

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der

Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen-Christian Krieg

**"Prä- und postoperative neuropsychiatrische Befunde bei
Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus"**



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des

Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Tobias Hanke

aus Arnstadt

Marburg 2003

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg am 10. Juli 2003.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch

Referent: Prof. Dr. med. Wolfgang Schreiber

Korreferent: Prof. Wolfram Schüffel

Meinen Eltern gewidmet

"Was wünsche ich der Jugend meines Landes,
die sich der Wissenschaft gewidmet hat?

Vor allem Folgerichtigkeit...

Folgerichtigkeit, Folgerichtigkeit
und noch einmal Folgerichtigkeit!"

Iwan Petrowitsch Pawlow aus "Brief an die Jugend"

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Pathophysiologie neuropsychiatrischer Symptome beim pHPT	1
1.2	Die Häufigkeit neuropsychiatrische Befunde des primären Hyperparathyreoidismus	2
1.3	Fall-Kontroll-Studien zu neuropsychiatrischen Symptomen bei primärem Hyperparathyreoidismus.....	5
1.4	Die Veränderung neuropsychiatrischer Symptome nach Parathyreoidektomie.....	8
1.5	Zusammenfassung bisheriger Forschungsergebnisse	10
1.6	Fragestellung und Hypothesen	12
1.6.1	Forschungsbedarf	12
1.6.2	Ableitung der Fragestellung.....	13
1.6.3	Ableitung der Hypothesen	15
1.7	Zusammenfassung der Hypothesen.....	15
2	METHODEN	16
2.1	Stichprobenbeschreibung.....	16
2.1.1	Auswahl der Patienten der Untersuchungs- und Kontrollgruppe	16
2.1.2	Untersuchungsgruppe	17
2.1.3	Kontrollgruppe	17
2.1.4	Parathyreoidektomie und Subtotale Strumaresektion	18

Inhaltsverzeichnis

2.2	Meßinstrumente	19
2.2.1	Übersicht über verwendete Meßinstrumente	19
2.2.2	Medizinische und Soziodemographische Daten der Patienten	20
2.2.3	Fremdbeurteilungsverfahren	20
2.2.4	Selbstbeurteilungsverfahren.....	22
2.2.5	Leistungsdiagnostik.....	23
2.3	Durchführung der Untersuchung.....	26
2.4	Statistik.....	27
3	ERGEBNISSE	29
3.1	Überprüfung von Versuchsleiter und Testreihenfolgeeffekten	29
3.2	Hypothese 1 Unterschiede in der Schwere und Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome zwischen pHPT und Struma- Patienten	31
3.2.1	Unterschiede in der Schwere neuropsychiatrischer Symptome zwischen pHPT- und Struma-Patienten vor der Operation	31
3.2.2	Unterschiede in der Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome zwischen pHPT und Struma-Patienten nach der Operation	36
3.2.3	Häufigkeit neuropsychiatrischer Befunde bei pHPT-Patienten vor und nach Parathyreoidektomie.....	41
3.2.4	Häufigkeit neuropsychiatrischer Befunde bei Struma-Patienten vor und nach Strumaresektion.....	44
3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hypothese 1	46
3.3	Hypothese 2 Postoperative Veränderung neuropsychiatrischer Symptome bei pHPT-Patienten	48

Inhaltsverzeichnis

3.3.1	Postoperative Veränderungen bei pHPT-Patienten.....	48
3.3.2	Postoperative Veränderungen bei Struma-Patienten.....	49
3.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hypothese 2	54
4	DISKUSSION	55
4.1	Bedeutung der Untersuchung	55
4.2	Diskussion der Studienmethodik	55
4.2.1	Meßinstrumente und Meßfehler.....	55
4.2.2	Kontrolle von Kovariaten	57
4.2.3	Güte der Kontrollgruppe.....	57
4.2.4	Stichprobe und Selektionseffekte.....	57
4.2.5	Messung kurzfristiger postoperativer Veränderungen	58
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	59
4.4	Schlußfolgerung.....	61
5	ZUSAMMENFASSUNG	63
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	65
7	ANHANG	70
7.1	Lebenslauf.....	70
7.2	Meine akademischen Lehrer.....	71
7.3	Danksagung	72
7.4	Ehrenwörtliche Erklärung.....	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klinische Symptome beim primären Hyperparathyreoidismus	3
Tabelle 2	Neuropsychiatrische Auffälligkeiten beim primären Hyperparathyreoidismus	4
Tabelle 3:	Studien zu neuropsychiatrischen Symptomen bei Patienten mit pHPT	6
Tabelle 4	Soziodemographische Daten der Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe	18
Tabelle 5	Untersuchungsvariablen und verwendete Meßinstrumente	19
Tabelle 6	Unterschiede zwischen den Versuchsleitern	29
Tabelle 7	Überprüfung von Testreihenfolgeeffekten.....	30
Tabelle 8	Intergruppenvergleiche der Depressivität und psychischen Beeinträchtigung vor der OP	32
Tabelle 9	Intergruppenvergleiche der Allgemeinen Intelligenz (KAI), Aufmerksamkeitsleistung (d2) und Leistungshöhe (Benton-Test) vor der OP.....	35
Tabelle 10	Intergruppenvergleiche der Depressivität und psychischen Beeinträchtigung nach der OP.....	37
Tabelle 11	Intergruppenvergleiche der Allgemeinen Intelligenz (KAI), Aufmerksamkeitsleistung (d2) und Leistungshöhe (Benton-Test) nach der OP	40
Tabelle 12	Befunde in der Depressivität (BDI, HAMD, MADR) und der Beeinträchtigungsskala (SCL-90-R) in der UG vor und nach der OP.....	43
Tabelle 13	Befunde der Leistungsdiagnostik der UG vor und nach der OP	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 14 Befunde in der Depressivität (BDI, HAMD, MADR) und der Beeinträchtigungsskala (SCL-90-R) in der KG vor und nach der OP	45
Tabelle 15 Befunde in der Allgemeinen Intelligenz (KAI), Aufmerksamkeitsleistung (d2) und allgemeinen Leistungshöhe (Benton-Test) in der KG vor und nach der OP	46
Tabelle 16 Intragruppenvergleiche der Depressivität und psychischen Beeinträchtigung vor und nach der OP für die UG	48
Tabelle 17 Intragruppenvergleiche der Allgemeinen Intelligenz (KAI), Aufmerksamkeitsleistung (d2) und Leistungshöhe (Benton-Test) vor und nach der Operation für die UG	49
Tabelle 18 Intragruppenvergleiche der Depressivität und psychischen Beeinträchtigung vor und nach der OP für die KG	50
Tabelle 19 Intragruppenvergleiche der Allgemeinen Intelligenz (KAI), Aufmerksamkeitsleistung (d2) und Leistungshöhe (Benton-Test) vor und nach der Operation für die KG	51

Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1 Intergruppenvergleich der Fremdbeurteilung der
Depressivität (MADRS) vor der OP 33**

**Abbildung 2 Intergruppenvergleich der psychischen Beeinträchtigung
(SCL-90-R) vor der OP 34**

**Abbildung 3 Intergruppenvergleich der allgemeinen Intelligenz (KAI) vor
der OP 36**

**Abbildung 4 Intergruppenvergleich der Fremdbeurteilung der
Depressivität (MADRS) nach der OP 38**

**Abbildung 5 Intergruppenvergleich der psychischen Beeinträchtigung
(SCL-90-R) nach der OP 39**

**Abbildung 6 Gruppenvergleiche in der allgemeinen Intelligenz (KAI) nach
der OP 41**

**Abbildung 7 Gruppenunterschiede in der Fremdbeurteilung der
Depressivität (MADRS) zwischen den beiden Meßzeitpunkten
für die UG und KG..... 52**

**Abbildung 8 Gruppenunterschiede in der psychischen Beeinträchtigung
(SCL-90-R) zwischen den beiden Meßzeitpunkten für die UG
und KG 53**

**Abbildung 9 Gruppenunterschiede in der fluiden Intelligenz (KAI)
zwischen den beiden Meßzeitpunkten für die UG und KG 54**

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck-Depressions-Inventar
BT	Benton-Test
d2	Aufmerksamkeits- Belastungstest
HAMD	Hamilton Depression Scale
KAI	Kurztest für Allgemeine Intelligenz
KG	Kontrollgruppe
MADRS	Montgomery and Asberg Depression-Rating-Scale
n.s.	Nicht signifikant
pHPT	Primärer Hyperparathyreoidismus
SCL-90-R	Symptom-Checkliste von Derogatis
UG	Untersuchungsgruppe

1 Einleitung

1.1 Pathophysiologie neuropsychiatrischer Symptome beim pHPT

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist durch eine Überfunktion der Epithelkörperchen (Nebenschilddrüsen, Parathyreoitiden) mit konsekutiv gesteigerter Parathormonsekretion gekennzeichnet. Die Parathormonausschüttung erfolgt unkontrolliert und dem Bedarf des Körpers nicht mehr angepaßt. Die Ursachen hierfür sind in der Mehrzahl der Fälle Adenome der Nebenschilddrüsen, in ca. 15 % eine einfache Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen, oder -in weniger als 1%- ein Karzinom der Nebenschilddrüsen. Die erhöhte PTH-Konzentration im Serum führt über vermehrte Kalziummobilisation aus dem Skelett, durch erhöhte intestinale Kalziumabsorption und durch eine verstärkte renale Kalziumrückresorption zu einer Hyperkalzämie.

Da die Nebenschilddrüsen praktisch autonom funktionieren, ist der Feedback-Mechanismus zwischen Kalziumionenkonzentrationen und Nebenschilddrüsenfunktion gestört. Durch Hemmung der renal-tubulären Phosphat-Rückresorption entwickelt sich eine Hypophosphatämie bei relativer Hyperkalzämie.

Bei der Entstehung neuropsychiatrischer Symptome kommt dem Kalzium, als essentiellm Mediator im Nervensystem, eine wesentliche Bedeutung zu. Es konnte nachgewiesen werden, daß der Kalzium-Spiegel im Serum und im Liquor maßgeblich an der Entstehung neuropsychiatrischer Symptome beim pHPT beteiligt ist. (Carman et al. 1977, Coffernils 1989, Caplan 1989). Zum einen soll ionisiertes Kalzium direkt die neuronale Aktivität im ZNS modulieren, zum anderen sollen Ca-abhängige zentrale Transmittersysteme beeinflusst werden. Im Liquor von pHPT-Patienten wurde eine signifikante Erhöhung des gesamten und des freien Ca und des PTH nachgewiesen; gleichzeitig bestand

bei einem Drittel der Patienten eine Störung der Blut-Hirnschranke (Joborn 1991).

Diskutiert wird auch eine Wirkung des Kalzium auf die Aktivität zentralnervöser Monoamine (Dubovsky et al. 1983). Die Liquorkonzentrationen von Hydroxyindolessigsäure (HIAA) und Homovanillinmandelsäure (HVA) als Hauptmetaboliten des zentralen Monoaminstoffwechsels waren in der pHPT-Gruppe signifikant erniedrigt, wobei zwischen HIAA-Konzentration (Serotonin-Metabolit) und Ca-Konzentration eine signifikante inverse Korrelation bestand. Demnach könnte das Kalzium seine zentrale Wirkung über eine Beeinflussung des Umsatzes von Serotonin entfalten (Montgomery 1990, Schmidt-Gayk 1991, Schreiber 1994).

Weitere modulierende Faktoren werden diskutiert, so eine erniedrigte Magnesiumkonzentration als Folge der Ca-assoziierten Mg-Mobilisation im Knochen und anschließender Ausscheidung über die Niere (Kaplan et al 1989).

Der pHPT ist ebenfalls assoziiert mit erhöhten Cortisol- und Melantoninwerten, sowie erniedrigten Prolactinspiegeln, die zentrale Prozesse beeinflussen (Linder et al. 1988).

Auch das Parathormon selbst ist über rezeptorspezifische Bindung in der Lage, Veränderungen in Nervenzellen zu bewirken.

Aus den angeführten Arbeiten geht zusammenfassend keine einheitliche Theorie hervor, so dass eine monokausaler Ätiologie neuropsychiatrischer Störungen nicht wahrscheinlich ist.

1.2 Die Häufigkeit neuropsychiatrische Befunde des primären Hyperparathyreoidismus

Die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) erfolgt immer häufiger in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung. Als Folge dieser Früherkennung präsentieren sich dem Kliniker und Forscher bislang weniger

oder gar nicht beachtete pHPT assoziierte klinische Symptome (Erichman et al. 1995, Schreiber et al. 1994).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Häufigkeit klinischer Symptome in einem frühen Erkrankungsstadium des pHPT.

Tabelle 1 Klinische Symptome beim primären Hyperparathyreoidismus

Symptome, Befunde	Häufigkeit (%)
Nierensteine	16-75
Neuropsychiatrische Auffälligkeiten	2-79
Kardiovaskuläre Störungen, insbesondere Hochdruck	27-47
Vermehrte Müdigkeit	35-40
Knochenschmerzen, Arthralgien	31-34
Allgemeines Schwächegefühl	Ca. 30
Gastrointestinale Beschwerden, z.B. Obstipation	Ca. 10
Osteoporose	Ca. 5
Asymptomatischer Verlauf	23-50

Zit. nach Schreiber et al. (1994).

Betrachtet man die Häufigkeit klinischer Symptome bei Patienten mit pHPT im Frühstadium der Erkrankung, fällt auf, daß neuropsychiatrische Störungen mit Prävalenzangaben von 2-79 Prozent einen der häufigsten klinischen Befunde bilden (Lindstedt et al. 1992, Tonner und Schlechte 1993, Mollerup et al. 2000).

Schreiber et al. (1994) fassen folgende neuropsychiatrische Auffälligkeiten bei Patienten mit pHPT nach Durchsicht der verfügbaren Literatur zusammen (Tabelle 2):

Tabelle 2 Neuropsychiatrische Auffälligkeiten beim primären Hyperparathyreoidismus

Neuropsychiatrische Symptome und Befunde

- Kognitive Einbußen, zum Beispiel bezüglich Konzentration, Auffassungsvermögen, Kurzzeitgedächtnis, Wortfindung und Benennung
 - Depressive Verstimmung
 - Organische, "schizophrenieähnliche" Psychose
 - Angststörung
 - Erhöhte Reizbarkeit
 - Persönlichkeitsveränderungen
 - Psychomotorische Verlangsamung
 - Erhöhte Ermüdbarkeit, Mattigkeit, Schlafstörungen
 - Erhöhte muskuläre Erregbarkeit, Muskelschwäche, Störungen der Motorik
 - Myalgien
 - Parästhesien, Tetanie
-

zit. nach Schreiber et al. (1994)

Die Angaben über die Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome bei pHPT-Patienten variieren in der Literatur zwischen 2 und 79 Prozent und sind aufgrund der meist nicht standardisierten Erhebung des psychiatrischen Befundes und meist geringer Stichprobengrößen wenig vergleichbar und nicht auf andere Patientenkollektive übertragbar.

Rusterholz und Muller (2000) berichten über eine Stichprobe von 25 pHPT-Patienten des Zentrums für Operative Medizin des Klinikums der Philipps-Universität in Marburg, die in den Jahren 1996 oder 1997 operiert wurden. In dieser Stichprobe zeigten über ein Viertel der Patienten vor der Operation neurologische oder psychiatrische Symptome, die jedoch nicht standardisiert erfaßt wurden.

In einer Studie von Peterson (1968), in der 54 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus zu psychiatrischen Störungen befragt wurden, gaben 36 Patienten (66 Prozent) affektive Störungen, 12 Patienten (22 Prozent) Störungen des Gedächtnisses und fünf Patienten (9 Prozent) psychotische Symptome an. Von den Patienten in dieser Studie gaben insgesamt 37 Prozent leichte bis moderate Persönlichkeitsveränderungen, 21 Prozent schwere Persönlichkeitsveränderungen und 9 Prozent Persönlichkeitsstörungen und psychotische Symptome an. Über die Hälfte der Patienten berichten darüber, daß die Veränderungen ihrer Persönlichkeit zunächst mit affektiven Symptomen, in Form von Niedergeschlagenheit, Depressivität, Interessenverlust und Verlust an Spontanität begannen. In dieser Untersuchung beruhen die Angaben zu neuropsychiatrischen Störungen auf Selbsteinschätzungen der Patienten.

In einer prospektiven Studie von Schweizer et al. (1997) zeigen 39 Prozent der 55 Patienten mit pHPT präoperativ neuropsychiatrische Symptome. Die Patienten dieser Stichprobe waren zwischen 20 und 84 Jahre alt.

Neben den Berichten über affektive und kognitive Störungen bei Patienten mit primärem HPT liegen einige Einzelfallberichte über psychotische Symptome (Engelhardt 1991, Ebel et al. 1992, Rosenthal et al. 1997, Menis et al. 1997) oder paranoide Symptome (Steinberg 1994) bei pHPT-Patienten vor.

1.3 Fall-Kontroll-Studien zu neuropsychiatrischen Symptomen bei primärem Hyperparathyreoidismus

Die Bedeutung eines pHPT für die Entwicklung neuropsychiatrischer Symptome wurde in kontrollierten klinischen Studien bestätigt.

In einer Übersichtsarbeit von Okamoto et al. (1997) werden 7 klinische Studien bis 1995 ausgewertet, die sich mit neuropsychiatrischen Symptomen bei Patienten mit pHPT beschäftigen. In die Analyse wurden nur Studien einbezogen, die über Patienten mit mittlerer Kalzämie (< 12 mg/dl) berichten. In

Einleitung

zwei von drei Fall-Kontroll-Studien zu neuropsychiatrischen Symptomen bestand ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit und Schwere neuropsychiatrischer Symptome zwischen Patienten mit primärem HPT und Patienten einer Kontrollgruppe.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Untersuchungs- und Kontrollgruppen, die verwendeten Meßinstrumente, sowie die Effektstärken der Gruppenunterschiede in den Fall-Kontrollstudien.

Tabelle 3: Studien zu neuropsychiatrischen Symptomen bei Patienten mit pHPT

Autoren	Patienten	Kontrollgruppe	Meß- instrumente	Effekt- stärke
Joborn et al. (1989)	PHPT-Patienten	Gesunde, parallelisiert nach Alter und Geschlecht	HSCL-56	.17*
Solomon et al. (1994)	PHPT-Patienten	Patienten mit benignen Schilddrüsener- krankungen	SCL-90-R	1.2*
Joborn et al. (1988)	PHPT-Patienten	Gesunde	CPRS	1.6*

HSCL-56= Hopkins-Symptom-Checkliste, 56-Item-Version

SCL-90-R= Symptomcheckliste

CPRS= Allgemeine psychopathologische Ratingskala

*= $p < .05$

zit. nach Okamoto et al. (1997)

In einer Studie von Joborn et al. (1989), die die Hopkins Symptom Checkliste (HSCL-56) als Meßinstrument verwendeten, zeigen die Patienten mit primärem HPT (N= 38) signifikant mehr neuropsychiatrische Symptome (MW.SD: 76.6, 17.0) als gesunde Kontrollen (N= 38), die nach Alter und Geschlecht zugeordnet wurden (MW, SD: 73.8, 16.0). In der Gesamtskala ergab sich jedoch ein statistisch und klinisch wenig bedeutsamer Effekt von 0.17. Die größten Unterschiede zwischen pHPT-Patienten und gesunden Kontrollen ergeben sich in dieser Studie in den Skalen Ängstlichkeit, Depressivität und kognitive Beeinträchtigung. In dieser Studie ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen Serum-Kalzium-Spiegel und dem Gesamtwert der HSCL, innerhalb der Gruppe der pHPT-Patienten.

In einer Studie von Solomon et al. (1994), die die Symptomcheckliste (SCL-90-R) als Meßinstrument verwendeten, zeigen die Patienten mit primärem HPT (N= 17) signifikant mehr neuropsychiatrische Symptome (MW, SD: 62.1, 10.0) als Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen (N=20) und die repräsentative Normstichprobe der SCL-90-R (MW, SD: 50, 10). Es ergibt sich ein Effekt von 1.2. Die pHPT-Patienten zeigten in den Subskalen Zwanghaftigkeit, Unsicherheit, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität und Psychotizismus signifikant mehr Symptome als die Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen. In den drei globalen Kennwerten der SCL-90-R (GSI= Psychische Beeinträchtigung, PSDI= Intensität der Symptome, PST= Anzahl auffälliger Items) zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen der Untersuchungs- und Kontrollgruppe.

Joborn et al. (1988) berichtet über neuropsychiatrische Symptome bei Patienten mit pHPT und gesunden Kontrollpersonen. In der Allgemeinen Psychopathologischen Rating Skala (CPRS) zeigen die Patienten mit pHPT (N= 32) ebenfalls signifikant mehr neuropsychiatrische Symptome (MW, SD: 17.3, 9.3), als gesunde Kontrollpersonen (N= 10) (MW, SD: 4.4, 2.0). Die Effektstärke beträgt in dieser Untersuchung 1.6.

White et al. (1996) untersuchten in einer prospektiven kontrollierten Studie 55 Patienten mit Hyperkalzämie mit standardisierten psychometrischen Testverfahren. Sechzehn Prozent der Patienten mit Hyperkalzämie zeigten klinisch bedeutsame depressive Symptome und Angstsymptome in der Klinischen Angst und Depressionsskala (HADS). 16 Prozent erfüllten die Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Depression im klinischen Interview für Depression (PCID). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Stärke und Häufigkeit der Symptomatik im Vergleich zu zwei Gruppen orthopädischer Patienten und einer Gruppe von Patienten mit Hypertonie.

1.4 Die Veränderung neuropsychiatrischer Symptome nach Parathyreoidektomie

Ein Großteil von Forschungsberichten über die Veränderung neuropsychiatrischer Symptome nach Parathyreoidektomie sind Darstellungen von Einzelfällen und unkontrollierte Studien.

Guvendik et al. (1993) berichten über die Minderung neuropsychiatrischer Symptome (affektive Störungen und kognitive Einschränkungen) nach Parathyreoidektomie bei einem 78-jährigen Mann mit primärem HPT. Logullo et al. (1998) berichten über eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei einem 71-jährigen Mann mit primärem HPT nach Parathyreoidektomie. Emmelot-Vonk et al. (2001) berichten ebenfalls über eine postoperative Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei 3 Patienten mit primärer HPT. In einem Fallbericht von Sakane et al. (1995) zeigt ein 66-jähriger Mann mit primärer HPT, der 10 Jahre lang antidepressiv behandelt wurde, eine schnelle Verbesserung der depressiven Symptomatik nach Parathyreoidektomie. Spivak et al. (1989) stellen zwei pHPT-Patienten mit deutlichen paranoiden und psychotischen Symptomen vor, die sich postoperativ zurückgebildet haben. In zwei Einzelfallberichten von Hayabara et al. (1987) zeigen zwei Frauen im mittleren Lebensalter nach Parathyreoidektomie eine

deutliche Reduktion depressiver Symptome. Oztune et al. (1986) beschreiben einen Patienten mit einer schweren Depression und organischer Psychose, der nach operativer Entfernung eines pHPT Adenoms keine klinischen Zeichen einer psychiatrischen Erkrankung zeigte.

Ronny-Sivula und Sivula (1987) berichten über den 5-Jahres-Follow-up von 289 Patienten, die in den Jahren 1976 bis 1979 aufgrund eines pHPT operiert wurden. Nach 5 Jahren zeigten noch 51 Prozent der Patienten eine signifikante Verbesserung ihrer Stimmung.

Chigot et al. (1995) untersuchten die intellektuelle Leistungsfähigkeit von 78 Patienten mit einem mittleren Alter von 75.1 Jahren vor und nach Parathyreoidektomie. 47 Patienten (60,2%) zeigen in dieser Studie präoperativ neurologische und psychiatrische Auffälligkeiten. Postoperativ zeigt sich eine Minderung der neuropsychiatrischen Symptome und eine Verbesserung der intellektuellen Leistungsfähigkeit, verbunden mit einer geringeren Erschöpfung.

Joborn et al. (1988) verglichen die prä- und postoperativen Ergebnisse der Allgemeinen Psychopathologischen Ratingskala (CPRS) von Patienten mit pHPT und gesunden Kontrollen. Ein Jahr nach einer Parathyreoidektomie zeigten die pHPT eine signifikante Reduktion ($p < .00001$, Effektstärke 1.5) neuropsychiatrischer Symptome (von 18.5 ± 9.7 bis 4.2 ± 9.9). In dieser Stichprobe zeigt sich ebenfalls eine Reduktion neuropsychiatrischer Symptome in der Hopkins Symptom Checkliste (HSCL). Der Gesamtwert der HSCL vermindert sich postoperativ (6-Monats-Follow-up) in der Gruppe der pHPT-Patienten von 84.9 ± 18.0 auf 73.2 ± 13.7 . Dieser Unterschied wird auf dem Niveau von $p < 0.001$ statistisch signifikant. Die bedeutensten Verbesserungen zeigen sich in den Skalen Kognitive Beeinträchtigung, Ängstlichkeit und Depression. Postoperativ ergibt sich im HSCL-Gesamtwert kein signifikanter Unterschied mehr zwischen gesunden Kontrollen und pHPT-Patienten.

Linder et al. (1988) untersuchten 13 pHPT-Patienten mit der Allgemeinen Psychopathologischen Ratingskala (CPRS) vor und nach Operation. Die pHPT-Patienten zeigten präoperativ deutlich häufiger depressive Symptome und Diagnosen einer Major Depression als 6 Patienten einer Kontrollgruppe. Postoperativ zeigen die pHPT-Patienten eine deutliche Reduktion der depressiven Symptome. Der CRPS Gesamtwert der pHPT-Patienten unterschied sich postoperativ nicht mehr von dem Gesamtwert der Kontrollgruppe. Die Autoren schlußfolgern, daß die klinischen Symptome einer Major Depression Anzeichen eines primären Hyperparathyreoidismus darstellen und in diesem Fall operativ behandelt werden können. Die geringe Fallzahl schränkt die Befunde jedoch deutlich ein.

Solomon (1994) legte 18 Patienten mit pHPT (56 ± 11 Jahre) und 20 Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen (46 ± 11 Jahre) prä- und postoperativ die Symptomcheckliste (SCL-90-R) vor. Es zeigt sich in beiden Gruppen bereits einen Monat nach der Parathyreoidektomie bzw. Schilddrüsenresektion eine deutliche Reduktion neuropsychiatrischer Symptome in allen Subskalen der SCL, jedoch nur eine geringe Annäherung der Gruppenmittelwerte. In den Follow-up-Erhebungen drei bzw. sechs Monate postoperativ zeigt sich keine weitere Symptomreduktion.

1.5 Zusammenfassung bisheriger Forschungsergebnisse

Patienten mit pHPT zeigen präoperativ mehr neuropsychiatrische Symptome als gesunde Kontrollpersonen und Patienten ohne Hyperkalzämie (Okamoto et al. 1997, White et al. 1996)). Die deutlichsten Unterschiede ergeben sich in der Häufigkeit und Schwere depressiver Symptome, der Ängstlichkeit und der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Nach Parathyreoidektomie zeigen pHPT-Patienten eine deutliche Reduktion neuropsychiatrischer Symptome (Joborn 1988, Linder 1988, Joborn 1989,

Solomon 1994, Chigot et al. 1995). Veränderungen neuropsychiatrischer Befunde wurden in diesen Untersuchungen in einem Zeitraum von einem Monat bis zu mehreren Jahren untersucht und festgestellt.

Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigen pHPT-Patienten postoperativ zumeist eine Annäherung der Gruppenmittelwerte (Joborn 1988, Linder 1988), jedoch auch weiter bestehende Unterschiede (Solomon 1984).

Hedback (2000) schlußfolgert nach Analyse bisheriger Forschungsarbeiten, daß Patienten mit primärem HPT postoperativ weniger neuropsychiatrische Symptome zeigen als präoperativ.

1.6 Fragestellung und Hypothesen

1.6.1 Forschungsbedarf

Aufgrund geringer Standardisierung des Vorgehens bei der Datenerhebung (1), fehlender Kontrolle des Einflusses von Alter und Geschlecht der Patienten (2), Nichtberücksichtigung prä- und postoperativer Stressoren (3) und zum Teil sehr kleiner Stichproben (4) müssen bisherige Forschungsergebnisse zu prä- und postoperativen neuropsychiatrischen Symptomen bei Patienten mit pHPT erweitert werden: Weiterer Forschungsbedarf besteht bei der Analyse des zeitlichen Verlaufs der präoperativen Entstehung und postoperativen Reduktion neuropsychiatrischer Symptome bei Patienten mit pHPT (5).

1. In einigen Forschungsarbeiten werden keine standardisierten Meßverfahren zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome verwendet. Aufgrund der zu erwartenden Beurteilungsfehler und mangelnder Durchführungs- und Auswertungsobjektivität unstandardisierten Vorgehens ist zu erwarten, daß die Ergebnisse dieser Studien eine große Fehlervarianz aufweisen. In bisherigen Forschungsarbeiten wurde auf den Einsatz objektiver Leistungstests und standardisierter Fremdbeurteilungsverfahren verzichtet. Die Selbsteinschätzung von Patienten unterliegt der Tendenz zur sozialen Erwünschtheit und ist beim Vorliegen schwerer psychischer Beeinträchtigung nicht aussagekräftig. Valide Ergebnisse können nur erreicht werden, wenn neben der Selbsteinschätzung der PatientInnen objektive Meßwerte und Fremdbeurteilungen vorliegen.
2. Nur in einer publizierten Fall-Kontroll-Studie wurde der Einfluss von Alter und Geschlecht der Patienten und Kontrollen durch Parallellisierung kontrolliert. Die oft beträchtlichen Altersunterschiede zwischen den Untersuchungs- und Kontrollgruppen in beschriebenen Forschungsarbeiten können einen großen Anteil an den berichteten Gruppenunterschieden

aufklären und unkontrolliert zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse führen.

3. Zur Kontrolle des Einflusses prä- und postoperativer Stressoren auf neuropsychiatrische Befunde müssen die Ergebnisse von pHPT-Patienten mit den Ergebnissen von nicht-pHPT-Patienten verglichen werden, die ebenfalls operativen Stressoren ausgesetzt sind. In bisherigen Forschungsarbeiten bestanden die Kontrollgruppen jedoch -ausgenommen in den Arbeiten von Linder 1988 und Solomon 1994- aus gesunden Personen oder Patienten, die sich keiner Operation unterziehen mußten.
4. Ein weiterer Mangel vieler Forschungsarbeiten zu neuropsychiatrischen Befunden bei Patienten mit pHPT ist die Verwendung sehr kleiner Stichproben, die Selektionseffekten unterliegen können.
5. Zum zeitlichen Verlauf der präoperativen Entstehung und postoperativen Reduktion neuropsychiatrischer Befunde von Patienten mit pHPT liegen bisher nur wenig detaillierte Ergebnisse vor. Die Befunde zur Reduktion neuropsychiatrischer Symptome zu verschiedenen Meßzeitpunkten nach Parathyreoidektomie (1 Monat bis mehrere Jahre) lassen erwarten, daß die berichteten Veränderungen kontinuierlich meßbar sind. Bisher liegen keine Ergebnisse zu kurzfristigen neuropsychiatrischen Effekten einer Parathyreoidektomie vor.

1.6.2 Ableitung der Fragestellung

Diese Arbeit ist Teil eines Forschungsprojektes zum Thema "Beziehungen zwischen Hyperparathyreoidismus und neuropsychiatrischen Störungen": Fragestellungen vorliegender Arbeit sind das Vorkommen und die kurzfristige Veränderung neuropsychiatrischer Symptome bei Patienten mit diagnostiziertem pHPT vor und nach Parathyreoidektomie. Für diese Fragestellungen wurden neuropsychiatrische Befunde bei pHPT-Patienten vor

und kurz nach der Operation erhoben und in Beziehung gesetzt..Ausgehend von der aktuellen Forschungslage wurden in vorliegender Arbeit folgende Veränderungen der Studienmethodik vorgenommen:

1. Alle neuropsychiatrischen Befunde in vorliegender Untersuchung sollen mit standardisierten Meßverfahren erhoben werden. Durch dieses Vorgehen soll die Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität erhöht werden und Beurteilungsfehler vermieden werden. Als Meßinstrumente neuropsychiatrischer Störungen sollen in der geplanten Untersuchung neben Selbstbeurteilungsskalen, objektive Leistungstests und standardisierte Fremdbeurteilungen eingesetzt werden. Die Erfassung eines breiten Spektrums neuropsychiatrischer Symptome auf verschiedenen Beurteilungsebenen erhöht die Validität der Befunde.
2. Gruppenunterschiede zwischen pHPT-Patienten und Kontrollen sollen in vorliegender Untersuchung unter Kontrolle von Alter und Geschlecht auf statistische Signifikanz überprüft werden. Durch dieses Vorgehen soll die Fehlervarianz verringert werden.
3. In der geplanten Untersuchung sollen nicht-pHPT-Patienten, die ebenfalls operativen Stressoren ausgesetzt sind, als Kontrollgruppe fungieren. Die Verwendung von Patienten, die ebenfalls operativen Stressoren ausgesetzt sind, ermöglicht eine Interpretation der postoperativen Veränderung neuropsychiatrischer Befunde bei pHPT-Patienten.
4. Zur Rekrutierung einer möglichst großen Stichprobe von pHPT-Patienten sollen in der geplanten Studie Patienten der Klinik für Allgemeinchirurgie im Zentrum für Operative Medizin I des Klinikums der Philipps-Universität in Marburg zur Teilnahme an der Studie gewonnen werden. Durch eine unselektierte Aufnahme aller pHPT-Patienten, für die eine Parathyreoidektomie geplant ist, sollen Selektionseffekte vermieden werden.

5. Zur Analyse kurzfristiger Veränderungen neuropsychiatrischer Befunde bei pHPT-Patienten werden in der vorliegenden Untersuchung bereits drei Tage nach Parathyreoidektomie Follow-up Daten erhoben.

1.6.3 Ableitung der Hypothesen

In bisherigen Forschungsarbeiten zeigen pHPT-Patienten deutlich mehr neuropsychiatrische Symptome als die Normstichproben verwendeter Testverfahren oder die Kontrollgruppen. Es wird erwartet, daß sich in vorliegender Untersuchung mit optimiertem Untersuchungsdesign ebenfalls Unterschiede zwischen pHPT-Patienten und nicht-pHPT-Patienten, die ebenfalls operativen Stressoren ausgesetzt sind, zeigen.

In bisherigen Forschungsarbeiten zeigen sich zu unterschiedlichen postoperativen Meßzeitpunkten signifikante Verbesserungen zu präoperativen neuropsychiatrischen Befunden. Es ist zu erwarten, daß sich diese Veränderungen kontinuierlich entwickeln und bereits kurze Zeit nach Parathyreoidektomie meßbar sind.

1.7 Zusammenfassung der Hypothesen

Zusammenfassend wurden folgende Hypothesen formuliert:

1. Patienten mit pHPT zeigen mehr neuropsychiatrische Symptome als nicht-pHPT-Patienten, die ebenfalls operativen Stressoren ausgesetzt sind
2. pHPT-Patienten zeigen wenige Tage nach Parathyreoidektomie weniger neuropsychiatrische Symptome als vor der OP

2 Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

2.1.1 Auswahl der Patienten der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

Entsprechend der Fragestellung vorliegender Untersuchung bilden Patienten mit pHPT, die eine Parathyreoidektomie erhalten sollen, die Untersuchungsgruppe.

Als Kontrollgruppe sollten Patienten dienen, die vor einem vergleichbaren operativen Eingriff stehen. Eine Operation, bei der die Belastungen für die Patienten mit denen einer Parathyreoidektomie vergleichbar sind, ist die Strumaresektion. Als Kontrollgruppe dienten daher Patienten mit einer euthyreoten operationsindizierten Strumaerkrankung. In den Arbeiten von Linder (1988) und Solomon (1994) wurden ebenfalls Patienten mit euthyreoter Struma respektive einer benignen Schilddrüsenerkrankung als Kontrollgruppe verwendet.

Zielstichprobe vorliegender Untersuchung waren pHPT-Patienten und Patienten mit euthyreoter Struma der Klinik für Allgemeinchirurgie im Zentrum für Operative Medizin I des Klinikums der Philipps-Universität in Marburg, die im Jahr 2000 für eine Parathyreoidektomie oder Strumaresektion stationär aufgenommen wurden. In die Studie aufgenommen werden sollten alle Patienten mit einem primärem Hyperparathyreoidismus. Ausgeschlossen werden sollten alle Patienten, bei denen perioperativ ein Karzinom der Nebenschilddrüse oder Schilddrüse festgestellt wurde.

Die beiden Versuchsleiter vorliegender Studie suchten entsprechend der Liste stationärer Aufnahmen alle Patienten der Zielstichprobe am Tag vor der Operation auf, um sie als Studienteilnehmer zu gewinnen. Da beide

Versuchsleiter nicht an allen Tagen verfügbar waren, wurden einige Patienten nicht aufgesucht und somit von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Patienten, die am Tag vor der Operation nicht erreichbar waren, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Diese Patienten waren entweder nicht auf der Station anzutreffen oder hatten andere Untersuchungstermine.

Alle erreichbaren Patienten der Untersuchungs- und Kontrollgruppe gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

2.1.2 Untersuchungsgruppe

Insgesamt gaben 39 pHPT-Patienten ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und nahmen an allen Untersuchungsabschnitten teil. Diese Untersuchungsgruppe besteht, nach Ausschluß der Patienten, bei denen perioperativ ein Karzinom festgestellt wurde, aus 12 männlichen und 27 weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 63 Jahren (MW 62.7, SD 9.9).

2.1.3 Kontrollgruppe

Insgesamt gaben 22 euthyreote Struma-Patienten ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und nahmen an allen Untersuchungsabschnitten teil. Die Kontrollgruppe besteht nach Ausschluß der Patienten, bei denen perioperativ ein Karzinom festgestellt wurde, aus 6 männlichen und 16 weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 52 Jahren (MW 51.8, SD 14.6).

Tabelle 4 faßt die soziodemographischen Daten der Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe zusammen. Es besteht ein signifikanter Altersunterschied ($p < 0.01$) zwischen der Untersuchungs- und Kontrollgruppe, wobei die Pat. der Untersuchungsgruppe durchschnittlich 10 Jahre jünger sind als die Pat. der Kontrollgruppe.

Tabelle 4 Soziodemographische Daten der Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe

	PHPT N= 39	Struma N= 22
Alter		
MW (SD)	62.7 (9.9)	51.8 (14.6)
Sozialstatus		
Unterer	19	15
Mittlerer	11	5
Hoher	9	2
Geschlecht		
Männlich	12	6
Weiblich	27	16

2.1.4 Parathyreoidektomie und Subtotale Strumaresektion

Alle 39 pHPT-Patienten wurden nach der in Marburg etablierten Methode operiert (Funke et al. 1997). Nach einem Kocher-Kragenschnitt werden zuerst die Leitstrukturen, der Nervus laryngeus recurrens und die Arteria thyroidea inferior dargestellt. Bei allen Eingriffen wurden beide Halsseiten exploriert, und es wurde versucht, alle vier Nebenschilddrüsen darzustellen.

Bei der subtotalen Strumaresektion wird nach dem Kocher-Kragenschnitt zunächst der linke Schilddrüsenlappen entwickelt. Wie auch bei der

Parathyreoektomie wird der Nervus laryngeus recurrens dargestellt. Die Arteria laryngea inferior wird aufgesucht und ligiert. Die Mobilisierung der Schilddrüse erfolgt vom oberen Pol aus. Nach Freilegung beider Schilddrüsenlappen werden diese reserziert. Ein Parenchymrest wird in der Regel belassen.

2.2 Meßinstrumente

2.2.1 Übersicht über verwendete Meßinstrumente

Tabelle 5 gibt einen Überblick über Untersuchungsvariablen sowie verwendete Meßinstrumente und Informationsquellen.

Tabelle 5 Untersuchungsvariablen und verwendete Meßinstrumente

Untersuchungsvariablen und verwendete Meßinstrumente	
Medizinische und Soziodemographische Daten der Patienten	
Arztbriefe	- Diagnose - Alter, Geschlecht
Sozialanamnese	- Sozialstatus
Fremdbeurteilungsverfahren	
Montgomery und Asberg Depression-Rating-Scale (MADRS)	- Depressivität
Hamilton Depression Scale (HAMD)	- Depressivität
Selbstbeurteilungsverfahren	
Beck-Depressions-Inventar (BDI)	- Depressivität
Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R)	- Psychische Beeinträchtigung
Leistungsdiagnostik	
Kurztest für Allgemeine Intelligenz (KAI)	- Fluide Intelligenz
Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)	- Aufmerksamkeitsleistung
Benton-Test	- Allgemeine kognitive Leistungshöhe

2.2.2 Medizinische und Soziodemographische Daten der Patienten

2.2.2.1 Daten aus den Krankenakten

Aus den Krankenakten der Patienten wurde das Alter und Geschlecht der Patienten sowie die Zuordnung zur Untersuchungs- und Kontrollgruppe anhand der Diagnosen übernommen.

2.2.2.2 Sozialanamnese

Alle Patienten der UG und KG wurden nach ihrem Schulabschluß sowie ihrer Berufstätigkeit befragt. Aus diesen Informationen wurde ein Index zum Sozialstatus der Patienten gebildet. Für diesen Index wurden dem Schulabschluß und der ausgeübten beruflichen Tätigkeit ein Wert von 0-3 zugeordnet. Die so ermittelten Werte des Schulabschlusses und der beruflichen Tätigkeit wurden addiert und entsprechend ihrer Ausprägung mit 1= geringer Sozialstatus, 2= mittlerer Sozialstatus und 3= hoher Sozialstatus kodiert.

2.2.3 Fremdbeurteilungsverfahren

2.2.3.1 Montgomery und Asberg Depression-Rating-Scale (MADRS)

Die Montgomery und Asberg Depression-Rating-Scale (MADRS) (Montgomery und Asberg 1979) ist ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades depressiver Symptome.

Jedes der 10 Items der MADRS wird gemäß seinem Schweregrad auf einer 6-stufigen Skala eingeschätzt. Die Beurteilung basiert auf einem Interview, das mit allgemeinen Fragen beginnt und mit speziellen Fragen abschließt. Wenn der Patient nicht ausreichend Auskunft geben kann, werden andere Informationsquellen verwendet. Das Interview dauert ca. 15 Minuten.

Zur Auswertung werden die Itemwerte zu einem Gesamtwert addiert. Der Gesamt-Summenwert variiert zwischen 0 und 60 Punkten und wird in dieser Untersuchung zum Intergruppenvergleich verwendet. Zur Beschreibung der Häufigkeit einzelner Befunde wurden die Summenwerte gemäß Handanweisung der MADRS in die Kategorien: keine depressive Symptomatik (0-12), leichte depressive Symptomatik (13-21) und mäßige bis schwere depressive Symptomatik (>21) aufgeteilt.

Die Interrater-Reliabilität der MADRS liegt nach Montgomery und Asberg (1979) im Bereich von $r = .89 - .97$, d.h. die MADRS verfügt über eine hohe Durchführungs- Auswertungs und Interpretationsobjektivität.

2.2.3.2 Hamilton Depression Scale (HAMD)

Bei der Hamilton Depression Scale (HAMD) (Hamilton 1986) handelt es sich um das am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression.

Die Gesamtskala besteht in der Vollversion aus 21 Items, die jeweils auf mehrstufigen Categorieskalen, die die Intensität der Symptomatik erfassen, beurteilt werden. Bei 16 Items sind die Symptomschweregrade operational definiert. Hierbei wird der Untersucher angewiesen, die Schweregradeinschätzung aufgrund beschriebener inhaltlicher, stimmlicher mimischer, gestischer oder sonstiger Auffälligkeiten vorzunehmen. Bei den restlichen Items sind nur die Intensitäten der Symptome einzuschätzen. Bei 9 Items steht dem Urteiler eine 5-stufige Skala zur Verfügung, während bei einem Item eine vierstufige Urteilsskala und bei 11 Items eine 3-stufige Urteilsskala vorgegeben ist. Das Interview mit dem Patienten dauert etwa 30 Minuten.

In vorliegender Untersuchung wird ein Gesamtsummenwert aus allen 21 Items gebildet, der zwischen 0 und 63 liegen kann. Dieser Gesamtwert wurde für den Intergruppenvergleich verwendet. Für die Beurteilung der Schwere der

depressiven Symptomatik wurden die Summenwerte gemäß Handanweisung der HAMD, die in die Kategorien: keine depressive Symptomatik (0-8), leichte depressive Symptomatik (9-16) und mäßige bis schwere depressive Symptomatik (>16) aufgeteilt.

Nach einer umfassenden Zusammenstellung von Hedlund und Vieweg (1979) liegt die Interraterreliabilität im Bereich von $r = .52$ bis $.98$, d.h. die HAMD verfügt über eine hohe Durchführungs- Auswertungs und Interpretationsobjektivität.

2.2.4 Selbstbeurteilungsverfahren

2.2.4.1 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck 1961, Hautzinger et al. 1995) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Schwere depressiver Symptomatik. Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) enthält 21 Gruppen von Aussagen, die alphabetisch von A bis U geordnet sind. Durch jede Gruppe von Aussagen werden typische depressive Symptome erfragt. Jede der 21 Gruppen enthält 4 Aussagen. Es werden in einfachen Sätzen die depressiven Symptome in aufsteigender Schwere und zunehmender Beeinträchtigung von 0 = nicht vorhanden, über 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung bis 3 = starke Ausprägung kodiert. Der Patient soll aus jeder Gruppe die Aussage auswählen, die seine gegenwärtige Lage am besten beschreibt. Dazu kreuzt der Patient eine der vorgegebenen Ziffern vor den Aussagen an.

In dieser Untersuchung wurde der Gesamtsummenwert der angekreuzten Aussagen ausgewertet. Der so ermittelte BDI- Gesamtwert variiert zwischen 0 und 63 Punkten. In dieser Untersuchung wurde der Gesamtwert für den Intergruppenvergleich verwendet. Gemäß Handanweisung des BDI werden Werte unter 11 Punkten als unauffällig, im Normalbereich angesehen. Werte zwischen 11 und 17 Punkten weisen auf eine präklinische Ausprägung

depressiver Symptome hin. Als klinisch relevant gelten Punktwerte von 18 und darüber.

Die interne Konsistenz (Cronbachs alpha) des BDI liegt für eine Stichprobe depressiver Patienten bei $r=.87$ (Beck 1961, Hautzinger et al. 1995).

2.2.4.2 Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R)

Die Symptom-Checkliste (SCL-90-R) (Derogatis 1977, Franke 1995) misst die subjektiv empfundenen Beeinträchtigung durch 90 vorgegebene körperliche und psychische Symptome, die 9 Skalen (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, Phobische Angst, Paranoides Denken, Psychotizismus) zugeordnet werden können. Jedes Item kann vom Patienten in einer von fünf Ausprägungsstufen (Likert-Skalierung) angekreuzt werden, damit wird jeder Ausprägung ein Zahlenwert zugeordnet. Üblicherweise dauert das Ausfüllen des Fragebogens 10-15 Minuten.

In dieser Untersuchung wurde der globale Kennwert GSI (global severity index) für den Intergruppenvergleich verwendet, der Auskunft über die grundsätzliche psychische Beeinträchtigung gibt. Der GSI ist t-transformiert mit einem Durchschnittsbereich von 40 bis 60. T- Werte zwischen 60 und 70 entsprechen einer deutlich meßbaren psychischen Belastung, t-Werte über 70 entsprechen einer hohen bis sehr hohen psychischen Belastung.

Die Retest-Reliabilität beträgt zwischen .78 und .90.

2.2.5 Leistungsdiagnostik

2.2.5.1 Kurztest für Allgemeine Intelligenz (KAI)

Der Kurztest für Allgemeine Intelligenz (KAI) (Lehrl et al. 1992) ist ein psychometrisches Testverfahren zur Messung der fluiden Intelligenz.

Die KAI-Grundform setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Die erste beinhaltet das schnelle Lesen von Buchstaben und die zweite das Wiedergeben von zuvor vorgeschprochenen Zahlen oder Buchstaben. Aus der Anzahl gelesener Buchstaben pro Zeiteinheit (Informationsfluß zum Bewußtsein) und der Anzahl richtig reproduzierter Zahlen und Buchstaben errechnet sich der Wert für den Kurzspeicher, der ein Maß der fluiden Intelligenz darstellt. Nach Cattell (1963) gilt die fluide Intelligenz als vorwiegend biologisch angelegt und weitgehend unbeeinflussbar, im Unterschied zur kristallinen Intelligenz, die von Erfahrung und Wissen abhängig ist.

In dieser Untersuchung wird für Intergruppenvergleiche der Kurzspeicherwert verwendet. Zur Darstellung der Häufigkeit bestimmter Intelligenzleistungen wurden die Kurzspeicherwerte in Intelligenzquotienten transformiert und in die Intervalle <80, 80-90, 91-105 und 106 bis 120 verteilt.

2.2.5.2 Aufmerksamkeits- Belastungstest (d2)

Der Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2) (Brickenkamp 1994) ist ein psychometrisches Testverfahren zur Erfassung der Konzentrationsfähigkeit. Das Testmaterial besteht aus einer DIN-A4 Seite mit 14 Testzeilen. Jede dieser Testzeilen setzt sich aus 47 Zeichen zusammen. Insgesamt gibt es 16 verschiedene Zeichen die aus der Kombination der Buchstaben "d" und "p" mit einem, zwei, drei oder vier Strichen entstanden sind. Aus der gemischten Reihenfolge soll jedes "d", das mit zwei Strichen versehen ist, durchgestrichen werden. Diese durchzustreichenden Zeichen werden in Bezug auf die gestellte Aufgabe als "relevant" bezeichnet, die übrigen als "irrelevant".

Die Anzahl der richtig durchgestrichenen relevanten Zeichen subtrahiert die Anzahl der Verwechslungsfehler ergibt den Konzentrations- Leistungswert (KL), welcher sehr zuverlässig ist.

In dieser Untersuchung wurden von den Patienten nur 7 Testzeilen bearbeitet. Zur Ermittlung des KL-Wertes wurde die Testleistung der Patienten verdoppelt und als Rohwert im Intergruppenvergleich verwendet. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden entsprechend der letzten normierten Altersgruppe (50-59 Jahre) die Ergebnisse in Prozenträngen ausgewertet (PR 10-25, PR 26-50, PR 51-75, PR 76-90, PR > 90).

2.2.5.3 Benton-Test

Der Benton-Test mißt die aktuelle Leistungshöhe des Patienten in Form der Gedächtnisleistung für visuell-räumliche Stimuli. Auf 10 separaten Karten werden dem Patienten Figuren gezeigt, die aus dem Gedächtnis nachgezeichnet werden sollen.

Für die Anzahl richtiger Lösungen wird die Reproduktion für jede der Vorlagen als richtig oder falsch beurteilt. Wenn die Reproduktion keine Fehler enthält, wird sie als richtig bewertet und erhält einen Punkt. Der Testsummenwert variiert somit zwischen 0 und 10. Der Benton-Test liegt in 3 Parallelförmigen, die mit unterschiedlichen Testinstruktionen verwendet werden können, vor. Für vorliegende Untersuchung wurde die Parallelförmige E mit der Instruktion A (beschriebene Standardinstruktion) verwendet.

Zur Auswertung wurde die Anzahl reproduzierter Figuren gezählt, notiert und zwischen der UG und KG verglichen. Die klinische Interpretation der Testleistung erfolgt durch Vergleich der Reproduktionsleistung mit einem Erwartungswert, der für verschiedene Alters- und Intelligenzbereiche im Testmanual angegeben ist. Liegt die Leistung eines Patienten zwei Punkte unter dem Erwartungswert der entsprechenden Alters- und Intelligenzgruppe, erhebt sich der Verdacht auf eine Störung der kognitiven Leistung. Liegt die Leistung drei Punkte unter dem Erwartungswert, liegt eine Störung der kognitiven Leistungsfähigkeit nahe. Liegt die Reproduktionsleistung vier oder mehr Punkte unter dem Erwartungswert, kann dies ein Hinweis auf eine

schwere Störung der kognitiven Leistungsfähigkeit sein. Zur Schätzung der prämorbidem Intelligenz wurden die Ergebnisse des Kurzspeicherwertes des Kurztestes für allgemeine Intelligenz (KAI) genutzt.

Die Durchführungszeit des Benton-Testes liegt bei 5-10 Minuten.

Die Retest-Reliabilität liegt bei .85, d.h. der Benton-Test verfügt über eine hohe Durchführungs- Auswertungs und Interpretationsobjektivität.

2.3 Durchführung der Untersuchung

Alle Patienten der UG und KG erhielten am Tag vor und 3 Tage nach der OP einen Untersuchungstermin zwischen 13 und 17 Uhr auf der Station.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden die Patienten auf der Station aufgesucht und in einem separaten Untersuchungsraum der Station befragt und getestet. Die gesamte Untersuchung dauerte zwischen 60 und 90 Minuten pro Patient. Die Untersuchung wurde bei 29 pHPT-Patienten und allen Struma-Patienten vom Verfasser vorgenommen. 10 pHPT-Patienten wurden von einem Medizinstudenten im vierten klinischen Semester untersucht. Dieses Versuchsleitersplitting wurde in der Datenanalyse zur Kontrolle von Versuchsleitereffekten genutzt.

Den Beginn der Untersuchung bildete für alle Patienten ein Anamnesegespräch zur Erfassung der Sozialanamnese. Im Anschluß wurde ein 40-minütiges Interview durchgeführt, das zur Fremdbeurteilung der Depressivität diene. Die Schwere der depressiven Symptomatik wurde während des Interviews mit Hilfe der standardisierten Skalen MADRS und HAMD beurteilt und notiert.

Nach dem Interview wurden die Leistungstests für 24 pHPT-Patienten und 15 Struma-Patienten in der Reihenfolge KAI, d2 und Benton-Test durchgeführt (Testreihenfolge A). Für 15 pHPT-Patienten und 12 Struma-Patienten wurde die Testreihenfolge umgekehrt (Testreihenfolge B), um Testreihenfolgeeffekte zu kontrollieren. Im Anschluß an die Leistungsdiagnostik erhielten alle

StudienteilnehmerInnen die Selbstbeurteilungsbögen BDI und SCL-90-R. Die Bearbeitung dieser Fragebögen durch die Patienten dauerte zwischen 15 und 30 Minuten.

Aufgrund des häufig hohen Lebensalters der Patienten der Untersuchungsgruppe war teilweise eine Wiederholung oder leichte Abwandlung der Testinstruktion während der Leistungsdiagnostik notwendig. Patienten, die Schwierigkeiten beim Lesen der Fragebögen hatten, wurde der vollständige Text der Fragebögen vorgelesen.

2.4 Statistik

Alle untersuchten metrischen Testvariablen wurden vor der Inferenzstatistik auf Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnov-Test) und Varianzhomogenität (Levene-Test) geprüft. Da sich die Meßwerte vorliegender Untersuchung nicht signifikant von der Normalverteilung unterscheiden und varianzhomogen sind, wurden parametrische Verfahren der Inferenzstatistik eingesetzt.

Vor der Hypothesenprüfung wurden die erhobenen Befunde auf Versuchsleitereffekte und Testreihenfolgeeffekte überprüft. Hierzu wurden in einem ersten Schritt die Ergebnisse der beiden Versuchsleiter A und B verglichen. Die Unterschiede zwischen den Versuchsleitern wurden mittels t-Test auf Signifikanz geprüft. In einem zweiten Schritt wurden die Ergebnisse der Patienten der Testreihenfolge A mit den Ergebnissen der Patienten der alternativen Testreihenfolge B verglichen. Die Unterschiede zwischen den Patienten der Testreihenfolge A und B wurden mittels t-Test auf Signifikanz geprüft.

Gruppenunterschiede vor und nach der OP wurden mit Kovarianzanalysen auf Signifikanz geprüft. Als abhängige Variablen wurden die Meßwerte der verwendeten Testverfahren (HAMD, MADRS, BDI, KAI, Benton-Test, d2) einbezogen. Die Zugehörigkeit zur Untersuchungs- oder Kontrollgruppe diente

als fester Faktor (unabhängige Variable). Zur Kontrolle des Einflusses des Alters und Geschlechtes der Patienten wurden diese Variablen als Kovariaten in die Analyse einbezogen.

Mit Hilfe eines t-Testes für abhängige Gruppen wurde die Änderung der abhängigen Variablen (HAMD, MADRS, BDI, KAI, Benton-Test, d2) zwischen den beiden Meßzeitpunkten (Tag vor der OP/ 3 Tage nach der OP) für beide Gruppen auf Signifikanz geprüft.

Die Inter- und Intragruppenunterschiede wurden mit Hilfe von BOX-plots graphisch dargestellt. In einer BOX-plot wird der Median mindestens intervallskalierter Daten mit einem Strich und die beiden Quartile unter und über dem Median in Form eines Kastens ("box") dargestellt.

Das Signifikanzniveau wurde aufgrund der kleinen Stichprobe und der zu erwartenden geringen Effektstärken auf 0.05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Überprüfung von Versuchsleiter und Testreihenfolgeeffekten

Alle erhobenen Meßwerte wurden auf Versuchsleiter- und Testreihenfolgeeffekte überprüft. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Versuchsleiter A und B und keine Unterschiede zwischen den Ergebnissen der StudienteilnehmerInnen, die mit Testreihenfolge A und B getestet wurden. In diese Analyse wurden die präoperativen Ergebnisse der pHPT-Patienten einbezogen (Tabelle 6 und 7).

Tabelle 6 Unterschiede zwischen den Versuchsleitern

	Versuchsleiter		t ^a	p
	A N=29	B N=10		
MADRS Gesamtskore				
MW (SD)	17.28 (7.58)	11.90 (4.48)	2.10	ns
HAMD Gesamtskore				
MW (SD)	19.55 (8.82)	13.80 (7.18)	1.85	ns
BDI Gesamtskore				
MW (SD)	13.9 (4.69)	10.80 (2.82)	1.90	ns
SCL-90-R, GSI Skore				
MW (SD)	52.28 (10.35)	50,4 (6.96)	0.53	ns
KAI				
MW (SD)	67.4 (12.52)	71.9 (13.6)	-0.90	ns
d2				
MW (SD)	115.72 (15.24)	126.6 (14.36)	-1.90	ns
Benton-Test				
MW (SD)	4.38 (1.21)	5.10 (1.10)	0.13	ns

^a t-Test für unabhängige Stichproben
ns=nicht signifikant

Ergebnisse

Tabelle 7 Überprüfung von Testreihenfolgeeffekten

	Testreihenfolge		t ^a	p
	A N=24	B N=15		
MADRS Gesamtskore				
MW (SD)	16.25 (7.47)	15.33 (7.14)	0.38	ns
HAMD Gesamtskore				
MW (SD)	18.67 (8.78)	17.13 (8.84)	0.53	ns
BDI Gesamtskore				
MW (SD)	13.75 (12.07)	12.07 (4.11)	1.15	ns
SCL-90-R, GSI Skore				
MW (SD)	51.92 (9.85)	51.60 (9.37)	0.10	ns
KAI				
MW (SD)	68.71 (12.16)	68.33 (14.15)	0.10	ns
D2				
MW (SD)	116.75 (14.46)	121.33 (17.4)	-0.90	ns
Benton-Test				
MW (SD)	4.46 (1.22)	4.73 (1.22)	-0.69	ns

^a t-Test für unabhängige Stichproben
ns=nicht signifikant

3.2 Hypothese 1 Unterschiede in der Schwere und Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome zwischen pHPT und Struma-Patienten

3.2.1 Unterschiede in der Schwere neuropsychiatrischer Symptome zwischen pHPT- und Struma-Patienten vor der Operation

Die Ergebnisse der Kovarianzanalysen zeigen deutliche Unterschiede in der Schwere depressiver Symptome (MADRS, HAMD) und der psychischen Beeinträchtigung (SCL-90-R) zwischen den pHPT-Patienten und den Struma-Patienten zum Meßzeitpunkt vor der Operation. PHPT-Patienten werden in den Fremdbeurteilungsskalen MADRS und HAMD signifikant depressiver eingeschätzt als Patienten mit euthyroter Struma. Der Gruppenmittelwert der pHPT-Patienten liegt sowohl in der MADRS als auch in der HAMD im Bereich einer leichten bis mäßigen depressiven Symptomatik.

In der Selbstbeurteilungsskala der Depressivität (BDI) ergibt sich präoperativ kein signifikanter Unterschied zwischen den Angaben der pHPT-Patienten und den Angaben der Patienten der Kontrollgruppe. Der Gruppenmittelwert der pHPT-Patienten liegt im BDI im Bereich einer leichten bis mäßigen depressiven Symptomatik.

Insgesamt zeigt sich sowohl in der Selbst- als auch in der Fremdbeurteilung ein deutlicher Trend zu einer stärkeren depressiven Symptomatik und psychischen Beeinträchtigung bei pHPT-Patienten (Tabelle 8).

Ergebnisse

Tabelle 8 Intergruppenvergleiche der Depressivität und psychischen Beeinträchtigung vor der OP

	pHPT N=39	Struma N=22	F ^a (Eta ¹)	p
MADRS Gesamtskore^b				
MW (SD)	15.9 (7.26)	10.09 (5.56)	6.4 (.100)	*
HAMD Gesamtskore^b				
MW (SD)	18.08 (8.72)	12.05 (6.16)	4.5 (.074)	*
BDI Gesamtskore^b				
MW (SD)	13.1 (4.47)	10.14 (4.32)	3.9 (.064)	ns
SCL-90-R, GSI Skore^c				
MW (SD)	51.79 (9.55)	44.64 (10.12)	7.2 (0.112)	*

^a Gruppenunterschiede nach Kovarianzanalyse unter Einbezug von Alter und Geschlecht als Kovariaten

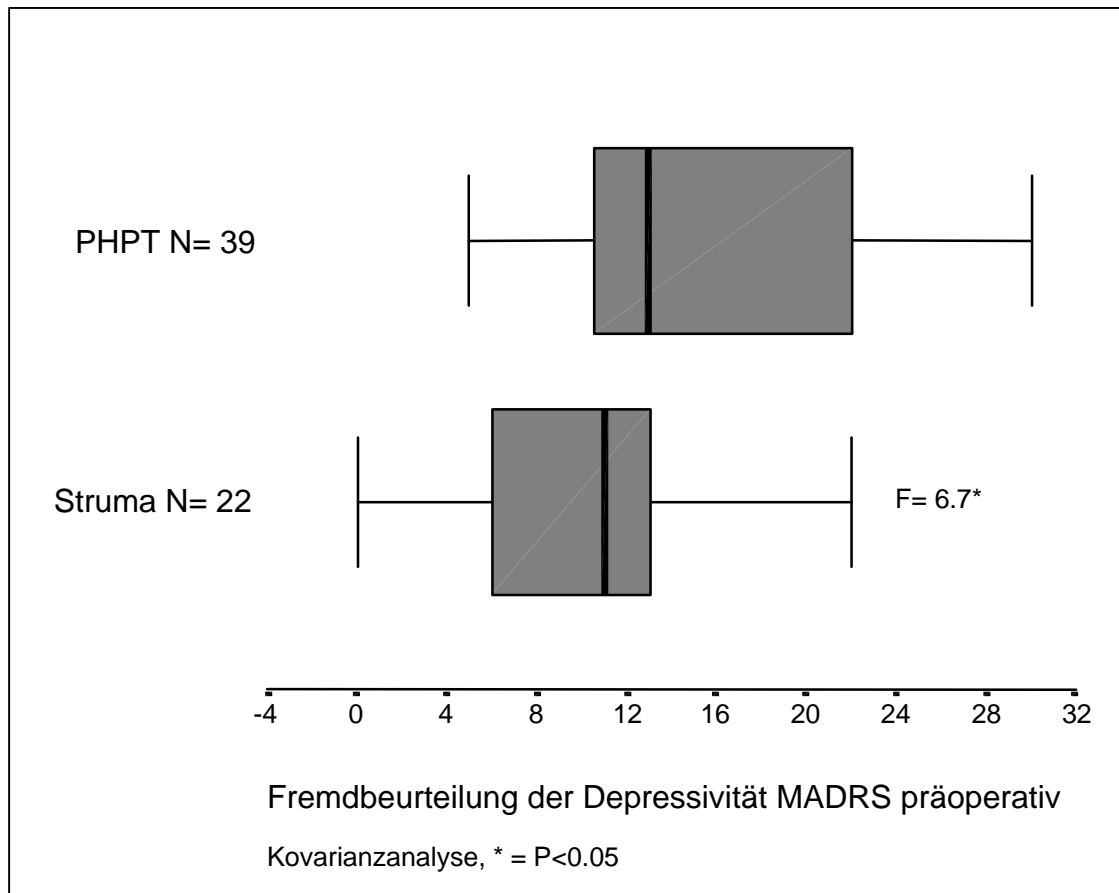
^b Verwendung des Gesamtsummskores

^c Auswertung des GSI Globalwertes (global severity index) zur psychischen Beeinträchtigung

*= p<.05, ns= nicht signifikant

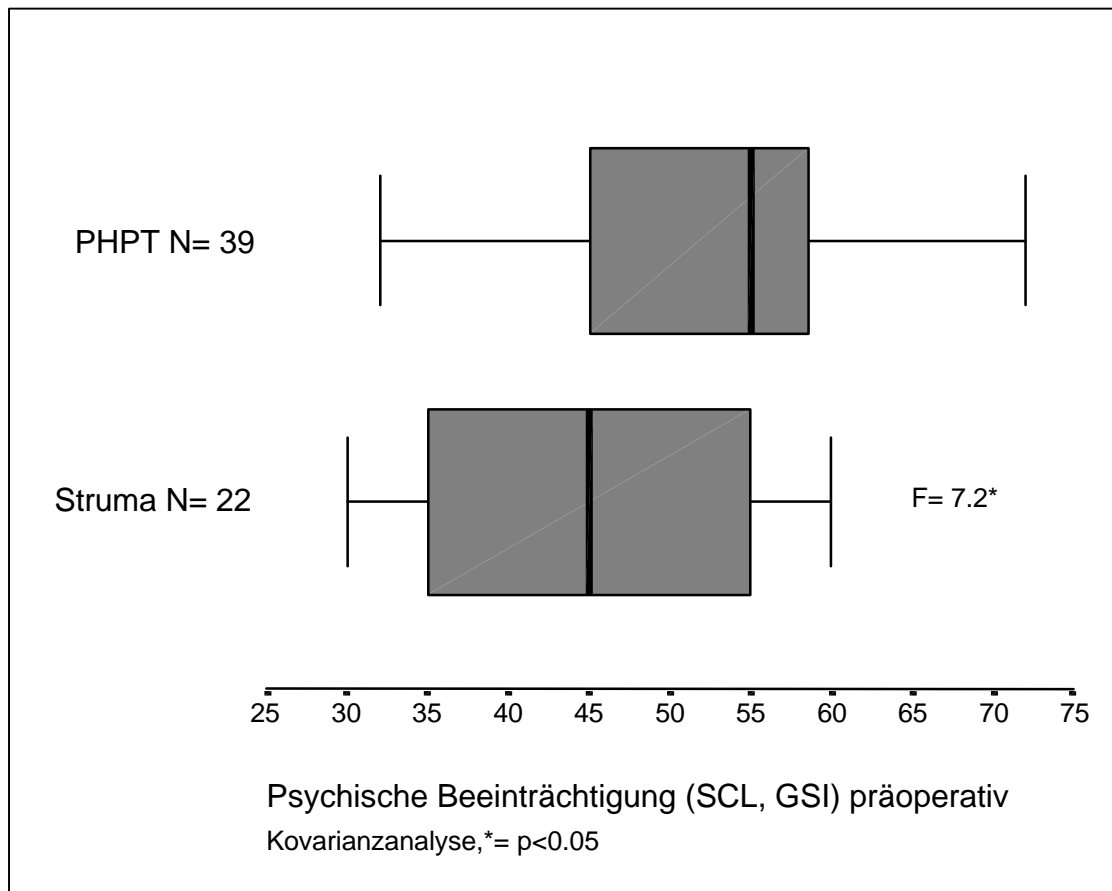
In den Abbildungen 1 und 2 werden die Gruppenunterschiede vor der Operation für die Fremdbeurteilungsskala MADRS und für die psychische Beeinträchtigung (SCL-90-R) dargestellt.

Abbildung 1 Intergruppenvergleich der Fremdbeurteilung der Depressivität (MADRS) vor der OP



Ergebnisse

Abbildung 2 Intergruppenvergleich der psychischen Beeinträchtigung (SCL-90-R) vor der OP



Ergebnisse

In der kognitiven Leistungsfähigkeit (d2, KAI, Benton-Test) zeigen sich ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen den pHPT-Patienten und den Patienten mit euthyreoter Struma. PHPT-Patienten zeigen eine signifikant schlechtere Konzentrationsleistung (d2), eine niedrigere allgemeine Leistungshöhe (Benton-Test) und eine geringere fluide Intelligenz (KAI) als Patienten mit einer Stumaerkrankung (Tabelle 9).

**Tabelle 9 Intergruppenvergleiche der Allgemeinen Intelligenz (KAI),
Aufmerksamkeitsleistung (d2) und Leistungshöhe (Benton-Test) vor der
OP**

	pHPT N=39	Struma N=22	F ^a (Eta)	p
KAI^b				
MW (SD)	68.56 (12.78)	80.55 (14.97)	6.9 (.108)	*
D2^c				
MW (SD)	118.51 (15.95)	129.91 (16.07)	4.875 (.079)	*
Benton-Test^d				
MW (SD)	4.56 (1.21)	5.45 (1.14)	6.37 (.101)	*

^a Gruppenunterschiede nach Kovarianzanalyse unter Einbezug von Alter und Geschlecht als Kovariaten

^b Auswertung des Kurzspeicher Rohwertes

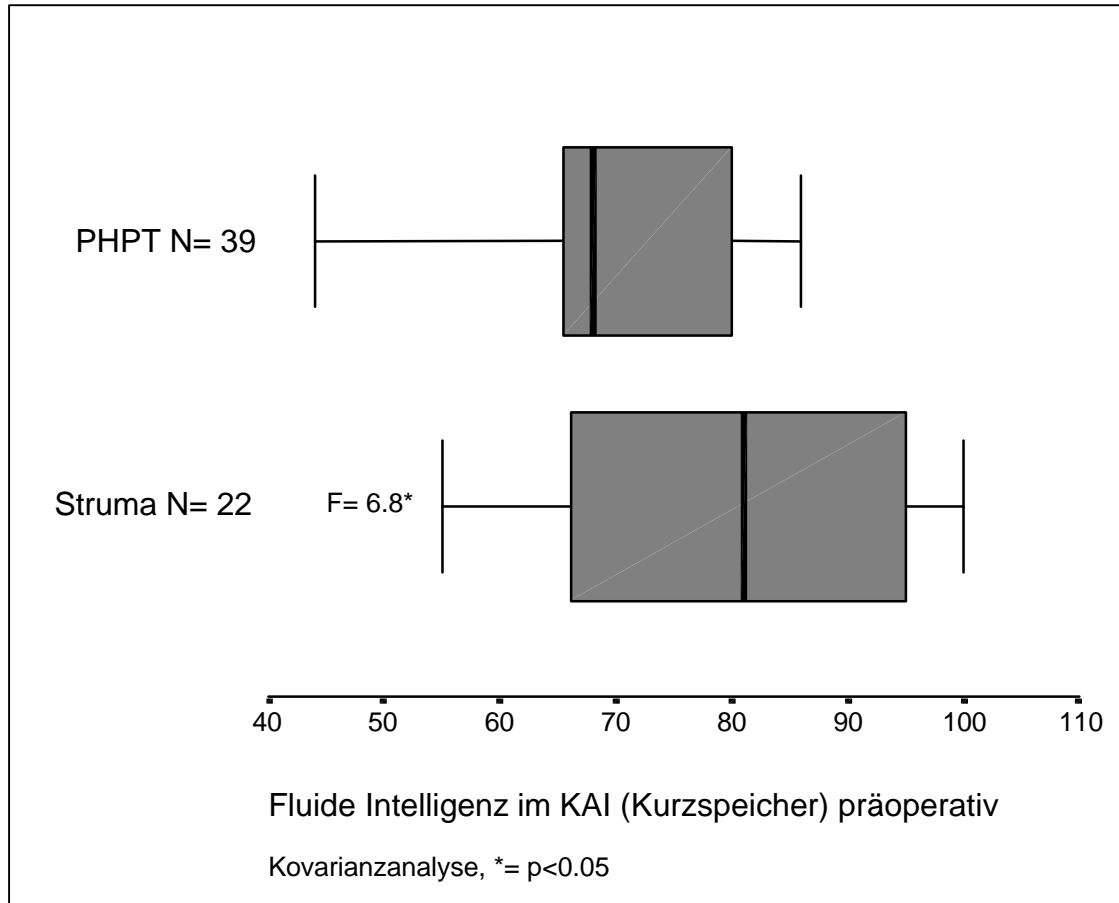
^c Auswertung des Konzentrationsleistungswertes (Anzahl richtig bearbeiteter Zeichen)

^d Auswertung der Anzahl richtiger Reproduktionen

* = $p < .05$

In der Abbildung 3 werden die Intergruppenunterschiede in der fluiden Intelligenz (KAI) für die UG und KG jeweils präoperativ dargestellt.

Abbildung 3 Intergruppenvergleich der allgemeinen Intelligenz (KAI) vor der OP



3.2.2 Unterschiede in der Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome zwischen pHPT und Struma-Patienten nach der Operation

Die Ergebnisse der postoperativen Untersuchung zeigen noch immer Unterschiede in der Häufigkeit depressiver Symptome (BDI, MADRS, HAMD) und der psychischen Beeinträchtigung (SCL-90-R) zwischen den pHPT-Patienten und den Struma-Patienten. Patienten mit pHPT werden in den Fremdbeurteilungsskalen MADRS und HAMD depressiver eingeschätzt als Patienten mit Struma und schätzen sich selbst im BDI depressiver ein. Im

Ergebnisse

Unterschied zur präoperativen Testung ergibt sich bei der postoperativen Untersuchung kein signifikanter Unterschied mehr in den Ergebnissen der MADRS und der HAMD zwischen den pHPT- und Struma-Patienten. Der BDI, der schon präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufzeigte, trennte auch postoperativ beide Gruppen nicht signifikant. Lediglich in der globalen psychischen Beeinträchtigung (SCL-90-R) geben pHPT-Patienten auch postoperativ eine signifikant höhere psychische Beeinträchtigung an (Tabelle 10).

Tabelle 10 Intergruppenvergleiche der Depressivität und psychischen Beeinträchtigung nach der OP

	pHPT N=39	Struma N=22	F ^a (Eta ¹)	p
MADRS Gesamtskore^b				
MW (SD)	12.97 (6.26)	9.45 (5.37)	2.951 (.049)	ns
HAMD Gesamtskore^b				
MW (SD)	16.9 (8.1)	12.00 (6.12)	3.058 (.051)	ns
BDI Gesamtskore^b				
MW (SD)	11.9 (4.01)	10.05 (4.3)	2.004 (.034)	ns
SCL-90-R, GSI Skore^c				
MW (SD)	49.51 (8.43)	43,82 (9.55)	5.122 (.082)	*

^a Gruppenunterschiede nach Kovarianzanalyse unter Einbezug von Alter und Geschlecht als Kovariaten

^b Verwendung des Gesamtsummenskores

^c Auswertung des GSI Globalwertes (global severity index) zur psychischen Beeinträchtigung

*= p<.05, ns= nicht signifikant

Ergebnisse

In den Abbildungen 4 und 5 werden die Gruppenunterschiede für die Depressionswerte in der MADRS und für die psychische Beeinträchtigung (SCL-90-R) für die UG und KG postoperativ dargestellt.

Abbildung 4 Intergruppenvergleich der Fremdbeurteilung der Depressivität (MADRS) nach der OP

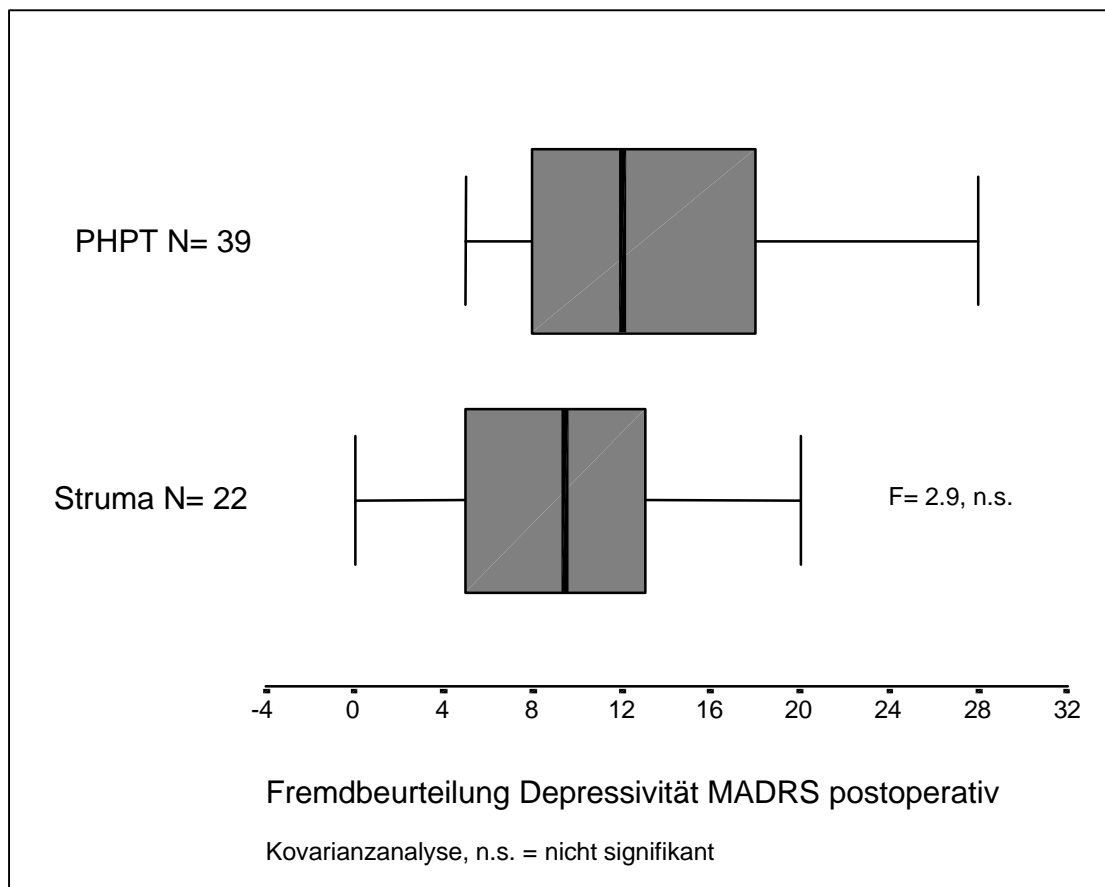
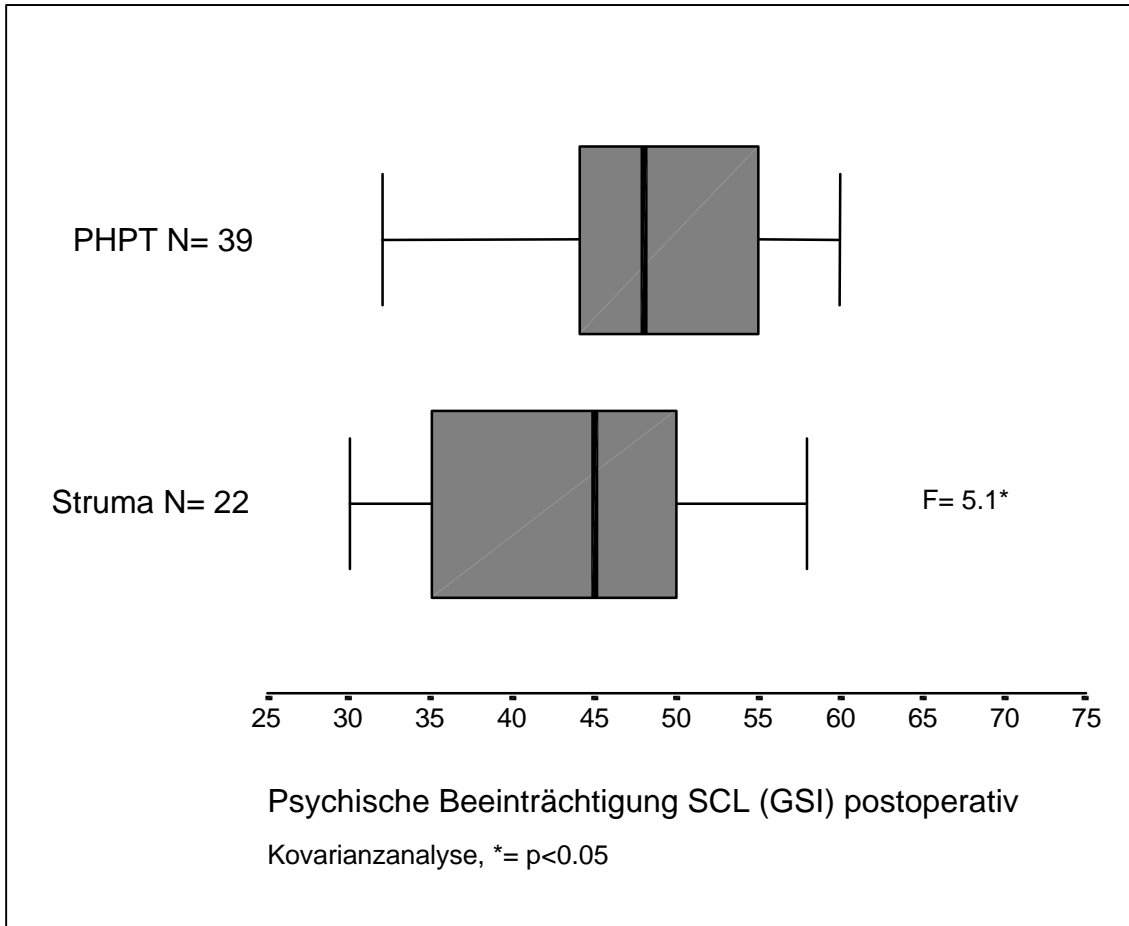


Abbildung 5 Intergruppenvergleich der psychischen Beeinträchtigung (SCL-90-R) nach der OP



Ergebnisse

In der Kognitiven Leistungsfähigkeit (d2, KAI, Benton-Test) zeigen sich postoperativ in allen verwendeten Meßverfahren weiterhin signifikante Unterschiede zwischen den pHPT-Patienten und den Patienten mit Struma. Patienten mit pHPT zeigen postoperativ eine signifikant schlechtere Konzentrationsleistung (d2), niedrigere allgemeine Leistungshöhe (Benton-Test) und geringere fluide Intelligenz (KAI), als Patienten mit einer Struma-Erkrankung (Tabelle 11).

**Tabelle 11 Intergruppenvergleiche der Allgemeinen Intelligenz (KAI),
Aufmerksamkeitsleistung (d2) und Leistungshöhe (Benton-Test) nach der
OP**

	pHPT N=39	Struma N=22	F ^a (Eta)	p
KAI^b				
MW (SD)	70.56 (12.77)	81.05 (14.64)	5.109 (.082)	*
D2^c				
MW (SD)	119.82 (15.69)	131 (14.8)	4.957 (.080)	*
Benton-Test^d				
MW (SD)	4.87 (1.22)	5.55 (1.01)	4.032 (.066)	*

^a Gruppenunterschiede nach Kovarianzanalyse unter Einbezug von Alter und Geschlecht als Kovariaten

^b Auswertung des Kurzspeicher Rohwertes

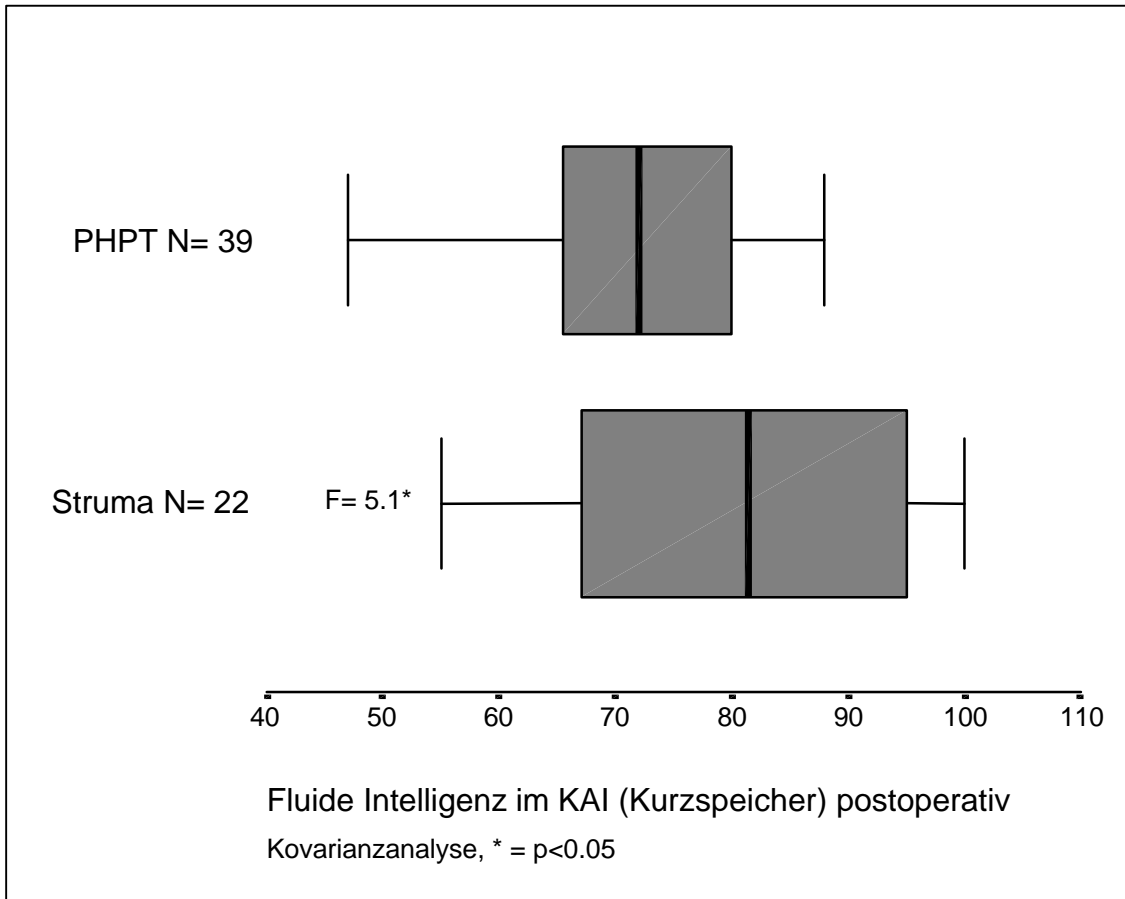
^c Auswertung des Konzentrationsleistungswertes (Anzahl richtig bearbeiteter Zeichen)

^d Auswertung der Anzahl richtiger Reproduktionen

*= p<.05

In der Abbildung 6 werden die Intergruppenunterschiede in der fluiden Intelligenz (KAI) für die UG und KG postoperativ dargestellt.

Abbildung 6 Gruppenvergleiche in der allgemeinen Intelligenz (KAI) nach der OP



3.2.3 Häufigkeit neuropsychiatrischer Befunde bei pHPT-Patienten vor und nach Parathyreoidektomie

Der häufigste neuropsychiatrische Befund der pHPT-Patienten ist prä- und postoperativ eine leichte bis schwere depressive Symptomatik. Dies zeigt sich in den Fremdbeurteilungsverfahren MADRS und HAMD sowie in der Selbstbeurteilung im BDI.

Durch das Fremdbeurteilungsverfahren HAMD werden 22 pHPT-Patienten (56.4 Prozent) als mäßig bis stark depressiv beurteilt, wogegen im

Ergebnisse

Fremdbeurteilungsverfahren MADRS nur 15 pHPT-Patienten (38.5 Prozent) in diesen Bereich fallen. Sechs (15.4 Prozent) der pHPT-Patienten geben präoperativ im BDI mehr als 17 depressive Symptome an und haben somit laut Interpretationshinweisen der Autoren einen BDI-Wert, der Hinweis auf eine mäßige bis schwere depressive Störung sein kann. 17 pHPT-Patienten (43.6 Prozent) erhalten einen BDI- Wert zwischen 12 und 17 und geben somit eine leichte depressive Symptomatik an. Neun pHPT-Patienten (23 Prozent) geben in der SCL-90-R eine überdurchschnittliche psychische Beeinträchtigung vor der Operation an.

Postoperativ zeigt sich eine tendenzielle Verbesserung der Schwere depressiver Symptome und psychischer Beeinträchtigung.

Tabelle 12 faßt die neuropsychiatrischen Befunde der pHPT-Patienten vor und nach der OP zusammen.

Ergebnisse

Tabelle 12 Befunde in der Depressivität (BDI, HAMD, MADR) und der Beeinträchtigungsskala (SCL-90-R) in der UG vor und nach der OP

	präoperativ N=39	Postoperativ N=39
BDI-Gesamtwert^a		
Keine depressive Symptomatik (0-11)	16 (41.0%)	22 (56.4%)
Leichte depressive Symptomatik (12-17)	17 (43.6%)	13 (33.3%)
Mäßige bis schwere depressive Symptomatik (> 17)	6 (15.4%)	4 (10.3%)
HAMD-Gesamtwert^a		
Keine depressive Symptomatik (0-11)	12 (30.8%)	12 (30.8%)
Leichte depressive Symptomatik (12-17)	5 (12.8%)	7 (17.9%)
Mäßige bis schwere depressive Symptomatik (> 17)	22 (56.4%)	20 (51.3%)
MADRS-Gesamtwert^a		
Keine depressive Symptomatik (0-11)	16 (41.0%)	21 (53.8%)
Leichte depressive Symptomatik (12-17)	8 (20.5%)	14 (35.9%)
Mäßige bis schwere depressive Symptomatik (> 17)	15 (38.5%)	4 (10.3%)
SCL-90-R, GSI t-Wert^b		
Durchschnittliche Beeinträchtigung (<60)	30 (76.9%)	34 (87.2%)
Überdurchschnittliche Beeinträchtigung (61-70)	8 (20.5%)	4 (10.3%)
Extrem Beeinträchtigung (> 70)	1 (2.6%)	1 (2.6%)

^a Einteilung nach dem Gesamtsummenwert depressiver Symptomatik

^b Einteilung nach dem GSI-t-Wert zur grundsätzlichen psychischen Beeinträchtigung

In der Allgemeinen Intelligenz (KAI), Aufmerksamkeitsleistung (d2) und allgemeinen Leistungshöhe (Benton-Test) liegen zwischen 18 und 38 Prozent der pHPT-Patienten präoperativ unterhalb des Norm- oder Erwartungsbereichs der verwendeten Testverfahren.

Postoperativ zeigt sich eine Zunahme unauffälliger Befunde in allen verwendeten Leistungstestverfahren (Tabelle 13).

Tabelle 13 Befunde der Leistungsdiagnostik der UG vor und nach der OP

	präoperativ N=39	postoperativ N=39
KAI IQ^a		
IQ 80-90	15 (38.5%)	13 (33.3%)
IQ 91-105	24 (61.5%)	26 (66.7%)
D2 KL Prozenträge^b		
PR <10	1 (2.6%)	1 (2.6%)
PR 10-25	12 (30.8%)	11 (28.2%)
PR 26-50	18 (46.2%)	19 (48.7%)
PR 51-75	8 (20.5%)	8 (20.5%)
Benton-Test-Differenz zu Erwartungswert^c		
Keine kognitive Störung (< 2)	32 (82.1%)	35 (89.7%)
Verdacht auf kognitive Störung (2)	4 (10.3%)	2 (5.1%)
Kognitive Störung (>2)	3 (7.7%)	2 (5.1%)

^a Einteilung nach IQ-transformiertem Kurzspeicherwert

^b Einteilung nach normierten Prozenträgen (PR) der Altersgruppe 50-59

^c Einteilung nach der Differenz zwischen dem Erwartungswert (für prämorbid Intelligenz und Altersgruppe) und der Anzahl richtiger Reproduktionen

3.2.4 Häufigkeit neuropsychiatrischer Befunde bei Struma-Patienten vor und nach Strumaresektion

Zwei (9.1 Prozent) der Struma-Patienten geben im BDI einen Wert >17 an und haben somit laut Interpretationshinweisen der Autoren eine mäßige bis schwere depressive Symptomatik. Eine leichte depressive Symptomatik (BDI 12-17) liegt bei 7 Struma-Patienten (31,8 Prozent) vor. In der Fremdbeurteilung werden 18.2 Prozent (HAMD) und 9.1 Prozent (MADRS) der Struma-Patienten als mäßig bis schwer depressiv eingeschätzt. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen pHPT-Patienten bestehen bei den Struma-Patienten zum größten Teil leichte

Ergebnisse

depressive Symptome. 2 der Struma-Patienten (9 Prozent) zeigen eine überdurchschnittlich hohe psychische Beeinträchtigung nach der SCL-90-R.

Postoperativ zeigt sich bei den Struma-Patienten nur vereinzelt eine Veränderung der Befunde.

Tabelle 14 veranschaulicht die Häufigkeit von Befunden in der Gruppe der Struma-Patienten (KG) vor und nach der OP.

Tabelle 14 Befunde in der Depressivität (BDI, HAMD, MADR) und der Beeinträchtigungsskala (SCL-90-R) in der KG vor und nach der OP

	präoperativ N=22	postoperativ N=22
BDI-Gesamtwert^a		
Keine depressive Symptomatik (0-11)	13 (59.1%)	15 (68.2%)
Leichte depressive Symptomatik (12-17)	7 (31.8%)	5 (22.7%)
Mäßige bis schwere depressive Symptomatik (> 17)	2 (9.1%)	2 (9.1%)
HAMD-Gesamtwert^a		
Keine depressive Symptomatik (0-11)	9 (40.9%)	9 (40.9%)
Leichte depressive Symptomatik (12-17)	9 (40.9%)	9 (40.9%)
Mäßige bis schwere depressive Symptomatik (> 17)	4 (18.2%)	4 (18.2%)
MADRS-Gesamtwert^a		
Keine depressive Symptomatik (0-11)	16 (72.7%)	15 (68.2%)
Leichte depressive Symptomatik (12-17)	4 (18.2%)	7 (31.8%)
Mäßige bis schwere depressive Symptomatik (> 17)	2 (9.1%)	
SCL-90-R, GSI-t-Wert^b		
Durchschnittliche Beeinträchtigung (<60)	20 (90.9%)	22 (100%)
Überdurchschnittliche Beeinträchtigung (61-70)	2 (9.1%)	
Extrem überdurchschnittliche Beeinträchtigung (> 70)		

^a Einteilung nach dem Gesamtsummenwert depressiver Symptomatik

^b Einteilung nach dem GSI-T-Wert zur grundsätzlichen psychischen Beeinträchtigung

Ergebnisse

Tabelle 15 faßt die Ergebnisse der Leistungsdiagnostik für die Struma-Patienten zusammen. Die Patienten der KG liegen zu 4.5 bis 18.2 Prozent unterhalb des Norm- oder Erwartungsbereiches der verwendeten Testverfahren und zeigen postoperativ keine deutliche Änderung der Befunde.

Tabelle 15 Befunde in der Allgemeinen Intelligenz (KAI), Aufmerksamkeitsleistung (d2) und allgemeinen Leistungshöhe (Benton- Test) in der KG vor und nach der OP

	präoperativ N=22	Postoperativ N=22
KAI IQ^a		
IQ 80-90	7 (31.8%)	5 (22.7%)
IQ 91-105	6 (27.3%)	9 (40.9%)
IQ > 105	9 (40.9 %)	8 (36.4%)
D2 KL Prozenträge^b		
PR <10	4 (18.2%)	4 (18.2%)
PR 10-25	10 (45.5%)	10 (45.5%)
PR 26-50	6 (27.3%)	6 (27.3%)
PR 51-75	2 (9.1%)	2 (9.1%)
Benton-Test Differenz zu Erwartungswert^c		
Keine kognitive Störung (< 2)	21 (95.5%)	22 (100%)
Verdacht auf kognitive Störung (2)	1 (4.5%)	

^a Einteilung nach IQ transformiertem Kurzspeicherwert

^b Einteilung nach normierten Prozenträgen (PR) der Altersgruppe 50-59

^c Einteilung nach der Differenz zwischen dem Erwartungswert (für prämorbid Intelligenz und Altersgruppe) und der Anzahl richtiger Reproduktionen

3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hypothese 1

Patienten mit pHPT zeigen sowohl präoperativ als auch kurz nach Parathyreoidektomie eine stärkere psychische Beeinträchtigung und eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit als nicht-pHPT-Patienten, die ebenfalls operativen Stressoren ausgesetzt sind. In der Selbst- und Fremdeinschätzung

Ergebnisse

der Depressivität zeigt sich ein deutlicher Trend zu einer stärker ausgeprägten depressiven Symptomatik bei pHPT-Patienten. Der Unterschied zu den Struma-Patienten wird jedoch nur in der Fremdbeurteilung und der präoperativen Erhebung signifikant ($p < 0.05$).

3.3 Hypothese 2 Postoperative Veränderung neuropsychiatrischer Symptome bei pHPT-Patienten

3.3.1 Postoperative Veränderungen bei pHPT-Patienten

Postoperativ zeigen alle Meßwerte der pHPT-Patienten eine signifikante Reduktion im Schweregrad der Symptome (Tabelle 16 und 17).

Tabelle 16 Intragruppenvergleiche der Depressivität und psychischen Beeinträchtigung vor und nach der OP für die UG

	präoperativ N=39	postoperativ N=39	t ^a	p
MADRS Gesamtskore^b				
MW (SD)	15.9 (7.26)	12.97 (6.26)	6.24	***
HAMD Gesamtskore^b				
MW (SD)	18.08 (8.72)	16.9 (8.13)	4.1	***
BDI Gesamtskore^b				
MW (SD)	13.1 (4.47)	11.9 (4.01)	2.65	*
SCL-90-R, GSI Skore^c				
MW (SD)	51.79 (9.55)	49.51 (8.43)	3.92	***

^a Unterschiede zwischen den Meßzeitpunkten (t-Test für abhängige Gruppen)

^b Verwendung des Gesamtsummenskores

^c Auswertung des GSI Globalwertes (global severity index) zur psychischen Beeinträchtigung

*= p<.05, *** =p< 0.001

Ergebnisse

Tabelle 17 Intragruppenvergleiche der Allgemeinen Intelligenz (KAI), Aufmerksamkeitsleistung (d2) und Leistungshöhe (Benton-Test) vor und nach der Operation für die UG

	präoperativ N=39	postoperativ N=39	t ^a	p
KAI^b				
MW (SD)	68.56 (12.78)	70.56 (12.77)	-5.5	***
D2^c				
MW (SD)	118.51 (15.59)	119.82 (15.69)	-4.00	***
Benton-Test^d				
MW (SD)	4.56 (1.21)	4.87 (1.22)	-3.13	**

^a Unterschiede zwischen den Meßzeitpunkten (t-Test für abhängige Gruppen)

^b Auswertung des Kurzspeicher Rohwertes

^c Auswertung des Konzentrationsleistungswertes (Anzahl richtig bearbeiteter Zeichen)

^d Auswertung der Anzahl richtiger Reproduktionen

=p<.01, * p< 0.001

3.3.2 Postoperative Veränderungen bei Struma-Patienten

In der Gruppe der Struma-Patienten ergeben sich nur sehr geringe oder keine Änderungen der Symptomangaben oder Testleistungen zwischen den beiden Meßzeitpunkten (Tabelle 18 und 19).

Ergebnisse

Tabelle 18 Intragruppenvergleiche der Depressivität und psychischen Beeinträchtigung vor und nach der OP für die KG

	präoperativ N=22	postoperativ N=22	t ^a	p
MADRS Gesamtscore^b				
MW (SD)	10.09 (5.56)	9.45 (5.37)	1.952	ns
HAMD Gesamtscore^b				
MW (SD)	12.05 (6.16)	12.00 (6.12)	.439	ns
BDI Gesamtscore^b				
MW (SD)	10.14 (4.32)	10.05 (4.30)	.568	ns
SCL-90-R, GSI Skore^c				
MW (SD)	44.64 (10.12)	43.82 (9.55)	1.682	ns

^a Unterschiede zwischen den Meßzeitpunkten (t-Test für abhängige Gruppen)

^b Verwendung des Gesamtsummenscores

^c Auswertung des GSI Globalwertes (global severity index) zur psychischen Beeinträchtigung

ns = nicht signifikant

Ergebnisse

**Tabelle 19 Intragruppenvergleiche der Allgemeinen Intelligenz (KAI),
Aufmerksamkeitsleistung (d2) und Leistungshöhe (Benton-Test) vor und
nach der Operation für die KG**

	Präoperativ N=22	Postoperativ N=22	t ^a	p
KAI^b				
MW (SD)	80.55 (14.97)	81.05 (14.64)	-1.668	ns
D2^c				
MW (SD)	129.91 (16.07)	131 (14.8)	-1.739	ns
Benton-Test^d				
MW (SD)	5.45 (1.14)	5.55 (1.01)	-1.000	ns

^a Unterschiede zwischen den Meßzeitpunkten (t-Test für abhängige Gruppen)

^b Auswertung des Kurzspeicher Rohwertes

^c Auswertung des Konzentrationsleistungswertes (Anzahl richtig bearbeiteter Zeichen)

^d Auswertung der Anzahl richtiger Reproduktionen

ns = nicht signifikant

In den Abbildungen 7-9 werden die Gruppenunterschiede für die Depressionswerte des MADRS, für die psychische Beeinträchtigung (SCL-90-R) und für die fluide Intelligenz (KAI) für die UG und KG prä- und postoperativ dargestellt.

Abbildung 7 Gruppenunterschiede in der Fremdbeurteilung der Depressivität (MADRS) zwischen den beiden Meßzeitpunkten für die UG und KG

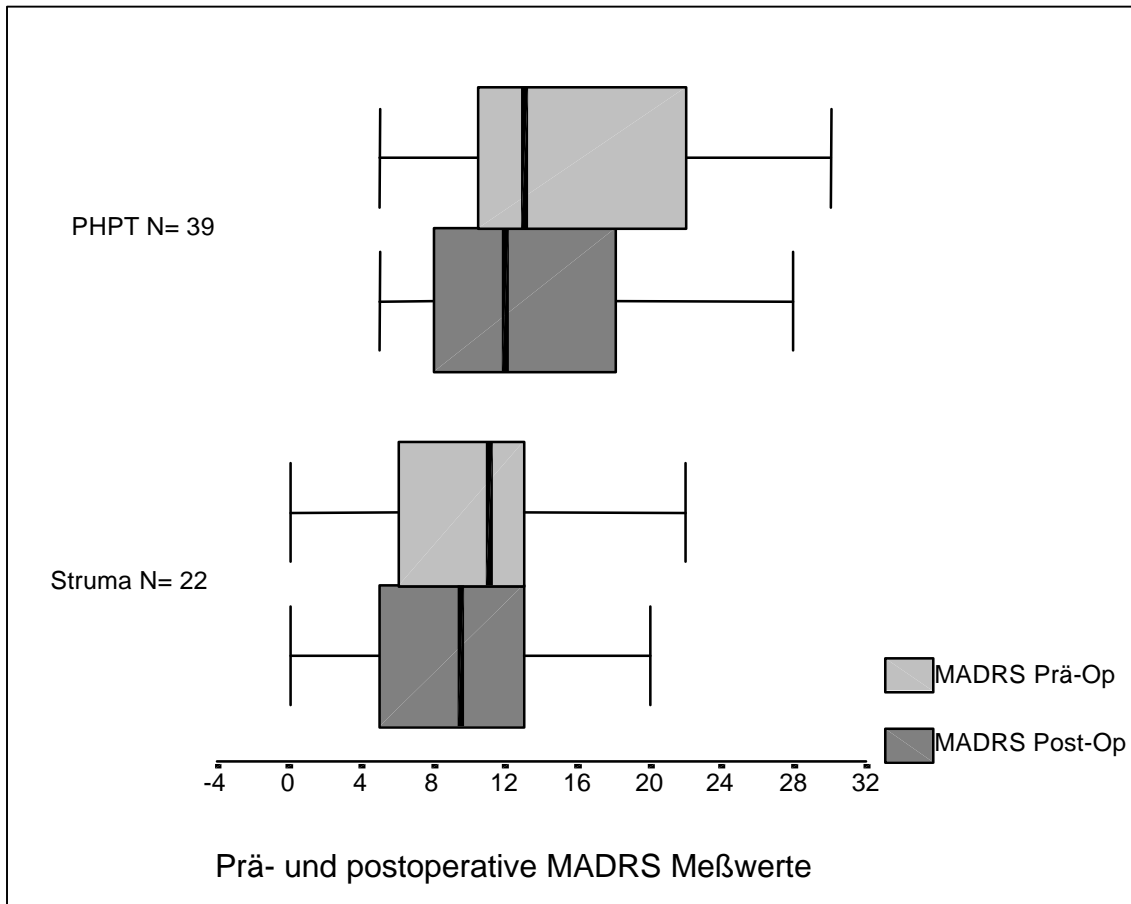


Abbildung 8 Gruppenunterschiede in der psychischen Beeinträchtigung (SCL-90-R) zwischen den beiden Meßzeitpunkten für die UG und KG

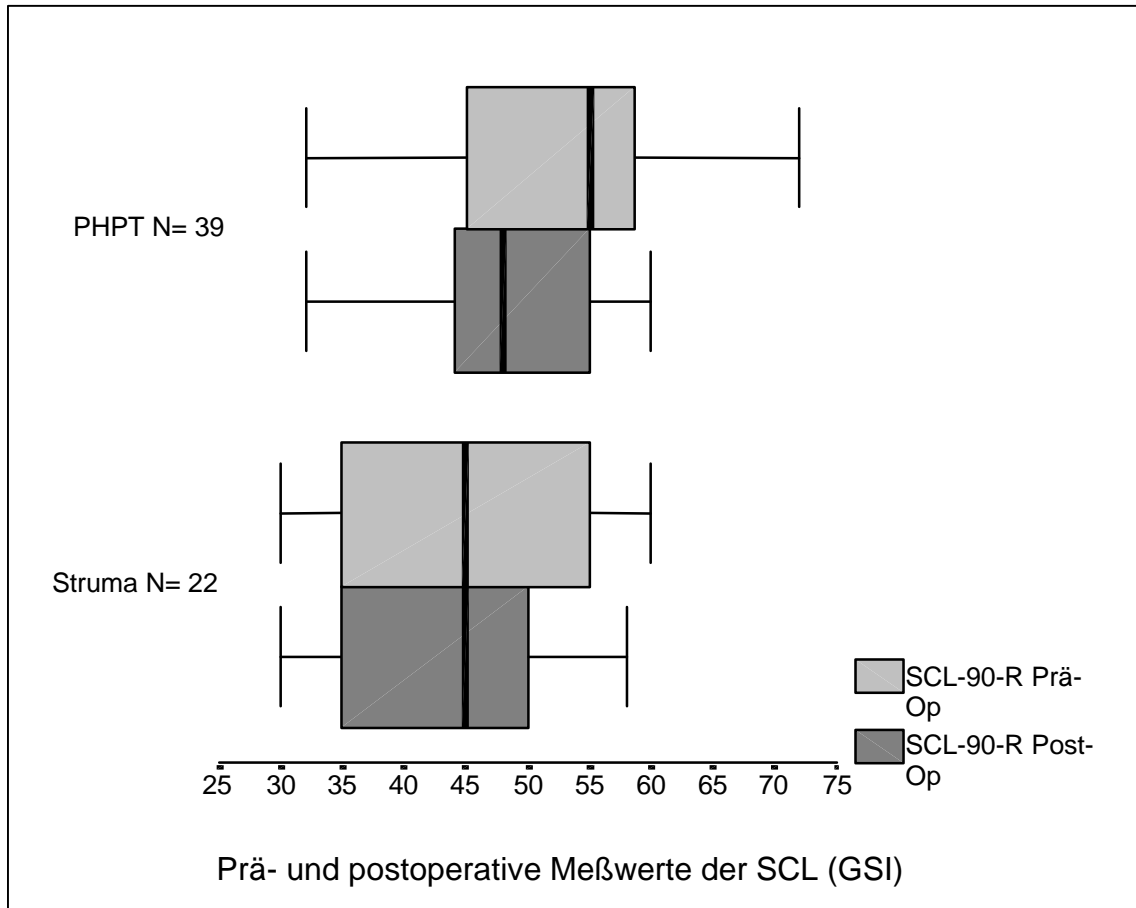
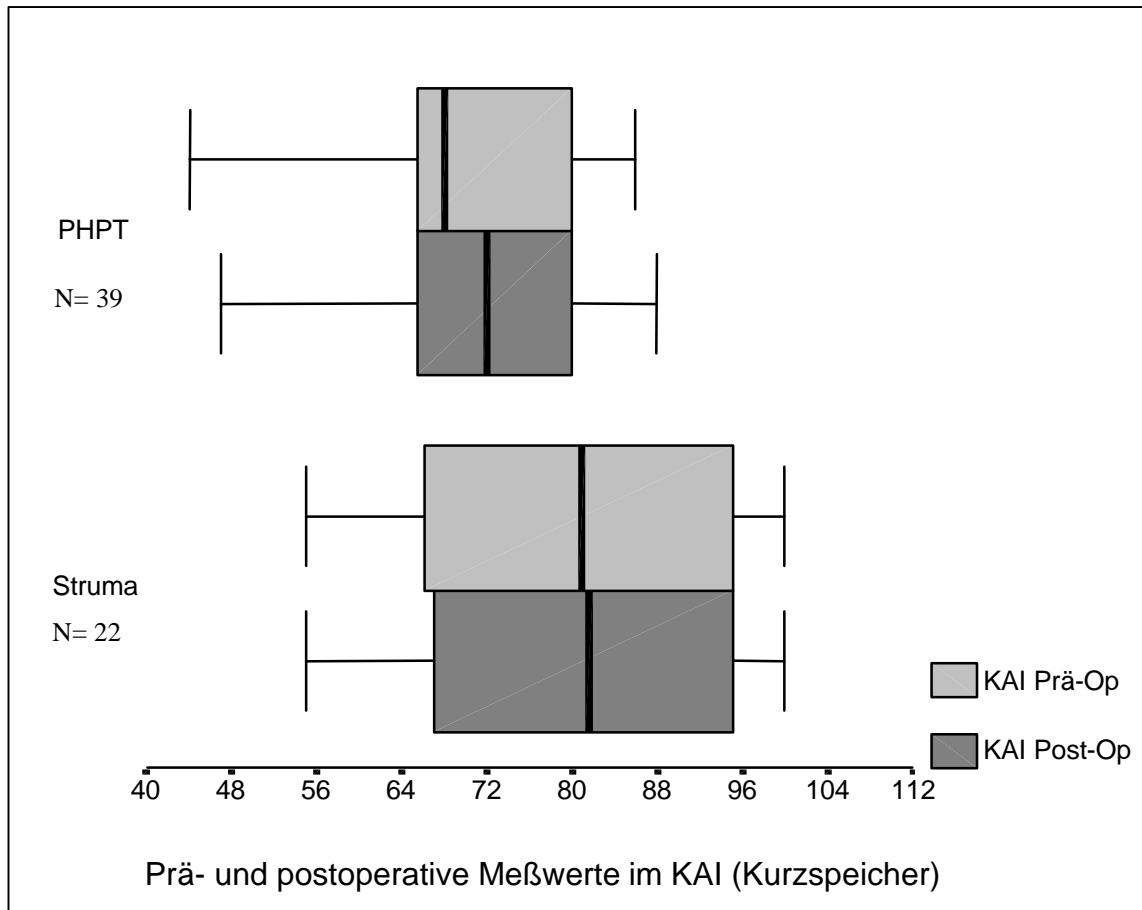


Abbildung 9 Gruppenunterschiede in der fluiden Intelligenz (KAI) zwischen den beiden Meßzeitpunkten für die UG und KG



3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hypothese 2

pHPT-Patienten zeigen bereits kurz nach Parathyreoidektomie signifikant weniger neuropsychiatrische Symptome als vor der OP. Die Verbesserung der Befunde zeigt sich sowohl in der Stimmung (MADRS, HAMD, BDI) als auch in der Anzahl auffälliger Symptome (SCL-90-R) und der kognitiven Leistungsfähigkeit (d2, KAI, Benton-Test).

4 Diskussion

4.1 Bedeutung der Untersuchung

Diese Untersuchung ist eine der ersten kontrollierten prospektiven Studien zum prä- und postoperativen Vorliegen neuropsychiatrischer Symptome bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT).

Sie versucht, einen Beitrag zur Beantwortung der Frage nach der präoperativen Häufigkeit und dem kurzfristigen postoperativen Verlauf neuropsychiatrischer Symptome bei Patienten mit pHPT zu leisten.

Als Erweiterung bisheriger Forschungsarbeiten wurden in vorliegender Untersuchung:

1. nur standardisierte Meßverfahren und neben Selbsteinschätzungen objektive Testverfahren und Fremdbeurteilung eingesetzt,
2. der Einfluß von Alter und Geschlecht in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe kontrolliert,
3. eine Kontrollgruppe eingesetzt, die ebenfalls operativen Stressoren ausgesetzt war,
4. eine randomisierte Stichprobe angestrebt
5. und kurzfristige postoperative Veränderungen erfaßt.

4.2 Diskussion der Studienmethodik

4.2.1 Meßinstrumente und Meßfehler

Zur Sicherung der Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse mit vorhergehenden Untersuchungen und Normwerten aus repräsentativen Stichproben wurden standardisierte Meßverfahren für diese Untersuchung ausgewählt. Auswahlkriterien waren weiterhin Zeitökonomie und

Änderungssensitivität der Meßverfahren. Abweichend von der Instruktion der verwendeten Selbstbeurteilungsverfahren BDI und SCL-90-R wurden die Patienten nach der Operation aufgefordert, nicht das Befinden der vergangenen Woche zu beschreiben, sondern nur das Befinden am Untersuchungstag einzuschätzen. Die Verwendung dieser recht umfangreichen Testbatterie rechtfertigt eine umfassende Beschreibung des neuropsychiatrischen Status der Patienten. Andererseits muß aufgrund des teilweisen hohen Alters der Patienten an Ermüdungseffekte gedacht werden.

Zur Kontrolle des Ermüdungseffektes (Testreihenfolgeeffekt) wurden die Leistungstests bei 15 pHPT-Patienten in umgekehrter Reihenfolge vorgelegt. Es zeigt sich kein signifikanter Effekt der Testreihenfolge.

Die Untersuchung der Patienten vor und nach der Operation erfolgte durch den selben Versuchsleiter, so daß nicht auszuschließen ist, daß die Versuchsleiter durch die Kenntnis der präoperativen Testleistung Beurteilungsfehlern unterlagen (im Sinne des aus der Sozialpsychologie bekannten "Rosenthaleffektes"). Es muß daher berücksichtigt werden, daß ein Teil der Meßwertvarianz durch entsprechende Beurteilungsfehler entstanden sein kann.

Das postoperative Testergebnis der StudienteilnehmerInnen kann Übungseffekten unterliegen, da das Testmaterial ein zweites Mal vorgelegt wurde. In dieser Untersuchung kann davon ausgegangen werden, daß Übungseffekte sowohl in der Untersuchungsgruppe, als auch in der Kontrollgruppe vorliegen und keinen systematischen Fehler generieren.

Zur Überprüfung möglicher Versuchsleitereffekte (Beurteilungstendenzen) wurden die Untersuchungsergebnisse der beiden Versuchsleiter verglichen. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsergebnissen der beiden Versuchsleiter.

4.2.2 Kontrolle von Kovariaten

Da die Patienten der Kontrollgruppe im Durchschnitt 10 Jahre jünger waren als die Patienten der Untersuchungsgruppe und bezüglich ihres Geschlechtes nicht parallelisiert wurden, wurde der zu erwartende Effekt von Alter und Geschlecht durch die Auswertung mit Hilfe von Kovarianzanalysen kontrolliert. Durch dieses Vorgehen wird verhindert, daß Gruppenunterschiede, die lediglich auf Alters- oder Geschlechtsunterschiede zurückzuführen sind, als Varianz der Untersuchungsvariablen interpretiert werden.

4.2.3 Güte der Kontrollgruppe

Zur Überprüfung der Hypothesen mußten in dieser Untersuchung die neuropsychiatrischen Befunde sehr zeitnah zum Operationstermin erhoben werden. Ein Teil der Varianz der Meßwerte wird aus diesem Grund auf den Einfluß der vorhandenen prä- und postoperativen Stressoren zurückzuführen sein. Zur Kontrolle dieses Effektes wurde eine Kontrollgruppe mit ähnlichen prä- und postoperativen Bedingungen gewählt. Dieses Vorgehen läßt erwarten, daß Unterschiede zwischen der Untersuchungs- und Kontrollgruppe nicht nur auf der Veränderung von Stressoren beruhen.

4.2.4 Stichprobe und Selektionseffekte

Die relativ große Stichprobe von Patienten mit pHPT basiert auf dem großen Einzugsgebiet des Zentrums für Operative Medizin am Klinikum der Philipps-Universität in Marburg und der in diesem Zentrum etablierten Parathyreoidektomie-Methode. Im Zeitraum von 1987 bis 1996 wurden im Zentrum für Operative Medizin am Klinikum der Philipps-Universität in Marburg 478 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus operiert (Funke 1997).

Die Rekrutierung der Patienten der Untersuchungs- und Kontrollgruppe, die im Jahr 2000 für eine Parathyreoidektomie oder Strumaresektion stationär

aufgenommen wurden, erfolgte anhand der Liste stationärer Aufnahmen der Klinik für Allgemein Chirurgie im Zentrum für Operative Medizin I des Klinikums der Philipps-Universität in Marburg. Die Patientenauswahl, die durch das Nichtaufsuchen und die Nicht-Erreichbarkeit von Patienten entstanden ist, kann als "zufällig" angesehen werden, da weder die Verfügbarkeit der Versuchsleiter, noch die Erreichbarkeit der Patienten, mit Patientencharakteristika in Zusammenhang stand.

4.2.5 Messung kurzfristiger postoperativer Veränderungen

In bisherigen Studien zur postoperativen Veränderung neuropsychiatrischer Symptome bei pHPT-Patienten wurden die ersten Follow-up-Daten frühestens einen Monat nach Parathyreoidektomie erhoben. Zur Analyse des zeitlichen Verlaufs ist es jedoch erforderlich, die Veränderungen von Beginn an zu erfassen. In der vorliegenden Untersuchung wurden die postoperativen neuropsychiatrischen Befunde zur Überprüfung von Kurzzeiteffekten bereits 3 Tage nach der Parathyreoidektomie erhoben. Ein Nachteil dieses Vorgehens ist die Überlagerung der Effekte einer geringeren postoperativen Belastung der Patienten und der Regulation der pHPT-assoziierten Parameter. Trotz Hinzunahme einer Kontrollgruppe, die ebenfalls operativen Stressoren ausgesetzt war, können die gefundenen Veränderungen der neuropsychiatrischen Befunde ebenfalls Ausdruck der Streßreduktion und Entlastung nach der OP sein. Weiterhin wäre es natürlich wünschenswert gewesen, die festgestellten Trends in ihrem Verlauf zu dokumentieren. Dies war jedoch aufgrund organisatorischer Umstände (kurze stationäre Verweilzeiten von Patienten aus einem überregionalen Einzugsgebiet) nicht möglich.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die an dieser Untersuchung 39 teilnehmenden Patienten mit pHPT zeigen präoperativ insgesamt mehr depressive Symptome in der Fremdbeurteilung (MADRS, HAMD), eine höhere psychische Beeinträchtigung (SCL-90-R) und geringere kognitive Leistungsfähigkeit (d2, KAI, Benton-Test) als Patienten mit Struma.

Diese Unterschiede bestehen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% und behalten statistische Signifikanz nach Kontrolle der Alters- und Geschlechtsunterschiede zwischen den Gruppen.

Die Unterschiede in der Depressivität zwischen pHPT-Patienten und Patienten mit Struma werden präoperativ in der Fremdbeurteilung (MADRS, HAMD), nicht jedoch in der Selbstbeurteilung (BDI) signifikant. Hautzinger et al. (1995) geben im BDI Handbuch geringe Korrelationen zwischen dem BDI und der HAMD ($r = .34$ bis $.37$) an, so daß die Unterschiede in der Selbst- und Fremdbeurteilung in vorliegender Arbeit zu erwarten waren.

Insgesamt zeigt sich in vorliegender Untersuchung sowohl in der depressiven Symptomatik als auch in der kognitiven Leistungsfähigkeit postoperativ eine signifikante Verbesserung in der Selbst- und Fremdbeurteilung der Patienten. Bei den Patienten mit Struma ist keine signifikante Veränderung nach Strumaresektion zu beobachten.

Obwohl die Patienten mit pHPT postoperativ eine signifikante Reduktion auffälliger Befunde zeigen, bestehen weiterhin signifikante Unterschiede zu den Struma-Patienten in der psychischen Beeinträchtigung (SCL-90-R) und der kognitiven Leistungsfähigkeit (d2, KAI, Benton-Test). Da die Struma-Patienten nur geringfügige Verbesserungen ihres Befindens und ihrer Leistungsfähigkeit nach der Strumaresektion zeigen, kann davon ausgegangen werden, daß die Veränderungen bei den pHPT-Patienten nicht nur durch die postoperative Streßreduktion entstanden sind.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen somit die Forschungshypothesen: Diskutiert werden muß jedoch die klinische Relevanz der gezeigten Symptomreduktion nach Parathyreoidektomie bei pHPT-Patienten. Die Mittelwertsunterschiede und Effektstärken der Intragruppenvergleiche sind sehr gering, so daß davon ausgegangen werden kann, daß auf Gruppenebene keine klinisch bedeutsamen Veränderungen gemessen worden sind. Entsprechend dem mehrstufigen Antwort- und Auswertungsformat der verwendeten Testverfahren, zeigen die geringen Mittelwertsunterschiede lediglich eine Verschiebung des Beurteilungsmusters innerhalb derselben klinischen Kategorie. Sowohl vor als auch kurz nach Parathyreoidektomie zeigen 20-30 Prozent der Patienten eine kognitive Beeinträchtigung und bis zu 69 Prozent der Patienten eine leichte, mäßige oder schwere depressive Symptomatik. Das bedeutet, daß mit Hilfe der standardisierten Meßverfahren postoperativ nicht mehr Patienten als unauffällig eingestuft werden als präoperativ. Auf Einzelfallebene können sich jedoch klinisch relevante Verbesserungen zeigen.

Die Ergebnisse zur Symptomreduktion entsprechen insgesamt den Beobachtungen in Einzelfallberichten und früheren Studien zur Häufung neuropsychiatrischer Auffälligkeiten bei Patienten mit pHPT (Schreiber et al. 1994, White et al. 1996, Schweizer et al. 1997, Rusterholz und Müller 2000). Die in vorliegender Untersuchung gemessene hohe Prävalenz leichter bis schwerer depressiver Störungen (HAMD) von 69 Prozent findet sich auch bei Peterson (1968), der über eine Prävalenz von 66 Prozent für affektive Störungen in seiner Stichprobe von pHPT-Patienten berichtet. In der Untersuchung von Chigot et al. (1995), an der 78 pHPT-Patienten mit einem mittleren Alter von 75.1 Jahren vor und nach Parathyreoidektomie teilnahmen, zeigen 47 Patienten (60,2%) präoperativ Anzeichen einer affektiven Störung. Aufgrund des geringeren Alters der Patienten, die an vorliegender Untersuchung teilnahmen (MW 62.7, SD 9.9), sind die Ergebnisse nur eingeschränkt mit den Ergebnissen von Chigot et al. (1995) vergleichbar.

Die Prävalenz leichter, mäßiger und schwerer depressiver Symptome bei den pHPT-Patienten in unserer Studie muß vor dem Hintergrund der gezeigten Entwicklungsdynamik psychischer Störungen gesehen werden. Über die Hälfte der von Peterson (1968) befragten pHPT-Patienten geben an, daß die ersten Anzeichen einer psychischen Veränderung in affektiven Störungen bestanden. Unter dem Blickwinkel der sich im Verlauf wandelnden Psychopathologie können auch die stark variierenden Angaben zur Häufigkeit depressiver Symptome in der Literatur gesehen werden. Das in vorliegender Untersuchung getestete Patientenkollektiv aus den Jahren 1999 und 2000 hat bereits von der Verbesserung der Früherkennung des primären Hyperparathyreoidismus profitiert, so daß auch pHPT-Patienten ohne weitere körperliche Symptomatik rechtzeitig operiert werden konnten. Somit unterscheidet sich unser Patientenkollektiv von zuvor beschriebenen Stichproben, die oftmals erst nach Auftreten körperlicher Symptome diagnostiziert wurden.

Die in vorliegender Untersuchung gezeigten postoperativen Änderungen der neuropsychiatrischen Symptomatik bestätigt ebenfalls die Beobachtungen in Einzelfallstudien (Gavendik et al. 1993, Schreiber et al. 1994, Logullo et al. 1998, Emmelot-Vonk et al. 2000) und Forschungsarbeiten (Linder et al. 1988, Chigot et al. 1995, Hedback 2000). Da in bisherigen Untersuchungen spätere Meßzeitpunkte für die Follow-up-Untersuchung gewählt wurden, kann die kurzfristige Verbesserung neuropsychiatrischer Befunde in vorliegender Untersuchung einen Beitrag zur Aufklärung des zeitlichen Verlaufs der beschriebenen Symptomreduktion leisten.

4.4 *Schlußfolgerung*

Das Ergebnis dieser Studie unterstützt die Bemühungen um eine Früherkennung des pHPT, da eine Parathyreoidektomie bereits kurzfristig zu einer Verbesserung der Stimmung und der kognitiven Leistungsfähigkeit führt, auch wenn keine weiteren Symptome für den Patienten spürbar sind.

Beim Auftreten akuter oder chronischer neuropsychiatrischer Symptome muß an das Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus gedacht werden und spezifische Diagnostik veranlaßt werden (Borer und Bhanot 1985). Schreiber et al. (1994) empfehlen eine gezielte pHPT-Diagnostik vor allem bei Vorkommen von kognitiven Beeinträchtigungen (zum Beispiel in den Bereichen von Konzentration, Auffassungsvermögen und Kurzzeitgedächtnis), episodenhaft auftretenden (insbesondere örtlichen und zeitlichen) Desorientierungen und bei Veränderungen im Persönlichkeitsbereich, die vom Patienten selbst als persönlichkeitsfremd oder "gemacht" im Sinne einer Störung der Meinhaftigkeit erlebt werden.

Allein die neuropsychiatrischen Korrelate eines primären Hyperparathyreoidismus, die zu einer erheblichen Leistungs- und Funktionseinschränkung der Patienten führen, fordern eine umgehende störungsspezifische Diagnostik und ggf. Therapie.

5 Zusammenfassung

Fragestellung vorliegender Untersuchung ist die Häufigkeit und die Veränderung neuropsychiatrischer Symptome bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus vor und nach Parathyreoidektomie im Vergleich zu Patienten mit euthyreoter Struma vor und nach Strumaresektion. Ausgehend von der aktuellen Forschungslage wurden die folgenden zwei Hypothesen überprüft und bestätigt:

1. Patienten mit pHPT zeigen mehr und stärkere neuropsychiatrische Symptome als nicht-pHPT-Patienten, die ebenfalls operativen Stressoren ausgesetzt sind
2. pHPT-Patienten zeigen bereits wenige Tage nach Parathyreoidektomie eine Reduktion neuropsychiatrischer Befunde in Häufigkeit und Schweregrad

Untersucht wurden 39 zufällig ausgewählte pHPT-Patienten im mittleren Alter von 63 Jahren (Mittelwert 62,7; SD 9,9) und eine Kontrollgruppe aus 22 Patienten mit euthyreoter Struma im mittleren Alter von 52 Jahren (Mittelwert 51,8; SD 14,6) der Klinik für Allgemeinchirurgie des Zentrums für Operative Medizin I im Klinikum der Philipps-Universität Marburg.

Alle Studienteilnehmer wurden am Tage vor und drei Tage nach ihrer Operation mit Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren der Depressivität (HAMD, MADRS, BDI), der psychischen Beeinträchtigung (SCL-90-R) und kognitiven Leistungstests (Benton-Test, d2, KAI) in einer standardisierten Testsituation untersucht.

Insgesamt zeigen präoperativ 23 der 39 untersuchten pHPT-Patienten (59%) klinische Zeichen einer depressiven Störung im BDI ($BDI > 11$), sieben Patienten (18%) eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Benton-Test (Differenz zum Erwartungswert > 2) und 9 Patienten (23,1%) eine überdurchschnittliche psychische Beeinträchtigung im SCL-90-R ($SW > 60$).

Patienten mit pHPT zeigen präoperativ insgesamt mehr depressive Symptome in der Fremdbeurteilung (MADRS, HAMD), eine höhere psychische Beeinträchtigung (SCL-90-R) und geringere kognitive Leistungsfähigkeit (d2, KAI, Benton-Test) als Patienten mit euthyreoter Struma. Diese Unterschiede wahren statistische Signifikanz auch nach Kontrolle der Alters- und Geschlechtsunterschiede zwischen den Gruppen. Die Unterschiede in der Depressivität von pHPT-Patienten und Patienten mit euthyreoter Struma werden präoperativ in der Fremdbeurteilung (MADRS, HAMD), nicht jedoch in der Selbstbeurteilung (BDI) signifikant. Obwohl die Patienten mit pHPT postoperativ eine signifikante Reduktion auffälliger Befunde zeigen, bestehen weiterhin signifikante Unterschiede zu den Struma-Patienten in der psychischen Beeinträchtigung (SCL-90-R) und der kognitiven Leistungsfähigkeit (d2, KAI, Benton-Test).

Insgesamt zeigt sich sowohl in der depressiven Symptomatik als auch in der kognitiven Leistungsfähigkeit postoperativ eine signifikante Verbesserung in der Selbst- und Fremdbeurteilung der Patienten. Bei den Patienten mit euthyreoter Struma ist keine signifikante Veränderung nach Strumaresektion, jedoch ebenfalls ein Trend zur Reduktion auffälliger Symptome zu beobachten.

Das Ergebnis dieser Studie unterstützt die Bemühungen um eine Früherkennung des pHPT, da eine Parathyreoidektomie bereits kurzfristig zu einer Verbesserung von Stimmungslage und kognitiver Leistungsfähigkeit führt.

6 Literaturverzeichnis

1. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry: Heidelberg: Springer.
2. Benton Sivan A, Spreen O. (1996) Der Benton-Test. Hogrefe: Göttingen.
3. Borer MS, Bhanot VK (1985) Hyperparathyroidism. Neuropsychiatric manifestation. *Psychosomatics* **26**: 597-601.
4. Brickenkamp R (1994) Test d2. Aufmerksamkeits-Belastungstest. Hogrefe: Göttingen.
5. Carman JS, Post RM, Goodwin FK, Bunney WE (1977) Calcium and electroconvulsive therapy of severe depressive illness. *Biolog Psychiatry*:**12**:5-17.
6. Cattell, RB:Theorie of Fluid and Cristallized Intelligence A Critical Experiment (1963) *Journal of Educational Psychology* **54**:1-22.
7. Chigot JP, Menegaux F, Achraff H (1995) Should primary hyperparathyroidism be treated surgic ally in elderly patients older than 75 years? *Surgery* **117**: 397-401.
8. Coffernils MA, De Rijcke, C. Heraut (1989) Hyperrparathyroidie et depression. Cas clinique et revue de la litterature. *Rev. Med. Brux.* **10**: 29-32.
9. Dubovsky SL, Franks RD (1983) Intercellular calcium ions in affective disorders: A review and an hypothesis. *Biolog Psychiatry*:**18**:781-797.
- 10.Ebel H, Schlegel U, Klosterkötter J. (1992) Chronische schizophreniforme Psychose bei primärem Hyperparathyreoidismus. *Nervenarzt* **63**: 180-3.

11. Emmelot-Vonk MH, Samson MM, Raymakers JA. (2001) Cognitive deterioration in elderly due to primary hyperparathyroidism-resolved by parathyroidectomy. *Ned Tijdschr Geneeskd* **145**: 1961-4.
12. Engelhardt D (1991) Psychose bei primärem Hyperparathyreoidismus. *Internist* **32**: 738.
13. Erlichman M, Holohan TV (1995) Bone densitometry: patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism part 1: technical report. *Health Technol Assess* **6**: 1-30.
14. Franke G (1995) Die Symptom-Checkliste von Derogatis. Beltz Test: Göttingen.
15. Funke M, Kim M, Hasse C, Bartsch D, Rothmand M. (1997) Ergebnisse eines standardisierten Therapiekonzepts bei primärem Hyperparathyreoidismus. *Dtsch Med Wochenschr* **122**: 1475-81.
16. Gross R, Schölmerich P, Gerok W (1987) Lehrbuch der Inneren Medizin. Schattauer: Stuttgart.
17. Guvendik L, Oo LK, Roy S, Donaldson LA, Kennedy DD (1993) Management of a mechanistinal cyst causing hyperparathyroidism and tracheal obstruction. *Ann Thorac Surg* **55**: 167.
18. Hamilton M (1986) The Hamilton rating scale for depression. In: Sartorius N, Ban T. (Hrsg.) Assessment of depression. Springer: Berlin, 143-152.
19. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1995) Beck-Depressions-Inventar (BDI). Verlag Hans Huber: Liebefeld-Bern.
20. Hayabara T, Hashimoto K, Izumi H, Morioka E, Hosokawa K (1987) Neuropsychiatric disorders in primary hyperparathyreoidism. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology* **41**: 33-40.

21. Hedback G. (2000) Forming of opinion in medical decision making and primary hyperparathyroidism. *Lakartidningen* **97**: 4127-8.
22. Hedlung JL, Vieweg BW (1979) The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. *J Operational Psychiat* **10**: 149-165.
23. Joborn C, Hetta J, Lind L, Rastad J, Akerström G, Ljunghall S (1989) Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery* **105**: 72-78.
24. Joborn C, Hetta J, Niklasson F, Rastad J, Wide L, Agren H, Akerström G, Ljunghall S (1991) Cerebrospinal fluid calcium, PTH and monoamine and purine metabolites and the blood-brain barrier function in primary hyperparathyroidism. *Psychoneuroendocrinology* **16**: 312-322.
25. Joborn C, Hetta J, Rastad J, Jägren H, Åkerström G, Ljunghall S (1988) Psychiatric symptoms and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in primary hyperparathyroidism. *Biol Psychiatry* **23**: 149-158.
26. Kaplan HI, Saddock BJ (Williams&Wilkins1989) Comprehensive Textbook of Psychiatry, Vol 2, 5th edition, 1216-1217.
27. Lehrl S, Gallwitz A, Blaha L (1992) Kurztest für Allgemeine Intelligenz KAI. Hogrefe Göttingen.
28. Linder J, Brimar K, Granberg PO, Wetterberg L, Werner S (1988) Characteristic changes in psychiatric symptoms, cortisol and melatonin but not prolactin in primary hyperparathyroidism. *Acta Psychiatr Scand* **78**: 32-40.
29. Linnestedt G, Nystrom E, Lundberg PA, Johannson E, Eggertsen R (1992) Screening of an elderly population in primary care for primary hyperparathyroidism. *Scand J Prim Health Care* **10**: 192-7.

30. Logullo F, Babbini MT, Di Bella P, Provinciali L. (1998) Reversible combined cognitive impairment and severe polyneuropathy resulting from primary hyperparathyroidism. *Ital J Neurol Sci* **19**: 86-9.
31. Menis ED, Roiter I, Legovini P, Bassi N, Conte N. (1997) Acute hyperparathyroidism associated with follicular carcinoma in the thyroid: possible role of juvenile cervical irradiation. Description of a case. *Minerva Endocrinol* **22**: 19-22.
32. Mollerup CL, Bollerslev J, Mosekilde L (2000) Marginal primary hyperparathyroidism. Indication for treatment? *Ugeskr Laeger* **162**: 4912-6.
33. Montgomery SA, Asberg M. (1979) A new depression rating scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* **134**: 382-89.
34. Okamoto T, Gerstein HC, Obara T (1997) Psychiatric symptoms, bone density and non specific symptoms in patients with mild hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism: A systematic overview of the literature. *Endocr J* **44**: 367-74.
35. Oztune S, Guscott RG, Soni J, Steiner M (1986) Psychosis resulting in suicide in a patient with primary hyperparathyroidism. *Can J Psychiatry* **31** (4): 342-3.
36. Ronny-Sivula H, Sivula A (1987) Long-term effect of surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Annals of Clinical Research* **17**: 141-7.
37. Rosentahl M, Gil I, Habot B. (1997) Primary hyperparathyroidism: neuropsychiatric manifestations and case report. *Istr J Psychiatry Relat Sci* **34**: 122-5.
38. Rusterholz D, Muller W (2000) Operationskonzept bei primärem Hyperparathyroidismus. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* **116**: 62-65.

39. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kondo M, Nangoshi Y (1995) A case of primary hyperparathyroidism that had been treated under a diagnosis of depression for 10 years. *Psychiatry Clin Neurosci* **49**: 147-9.
40. Schmidt-Gayk H (1991) Diagnose und Behandlung des asymptomatischen Hyperparathyreoidismus. *Ärztl. Lab.* **37**: 147-152.
41. Schreiber W, Kellner M, Heuser-Link M, Krieg JC (1994) Neuropsychiatrische Symptomatik bei primärem Hyperparathyreoidismus. *Dtsch. Med. Wschr.* **119**: 1076-1080.
42. Schweizer I, Bleisch JA, Gemenjäger E (1997) Primärer Hyperparathyreoidismus. *Schweiz Med Wochenschr* **127**: 243-53.
43. Serogatis, LR (1977) SCL-90-R, administration, scoring & procedures manual I for the R(evised) version. Johns Hopkins University School of Medicine: Eigendruck.
44. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC (1994) Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* **96**: 101-106.
45. Spivak B, Radvan M, Ohring R, Weizman A (1989) Primary Hyperparathyroidism. Psychiatric Manifestations, Diagnosis and management. *Psychotherapy and Psychosomatics* **51**: 38-44.
46. Steinberg M (1994) A case of paranoid disorder associated with hyperthyroidism. *Can J Psychiatry* **39**: 153-6.
47. Tonner DR, Schlechte JA (1993) Neurologic complications of thyroid and parathyroid disease. *Med Clin North Am* **77**: 251-63.
48. White RE, Pickering A, Spathis GS (1996) Mood disorder and chronic hypercalcemia. *J Psychosom Res* **41**: 343-7.

7 Anhang

7.1 Lebenslauf

Name	Tobias Hanke
Geburtsdatum und Ort	26. 01. 1974 in Arnstadt/Thüringen
Eltern	Dr. med. Peter Hanke (FA für Psychiatrie und Neurologie) Erzsébet Hanke (Krankenschwester)
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schulbildung

9/1980 bis 7/1990 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule in Arnstadt/Thüringen

9/1990 bis 7/1992 Gymnasium in Arnstadt/Thüringen

Zivildienst

10/1993 bis 1/1995 Kreiskrankenhaus in Arnstadt/Thüringen

Studium

3/1995 bis 4/2001 Medizinstudium am Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität in Marburg/Lahn

11/1997 Ärztliche Vorprüfung

3/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

9/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

8/1999 Psychiatrie, Klinikum Philipps-Universität, Marburg

9/1999 Neurologie, Klinikum Philipps-Universität, Marburg

3/2000 Allgemeinmedizin, Klinikum Philipps-Universität, Marburg

8/2000 Neurologie, Klinikum E.-M.-Arndt-Universität, Greifswald

Praktisches Jahr

10/2001 bis 1/2002 Innere Medizin; Oberarzt: Prof. Dr. G. Richter

2/2002 bis 5/2002 Chirurgie; Oberarzt: Dr. med. A. Junge:

6/02 bis 10/02 Anästhesie; Oberarzt Dr. med. U. Schwarz

Arzt im Praktikum

11/2002 bis 4/2003 Abteilung für Chirurgie, Diakoniekrankenhaus, Marburg

Seit 5/2003 Klinik für ambulante Rehabilitation und Sportmedizin, Leipzig

7.2 Meine akademischen Lehrer

Fachgebiet	Professoren	Fachgebiet	Professoren
Allgemeinchirurgie	Rothmund	Nephrologie	Lange
Allgemeinmedizin	Baum	Neurologie	Runge
Anästhesie	Lennartz	Neuropathologie	Mennel
Anatomie	Schuhmacher	Nuklearmedizin	Kuni
Andrologie	Krause	Onkologie	Neubauer
Arbeitsmedizin	Engel	Orthopädie	Griss
Augenheilkunde	Kroll	Pädiatrie	Seyberth
Bakteriologie	Klenk	Pathologie	Gröne
Biochemie	Hasslik	Physiologie	Daut
Biologie-Zytologie	Kern	Psychiatrie	Krieg
Dermatologie	Happle	Psychologie	Basler
Gastroenterologie	Richter	Psychosomatik	Schüffel
Geschichte der Medizin	Geuss	Psychotherapie	Schreiber
Gynäkologie	Schmidt	Pulmologie	Schneider
Hämatologie	Neubauer	Radiologie	Habermehl
HNO	Werner	Rechtsmedizin	Oepen
Humangenetik	Grzeschik	Soziologie	Müller
Hygiene	Radsack	Theoretische Chirurgie	Lorenz
Innere Medizin	Von Wichert	Tranfusionsmedizin	Kretschmer
Kardiologie	Maisch	Unfallchirurgie	Gotzen
Klinische Chemie	Gressner	Urologie	Hofmann
Mikrobiologie	Klenk	Virologie	Slenczka

7.3 Danksagung

Mein erster Dank gilt den Patienten, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie gegeben haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. M. Rothmund, Leiter der Klinik für Allgemeinchirurgie am Klinikum Marburg und Herrn PD Dr. med. Nies, dem leitenden Oberarzt dieser Klinik. Nur durch die freundliche Kooperation der Klinik für Allgemeinchirurgie mit der Klinik für Psychiatrie wurde diese Studie möglich gemacht.

Herr PD Dr. med. Schreiber hat die Betreuung dieser Arbeit übernommen und mich freundlicher und engagierter Weise bei der Fertigstellung unterstützt.

Die gut durchdachte Planung dieser Untersuchung verdanke ich Dr. med. S. Lanquillon.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen des Pflegedienstes und des ärztlichen Dienstes der Klinik für Allgemeinchirurgie am Zentrum für Operative Medizin I der Philipps-Universität in Marburg, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Die Fertigstellung dieser Arbeit war mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden, der nur durch die emotionale und liebevolle Unterstützung meiner Freundin Juliane Schreiber möglich war.

Für die statistische Beratung danke ich meiner Schwester Frau Dr. rer. nat. Dipl. Psych. C. Hanke, die mir wertvolle Hinweise zur Auswertung der Daten gegeben hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben und auf deren Unterstützung ich mich immer verlassen konnte.

7.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin in Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Prä- und postoperative neuropsychiatrische Befunde bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus" (pHPT) aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Prof. Dr. J.C. Krieg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angegeben Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher in keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, der 10. Juli 2003