognitiven Symptomen, wie zum Beispiel Stimmungsschwankungen und De-

pressivität überzeugt [35, 50, 56]. Trotz zahlreicher Studien bleibt bis heute die eigentliche Ursache dieser Symptome unklar. Eines der möglichen Erklärungsmodelle für die prozentual häufiger vorkommenden neuropsychologischen Symptome bei pHPT-Patienten, stellt eine Unregelmäßigkeit der biochemischen Marker dar, die ihren Ursprung in der Pathologie der Erkrankung findet. Im Falle der aktuell durchgeführten Studie, fand sich nach Auswertung der Hospital Anxiety and Depression Scale keine Korrelation zwischen den hohen präoperativen Serumcalciumspiegeln von pHPT-Patienten und hohen Werten auf der Depressions- und Angstskala. Ergänzend dazu war auch keine signifikante Korrelation zwischen dem präoperativ ermittelten Calciumspiegel und den erreichten Werten auf der PHQ-9 Skala sowie dem verstärkten Auftreten von Suizidgedanken zu beobachten. Abschließend konnte auch zwischen den erreichten Werten auf der psychischen bzw. physischen Summenskala des SF-36 und den präoperativ gemessenen Serumcalciumwerten der pHPT-Patienten keine signifikante Korrelation bestätigt werden.

Insgesamt zeigte sich im Falle aller drei verwendeten Fragebögen kein Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhten Serumcalciumwerten und dem vermehrten Auftreten von Angst, Depressivität oder einer verminderten Lebensqualität. Neben dem präoperativen Serumcalciumspiegel der Patienten mit pHPT wurde in der aktuellen Studie auch eine mögliche Korrelation zwischen präoperativ gemessenen Parathormonwerten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Angst und Depressivität untersucht. Es zeigte sich auch hierbei keine signifikante Korrelation zwischen den präoperativen Parathormonwerten bei pHPT-Patienten und den gemessenen Werten auf den Skalen der HADS, des PHQ-9 und des SF-36. Im Jahr 2007 veröffentlichte Schram et al [52] eine prospektive Kohorten Studie, die zwei unabhängige Kohorten, bestehend aus älteren Menschen der Normalbevölkerung, bezüglich ihrer kognitiven Funktionen und des Serumcalciumspiegels untersuchte. Insgesamt nahmen 3994 pHPT-Patienten aus der Rotterdamstudie (Durchschnittsalter 71 Jahre) und 560 im Rahmen der Leiden 85-plus Studie (Durchschnittsalter 85 Jahre) aufgenommenen Patienten, an der Studie teil. Die zu Beginn der Rotterdamstudie gemessenen hohen Calciumwerte gingen mit schlechten Ergebnissen in der Beurteilung der globalen kognitiven Funktionen einher. Weiterhin war ein beschleunigter Rückgang dieser Funktionen über einen

Zeitraum von 11 Jahren zu beobachten. Eine Assoziation zwischen hohen Calciumwerten und schlechten neurokognitiven Funktionen war ebenso in der Leiden 85-plus Studie nachzuweisen. Auf eine mögliche Assoziation zwischen dem Serumcalciumspiegel und depressiven Symptomen bei pHPT-Patienten, verwiesen auch die folgenden Studien [23, 33, 58]. Bei einer dieser Studien [58] dienten zur Untersuchung dieses Zusammenhanges, bis auf den SF-36 Fragebogen, der durch dessen ökonomische Kurzform den SF-12 ersetzt wurde, die gleichen psychologischen Messinstrumente wie der aktuellen Studie. Die 66 pHPT-Patienten von Weber et al [58] zeigten bei hohen präoperativen Calciumwerten eine signifikante Erniedrigung der mentalen und körperlichen SF-12-Skalenwerte. Das Vorhandensein von Angst und Depressivität sowie schwereren Depressionssymptomen gingen signifikant mit einem erhöhten Calciumspiegel einher [58].

Dem gegenüber stehen, neben der aktuellen Studie, drei weitere Studien [11,21, 50], die den Zusammenhang von hohen Calciumwerten und neurokognitiven Symptomen nicht stützen. Burney et al [11] führten 1999 eine prospektive Kohortenstudie bei 155 pHPT-Patienten durch und proklamierten, eine Beeinträchtigung der, durch den SF-36 festgestellten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche sich völlig unabhängig von den präoperativen Calciumspiegel verhielt. Eines der Ziele von Roman et al [50] bestand darin, den Zusammenhang zwischen biochemischen Markern und neuropsychologischen Symptomen bei pHPT-Patienten zu untersuchen. Zwischen den, vor Entfernung des pathologisch veränderten Nebenschilddrüsengewebes, gemessenen Calciumwerten und den neuropsychologischen Symptomen, konnte in dieser Studie allerdings keine Korrelation beobachtet werden. Es war jedoch möglich, einen signifikanten Zusammenhang zwischen Veränderungen des PTH-Spiegels und psychologischen und kognitiven Symptomen zu ermitteln.

Bargren et al [4] erfassten, in einer prospektiven Studie bei 229 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, präoperativ den Calcium- und Parathormonspiegel. Dabei zeigte sich keine signifikante Korrelation von hohen Calcium- und Parathormonwerten und depressiven Symptomen. Er folgerte, dass die beim primären Hyperparathyreoidismus auftretenden neuropsychiatrischen Symptome, wie

zum Beispiel die Depressivität, nicht durch biochemische Unregelmäßigkeiten verursacht werden.

Wie bereits oben erwähnt, bleibt die Ursache der neuropsychiatrischen Symptome bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus bis heute ungeklärt. Neben der Annahme, dass Veränderungen der biochemischen Messwerte für diese Symptome verantwortlich sein können, existiert auch die Vorstellung, dass eine Veränderung der cerebralen Durchblutung von pHPT-Patienten ursächlich für die Symptomatik sein könnte. Mjaland et al [41] untersuchten an 16 Frauen (Durchschnittsalter 72 Jahre) mit primärem Hyperparathyreoidismus unter der Verwendung einer single photon emission computerized tomography (SPECT) den cerebralen Blutfluss. Vor Exstirpation der Nebenschilddrüsen war bei 14 der 16 Patienten ein pathologisch reduzierter Blutfluss zu messen, postoperativ hatte sich wieder bei 13 Probanden eine normale cerebrale Durchblutung etabliert. Neben Mjaland evaluierten auch Cermik et al [15], in einem Patientenkollektiv von 14 pHPT-Patienten und 10 Kontrollpatienten, Veränderungen des cerebralen Blutflusses. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen bei den pHPT-Patienten auf eine Hypoperfusion in 23% aller untersuchten Hirnregionen hin. Des Weiteren zeigte sich eine Korrelation zwischen der Höhe des Calcium- und Parathormonspiegels und der Summe aller hypoperfundierten Hirnregionen.

Patientenalter und Geschlecht

In der aktuellen Studie erreicht das weibliche Geschlecht mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ signifikant niedrigere Werte auf der psychischen Summenskala des SF-36 als der männliche Anteil der pHPT-Patienten. Somit verfügten offensichtlich die Frauen unserer pHPT-Gruppe präoperativ über eine signifikant schlechtere psychische Lebensqualität als die Männer. Bezüglich der anderen, im Rahmen dieser Studie verwendeten Skalen, war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den erreichten Skalenwerten und dem Geschlecht der Patienten zu beobachten.

Im Zuge der Untersuchung altersspezifischer Unterschiede der präoperativen Skalenwerte aller 3 Fragebögen des Patientenkollektives, ergab sich eine signifikant negative Korrelation des Patientenalters der pHPT-Patienten mit den Werten auf

der Angstskaala des HADS-Fragebogens und eine hoch signifikant negative Korrelation der präoperativen Skalenwerte des PHQ-9-Fragebogens mit dem Patientenalter. Demzufolge erzielten die jüngeren pHPT-Patienten höhere Werte auf der HADS-Angstskaala und der PHQ-9-Skala und wiesen somit vermehrt Angst und Depressivitätssymptome im Vergleich zu den älteren pHPT-Patienten präoperativ auf. Weiter zeigte sich präoperativ eine hoch signifikant positive Korrelation des Patientenalters der pHPT-Patienten mit den erreichten Skalenwerten auf der psychischen Summenskala des SF-36, sowie eine positive Korrelation des Patientenalters der Kontrollgruppe mit den Depressivitätsskalenwerten der HADS. Mit ansteigendem Patientenalter zeigte sich also eine Verbesserung der psychischen Lebensqualität der pHPT-Patienten und vermehrte Depressivität bei den Kontrollpatienten. Die Werte auf der körperlichen Summenskala des SF-36 hingegen, wiesen eine signifikant negative Korrelation mit dem Patientenalter beider Studiengruppen auf. Mit zunehmendem Alter verschlechterte sich also in beiden Studiengruppen erwartungsgemäß die körperliche Lebensqualität

In der Studie von Weber et al [58], über die im Vorangegangenen bereits berichtet wurde, war im Gegensatz zu der aktuell vorliegenden Studie keine signifikante Korrelation des Geschlechtes und des Alters der pHPT-Patienten mit einer der Skalen des SF-12 zu messen. Es stellte sich heraus, dass 21,3 % der Frauen, ermittelt durch den Health Anxiety and Depression Score, an pathologischer Angst litten. Dieses Symptom war jedoch bei keinem der männlichen Studienpatienten nachzuweisen.

4.5 Stärken und Schwächen der aktuellen Studie

Das Patientenkollektiv der aktuellen Studie besteht aus Patienten, für die primär eine operative Therapie vorgesehen wurde. Aufgrund dessen ist es möglicherweise zu einer Selektion besonders schwer erkrankter Patienten gekommen, die bereits ein fortgeschritteneres Stadium des primären Hyperparathyreoidismus oder der benignen Knotenstruma erreicht hatten. Eine weitere Einschränkung stellt eventuell auch der Zeitpunkt der präoperativen Fragebogenevaluation dar. Die teilnehmenden Patienten beantworteten die drei Fragebögen genau einen Tag vor der geplanten Operation. Dabei könnte möglicherweise die Sorge vor der bevor-

stehenden Operation, die erreichte Punktzahl auf der HADS-Angstskala gesteigert haben.

Im Vergleich zu vorangegangenen Studien, die sich auch mit neuropsychologischen Veränderungen nach gelungener operativer Entfernung der Nebenschilddrüsen befassten, weist die aktuelle Studie eine sehr große Studienpopulation von insgesamt 400 Teilnehmern auf, die sich auf zwei Patientengruppen verteilten. Die Patientengruppe mit einer benignen euthyreoten Knotenstruma eignete sich sehr gut als Kontrollgruppe, da diese Patienten ein ähnliches Operationstrauma, wie die pHPT-Patienten bei der Entfernung der Nebenschilddrüsen, zu erwarten hatten. Die Rücklaufquote nach 12 Monaten betrug im Fall der pHPT-Patienten 78% und in der Kontrollgruppe 77%. In einer vergleichbaren Kohortenstudie [50] betrug die Rücklaufquote der psychologischen Fragebögen nach 6 Monaten lediglich 48%.

Eine weitere Stärke liegt auch im multizentrischen Aufbau der aktuellen Studie. Dieser ermöglicht unter anderem die Minimierung des Selektionsfehlers, der durch die Patientenakquirierung nur eines bestimmten Einzugsgebietes entstehen kann.

4.6 Schlussfolgerung

Mit der aktuell vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten mit einer benignen Knotenstruma und einer Normstichprobe aus der deutschen Bevölkerung, präoperativ verstärkt unter Depressionen, Angst und Suizidgedanken litten sowie eine reduzierte gesundheitsbezogener Lebensqualität aufwiesen. Mit Ausnahme der körperlichen Lebensqualität konnte nach einem halben Jahr sowie nach einem ganzen Jahr postoperativ kein signifikanter Unterschied zwischen den pHPT-Patienten und den Kontrollpatienten hinsichtlich Depressivität, Angst und psychischer Lebensqualität ermittelt werden.

Nach erfolgreicher operativer Entfernung der Nebenschilddrüsenadenome waren ein Rückgang der Angst- und Depressionssymptome bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus sowie eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb eines Jahres zu beobachten. Zusätzlich minderte sich auch das Auftreten von Suizidgedanken bei pHPT-Patienten um mehr

als 50%, nach operativer Intervention. Der präoperative Calcium- und Parathormonspiegel hatte kein erkennbaren Einfluss auf die psychischen Kennwerte Angst, Depressivität und Lebensqualität der pHPT-Patienten. Das Geschlecht und das Alter nahmen in unterschiedlicher Weise Einfluss auf Angst, Depressivität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Aus den in dieser Studie gewonnenen Erkenntnissen lässt sich schließen, dass die Entfernung von hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen nicht nur die körperlichen Symptome des primären Hyperparathyreoidismus günstig beeinflusst, sondern auch eine Verminderung der neuropsychologischen Symptome bewirkt und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Treten bei pHPT-Patienten zusätzlich noch Suizidgedanken auf, ist ergänzend eine psychosomatische Abklärung der Symptome zu empfehlen. Bisher ist die Kausalkette, zwischen den neuropsychologischen Symptomen wie Angst und Depressivität und den neurobiologischen Veränderungen, beim primären Hyperparathyreoidismus ungeklärt.

Die Ergebnisse unserer Studie sowie der bisher zu diesem Thema durchgeführten Studien, sollten zukünftig dazu führen, dass bei der Symptomerhebung des primären Hyperparathyreoidismus gezielt auch psychische Symptome erfasst werden und diese als OP-Indikation in die Leitlinien integrieren werden.

5 Zusammenfassung

In den aktuellen Leitlinien wird empfohlen, symptomatische Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) in kurativer Absicht operativ zu therapieren. Jedoch sind in einer erheblichen Anzahl von pHPT-Patienten, die als „asymptomatisch“ klassifiziert wurden, nicht-spezifische Symptome, wie zum Beispiel Stimmungsschwankungen oder Depressionen zu beobachten. Das Ziel im Rahmen dieser Studie war, das Ausmaß und den Einfluss neuropsychologischer Symptome bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus zu untersuchen. Darüber hinaus galt es festzustellen, welchen Einfluss die Entfernung der Nebenschilddrüsen auf diese Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität im postoperativen Verlauf hat.

Es erfolgte von Mai 2006 bis März 2011 die Aufnahme von 200 erwachsenen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und 200 Patienten mit benigner Knotenstruma, die in einer der neun teilnehmenden Kliniken operiert wurden. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien verblieben präoperativ 194 pHPT-Patienten und 186 Kontrollpatienten. In beiden Gruppen waren über 70% der Patienten weiblich, das Durchschnittsalter der pHPT-Patienten belief sich auf 58,5 Jahre, die Kontrollpatienten zeigten einen Altersdurchschnitt von 51,1 Jahren. Um die prä- und postoperative Angst, Depressivität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der pHPT-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten mit benigner Struma zu ermitteln, wurden drei verschiedenen Fragebogen als psychologische Messinstrumente verwendet. Diese Fragebögen wurden von allen teilnehmenden Patienten einen Tag vor der Operation ausgefüllt. Aufgabe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) war es, klinisch relevante Angst und Depressivität zu erfassen, der Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) diente der Schweregradeinteilung von Depressionen sowie dem Erfassen von Suizidgedanken. Der Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) beurteilte die körperliche und psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die postoperative Verlaufskontrolle erfolgte anschließend nach 2 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten auf dem Postweg. Ausgehend von 200 Studienpatienten pro Gruppe wurden insgesamt 6 pHPT-Patienten und 14 Kontrollpatienten, auf Grund eines intra- oder postoperativen diagnostizierten Schilddrüsenkarzinoms oder Metasta-

senbefall der Schilddrüse, aus der Studie ausgeschlossen. Die Rücklaufquote nach 12 Monaten betrug im Fall der pHPT-Patienten 78% sowie 77% bei den Kontrollpatienten. Nach postoperativer Messung des Calcium- und Parathormonspiegels konnten 98% der pHPT-Patienten als geheilt klassifiziert werden. Bei 19,8 % der pHPT-Patienten und 9,3 % der Kontrollpatienten wurden präoperativ relevante depressive Symptome (≥ 11 Punkte auf der HADS-Skala) nachgewiesen. Der PHQ-9 präsentierte in 16,7% der pHPT-Patienten moderate bis schwere Symptome einer Depression, in der Kontrollgruppe waren es 6,5% der Patienten. Präoperativ zeigten die pHPT-Patienten ($7,71 \pm 4,64$) auf der HADS-Angst-Skala im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($6,44 \pm 4,31$, $p < 0,01$) und der deutschen Normbevölkerung ($5,80 \pm 3,20$; $p < 0,001$) signifikant erhöhte Mittelwerte. Des Weiteren besaßen die pHPT-Patienten auch im SF-36 signifikant niedrigere präoperative Werte auf den entsprechenden psychischen und körperlichen Summenskalen, als die Kontrollpatienten ($41,21$ vs. $46,77$, $p < 0,001$; $42,66$ vs. $49,49$, $p < 0,001$). Im postoperativen Verlauf lässt sich im Fall der pHPT-Patienten eine signifikante ($p < 0,001$) Verbesserung der körperlichen und psychischen Summenwerte nach 6 und 12 Monaten beobachten. Diese Veränderung war in der Kontrollgruppe nicht nachzuweisen. Darüber hinaus war im Falle der pHPT-Patienten pro Messzeitpunkt (2 Wochen, 6 Monaten, 12 Monaten) bezogen auf den präoperativen Ausgangswert eine signifikante Abnahme der Angst- und Depressivitätsmittelwerte ($p < 0,001$; $p < 0,01$) ermittelt mit der HADS zu beobachten. Die im PHQ-9 hinterfragten „Gedanken an Selbstmord“ reduzierten sich innerhalb eines Jahres um mehr als die Hälfte. Waren es präoperativ noch 22% der pHPT-Patienten, die unter diesen Gedanken litten, klagten 12 Monate postoperativ nur noch 10,7% über Suizidgedanken. Die präoperativ gemessenen hohe Calcium- und Parathormonwerte korrelierten nicht signifikant mit den Skalenwerten der verwendeten Fragebögen (HADS, PHQ-9, SF-36), während die Variablen Alter und Geschlecht diese teilweise beeinflussten. Anhand der aktuellen Studienergebnisse lässt sich ableiten, dass bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität und vermehrt ängstliche und depressive Symptome festzustellen sind.

Die gelungene operative Entfernung des veränderten Nebenschilddrüsengewebes scheint eine Verbesserung der neuropsychologischen Symptome zu bewirken und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu steigern.

6 Literaturverzeichnis

- 1 AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism: The American Association of clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons Position Statement of the Diagnosis and Management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 11: 49-54 (2005)
- 2 Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL, Muhlestein JB: Parathyroid hormone, Vitamin D, renal dysfunction and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J* 162: 331-339 (2011)
- 3 Arnold A, Shattuck TM, Mallya SM, Krebs LJ, Costa J, Gallagher J, Wild Y, Saucier K: Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17: 30-36 (2002)
- 4 Bargren AE, Repplinger D, Chen H, Sippel RS: Can biochemical abnormalities predict symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism? *J Am Coll Surg* 213: 410-414 (2011)
- 5 Bergenfelz AO, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J: Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 236: 543-551 (2002)
- 6 Bergenfelz AO, Jansson S, Martensson H, Reihner E, Wallin G, Kristoffersson A, Lausen I: Scandinavian Quality Register for Thyroid and Parathyroid Surgery: audit of surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 392: 445-451 (2007)

- 7 Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H: Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg* 394: 761-764 (2009)
- 8 Bergenfelz AO, Jansson SK, Wallin GK, Mårtensson HG, Rasmussen I, Eriksson HL, Reihner EI: Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2,708 patients. *Langenbecks Arch Surg* 394: 851-860 (2009)
- 9 Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Topping O, Varhaug J-E, 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* 92: 1687-1692 (2007)
- 10 Bullinger M, Kirchberger I: SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen Bern Toronto Seattle: 8-9 (1998)
- 11 Burney RE, Jones KR, Christy B, Thompson NW: Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery* 125: 608-614 (1999)
- 12 Brosius F: SPSS 8 Professionelle Statistik unter Windows. International Thomson Publishing: 757-773 (1998)
- 13 Brown EM: Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71: 371-411 (1991)
- 14 Caillard C, Sebaq F, Mathonnet M, Gibelin H, Brunaud L, Loudot C, Kraimps JL, Hamy A, Bresler L, Charbonnel B, Leborgne J, Henry JF,

- Nguyen JM, Mirallié: Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery* 141: 153-160 (2007)
- 15 Cermik TF, Kaya M, Uqur-Altun B, Bedel D, Berkarda S, Yiqitbasi ON: Regional cerebral blood flow abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism. *Neuroradiology* 49: 379-385 (2007)
- 16 Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB: A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *JAMA* 264: 581–584 (1990)
- 17 Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, Tembreull T, Williamson J, Perrier N: Primary hyperparathyroidism, cognition and health-related quality of life. *Ann Surg* 242: 642-650 (2005)
- 18 Cope O: Surgery of hyperparathyroidism: occurrence of parathyroids in anterior mediastinum and division of operation into two stages. *Ann Surg* 114: 706 (1941)
- 19 Cope O, Keynes WM, Roth SI, Castleman B: Primary chief cell hyperplasia of parathyroid glands: new entity in surgery of hyperparathyroidism. *Ann Surg* 148: 375 (1958)
- 20 Crosby AE, Han B, Ortega LA, Parks SE, Gfroerer J: Suicidal thoughts and behaviour among adults aged ≥ 18 years — United States, 2008-2009. *MMWR Surveill Summ* 60:1-22 (2011)
- 21 Dotzenrath CME, Kaetsch AK, Pfingsten H, Cupisti K, Weyerbrock N, Vossough A, Verde PE, Ohmann C: Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 30: 680-685 (2006)
- 22 Eitinger L: Hyperparathyroidism with mental changes. *Nord Med* 14:1581-1585 (1942)

- 23 Espiritu RP, Kearns AE, Vickers KS, Grant C, Ryu E, Wermers RA: Depression in primary hyperparathyroidism: prevalence and benefit of surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1737- 1745 (2011)
- 24 Fraser WD: Hyperparathyroidism. *Lancet* 374: 145–158 (2009)
- 25 Fujiwara S, Sposto R, Ezaki H, Akiba S, Neriishi K, Kodama K, Hosoda Y, Shimaoka K: Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima. *Radiation Research* 130: 372–378 (1992)
- 26 Gley E: Sur la toxicité des urines des chiens thyroïdectomisés: Contribution à l'étude des fonctions du corps thyroïde. *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 3: 366-368 (1891)
- 27 Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J: Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 140: 472-479 (2005)
- 28 Heinbach WF: Study of number and location of the parathyroid glands in man. *Anat Rec* 57: 251 (1933)
- 29 Herrmann C: International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale: a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42: 17-41 (1997)
- 30 Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP: Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D) Manual 3. aktualisierte und neu normierte Auflage. Hans Huber, Bern (2011)

- 31 Holmberg E, Wallgren A, Holm LE, Lundell M, Karlsson P: Dose-response relationship for parathyroid adenoma after exposure to ionizing radiation in infancy. *Radiat Res* 158: 418–423 (2002)
- 32 Irvin GL III, Solorzano CC, Carneiro DM: Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg* 28: 1287-1292 (2004)
- 33 Joborn C, Hetta J, Lind L, Rastad J, Akerström G, Ljunghall S: Self-rated psychiatric symptoms in patients operated because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery* 105: 72-78 (1989)
- 34 Kahal H, Aye M, Rigby AS, Sathyapalan T, England RJ, Atkin SL: The effect of parathyroidectomy on neuropsychological symptoms and biochemical parameters in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 196-200 (2012)
- 35 Kistler HJ, Bonetti A, Frey P, Fischer JA: Sporadic adult hypophosphatemic vitamin D resistant osteomalacia (phosphate diabetes) and hyperparathyroidism. *Schweizer Med Wochenschr* 106: 1855-1862 (1976)
- 36 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW: The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16: 606-613 (2001)
- 37 Lorenz K, Dralle H: Chirurgie des Hyperparathyreoidismus. *Chirurg* 74: 593-616 (2003)
- 38 Mandl F: Therapeutischer Versuch bei einem Fall von Osteitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. *Zentralblatt Chir* 5: 260 (1926)

- 39 Miccoli P, Beri P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN: Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg* 28: 1216-1218 (2004)
- 40 Mihai R, Sadler GP: Pasiaka's parathyroid symptoms scores correlate with SF-36 scores in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 32: 807-814 (2008)
- 41 Mjaland O, Normann E, Halvorsen E, Rynning S, Egeland T: Regional blood flow in patients with primary hyperparathyroidism before and after successful parathyroidectomy. *Br J Surg* 90: 732-737 (2003)
- 42 Owen R: On the anatomy of the Indian rhinoceros (*Rh. Unicornis*, L). *Trans Zool Soc Lond* 4: 31-58 (1862)
- 43 Pasiaka JL, Parsons LL: Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 22: 513-519 (1998)
- 44 Pasiaka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, Krzywda B: Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy. *World J Surg* 26: 942-949 (2002)
- 45 Promegger R, Wimmer G, Profanter C, Sauper T, Sieb M, Kovacs P, Bale R, Putzer D, Gabriel M, Margreiter R: Virtual neck exploration: A new method for localizing abnormal parathyroid gland. *Ann Surg* 250: 761-765 (2009)
- 46 Reidel MA, Schilling T, Graf S, Hinz U, Nawroth P, Buchler MW, Weber T: Localization of hyperfunctioning parathyroid gland by selective venous sampling in reoperation for primary or secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 140: 907-913 (2006)

- 47 Reinfrank RF: Primary hyperparathyroidism with depression. Arch Intern Med 108: 606-610 (1961)
- 48 Retterstol L, Svane S: Acute psychosis- an unusual clinical manifestation of primary hyperparathyroidism. Tidsskr Nor Laegeforen 30: 3623-3624 (1995)
- 49 Rief W, Nanke A, Klaiberg A, Braehler E: Base rates for panic and depression according to the Brief Patient Health Questionnaire: a population-based study. J Affect Disord 82: 271-276 (2004)
- 50 Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Thomas DC, Udelsman R, Mayes L: The Effects of Serum Calcium and Parathyroid Hormone Changes on Psychological and Cognitive Function in Patients Undergoing Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. Ann Surg 253: 131-137 (2011)
- 51 Sandström IV: On new gland in man and several mammals. English translation of "Glandulae Parathyreoideae" with biographical notes by Professor J August Hammar (Carl M.Seipel). Bull Inst Hist Med 6:179-222 (1938)
- 52 Schram MT, Trompet S, Kamper AM, de Craen AJ, Hofman A, Euser SM, Breteler MM, Westendorp RG: Serum calcium and cognitive function in old age. J Am Geriatr Soc 55: 1786-92 (2007)
- 53 Udelsman R, Donovan PI: Remedial parathyroid surgery: changing trends in 130 consecutive cases. Ann Surg 244: 471- 479 (2006)
- 54 Udelsmann R: Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. Ann Surg 235: 665-671 (2002)
- 55 Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH: Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 94: 366–372 (2009)

- 56 Wang CA, Guyton SW: Hyperparathyroid crisis: clinical and pathologic study of 14 patients. *Ann Surg* 190: 782-790 (1979)
- 57 Ware JE jr, Sherbourne CD: The MOS 35-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30: 942-949 (1992)
- 58 Weber T, Keller M, Hense I, Pietsch A, Hinz U, Schilling T, Nawroth P, Klar E, Büchler MW: Effect of Parathyroidectomy on Quality of Life and Neuropsychological Symptoms in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 31: 1202-1209 (2007)
- 59 Weber T, Eberle J, Messelhäuser U, Schiffmann L, Nies C, Schabram J, Zielke A, Holzer K, Rottler E, Henne-Bruns D, Keller M, von Wietersheim J. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: Results of a prospective multicenter study. *JAMA Surg* 148: 109-115 (2013)
- 60 Weber T, Maier-Funk C, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Cammerer G, Barth TF, Henne-Bruns D, Boehm BO, Reske SN, Luster M: Accurate preoperative localization of parathyroid adenomas with C-11 methionine PET/CT. *Ann Surg* 257: 1124-1128 (2013)
- 61 Zigmond AS, Snaith RP: The Hospital Anxiety and Depression Scala. *Acta Psychiatr Scand* 67: 361-370 (1994)

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Weber für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie die Betreuung und Unterstützung.

Darüber hinaus geht ein ganz besonderer Dank an Herr Prof. Dr. von Wietersheim und Frau Rottler die mich kontinuierlich unterstützt und motiviert haben und dabei sehr viel Geduld und Engagement aufgebracht haben.

Weiter gilt mein Dank allen Kollegen der teilnehmenden Kliniken ohne die eine solche multizentrische Studie gar nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt danke ich meinem Bruder und meinen Eltern, Ewald und Marita Eberle, sowie meinen langjährigen Freunden, für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Ermutigung während meiner gesamten Ausbildung.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt