

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel

**des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg**

Der Einfluss von Calcium auf die corticale Exzitabilität

-

Eine explorative TMS Studie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Almuth Maureen Eienbröker, geb. Schneider

aus Hannover

Marburg 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 06.03.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:

Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent:

Prof. Dr. med. Felix Rosenow

Korreferent:

Prof. Dr. med. Adriana del Rey

3. Ergebnisse.....	31
3.1. Calcium und Parathormon	31
3.2. TMS-Parameter.....	33
3.2.1. Gesamtgruppe	33
3.2.2. Gruppe A (n=10).....	34
3.2.3. Gruppe spät /Gruppe B (n=5)	37
3.3. Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)	39
3.4. F-Wellen Latenz	39
3.5. Grip Force	40
3.6. Fragebögen.....	41
3.6.1. Beck's Depression Inventar II (BDI II)	41
3.6.2. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)	42
3.6.3. Parathyroidectomy Assessment of Symptoms (PAS) Score.....	45
4. Diskussion	50
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	50
4.2. Der Einfluss von Calcium auf die corticale Exzitabilität	51
4.3. Der Einfluss von Calcium auf die periphere Nervenleitung.....	55
4.4. Psychiatrische Symptome	57
4.4.1. Depressivität	57
4.4.2. Gesundheitszustand und Lebensqualität	59
4.4.3. Parathyroidectomy Assessment of Symptoms (PAS) Score.....	60
4.5. Beantwortung der Fragestellungen, Schlussfolgerungen und Ausblick	63
5. Zusammenfassung	64
6. Summary.....	67
7. Literaturverzeichnis	69
8. Anhang	75
8.1. Verzeichnis der Abkürzungen	75
8.2. Verzeichnis der Abbildungen	77
8.3. Verzeichnis der Tabellen	78

8.4. Patienteninformation.....	79
8.5. Einverständniserklärung	83
8.6. Beck's Depression Inventar	84
8.7. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand.....	87
8.8. Parathyroidectomy Assessment of Symptoms Score.....	90
8.9. Verzeichnis der akademischen Lehrer	94
8.10. Danksagung	95
8.12. Publikationen	96
8.12.1. Posterpräsentation bei dem 82. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2009 in Nürnberg.....	96

1. Einleitung

1.1. Epilepsie und epileptische Gelegenheitsanfälle

Epilepsie gehört mit einer Punktprävalenz von 0,7% [74] und einer Lebenszeitprävalenz von 2-5% [103] zu einer der häufigsten chronisch-neurologischen Erkrankungen.

Epilepsien können anhand der Lokalisation der epileptogenen Zone in fokale und generalisierte Epilepsien unterschieden werden. Außerdem werden Epilepsien ätiologisch in idiopathische Epilepsien, bei denen eine genetische Disposition vorliegt, symptomatische Epilepsien, bei denen eine erworbene Hirnläsion ursächlich ist und kryptogene Epilepsien, bei denen keine Schädigung nachweisbar ist, aber aufgrund der Vorgeschichte und Anfallsform eine symptomatische Ursache anzunehmen ist, unterteilt [1].

Nicht jeder epileptische Anfall ist als der Beginn einer Epilepsie zu werten. Die Diagnose wird erst gestellt, wenn es zu mindestens zwei unprovokierten epileptischen Anfällen gekommen ist oder wenn in Zusatzuntersuchungen nach dem ersten epileptischen Anfall Hinweise für eine dauerhaft erhöhte zerebrale Erregbarkeit gefunden werden [99].

Bis zu 9% aller Menschen werden in ihrem Leben einen epileptischen Anfall erleiden, von denen im Durchschnitt nur 50% in den nächsten zwei bis drei Jahren einen erneuten Anfall durchmachen [74].

Bei der anderen Hälfte lassen sich auslösende Faktoren ausmachen. Diese provozierten epileptischen Anfälle werden als Gelegenheitsanfälle bezeichnet.

Gelegenheitsanfälle sind meist primär generalisierte Anfälle [14]. Bei Kindern ist der häufigste Auslöser Fieber [35]. Bei Erwachsenen sind die auslösenden Ursachen meist Alkoholentzug, Alkoholabusus und Schlafentzug [14]. Aber auch metabolische Störungen wie Hypoglykämien [30], nicht ketotische Hyperglykämie [106] und Elektrolytentgleisungen [20] führen zu Gelegenheitsanfällen.

1.2. Pathophysiologie epileptischer Anfälle bei Calciumimbalance

Bei epileptischen Anfällen kommt es durch eine gestörte synchronisierte und rhythmische Aktivität von Neuronenverbänden zu einer vorübergehenden Verhaltensänderung [75]. Auslöser hierfür ist ein gestörtes Gleichgewicht zwischen neuronaler Hemmung (Inhibition) und Erregung (Exzitabilität) mit Überwiegen der

Exzitabilität.

Calcium beeinflusst über Interaktionen mit den Na^+ -Kanalproteinen direkt die Exzitabilität von Nervenzellmembranen. Je niedriger der Calciumserumspiegel ist, umso leichter können die Na^+ -Kanäle aktiviert werden. Gleichzeitig führt aber eine Abnahme des Calciumserumspiegels zu einer Inaktivierung von Na^+ -Kanälen. Aus diesen beiden entgegen gesetzten Effekten resultiert in der Summe, dass Calciumionen stabilisierend auf erregbare Membranen wirken [44]. Mittels in vitro Experimenten konnte eine Zunahme der epileptischen Aktivität bei niedrigem Calciumserumspiegel nachgewiesen werden [5] [66] [122]. Ebenso existieren Fallberichte von epileptischen Anfällen bei Hypocalcämie [80, 114].

Eine Erhöhung des Calciumserumspiegels führt dagegen zur Reduktion der Exzitabilität der neuronalen Membranen [20].

Es wurden aber auch Fallberichte publiziert, die von epileptischen Anfällen bei Hypercalcämie berichten [23, 64, 102]. Der Pathomechanismus dieser Anfälle ist bisher noch nicht geklärt.

1.3. Calciumhaushalt und Hyperparathyreoidismus

Die Homöostase des Calciumhaushalts wird durch die Hormone Calcitonin, Calcitriol und Parathormon aufrechterhalten. Calcitonin senkt den Calciumserumspiegel, Calcitriol und Parathormon heben ihn an.

Calcitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Es fördert die renale und enterale Calciumausscheidung. Weiterhin wirkt es am Knochen hemmend auf die Osteoklasten und aktivierend auf die Osteoblasten. Dies führt zu einem vermehrten Einbau von Calcium in die Knochen.

Calcitriol entsteht über mehrere Syntheseschritte in Haut, Leber und Niere aus 7-Dehydrocholesterol. Es fördert die Calciumresorption in Niere und Darm und aktiviert die Osteoklasten und verstärkt somit die Calciumfreisetzung aus den Knochen.

Parathormon ist ein Peptidhormon und wird in den Nebenschilddrüsen produziert. Es wirkt zum einen indirekt, indem es die Synthese von Calcitriol fördert. Direkt steigert Parathormon die Calciumresorption in der Niere und die Calciumfreisetzung aus den Knochen [92].

Beim Gesunden ist die Aktivität der Hormone im Gleichgewicht und wird durch den Calciumserumspiegel in einer negativen Feedback-Schleife kontrolliert.

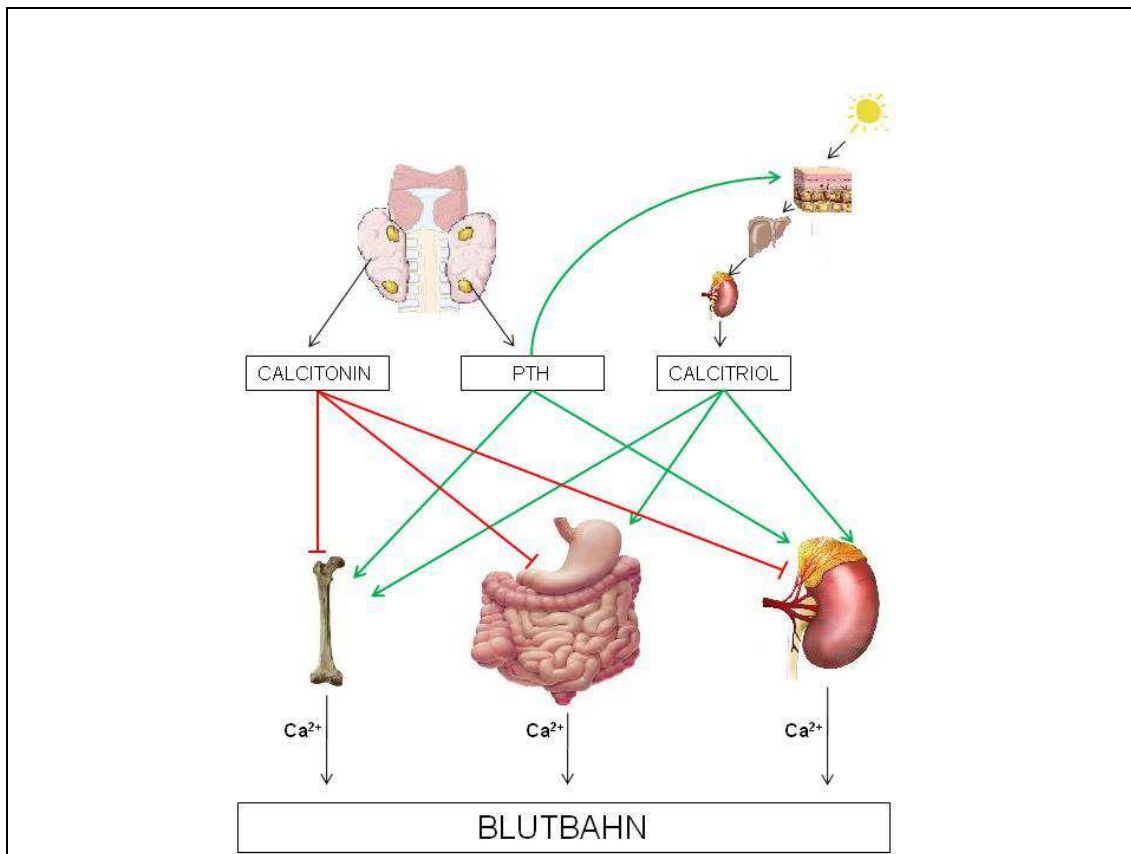


Abbildung 1: Regulation des Calciumhaushalts

Grüne Pfeile: fördernd, rote Pfeile: hemmend, Ca^{2+} : Calcium

Basierend auf Abbildung 8.19 S.755 aus Basislehrbuch Innere Medizin von Renz-Polster; 3 Auflage

Eine Entkopplung dieses Systems führt zum primären Hyperparathyreoidismus (pHPT). Beim pHPT wird durch eine verringerte Expression des G-Protein-gekoppelten Ca^{2+} -sensing Rezeptors (CaSR) auf der Drüsenzelloberfläche Parathormon (PTH) unabhängig vom Calciumserumspiegel freigesetzt [15]. Dadurch wird trotz bereits erhöhter Calciumserumspiegel Parathormon aus den Nebenschilddrüsen ausgeschüttet und der Calciumserumspiegel steigt weiter.

Der primäre Hyperparathyreoidismus wird chirurgisch durch eine Parathyreoidektomie therapiert. Dabei wird das vergrößerte Nebenschilddrüsenengewebe reseziert. Postoperativ kommt es bei erfolgreicher Operation zu einem Abfall des Parathormonserumspiegels und des Calciumserumspiegels auf Normwerte. Damit gilt der Patient als geheilt.

Klinisch leiden Patienten mit dem Vollbild des pHPT an Nierensteinen, Knochenschmerzen und Magengeschwüren [92]. Diese Patienten sieht man in der entwickelten Welt inzwischen selten. Oft wird die Diagnose aufgrund der pathognomonischen Laborwertkonstellation gestellt, bevor der Patient alle klassischen

Symptome zeigt [101].

In der bislang publizierten Literatur zeigt sich, dass Patienten, die nicht an den klassischen Symptomen leiden, dennoch nicht asymptomatisch sind, sondern häufig an muskulären Symptomen wie Schwäche [62], [27, 32, 70] aber auch an neuropsychiatrischen Symptomen leiden. Diese reichen von Lethargie, Erschöpfung, vermehrtem Schlafbedürfnis und Ängstlichkeit bis zu Stimmungsschwankungen und Depressionen. Auch über Konzentrations- und Gedächtnisschwäche wurde berichtet [12, 24, 29]. Cherry et al. publizierten 2002 den Fall einer Patientin, die infolge der Hypercalcämie bei pHPT einen generalisierten epileptischen Anfall erlitt [23]. Inzwischen wurden mehrere Studien publiziert, die eine deutliche Verbesserung dieser Symptome nach Parathyroidektomie nachweisen [21],[58], [86]. Dies deutet darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Calciumhaushalt und höheren corticalen Funktionen gibt [98].

1.4. Aktueller Stand der Forschung

Bisher wurde der Einfluss von Calcium auf das Nervensystem vor allem mittels Elektroenzephalographie (EEG) und elektrophysiologischen Untersuchungen erforscht. In den EEG-Untersuchungen zeigte sich eine abnormale Periodizität [107], Frequenzveränderungen und epilepsietypische Potentiale wie Spikes, Sharp Waves und Spike-Slow-Wave-Komplexe [64]. Darüber hinaus konnten paroxysmal auftretende Theta- und Delta-Bursts nachgewiesen werden [108]. Typisch ist, dass all diese Veränderungen reversibel sind, wenn sich der Calciumhaushalt normalisiert [107]. Dies macht deutlich, dass Hypercalcämie die Exzitabilität des Gehirns beeinflusst.

In elektrophysiologischen Untersuchungen an Patienten mit Hyperparathyreoidismus waren in den bisher publizierten Studien die NLG, die F-Wellen-Latenz und das EMG auf das gesamte Studienkollektiv bezogen jeweils normal. Allerdings gab es einzelne Studienteilnehmer, deren NLG verlangsamt bzw. deren F-Wellen-Latenz verzögert war oder deren EMG diskrete Auffälligkeiten zeigten [26], [70], [113]. Diese Auffälligkeiten waren aber so subtil, dass sie nicht als Auslöser klinisch bedeutsamer Symptome angesehen wurden [70].

Mehrere Autoren konnten eine deutliche Zunahme der Muskelkraft nach Parathyroidektomie nachweisen. Dabei scheint sich vor allem die Muskelkraft der

Knieextensoren und –flexoren zu verbessern [27], [32], [51], [61]. Für die Grip Force der Hand ist die Studienlage widersprüchlich. Chou et al. und Kristoffersson et al. konnten eine Zunahme der Kraft postoperativ nachweisen [28],[67], Deutsch et al. dagegen nicht [32].

Zur Erforschung der neuropsychiatrischen Symptome bei pHPT wurden unter anderem Liquoruntersuchungen prä- und postoperativ durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit pHPT nicht nur erhöhte Calciumserumspiegel, sondern auch erhöhte Calciumliquorspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen [59].

Calcium spielt eine entscheidende Rolle bei der Synthese, dem Transport und der Freisetzung von Neurotransmittern. Daher wurde hypothetisiert, dass die neuropsychiatrischen Symptome bei pHPT durch Beeinflussung der Neurotransmitter entstehen [58].

Diese These wird dadurch untermauert, dass Joborn et al. zeigen konnten, dass Patienten mit Hypercalcämie im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigte Liquorspiegel der Monoaminabbauprodukte Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) und Homovanillinsäure (HVA) aufweisen. Postoperativ stiegen die Monoaminabbauprodukte an und erreichten nach einem Jahr bei fast allen Patienten Normwerte [59, 60].

Interessanterweise konnten Asberg et al. bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls erniedrigte Konzentrationen von 5-HIAA und HVA im Liquor nachweisen [9].

Die Pathogenese der Erkrankung Depression ist noch nicht geklärt. Wahrscheinlich liegen dem phänotypisch sich ähnelnden Krankheitsbild Depression pathophysiologisch eine sehr heterogenen Gruppe von Erkrankungen zugrunde.

Dazu passend konnten inzwischen spezifischen depressiven Symptomen spezifische Neurotransmitterdysfunktionen zugeordnet werden.

Serotoninmangel wird insbesondere mit Ängsten und Zwangsstörungen in Verbindung gebracht. Eine Dopamindysfunktion führt dagegen zu Motivations- und

Konzentrationsstörungen, Anhedonie, psychomotorischer Verlangsamung und Erschöpfung. Zu dem depressiven Hauptsymptom Niedergeschlagenheit tragen beide

Transmitter bei [36, 83, 84]. An vielen dieser Symptome leiden auch Patienten mit pHPT [12, 24, 29]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die im Liquor nachgewiesenen erniedrigten Konzentrationen von 5-HIAA und HVA für die neuropsychiatrischen

Symptome bei pHPT mitverantwortlich sein könnten.

Dies führt zu der Frage ob die erniedrigten corticalen Dopamin- und Serotoninspiegel im Rahmen der Hypercalcämie auch die corticale Exzitabilität beeinflussen.

Für Serotonin wurde in vitro anhand von Präparationen aus tierischen Neocortices sowohl fazilitierende [3, 82, 94] als auch disinhibierende [37] und inhibierende [96] Effekte auf Pyramidenneurone nachgewiesen. Es ist höchstwahrscheinlich, dass die unterschiedlichen Effekte von Serotonin durch die unterschiedlichen Serotoninrezeptortypen ausgelöst werden.

Im Großteil der berichteten Experimente wurde ein inhibierender Effekt von Serotonin auf die Motoaktivität von Tieren gesehen [43].

In Tierexperimenten konnte für Dopamin ebenfalls ein inhibierender Effekt auf den Motorkortex nachgewiesen werden [72, 104], sodass ein Mangel an Dopamin demnach zur Abnahme der Inhibition führen würde [89].

Mehrere Studien beschäftigen sich mit dem Einfluss von Dopamin und Serotonin auf die TMS-Parameter. Bajbouj et al. konnten bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine verringerte ICI und verkürzte CSP nachweisen [10].

Priori et al. konnten mittels transkranieller Magnetstimulation bei Parkinsonpatienten (nachdem diese 12h keine Medikamente eingenommen hatten) eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen verkürzte CSP nachweisen. Nach Einnahme von L-Dopa war die CSP sowohl bei den Parkinsonpatienten als auch bei gesunden Kontrollen verlängert [89].

In Experimenten mit gesunden Probanden, die einmalig Citalopram, einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) eingenommen hatten, nahmen die RMT, CSP und ICI zu [95]. Durch die Einnahme von Sertraline [54] und Paroxetine [42] (ebenfalls SSRIs) kam es zu einer Abnahme der ICF.

Zusammenfassend führt ein Monoaminmangel demnach zu einer erhöhten corticalen Exzitabilität, eine Zunahme der Monoamine dagegen zu einer Abnahme der corticalen Exzitabilität.

1.5. Fragestellung

Das Ziel dieser Studie ist es, auf der Grundlage der bisherigen Forschung weitere Erkenntnisse darüber zu gewinnen, warum sowohl bei Hypo- als auch Hypercalcämie epileptische Anfälle auftreten.

Mittels der TMS-Parameter RMT, ICI, ICF, LICI und/oder CSP soll die Frage beantwortet werden, ob durch den Abfall des Calciumserumspiegels von prä- nach postoperativ die corticale Erregbarkeit zunimmt.

Weiterhin wollen wir prüfen, ob eine Veränderung des Serumcalciumspiegels zu einer Veränderung der NLG, der F-Wellen Latenz oder der Grip Force führt.

Ein weiterer Ansatzpunkt zur Erforschung des Einflusses von Calcium auf das Gehirn sind die neuropsychiatrischen Symptome beim pHPT. Wir wollen mit Hilfe der Fragebögen PAS-Score, SF-36 und BDI II die Frage beantworten, ob es nach Normalisierung des Serumcalciumspiegels zu einer Verbesserung der neuropsychiatrischen Symptome kommt.

Der aktuelle Stand der Forschung weist einen wichtigen Einfluss der Monoamine bei den neuropsychiatrischen Symptomen des pHPT nach. Gleichzeitig existieren Hinweise, dass die Monoamine auch die corticale Exzitabilität beeinflussen. Wir stellen uns daher die Frage, ob eine Korrelation der TMS-Parameter mit dem PAS-Score besteht.

Da wir erstmalig eine deutschsprachige Version des PAS-Scores verwenden, wollen wir prüfen, ob der PAS-Score auch auf Deutsch als krankheitsspezifisches Outcome-Tool nutzbar ist.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Über einen Zeitraum von drei Jahren (2007-2009) wurden Patienten mit pHPT in die Studie aufgenommen, die alle zur Durchführung einer Parathyreoidektomie in der Abteilung für Viszeral-, Thorax-, und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Philipps-Universität-Marburg aufgenommen wurden.

Die Probanden mussten folgenden Auswahlkriterien entsprechen:

a) Einschlusskriterien

- a) Fähigkeit, die schriftliche Einverständniserklärung zu lesen, zu verstehen und zu unterzeichnen.
- b) Volljährigkeit
- c) Primärer Hyperparathyreoidismus
- d) Aufnahme zur Parathyreoidektomie in die Abteilung für Vizeral-, Thorax-, und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Philipps-Universität-Marburg

b) Ausschlusskriterien

- a) Neurologische Erkrankung
- b) Psychiatrische Erkrankung
- c) Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten zwei Jahren
- d) Regelmäßige Einnahme von ZNS-wirksamen Medikamenten
- e) Schädeldachdefekte
- f) Metallhaltige Implantate / Metallsplitter im Kopf-Hals-Bereich, z.B. Herzschrittmacher
- g) Intrakranielle Metallimplantate wie z. B. Gefäßclips
- h) Intrakranielle elektronische Geräte wie z. B. künstl. Cochlea

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien konnten zwanzig Patienten in die Studie aufgenommen werden (11 Frauen, 9 Männer). Zwei der Frauen tolerierten die TMS-Messungen nicht, so dass keine postoperative Messung erhoben werden konnte. Außerdem musste eine Frau ausgeschlossen werden, bei der sich im Rahmen der Messungen zeigte, dass sie an einem Sulcus-Ulnaris-Syndrom leidet. Damit erfüllte sie im Nachhinein ein Ausschlusskriterium. Bei einem Mann war keine EMG-Antwort auslösbar, so dass die Messungen nicht stattfinden konnten. Bei einem weiteren Mann musste die Parathyreoidektomie aufgrund anderer gesundheitlicher Probleme verschoben werden, so dass bei ihm keine post-operative Messung stattfinden konnte und er ebenfalls ausgeschlossen wurde.

Daher setzte sich unsere Stichprobe aus acht Frauen und sieben Männern zusammen (Alter: $54,2 \pm 14,8$ Jahre) (Tab.1).

Es stellten sich zehn Patienten mit klassischen pHPT Symptomen im Sinne von symptomatischer Nephrolithiasis, Pankreatitis, gastrointestinaler Probleme sowie Knochenschmerzen vor. Vier Patienten waren asymptomatisch. Bei einer Patientin fehlen die Angaben, da leider durch mangelhafte Absprache keine ausführliche Anamnese erhoben wurde.

Sechs Patienten präsentierten postoperativ Kribbelparästhesien als Zeichen einer symptomatischen Hypocalcämie.

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten

Probandennr.	Geschlecht	Alter	Kribbelparästhesien postoperativ
3	m	22	+
4	m	46	-
7	m	72	+
8	w	55	-
9	m	66	-
15	w	59	-
17	w	40	+
23	w	44	+
27	m	58	-
33	w	69	-
54	m	49	+
60	w	73	+
69	w	71	-
70	w	37	-
84	m	52	-

m: männlich, w: weiblich -: keine Kribbelparästhesien , +:Kribbelparästhesien

2.2. Datenschutz, Aufklärung und Einverständniserklärung

Den Probanden wurde in einem Losverfahren ohne Zurücklegen eine Nummer zwischen eins und 100 zugeteilt. Diese Pseudonymisierung erfolgte durch den Studienleiter und der Schlüssel ist nur ihm zugänglich. Während der Messung wurden die erhobenen Daten nur unter der Nummer des Probanden und der Laufnummer der Messung gespeichert (z.B. 5-2, Proband Nr. 5, Messung postoperativ).

Auch alle weiteren in den Computer eingegebenen Daten wurden nur anhand der Probanden-Nummer identifiziert, so dass sichergestellt wurde, dass die Identität des Probanden anonym blieb. Die Verbindung zwischen Messdaten und Probandenidentität kann nur mit einer Schlüsselliste hergestellt werden. Diese wurde zwei Jahre nach Abschluss der Untersuchungen (Januar 2011) vom Studienleiter vernichtet.

Bevor die Probanden in die Studie eingeschlossen wurden, wurden sie mündlich und mit Hilfe des Probandeninformationsblattes (Anhang 8.4.) über Ziele, Untersuchungsmethoden und Risiken der Studie aufgeklärt.

Weiterhin wurden die Probanden während des Aufklärungsgesprächs und schriftlich durch das Probandeninformationsblatt darüber informiert, dass die erhobenen Daten in einem Computer gespeichert werden, aber dass die vertrauliche Behandlung entsprechend des hessischen Datenschutzgesetzes gewahrt bleibt.

Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (Anhang 8.5.) wurden die Probanden in die Studie aufgenommen. Das Original der unterzeichneten Einwilligung blieb beim Untersucher, eine Kopie erhielt der Proband.

Die Probanden konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Studie erhielt ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg.

2.3. Versuchsablauf

Als Testzeitpunkte wurden im Studienprotokoll t_1 = präoperativ, am Tag der stationären Aufnahme um ca. 17h und t_2 = postoperativ, einen Tag nach der Operation um ca. 17h definiert.

Aufgrund von unvorhersehbaren Verschiebungen im OP-Plan wurden Probanden Nr.9 und Nr. 27 einen Tag später als geplant operiert und somit zwei Tage präoperativ gemessen. Probandin Nr.60 wurde erst am Operationstag stationär aufgenommen und wurde daher am Operationstag für t_1 gemessen.

Bei allen anderen Patienten wurde die Messung t_1 einen Tag präoperativ erhoben.

Am ersten postoperativen Tag waren aufgrund der Belastung durch die Operation nur drei Patienten (Probanden Nr.7, 27 und 70) in der Lage, an der TMS Messung teilzunehmen.

Sechs andere Probanden wurden zwischen dem zweiten und vierten postoperativen Tag für die Messung t_2 gemessen.

Fünf Probanden (Nr. 4, 15, 33, 54 und 69) wurden entlassen, bevor die zweite Messung stattfinden konnte. Diese Probanden konnten jedoch im Verlauf wieder einbestellt werden. Da bei diesen die Messung t_2 aber mehr als 30 Tage nach der Parathyreoidektomie erfolgte, unterteilten wir die Stichprobe in Gruppe A = direkt postoperativ und Gruppe B= spät postoperativ gemessen (Tab.2).

Tabelle 2: Gruppeneinteilung der Probanden

Probandennr.	Geschlecht	Alter	Gruppe
3	m	22	A
4	m	46	B
7	m	72	A
8	w	55	A
9	m	66	A
15	w	59	B
17	w	40	A
23	w	44	A
27	m	58	A
33	w	69	B
54	m	49	B
60	w	73	A
69	w	71	B
70	w	37	A
84	m	52	A

m: männlich, w: weiblich; A= ≤ 4 Tagen post-op gemessen, B= >30 Tagen postoperativ gemessen

Für die Fragebögen SF-36, BDI II und PAS-Score wurde zusätzlich der Testzeitpunkt t_3 als Follow-up nach 6 Monaten definiert. Auch in anderen neuropsychiatrischen Studien mit Fragebögen an pHPT-Patienten wurde dieser Messzeitpunkt verwendet. Es erscheint uns sinnvoll diesen zu übernehmen, da zum einen kein Einfluss mehr auf das Kreuzverhalten durch die Parathyreoidektomie zu erwarten ist, zum anderen die drop-out rate noch gering ist [34, 69].

2.4. Untersuchungsmethoden und Ablauf der Messungen

2.4.1.1. Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde 1985 erstmalig von Barker durchgeführt. Er entwickelte mit der TMS eine nicht invasive und einfach durchführbare Methode zur Untersuchung der zentralmotorischen Nervenbahnen [11]. TMS ist deutlich weniger schmerzhaft als die schon 1954 durchgeführte transkranielle elektrische Stimulation (TES) [48] und hat sich daher als das Verfahren zur Stimulation des zentralen Nervensystems durchgesetzt.

TMS basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion:

Ein hoch-kapazitiver Kondensator wird über eine Kupferdrahtspule entladen und es entstehen Entladungsströme von bis zu 10.000 Ampere [47]. Dies induziert ein passageres Wechselfeld von 1-2 Tesla, das Haut und Schädelknochen durchdringen kann. Das Magnetfeld induziert wiederum ein elektrisches Feld im Gehirn [38]. Der Stromfluss führt zur Depolarisation corticaler Neurone und damit zur Generierung von Aktionspotentialen [47]. Es kommt zur Kontraktion des in dem stimulierten Areal repräsentierten Muskels. Die Kontraktion kann mittels Oberflächen-EMG abgeleitet werden und dient als Maß für die corticale Erregung.

Nach Einführung der TMS durch Barker et al. wurden mehrere Studien durchgeführt, um zu untersuchen, wie TMS das corticospinale System aktiviert.

Durch den Vergleich der Leitungszeit zu den kleinen Handmuskeln bei Stimulation über dem Schädel und dem cervikalen Rückenmark wurde 6,1 ms als zentrale Leitungszeit ermittelt [78]. Diese kurze Zeitdauer spricht dafür, dass durch TMS die Betzchen Riesenpyramidenzellen im primärmotorischen Kortex (Area 4 nach Brodmann) aktiviert werden. Die Erregung wird also direkt über den Tractus corticospinalis geleitet [52].

Die zentrale Leitungszeit bei niedrigintensiver TMS ist im Vergleich zu TES systematisch um 1,4-2,7ms länger. Weiterhin zeigt sich, dass bei transkranieller Stimulation multiple deszendierende Impulswellen entstehen. Dabei fehlt bei TMS im Vergleich zu TES jedoch die erste Welle. Diese beiden Funde wurden dahingehend interpretiert, dass TES die corticospinalen Neurone direkt, TMS dagegen transsynaptisch (indirekt) erregt. Daher spricht man bei der initialen Welle von der direkten (D-)Welle und bezeichnet die folgenden Wellen als indirekte (I-)Wellen [31] [52].

Allerdings kann auch TMS direkt corticospinale Neurone erregen, wenn die Spule vertikal [6] oder lateromedial [119] ausgerichtet ist und die Stimulusintensität höher ist. Barker et al. nutzten für ihre Untersuchungen eine runde Spule. Dabei entsteht das elektrische Feld parallel zur Spule mit einem Maximum unterhalb der Spule, wohingegen in der Mitte der Spule kein Feld vorhanden ist [57].

Bei der in der vorliegenden Studie verwendeten Schmetterlingspule (Abb. 2.) summiert sich die Reizwirkung der beiden Einzelspulen zu einem Magnetfeld mit maximaler Feldstärke unter dem Mittelpunkt der Spule, so dass eine bessere Fokussierung und damit fokalere Stimulierung möglich ist [57]. Wir verwendeten eine Spule mit 7cm Innen- und 9 cm Außendurchmesser.



Abbildung 2: Schmetterlingspule

http://www.micromed.onit-baukasten.de/showpage.php?Produkte/Magnetstimulatoren/Magstim_Spulen&SiteID=39

Die Neurone des Motorkortex werden mit einer Schmetterlingspule optimal transsynaptisch aktiviert, wenn die Spule in einem Winkel von ca. 45° zur Sagittalebene nach dorsal gerichtet ist (Abb.3), da dann der induzierte Strom von posterior nach anterior und etwa senkrecht zum Sulcus centralis fließt [77, 128].

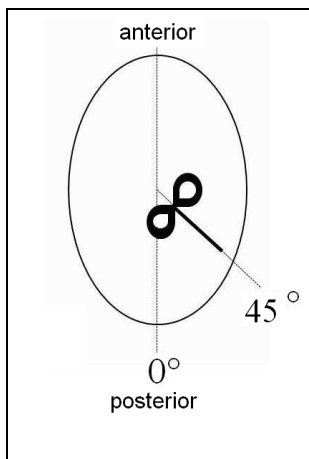


Abbildung 3: optimale Spulenposition

Basierend auf Abb. 1 aus d. Inaugural-Dissertation von Dr. Menzler (geb. Hattemer): Zyklusabhängige Veränderungen corticaler Exzitabilität bei gesunden Frauen und Patientinnen mit katamenialer Epilepsie: eine TMS Studie

Da das Areal des Motorkortex, in dem die kleinen Handmuskeln repräsentiert sind, bei Aktivierung mittels TMS hinsichtlich Amplitude und Latenz am unempfindlichsten gegenüber Abweichungen von der optimalen Spulenposition ist [52], hat dieses sich als

Stimulationsort für TMS Untersuchungen zur Beeinflussung der corticalen Erregbarkeit etabliert. Das Areal befindet sich zentral und kann ca. 1-3cm oberhalb der Ohrmuschel aufgefunden werden [90].

Mittels TMS können verschiedene Einzel- und Doppelimpulsparameter gemessen werden, die unterschiedliche Rückschlüsse auf die corticale Erregbarkeit erlauben.

Einzelimpulsparameter

-Motorische Schwelle (MT): Die Stimulusaktivität, bei der in 5 von 10 Versuchen ein motorisch evoziertes Potential (MEP) von mindestens 50 μ V abgeleitet werden kann, entspricht der motorischen Schwelle des Gehirns [39]. Die MT kann sowohl für den ruhenden (RMT, „resting motor threshold“ = Ruhemotorschwelle) als auch für den aktivierten Muskel (AMT, „activated motor threshold“) bestimmt werden.

Für die vorliegende Studie wurde die RMT bestimmt. Die Entspannung des Muskels wurde mittels audiovisuellen Feedbacks überprüft.

In Untersuchungen zur Beeinflussung der MT durch zentral wirksame Medikamente mit bekanntem Wirkungsprofil zeigte sich, dass die MT vermutlich Na⁺-Kanal-abhängige Mechanismen der Erregung der Nervenzellmembranen widerspiegelt [13, 22, 125].

Durch die beträchtliche interindividuelle Variabilität der MT ist ihr Nutzen für Studien zum Gruppenvergleich gering. Die intraindividuelle Variabilität ist dagegen gering, so dass sie einen geeigneten Parameter für Longitudinalstudien darstellt [127].

- Corticale Silent Period (CSP): Durch einem TMS-Impuls kann eine, im EMG sichtbare, willkürliche Muskelaktivität unterbrochen werden [124] (Abb.4). Für die kleinen Handmuskeln kann die corticale Silent Period bis zu 200ms andauern [97].

Damit ist die CSP ein Maß für inhibitorische Prozesse. In den ersten 50ms wird die CSP von inhibitorischen spinalen Mechanismen überlagert, danach setzt die späte, supraspinale Phase ein, deren Ursprungsort höchstwahrscheinlich im Motorkortex liegt [124]. Der rein supraspinale Ursprung der späten Inhibition zeigt sich darin, dass während dieser Phase das Rückenmark [55] und der periphere Nerv [112] nahezu uneingeschränkt stimulierbar sind. Die CSP spiegelt vermutlich GABA_B-vermittelte Mechanismen wider [120] [124].

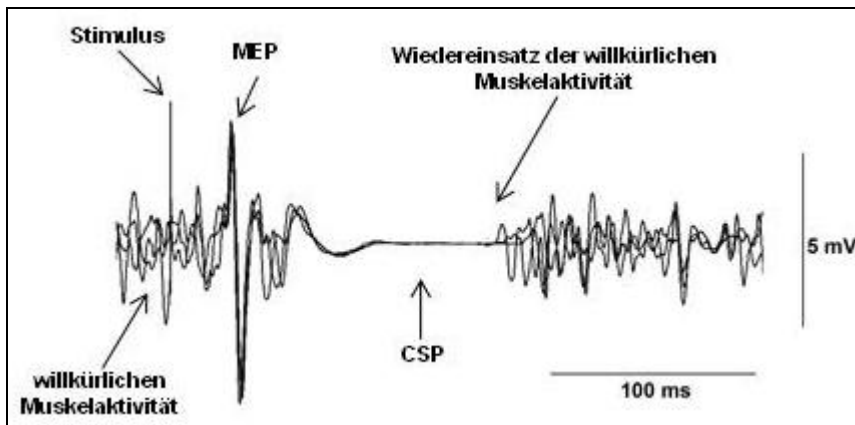


Abbildung 4: Corticale Silent Period

Basierend auf Fig. 4 aus Szubski et al. The effects of short-term hypoxia on motor cortex excitability and neuromuscular activation, 2006, J Appl Physiol 101:1673-1677

Doppelimpulsparameter

Bei der Doppelstimulation werden über dieselbe Spule zwei Reize appliziert. Die Stimulusintensität des ersten Reizes beträgt 75% der RMT und wirkt als konditionierender Stimulus (CS) auf den folgenden Teststimulus (TS). Der TS ist so gewählt, dass er alleine zu einem MEP von 1,5mV führt. Da der CS unterhalb der RMT liegt, kann er den TS nicht auf spinaler Ebene beeinflussen. Daher ist sein Effekt allein auf corticale Mechanismen zurückzuführen [68].

Die Beobachtung, dass verschiedene I-Wellen durch den CS unterschiedlich stark beeinflusst werden, führte zu der These, dass der CS nicht direkt die Erregbarkeit der Pyramidenzellen beeinflusst, sondern über transsynaptische Mechanismen wirkt [33]. Nakamura et al. wiesen 1997 erstmalig die dreiphasige Veränderung der Erregbarkeit des motorischen Cortex bei Doppelstimulation nach. Dabei führten kurze Interstimulusintervalle (ISI) von bis zu 5ms zu einem inhibitorischen Effekt des CS auf den TS (Intracortical Inhibition = ICI), lange ISI von über 6ms zu Fazilitation des TS (Intracortical Fazilitierung = ICF) (Abb.5) und ISIs von über 100ms wiederum zu einer Inhibition (Late Intracortical Inhibition = LICI) [81] [126].

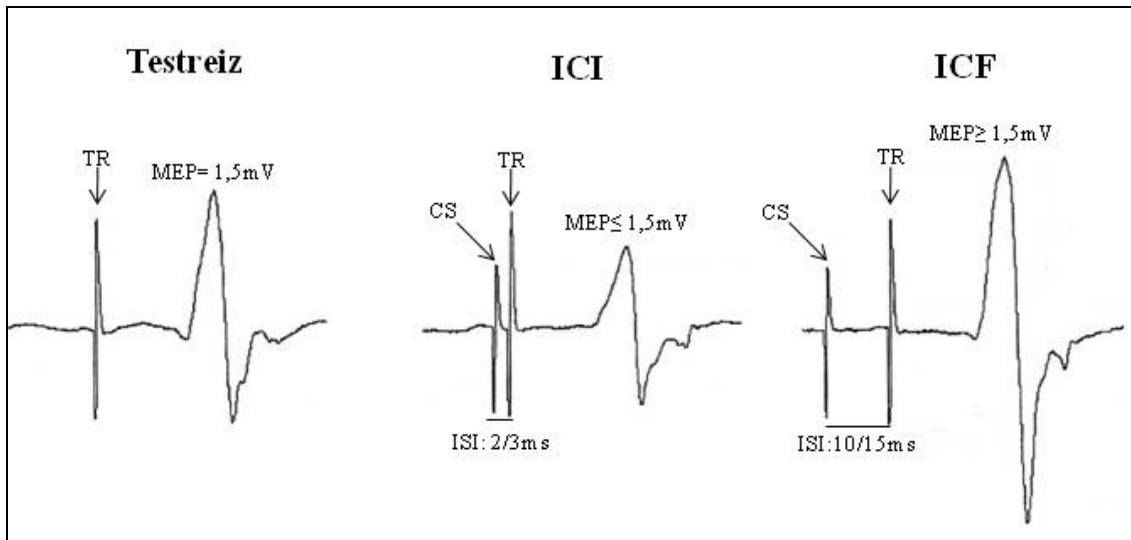


Abbildung 5: Doppelimpulsparameter

TR=Testreiz, CS: konditionierender Stimulus, MEP= motorisch evoziertes Potential,

ICI: intracorticale Inhibition, ICF: intracorticale Fazilitierung

Basierend auf Fig. 1 aus Kossev at al. Intracortical Inhibition and Facilitation in Paired-Pulse

Transcranial Magnetic Stimulation: Effect of Conditioning Stimulus Intensity on Sizes and Latencies of Motor Evoked Potentials, 2003 Journal of Clinical Neurophysiology 20(1):54–58,

In der vorliegenden Studie wurde die ICI bei ISIs von 2 und 3ms gemessen. Die Inhibition des TS beruht wahrscheinlich auf GABA_A-vermittelten Mechanismen [81] [120].

Die ICF, deren Effekt vorwiegend auf der Erleichterung der glutamatergen synaptischen Transmission beruht [81], wurde für diese Studie bei ISIs von 10 und 15ms gemessen.

Die Late Intracorticale Inhibition (LICI) beruht wahrscheinlich auf GABA_B-vermittelten Prozessen, da ihre inhibitorischen Effekte zeitlich mit den inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSP) an GABA_B-Rezeptoren übereinstimmen [81]. Sie wurde bei einem ISI von 150ms gemessen.

Um verwertbare Daten zu erhalten muss man eine Reihe von Störgrößen kontrollieren, die die Erregbarkeit der corticalen Neurone durch TMS beeinflussen. Es gibt fazilitierende Effekte, die zu einer Amplitudenerhöhung, Latenzverkürzung oder Verringerung der Schwellenreizstärke führen. Zu diesen Einflussfaktoren gehören mentale Prozesse wie Rechnen [100], Schlaf im REM-Schlafstadium[53], Voraktivierung des betroffenen Muskels oder auch Willkürkontraktion anderer

Muskeln [52].

Inhibierend wirken zum Beispiel laute Geräusche kurz vor dem TMS-Stimulus [41] oder auch Schlafen während der non-REM Schlafstadien [53].

Um die Sicherheit von TMS-Untersuchungen zu prüfen, wurden mehrere Studien durchgeführt. Dabei wurden keine Elektroenzephalogramm (EEG) Auffälligkeiten, Herz-Kreislauf-Störungen, hormonelle Aberrationen, anhaltende Wahrnehmungsstörungen oder Veränderungen der kognitiven und motorischen Funktion bei gesunden Probanden gefunden. Auch bei Patienten mit Epilepsie konnte nach Stimulation über dem Motorcortex kein epileptischer Anfall ausgelöst werden. Ebenso kam es im Verlauf zu keiner erhöhten Anfallsfrequenz, so dass TMS als sicheres Untersuchungswerkzeug der corticalen Exzitabilität eingestuft wird [8] [25, 111]. Die bisher an dieser Klinik durchgeführten TMS-Studien sind ebenfalls ohne Komplikationen verlaufen [49] [91] [90].

Allerdings müssen bei TMS einige Ausschlusskriterien beachtet werden, wie z.B. Herzschrittmacher, intrakranielle Metallimplantate und elektronische Geräte (z.B. künstliche Cochlea). Zur Erfassung der Ausschlusskriterien ist 2001 von Keel et al. ein Screening-Fragebogen publiziert worden [65].

2.4.1.2. Ablauf der TMS-Messung

Die Probanden saßen in einem reclinierbaren Sessel, der Kopf wurde mit Hilfe einer Nackenrolle hochgelagert.

Die Ableitung der Aktivität des Musculus abductor digiti minimi der rechten Hand erfolgte mittels Oberflächen-EMG. Dafür wurden die Ableitelektrode über dem Muskelbauch und die Referenzelektrode über dem ersten Interphalangeal-Gelenk des rechten kleinen Fingers befestigt. Die Erdungselektrode wurde am Unterarm platziert. Das vorverstärkte, gefilterte (20 Hz bis 10 kHz) Rohsignal wurde mittels eines Datenverarbeitungsprogramms (Magnetix®, Center for Sensorimotor Research, München) auf einem Computer aufgezeichnet.

Die Schmetterlingsspule war über ein Bistim Modul mit zwei Stimulatoren des Typs Magstim 200 (maxiale Stimulusintensität 2T) verbunden (alle Magstim®, Whitland, Dyfeld, UK).

Die Spule wurde, bei gleichzeitiger überschwelliger Stimulation und unter Ableitung eines MEPs in 0,5cm Schritten über die linke Hemisphäre bewegt, um die Position zu

finden, bei der das MEP die größte Amplitude zeigte. In dieser Position wird das Areal des Motorkortex, indem die kleinen Handmuskeln repräsentiert sind, optimal stimuliert und entspricht damit dem Stimulusort für die TMS-Messungen. Um im Laufe der Messungen die Spulenposition kontrollieren und gegebenenfalls die Spule nachpositionieren zu können, wurde die Stellung auf der Kopfhaut mit einem Filzstift markiert. Die Spule wurde in einem Stativ mit Spulenhalterung befestigt, damit die Untersucherin während der Messungen den Computer bedienen konnte. Anschließend wurde die Spulenposition nachkontrolliert und die RMT, ICI, ICF, LICI bestimmt. Die Messungen erfolgten in zufälliger, Computer-generierter Reihenfolge. Dabei wurden jeweils 15 Messungen pro ISI und weitere 15 Messungen mit einfacher Stimulation durch den TS durchgeführt.

Der Mittelwert der Peak-zu-Peak Amplitude der MEPs der 15 Einzelmessungen wurde für jede der fünf Bedingungen (ISI 2, 3, 10, 15, 150) gebildet und in Prozent des unkonditionierten MEP (=TR) angegeben. Dieser Prozentwert entspricht in der weiteren Auswertung jeweils der zu Grunde liegenden Variable.

Anschließend wurde die CSP während aktiver Muskelanspannung gegen Widerstand mit einer Stimulusintensität, die 110% der RMT entsprach, bestimmt. Die Muskelanspannung wurde mittels audiovisuellen Feedbacks kontrolliert. Insgesamt wurden 20 Einzelmessungen durchgeführt, deren Mittelwert dann in die weitere Auswertung einging.

2.4.2. Nervenleitgeschwindigkeit

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) ist ein Standardinstrument in der neurophysiologischen Diagnostik und hilft bei der Charakterisierung von peripheren Nervenschäden. Durch supramaximale elektrische Reizung eines peripheren Nervs an zwei Punkten wird jeweils eine Muskelzuckung hervorgerufen, deren bioelektrische Aktivität als Summenaktionspotential mit Oberflächenelektroden ableitbar ist. Die Zeit zwischen Stimulierung und Muskelzuckung wird als Latenz bezeichnet.

Aus der Formel

$$\text{Geschwindigkeit (v)} = \text{Weg (s)} : \text{Zeit (t)}$$

ergibt sich:

$$\text{NLG (m/s)} = \frac{\text{Distanz zwischen prox. und distalem Reizpunkt (mm)}}{\text{Differenz der prox. und distalen Latenz (ms)}}$$

Zur Beurteilung der Messergebnisse werden die ermittelte NLG und die Amplitude des

Summenaktionspotentials mit Normwerten verglichen [73] [105]. Durch die Möglichkeit des Vergleichs mit standardisierten Normwerten ist die NLG eine Untersuchung mit einer hohen Aussagekraft, die sowohl für Gruppenuntersuchungen als auch für intraindividuelle Vergleiche im Rahmen von Longitudinalstudien genutzt werden kann.

Für diese Studie wurde die Nervenleitgeschwindigkeit des rechten Nervus ulnaris über die Aktivierung des rechten Musculus abductor digiti minimi bestimmt.

Die Ableitelektrode für das Oberflächen-EMG wurde über dem Muskelbauch und die Referenzelektrode über dem ersten Interphalangeal-Gelenk des rechten kleinen Fingers befestigt. Die Erdungselektrode war auf Höhe des Handgelenks zwischen Ableitelektrode und Reizort angebracht.

Der N. ulnaris wurde im Bereich des Sulcus ulnaris in Höhe des Ellenbogens und proximal des Handgelenks supramaximal orthodrom gereizt. Stimuliert wurde mit einem Rechteckimpuls, der von einem Reizgenerator erzeugt und in 5mV Schritten gesteigert wurde, bis sich die Reizantwort nicht mehr änderte. Das vorverstärkte, gefilterte Rohsignal wurde digitalisiert und auf einem Computer dargestellt und gespeichert (Vikin Selekt[®], VIASYS Healthcare GmbH, Höcheberg).

Anschließend wurde die Distanz zwischen den beiden Reizorten in mm gemessen und die NLG berechnet.

2.4.3. F-Wellen Latenz

Um die Impulsleitung über den ganzen Nerven, insbesondere aber den proximalen Nerv zu beurteilen, werden F-Wellen abgeleitet. Wenn ein Nerv stimuliert wird, läuft ein Teil der Erregung antidrom zum Axonhügel des spinalen Motoneurons, kehrt dort um und löst ein spätes motorisches Potential aus. Da nur ein geringer Teil der Erregung antidrom läuft, ist die F-Welle deutlich kleiner als das Summenaktionspotential.

Die F-Wellen Latenz wurde mit dem selben Versuchsaufbau wie die Nervenleitgeschwindigkeit gemessen (siehe 2.4.2). Dabei wurde der N. ulnaris auf Höhe des Handgelenks supramaximal antidrom stimuliert.

Insgesamt wurde 16-mal eine F-Welle abgeleitet. Anschließend wurde der Beginn der frühesten der 16 abgeleiteten F-Wellen als F-Wellen Latenz bestimmt und ging als dieser Parameter in die weitere Auswertung ein.

2.4.4. Grip Force

Mithilfe eines hydraulischen Hand-Dynamometer kann einfach und zuverlässig die Kraft der Muskulatur gemessen werden. Standardisiert wird dies in der Physiotherapie eingesetzt, um die Fortschritte von Patienten zu bewerten. In der Forschung wird die Grip Force für Studien zur Untersuchung von neuromuskulären Erkrankungen gebraucht.

Mehrere Studien haben bewiesen, dass die Grip Force der oberen Extremität eine hohe intraindividuelle Retest-Reliability aufweist [4] [115].

Für diese Studie wurde die Grip Force der rechten Hand bestimmt indem der Proband/die Probandin das Handdynamometer (Model SH 5001, Seahan Corporation, Masan, Korea) mit maximaler Kraft zusammendrückten. Das Ergebnis wurde in kg angegeben.

Alle bisher beschriebenen Untersuchungen wurden von einer Untersucherin (der Autorin) zum Zeitpunkt t_1 und t_2 durchgeführt und anschließend ausgewertet.

2.4.5. Fragebögen

2.4.5.1. Beck Depressions-Inventar II

Die Beck Depression Inventar Revision (BDI II) wurde 1996 als Verbesserung des ursprünglichen Beck Depressions-Inventar von 1961 (BDI I) eingeführt. Der BDI II kann als Selbstbeurteilungsinstrument zur Einschätzung der Depressionsschwere bei Patienten und zum Screening eingesetzt werden.

Er enthält 21 Items, die vom Probanden auf einer 4-Punkte-Skala durch Ankreuzen beantwortet werden. Dies dauert im Schnitt 5-10 Minuten.

Die Auswertung erfolgt über eine einfache Addition der angekreuzten Aussagen, wobei bis zu acht Punkte keiner Depression entsprechen und ab 29 Punkten von einer schweren Depression gesprochen werden kann [50].

Da Patienten mit pHPT im Rahmen der neuropsychiatrischen Symptome auch häufig an Depressionen leiden, gibt es mehrere Studien, bei denen Patienten mit pHPT prä- und postoperativ mit dem BDI I oder II untersucht worden sind. Dabei wurden präoperativ erhöhte Werte gemessen, die postoperativ abfielen und den Werten der Normalbevölkerung entsprachen [98] [116]. Diese Daten zeigen, dass der BDI II auch bei Patienten mit pHPT zur Erfassung der Depressivität einsetzbar ist.

2.4.5.2. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (Short Form 36 Health Survey)

Der SF-36 soll die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität in Hinblick auf die vier Komponenten der Gesundheit psychisches Befinden, körperliche Verfassung, soziale Beziehungen und funktionale Kompetenz erfassen.

Grundlage des SF-36 ist die Medical Outcome Study, ein Forschungsprojekt, das die Leistung von Versicherungssystemen in den USA prüfen sollte. Aus den 100 Items dieses Fragebogens wurden 36 Items empirisch ausgewählt, die die acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit methodisch adäquat repräsentieren.

Die acht Dimensionen sind:

1. Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items)
2. Körperliche Rollenfunktion (4 Items)
3. Körperliche Schmerzen (2 Items)
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items)
5. Vitalität (4 Items)
6. Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items)
7. Emotionale Rollenfunktion (3 Items)
8. Psychisches Befinden (5 Items)

Weiterhin wird die Veränderung der Gesundheit im Vergleich zum vergangenen Jahr abgefragt.

Die Standardversion des SF 36 bezieht sich auf die letzten vier Wochen und ist so konstruiert, dass der Patient ihn im Selbstbericht in circa zehn Minuten ausfüllen kann. Die Auswertung erfolgt mittels eines Auswertungsprogramms. Dabei können die erfassten Skalen in Werte zwischen 0 und 100 transformiert werden, so dass ein Vergleich der Skalen miteinander sowie zwischen verschiedenen Patientengruppen möglich ist. Die deutsche Form wurde im Rahmen des International Quality of Life Assessment Project von der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Monika Bullinger für das Institut für medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität München übersetzt und validiert [16].

In mehreren Studien wurde der SF-36 bei Patienten mit pHPT prä- und postoperativ eingesetzt. Es wurde eine deutliche Beeinträchtigung der Gesundheit durch die Erkrankung nachgewiesen, die sich nach Parathyreoidektomie besserte [18] [16] [69]. Der SF-36 ist daher ein valides Messinstrument für die Beeinflussung der Gesundheit durch pHPT.

2.4.5.3. Parathyroidectomy Assessment of Symptoms (PAS) Score

Mit dem SF-36 und dem BDI II stehen zwei Testinstrumente zur Verfügung, die bei pHPT die Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Parathyreoidektomie messen konnten. Dennoch werden beide Fragebögen dem Krankheitsbild pHPT nicht vollständig gerecht. Der BDI II testet nur eins der vielen unspezifischen Symptome beim pHPT und der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand ist wiederum zu weit gefasst, da er die Lebensqualität krankheitsübergreifend erfasst [16].

Pasieka und Parsons entwickelten daher den Parathyroidectomy Assessment of Symptoms (PAS) Score. Ihr Ziel war es, einen Fragebogen zu entwickeln, der die unspezifischen Symptome bei pHPT erfasst und damit erstmalig prüfen zu können, ob die Parathyreoidektomie einen Effekt auf diese Symptome hat [87].

In einem Pilotprojekt wurden 1994 retrospektiv die zu messenden Symptome identifiziert [87]. Anschließend wurde ein Fragebogen entwickelt, der über eine visuelle Analogskala (VAS) von 0 – 100 dreizehn Symptome abfragt, die addiert den PAS-Score ergeben. Über zwei weitere VAS von 0 – 10 werden die Lebensqualität und das Wohlbefinden erfasst.

In einer 1998 publizierten Studie wurde der PAS Score erstmalig an Patienten mit pHPT getestet und zeigte eine gute interne Konsistenz und Retest-Reliabilität [87].

Gleichzeitig wurde eine deutliche Abnahme der Symptome postoperativ (7-10t) gezeigt, die zumindest über 1 Jahr erhalten blieb. Mit dieser Studie konnten Pasieka und Parsons zum einen zeigen, dass selbst Patienten, die vor der Operation als asymptomatisch eingestuft wurden, von der Parathyreoidektomie profitierten, da bei allen Patienten der postoperative PAS-Score niedriger als der präoperative PAS-Score war. Zum anderen konnten sie zeigen, dass ihr Fragebogen ein valides Testinstrument darstellt.

Anschließend wurde mit dem PAS-Score eine multizentrische (Calgary, Kanada; Wisconsin, USA und Adelaide, Australien) Studie durchgeführt, die ähnliche Ergebnisse wie die initiale Studie zeigte und den PAS-Score als Instrument etablierte, der über Ländergrenzen hinweg funktioniert.

Inzwischen ist der PAS-Score auch von anderen Untersuchern eingesetzt worden und konnte auch in diesen Studien eine deutliche Verbesserung der Symptome postoperativ messen [46] [45] [76], so dass der PAS-Score inzwischen ein anerkanntes krankheitsspezifisches Outcome-Tool ist.

Bisher ist der PAS-Score nur im englischsprachigen Raum eingesetzt worden. Im

Rahmen dieser Studie testeten wir erstmalig eine deutsche Version des PAS-Scores. Die Übersetzung erfolgte durch zwei unabhängige Übersetzer zunächst vom Englischen ins Deutsche und anschließend als Rückübersetzung. Das Ergebnis dieses Prozesses ist die folgende Übersetzung der dreizehn PAS-Items:

1. Pain in the bones = Schmerzen in Ihren Knochen
2. Feeling tired easily = Leichte Ermüdbarkeit
3. Mood swings = Stimmungsschwankungen
4. Feeling “blue” or depressed = Deprimiert fühlen
5. Pain in the abdomen = Bauchschmerzen
6. Feeling weak = Schwächegefühl
7. Feeling irritable = Reizbar fühlen
8. Pain in the joints = Gelenkschmerzen
9. Being forgetful = Vergesslich sein
10. Difficulty getting out of a chair or car = Schwierigkeiten aus einem Sessel oder Pkw zu kommen
11. Headaches = Kopfschmerzen
12. Itchy Skin = Juckende Haut
13. Being thirsty = Durstig sein

Zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 wurden von den Probanden im Selbstbericht die Fragebögen SF-36, BDI II und der PAS-Score ausgefüllt.

Zum Zeitpunkt t_1 und t_3 bewerten die Patienten außerdem ihre Lebensqualität und ihr Wohlbefinden. Diese Parameter werden im Rahmen des PAS Fragebogens im 12-Monat Follow-up erhoben. Da unser letzter Messzeitpunkt aber sechs Monate postoperativ ist, wurde die Einschätzung vorgezogen.

Jeder Fragebogen enthielt Instruktionen in klar verständlicher, einfacher Sprache, so dass die Probanden in der Lage waren, die Fragebögen selbstständig zu bearbeiten. Bei etwaigen Rückfragen konnten die Patienten sich aber jeder Zeit an die Untersucherin/ die Autorin wenden.

2.5. Statistische Auswertung

2.5.1. Statistische Auswertung der TMS-Parameter

Da bisher nicht nachgewiesen ist, dass TMS-Parameter normalverteilt sind, erfolgte die Auswertung mittels nicht-parametrischer Testverfahren.

Dabei wurden folgende Tests durchgeführt:

- Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Paarvergleich der prä- und postoperativen RMT, CSP, ICI, ICF und LICI für die
 1. Gruppe gesamt
 2. Gruppe A (früh postoperativ gemessen)
 3. Gruppe B (spät postoperativ gemessen)
- Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben zum Vergleich der Daten der Patienten der Gruppe A mit Kribbelparästhesien und ohne Kribbelparästhesien.
- Korrelation nach Spearman für Calcium und die TMS-Parameter
 - Für die Korrelationen nach Spearman wurde für die gesamte Auswertung jeweils ein $\rho=0,4-0,6$ als mittelstarke, ein $\rho=0,6-0,8$ als starke und ein $\rho=0,8-1$ als sehr starke Korrelation definiert.

Für die Patienten 70 und 84 lag kein vollständiger Datensatz vor, da die CSP-Daten nicht auswertbar waren.

2.5.2. Statistische Auswertung der NLG, F-Wellen Latenz und Grip Force

Die NLG, die F-Wellen Latenz und der Grip Force wurden als sekundäre Parameter explorativ ausgewertet.

Leider sind die Datensätze nicht vollständig. Ursächlich hierfür ist, dass die Patienten in der Abteilung für Vizeral-, Thorax und Gefäßchirurgie stationär waren. Die Messungen fanden aber in der Abteilung für Neurologie statt. Diese zwei Abteilungen sind ca. 8km voneinander entfernt, so dass die Patienten von dem klinikinternen Transportdienst zu den Messungen gebracht und wieder abgeholt wurden.

Die NLG, F-Wellen und Grip Force wurden nach den TMS-Parametern gemessen, so dass die Patienten zum Teil schon abgeholt wurden, bevor diese Parameter erhoben werden konnten. Leider ließ sich dies Problem nicht beheben, da der Transportdienst immer mehrere Patienten gleichzeitig beförderte und daher seine Ankunftszeit nicht genauer planbar war. Auch konnte man den anderen Patienten nicht zumuten, zu warten. Dadurch reduzierte sich der Stichprobenumfang für die Grip Force auf N=13, für die F-

Wellen auf N=7 und für die NLG auf N=5.

Da wir durch die Schwierigkeiten im Messungsablauf jeweils nur eine kleine Stichprobe untersucht haben, und da die nonparametrischen Tests robuster sind, erfolgte die Auswertung nonparametrisch.

Es wurden folgende Testverfahren durchgeführt:

- Wilcoxon Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der prä- und postoperativen Daten
- Korrelationen nach Spearman für die drei Parameter mit Calcium

2.5.3. Statistische Auswertung der Fragebögen

Für alle drei Messzeitpunkte liegen uns 13 PAS-Scores, 12 SF-36 und 11 BDI II vor.

Die ausgefüllten Fragebogen selber wiesen keine Missings auf, so dass wir zur Auswertung des BDI II und des PAS-Scores, wie für die Fragebögen vorgesehen, Summen bilden konnten.

Der SF-36 und der BDI II liefern Daten auf Intervallskalenniveau, so dass eine Auswertung mittels parametrischer Tests möglich ist.

Daher wurden für den SF-36 und den BDI II folgende Testverfahren eingesetzt:

- Multi- und univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung zum Vergleich der drei Messzeitpunkte

(Die angegebenen p-Werte im Ergebnisteil beziehen sich für die multivariate Analyse auf Wilks-Lambda und für die univariate Analyse auf Greenhouse-Geisser.)

- Post-hoc Analyse mittels paarweiser Vergleiche bei signifikanten Ergebnissen in der univariaten Varianzanalyse

Da wir eine kleine Stichprobe untersucht haben, und da die nonparametrische Korrelation nach Spearman robuster ist, prüften wir nonparametrisch:

- Korrelationen des SF-36 und des BDI II mit Calcium und den TMS-Parametern

(Für die Korrelation der Fragebögen mit den TMS-Parametern wurden nur die Daten der Gruppe A ausgewertet, damit t2 bei beiden Datensätzen einen identischen Zeitraum bezeichnet.)

Für die Korrelationen mit dem SF-36 nutzten wir den körperlichen (=physical: PCS) und psychischen (=mental: MCS) Komponenten Score.

Mit diesen beiden Scores wurden von den Entwicklern des SF-36 ein Maß entwickelt, dass die acht Dimensionen des SF-36 in zwei Scores akkurat zusammenfasst [118].

Die Berechnung der Scores erfolgt in drei Schritten. Zunächst werden die Werte der

einzelnen Dimensionen in Z-Werte umgewandelt. Die Z-Werte werden jeweils für den PCS und MCS mit einem Koeffizienten multipliziert, der gewichtet, wie weit die jeweilige Dimension in den Score eingeht. Anschließend werden die berechneten Werte zu PCS und MCS addiert und dann in T-Werte umgewandelt [109].

Diese Scores haben den Vorteil, dass sie eine Reduzierung der statistischen Vergleiche ermöglichen und damit den Einfluss des Zufalls auf die Ergebnisse reduzieren [117].

Der PAS Score ist nicht normalverteilt [85], daher erfolgte die Auswertung mittels nonparametrischen Tests:

- Friedman-Test für mehrere intraindividuelle Messzeitpunkte
- Post-hoc Analyse mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben bei signifikantem Ergebnis des Friedman-Tests
- Korrelation nach Spearman des PAS-Scores mit Calcium und den TMS-Parametern

Da wir erstmalig den PAS-Score auf Deutsch verwenden, prüfen wir außerdem die Korrelation des PAS-Scores mit dem PCS und MCS mittels linearer Regression. Dabei wurden jeweils die parallel ausgefüllten Fragebögen korreliert. Insgesamt wurden in dieser Studie 40 SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand und PAS Score Fragebögen parallel ausgefüllt. 14 Fragebögenpaare wurden präoperativ, 13 postoperativ und 13 zum 6 Monat Follow-up ausgefüllt.

Mithilfe dieses Testverfahrens wurde die Ersetzbarkeit des SF-36 mit dem PAS-Score zur Einschätzung der Gesundheitsveränderung bei Patienten mit pHPT bewiesen [76].

Die Parameter Lebensqualität und Wohlbefinden des PAS-Fragebogens sind normverteilt [85]. Daher konnten wir folgende Testverfahren einsetzen:

- T-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der präoperativen Messwerte und der Messwerte im 6-Monat Follow-up.
- Prozentuale Angabe der Patienten, die eine Verbesserung in den Parametern nach sechs Monaten empfinden.

Da es sich um eine explorative Analyse handelte, wurde als Signifikanzniveau $p < 0,05$ ohne Bonferroni-Korrektur festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Calcium und Parathormon

Bei allen 15 Patienten wurde vor (im Folgenden: präoperativ) und nach der Parathyreoidektomie (im Folgenden: postoperativ) der Calcium- und der

Parathormonserumspiegel bestimmt (Tab.3).

Tabelle 3: Parathormon und Calcium prä- und postoperativ

Parameter	prä	post	p
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,7 ± 0,2	2,4 ± 0,2	,004
PTH (ng/dl)	136,7 ± 51,7	21,25 ± 23,0	,002

Ca²⁺: Calcium (Normbereich 2,2-2,7mmol/l) PTH: Parathormon (Normbereich 11-65ng/dl)

Mittelwert ± Standardabweichung, Wilcoxon-Test

Der Calciumserumspiegel war präoperativ grenzwertig erhöht und normalisierte sich postoperativ. Die Abnahme des Calciumserumspiegel ist statistisch signifikant (p=,004) (Abb.6).

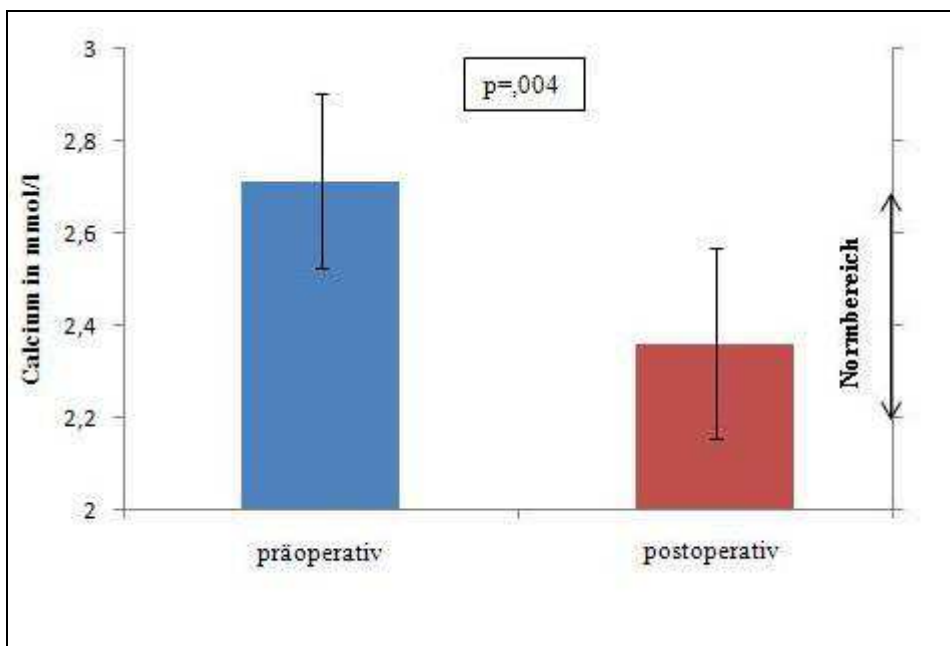


Abbildung 6: Signifikante Reduktion von Calcium von prä- nach postoperativ

Mittelwert, Fehlerbalken: Standardabweichung, Wilcoxon-Test

Der Parathormonserumspiegel lag präoperativ deutlich außerhalb des Normbereichs. Postoperativ war der Parathormonserumspiegel normwertig. Auch diese Reduktion ist statistisch signifikant (p=,002) (Abb.7).

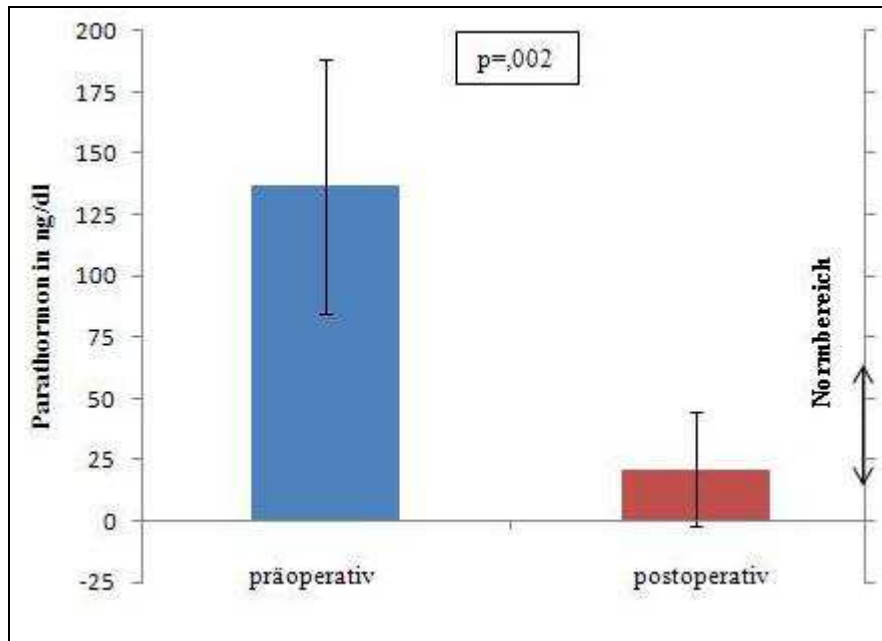


Abbildung 7: Signifikante Reduktion von Parathormon von prä- nach postoperativ
Mittelwert, Fehlerbalken: Standardabweichung, Wilcoxon-Test

Dies beweist, dass durch die Operation das krankhaft veränderte Nebenschilddrüsengewebe entfernt wurde. Die Patienten wurden somit von ihrem pHPT geheilt.

3.2. TMS-Parameter

3.2.1. Gesamtgruppe

Zwischen ISI 2 und ISI 3 bestand sowohl zum präoperativen ($\rho=,635$ $p=,008$) als auch zum postoperativen Messzeitpunkt ($\rho=,797$ $p\leq,001$) eine starke Korrelation. Die starke Korrelation dieser Parameter miteinander ist bekannt und hat dazu geführt, dass in Studien mit TMS diese Parameter zur „intracorticalen Inhibition“ (ICI) zusammengefasst wurden [91, 121, 124]. Auch in der vorliegenden Doktorarbeit wurden die Parameter ISI 2 und ISI 3 daher zu ICI zusammengefasst.

Zwischen ISI 10 und ISI 15 existierte zu den Messzeitpunkten präoperativ ($\rho=,984$ $p\leq,001$) und postoperativ ($\rho=,812$ $p\leq,001$) eine sehr starke Korrelation. Daher wurden diese Parameter, ebenfalls auf Basis der publizierten Literatur [91, 121, 124], für die weitere Auswertung als „intracorticale Fazilitierung“ (ICF) zusammengefasst.

Es besteht eine starke Korrelation ($\rho = ,649$ $p = ,009$) zwischen der prä- und postoperativen RMT. Dies spiegelt die hohe intraindividuelle Stabilität der RMT wider. In der Gesamtgruppe ändern sich die TMS-Parameter RMT, CSP, ICI, ICF und LICI nicht signifikant zwischen der prä- und der postoperativen Messung (Tab.4).

Tabelle 4: TMS-Parameter prä- und postoperativ Gesamtgruppe

Parameter	präoperativ	postoperativ	p
RMT in % der max. Stimulusintensität	44,0 (42,0-51,0)	45,0 (38,0-54,0)	,711
CSP in ms	94,9 (74,3-124,4)	100,6 (80,6-113,1)	,552
ICI in % des TR	46,8 (35,5-94,7)	49,4 (37,8-70,0)	,910
ICF in % des TR	135,8 (113,3-220,1)	137,5 (99,5-174,6)	,910
LICI in % des TR	73,1 (52,2-89,0)	76,7 (66,2-88,8)	,394

RMT: Ruhemotorschwelle, CSP: corticale Silent Period, ICI: intracorticale Inhibition, ICF: intracorticale Fazilitierung, LICI: late intracorticale Inhibition, Median, 25% u. 75% Quartile, Wilcoxon-Test

Es besteht für die Gesamtgruppe keine systematische Korrelation der TMS-Parameter mit dem Calciumserumspiegel ($p > ,05$). Es besteht ebenfalls keine Korrelation zwischen der Veränderung des Calciumserumspiegels von der prä- zur postoperativen Messung (im Folgenden: Δ -Calcium) mit den TMS-Parametern.

3.2.2. Gruppe A (n=10)

3.2.2.1. motorische Schwelle des ruhenden Muskels (RMT)

In der Gruppe A war die RMT im Trend ($p = ,092$) postoperativ (50,5 [43,5-54,3]%) höher als präoperativ (44,5 [41,3-51,8]%) (Abb.8; Tab.5).

Die RMT präoperativ korreliert in der Gruppe A stark ($\rho = -,646$ $p = ,043$) mit dem Calciumserumspiegel postoperativ.

Zwischen der RMT und dem Calciumserumspiegel gibt es zu keinem anderen Messzeitpunkt eine signifikante Korrelation ($p > ,05$). Es besteht ebenfalls keine Korrelation zwischen Δ -Calcium und der prä- oder der postoperativen RMT.

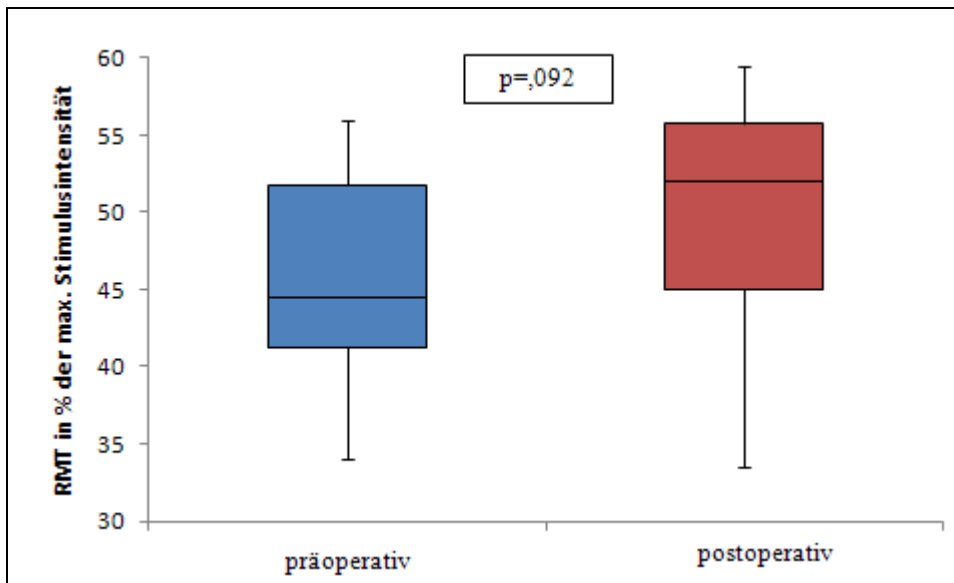


Abbildung 8: Zunahme der Ruhemotorschwelle (RMT) von prä- nach postoperativ
Median, 25% u. 75% Quartile, Fehlerbalken: Minimum und Maximum, Wilcoxon-Test

3.2.2.2. cortical Silent Period (CSP)

Die CSP ist in der Gruppe A postoperativ (102,0 [97,9-113,4]ms) im Trend ($p=,069$) länger als präoperativ (79,1 [70,0-115,0]ms) (Abb.9; Tab.5).

Es besteht keine signifikante Korrelation ($p>,05$) zwischen der CSP und dem Calciumserumspiegel und zwischen der CSP und Δ -Calcium für die Gruppe A.

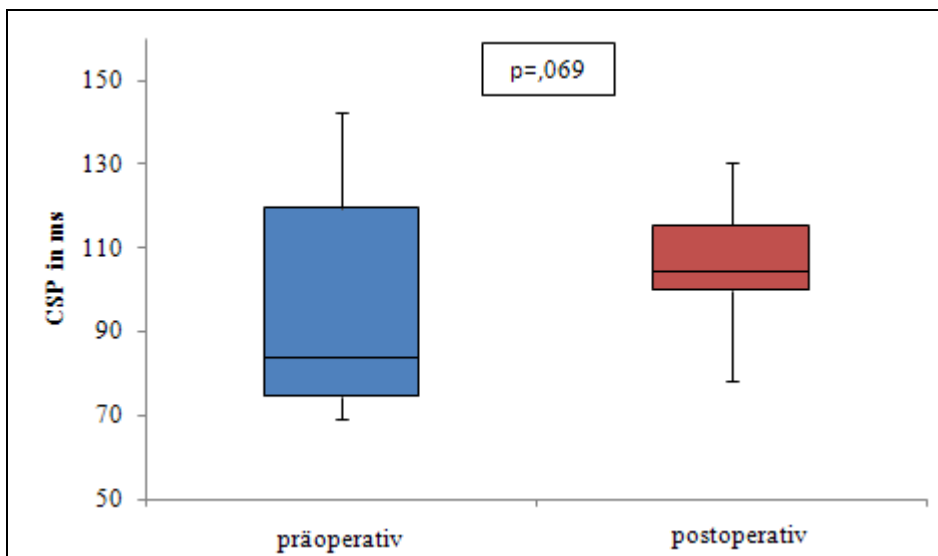


Abbildung 9: Zunahme der corticalen Silent Period (CSP) von prä- nach postoperativ
Median, 25% u. 75% Quartile, Fehlerbalken: Minimum und Maximum, Wilcoxon-Test

3.2.2.3. intracorticale Inhibition (ICI) und late intracorticale Inhibition (LICI)

Wie in der Gesamtgruppe verändern sich auch in der Untergruppe A die inhibitorischen TMS-Parameter ICI und LICI nicht signifikant ($p=,878$ bzw. $p=,169$) von der prä- zur postoperativen Messung (Tab.5).

Weder für die ICI noch für die LICI lässt sich eine Beziehung mit dem Serumcalciumspiegel oder Δ -Calcium mittels Korrelation nachweisen ($p>,05$).

3.2.2.4. Intracorticale Fazilitierung (ICF)

Die ICF verändert sich für die Gruppe A von prä- nach postoperativ (131,4 [119,9-181,8]% zu 136,1[104,8-183,2]%) nicht signifikant ($p=,721$) (Abb.10; Tab.5).

Für die ICF der Gruppe A besteht wie bei der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation mit dem Calciumserumspiegel oder Δ -Calcium ($p>,05$).

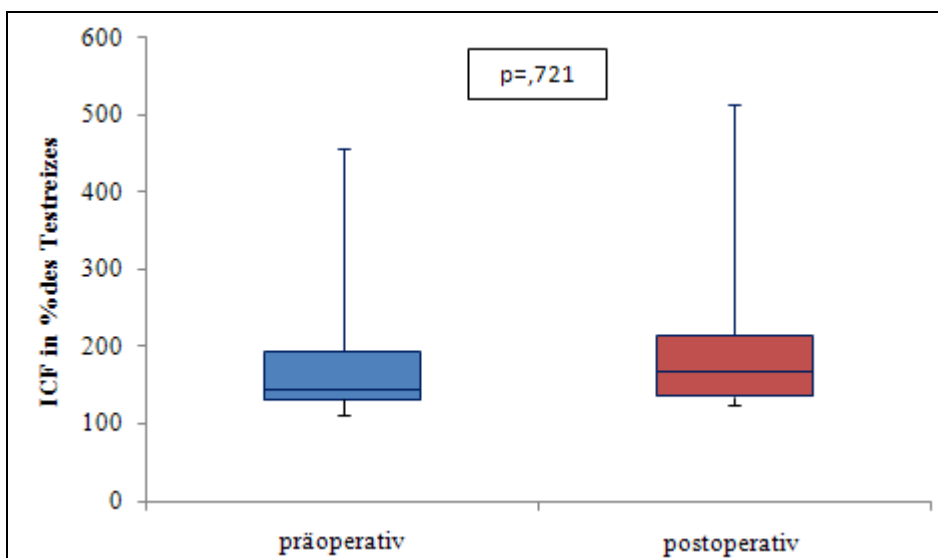


Abbildung 10: Keine Veränderung der intracorticalen Fazilitierung (ICF) von prä- nach postoperativ

Median, 25% u. 75% Quartile, Fehlerbalken: Minimum und Maximum, Wilcoxon-Test

Die Hälfte der Gruppe litt postoperativ an Kribbelparästhesien im Sinne einer symptomatischen Hypocalcämie.

Die 5 symptomatischen Patienten (174,6 [128,4-345,9]%) hatten im Vergleich zu den 5 asymptomatischen Patienten (107,8 [94,6-138,7]%) eine im Trend ($p=,076$) signifikant höhere postoperative ICF (Abb.11).

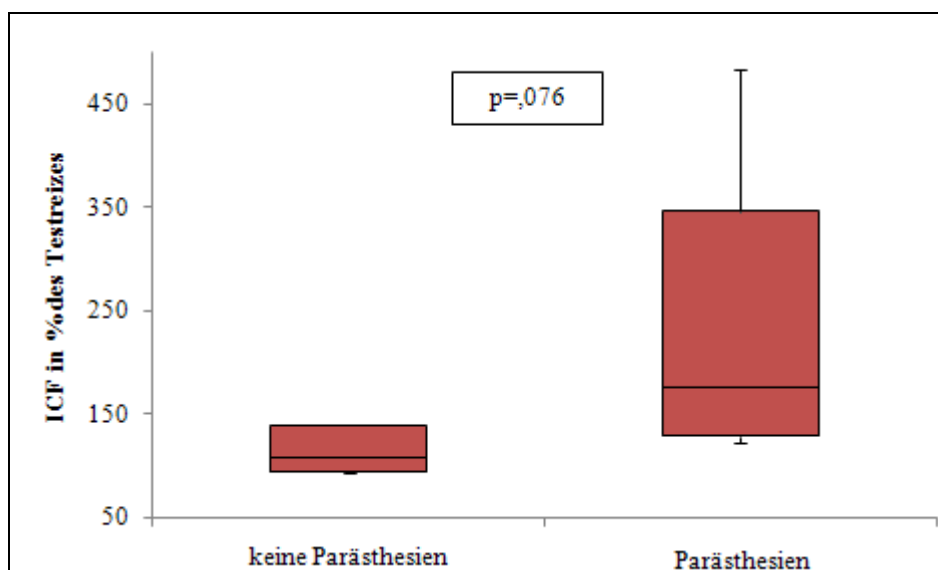


Abbildung 11: Erhöhte intracorticale Fazilitierung (ICF) postoperativ bei Patienten mit symptomatischer Hypocalcämie

Median, 25% u. 75% Quartile, Fehlerbalken: Minimum und Maximum, Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 5: TMS-Parameter prä- und postoperativ der Gruppe A

Parameter	präoperativ	postoperativ	p
RMT in % der max. Stimulusintensität	44,5 (41,3-51,8)	50,0 (43,5-54,3)	,092
CSP in ms	79,1 (70,0-115,0)	102,0 (97,9-113,4)	,069
ICI in % des TR	45,2 (32,6-97,3)	54,0 (33,4-82,1)	,878
ICF in % des TR	131,4 (119,9-181,8)	136,1 (104,8-183,2)	,721
LICI in % des TR	55,4 (44,3-78,4)	76,0 (64,5-83,4)	,169

RMT: Ruhemotorschwelle, CSP: corticale Silent Period, ICI: intracorticale Inhibition, ICF: intracorticale Fazilitierung, LICI: late intracorticale Inhibition, Median, 25% u. 75% Quartile, Wilcoxon-Test

3.2.3. Gruppe spät /Gruppe B (n=5)

3.2.3.1. RMT

Die Patienten, bei denen die postoperative Messung mindestens 30 Tage nach der Parathyreoidektomie gemessen wurde, zeigten in der zweiten Messung eine im Trend ($p=,080$) niedrigere RMT (44,0,[37,0-50,5]% zu 38,0[33,0-46,5]%) (Abb.12; Tab.6). Präoperativ korreliert die RMT sehr stark ($p=-,975$ $p=,005$) mit dem Calciumserumspiegel. Zum Messzeitpunkt t2 besteht keine Korrelation zwischen der RMT und dem Calciumserumspiegel ($p>,05$). Es besteht keine Korrelation zwischen der prä- oder postoperativen RMT und Δ -Calcium.

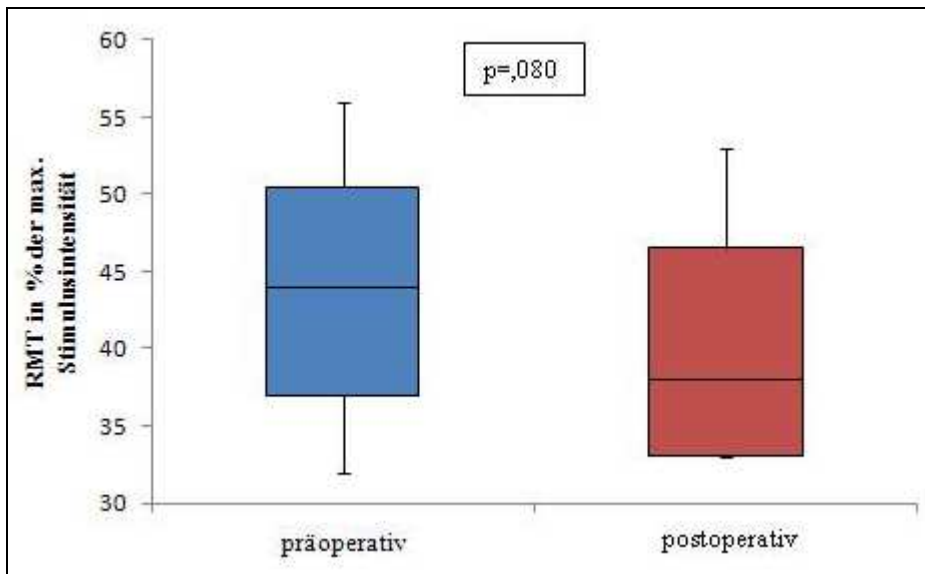


Abbildung 12: Reduktion der Ruhemotorschwelle (RMT) von prä- nach postoperativ
Median, 25% u. 75% Quartile, Fehlerbalken: Minimum und Maximum, Wilcoxon-Test

3.2.3.2. corticale Silent Period (CSP), intracortical Inhibition (ICI) und Fazilitierung (ICF) und späte intracortical Inhibition (LICI)

Für die spät postoperativ untersuchte Gruppe lassen sich keine signifikanten Veränderungen der CSP, ICI, ICF und LICI von prä- zu postoperativ nachweisen ($p > ,05$) (Tab.6).

Keiner der TMS-Parameter korreliert prä- oder postoperativ mit dem Calciumserumspiegel ($p > ,05$). Postoperativ korreliert die ISI 150 stark ($\rho = ,900$ $p = ,037$) mit Δ -Calcium. Zu keinem anderen Zeitpunkt besteht eine signifikante Korrelation zwischen Δ -Calcium und den TMS-Parametern ($p > ,05$).

Tabelle 6: TMS-Parameter prä- und postoperativ Gruppe B

Parameter	präoperativ	postoperativ	p
RMT in % der max. Stimulusintensität	44,0 (37,0-50,5)	38,0 (33,0-46,5)	,080
CSP in ms	110,1 (92,1-127,8)	84,8 (67,5-107,6)	,225
ICI in % des TR	54,3 (38,5-97,2)	41,4 (38,7-69,1)	,686
ICF in % des TR	138,2 (87,2-234,3)	150,1 (97,8-199,0)	,500
LICI in % des TR	91,2 (53,1-120,7)	92,1 (74,1-95,1)	,893

CSP: corticale Silent Period, ICI: intracortical inhibition, ICF: intracortical Fazilitierung,

LICI: late intracortical Inhibition, Median, 25% u. 75% Quartile, Wilcoxon-Test

3.3. Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)

Es wurde bei 5 Patienten (1w, 4m; Alter: $58 \pm \text{SD } 12,5$ Jahre) die prä- und die postoperative NLG gemessen.

Dabei änderte sich die NLG vom präoperativen (61,0 [50,0-63,5]m/s) zum postoperativen (63,0[52,0-69,5]m/s) Messzeitpunkt nicht signifikant ($p=,144$) (Abb.13).

Die NLG präoperativ korreliert stark ($\rho=,975$ $p=,001$) mit dem Calciumserumspiegel präoperativ. Es besteht keine Korrelation zwischen der NLG und dem Calciumserumspiegel postoperativ ($p>,05$). Die NLG korreliert weder prä- noch postoperativ mit Δ -Calcium ($p>,05$).

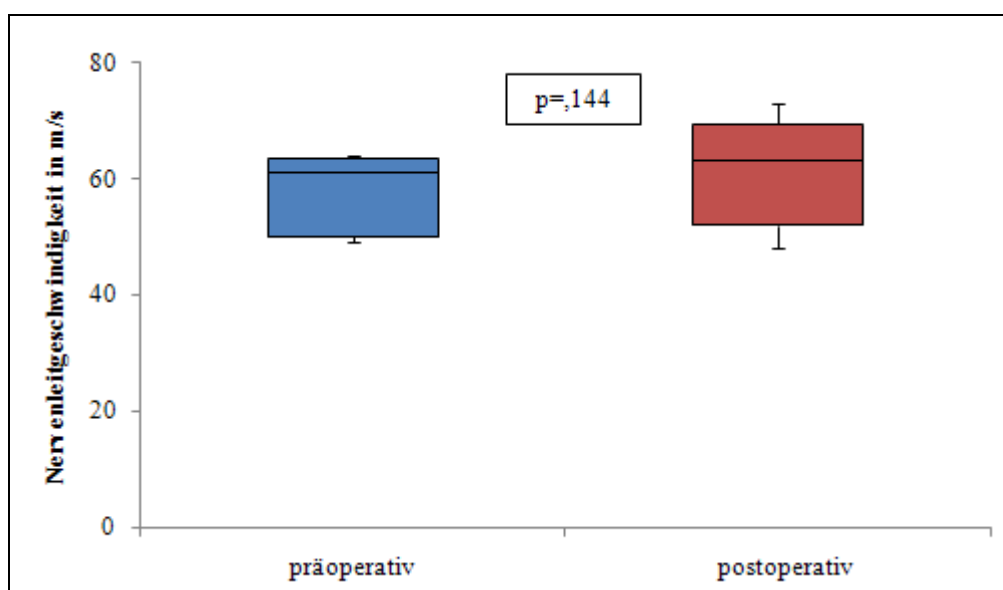


Abbildung 13: Keine Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit von prä- nach postoperativ

Median, 25% u. 75% Quartile, Fehlerbalken: Minimum und Maximum, Wilcoxon-Test

3.4. F-Wellen Latenz

Insgesamt konnten wir bei 7 Patienten (3w, 4m; Alter: $55 \pm \text{SD } 12,2$ Jahre) die prä- und postoperative F-Wellen Latenz bestimmen.

Die Latenz der F-Wellen veränderte sich von prä- nach postoperativ nicht signifikant (29,0 [26,6-33,7] ms zu 28,3 [24,8-33,4]ms; $p=,237$) (Abb.14).

Die F-Wellen Latenz präoperativ korreliert sehr stark ($\rho=-,861$ $p=,002$) mit dem Calciumserumspiegel präoperativ.

Es besteht keine Korrelation zwischen der F-Wellen Latenz und dem Calciumserumspiegel postoperativ ($p > ,05$). Weder prä- noch postoperativ korreliert die F-Wellen Latenz mit Δ -Calcium.

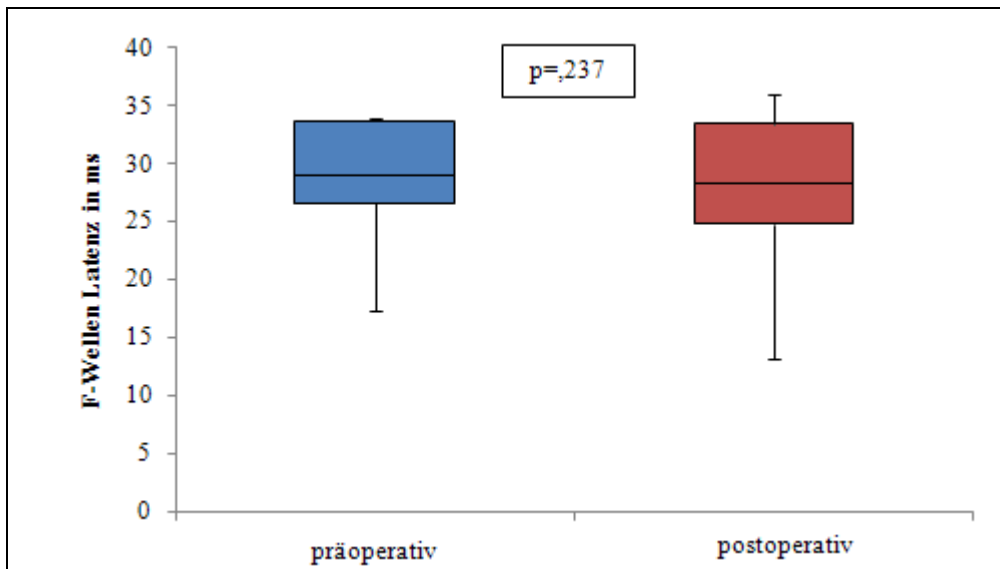


Abbildung 14: Keine Veränderung der F-Wellen Latenz von prä- nach postoperativ
Median, 25% u. 75% Quartile, Fehlerbalken: Minimum und Maximum, Wilcoxon-Test

3.5. Grip Force

Bei 13 Patienten (6w, 7m; Alter: $61,6 \pm SD 13,7$ Jahre) konnten die prä- und die postoperative Grip Force gemessen werden.

Die Grip Force verändert sich von prä- nach postoperativ nicht signifikant ($34,0 [32,0-45,0]$ kg zu $36,0 [29,3-46,0]$ kg; $p = ,721$) (Abb.15).

Weder die prä- noch die postoperative Grip Force korreliert mit dem Calciumserumspiegel oder Δ -Calcium ($p > ,05$).

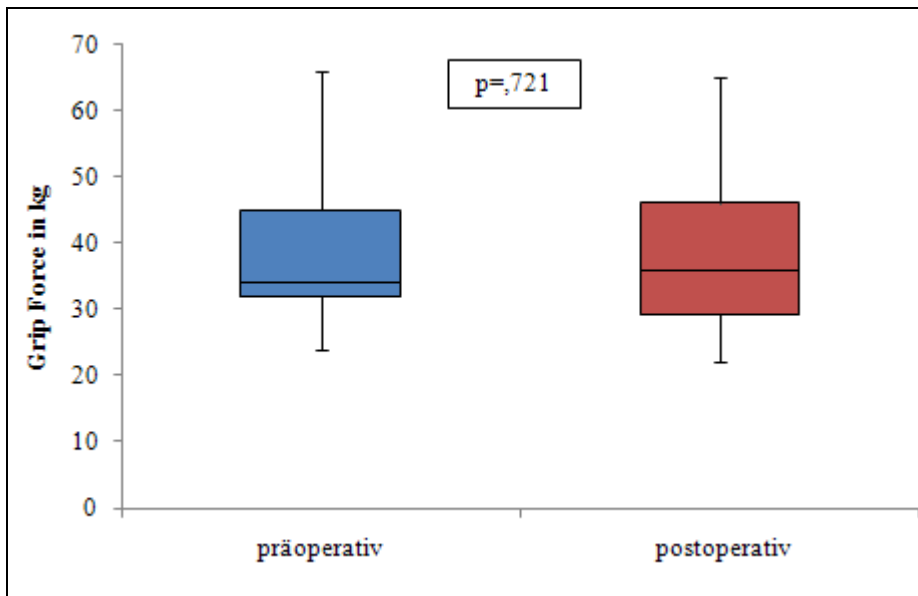


Abbildung 15: Keine Veränderung der Grip Force von prä- nach postoperativ
 Median, 25% u. 75% Quartile, Fehlerbalken: Minimum und Maximum, Wilcoxon-Test

3.6. Fragebögen

3.6.1. Beck's Depression Inventar II (BDI II)

Bei 11 Patienten (7w, 4m; Alter: $55,1 \pm SD 16,4$ Jahre) konnten zu allen 3 Messzeitpunkten der BDI II erhoben werden.

Dabei zeigte sich in der multivariaten Analyse ein signifikanter Haupteffekt ($p=,050$) für „Zeit“. Demnach änderte sich die Depressivität der Patienten über die Zeit. Wie die univariate Analyse zeigte, liegt dies darin begründet, dass es über die sechs Monate zu einer signifikanten Abnahme ($p=,022$) der Depressivität kam.

Präoperativ lag im Durchschnitt eine minimale Depression ($9,6 \pm SD 5,6$) vor. Diese war schon postoperativ ($7,6 \pm SD 6,4$) nicht mehr nachweisbar und der BDI-Score nahm bis zum 6-Monat Follow-up weiter ($5,4 \pm SD 4,8$) ab.

In der post-hoc Analyse zeigte sich, dass es zwischen der prä- und postoperativen Depressivität keinen signifikanten Unterschied gab ($p=,192$). Dagegen waren die Patienten im 6-Monat Follow-up signifikant weniger depressiv als präoperativ ($p=,018$) und postoperativ ($p=,039$) (Abb.16).

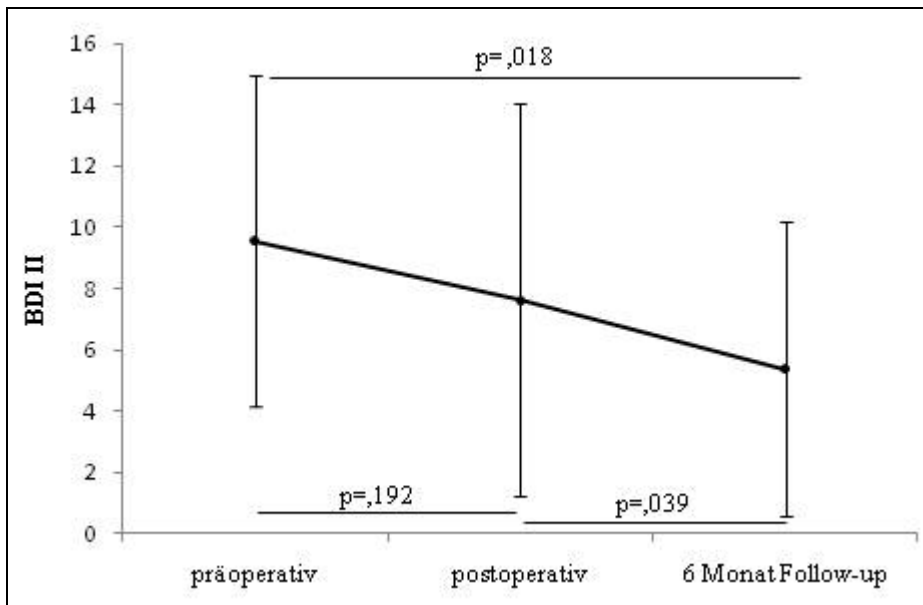


Abbildung 16: Signifikante Reduktion der Depressivität

Mittelwert, Fehlerbalken: Standardabweichung, univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung

Der präoperative Calciumserumspiegel korreliert nicht mit dem BDI II ($p > ,05$). Der postoperative Calciumserumspiegel korreliert dagegen sowohl mit dem präoperativen ($\rho = -,609$ $p = ,027$) als auch mit dem postoperativen ($\rho = -,633$ $p = ,027$) BDI II.

Δ -Calcium korreliert mit dem präoperativen BDI II ($\rho = ,702$ $p = ,016$) und mit dem postoperativen BDI II ($\rho = ,636$ $p = ,048$). Es besteht keine Korrelation zwischen dem 6-Monat Follow-Up des BDI II und Δ -Calcium.

Δ -Calcium korreliert weder mit der Veränderung des BDI II von der prä- zur postoperativen Messung (Δ -BDI t1,2) von der präoperativen Messung zu der 6-Monat Follow Up Messung (Δ -BDI t1,3) noch mit der Veränderung des postoperativen BDI II zu der 6-Monat Follow up Messung (Δ -BDI t2,3).

Es besteht keine systematische Korrelation des BDI II mit den TMS Parametern ($p > ,05$).

3.6.2. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Von 12 Probanden (7w, 5m; Alter: $55,3 \pm SD 16,3$ Jahre) liegt zu allen 3 Messzeitpunkten der SF-36 vor. Dabei zeigte sich in der multivariaten Analyse ein signifikanter Haupteffekt ($p = ,001$) für „Zeit“. In der univariaten Analyse zeigt sich, dass dieser Effekt auf einer signifikanten Verbesserung in drei der acht Dimensionen des SF-36 basiert: der Vitalität, der sozialen Funktionsfähigkeit und dem psychischen

Wohlbefinden. Außerdem kam es zu einer signifikanten Zunahme der Gesundheit. Weiterhin war in den Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion im Trend eine Verbesserung nachweisbar (Tab.7).

Tabelle 7: Ergebnisse SF-36

Parameter	präoperativ	postoperativ	6 Monat Follow-up	p
Körperliche Funktionsfähigkeit	79,3 ± 18,7	76,4 ± 16,2	87,5 ± 17,1	,079
Körperliche Rollenfunktion	62,5 ± 34,5	58,3 ± 40,4	81,3 ± 35,6	,126
Körperliche Schmerzen	61,7 ± 32,1	63,1 ± 34,7	73,6 ± 25,6	,104
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	60,3 ± 14,2	62,3 ± 16,7	67,5 ± 20,0	,278
Vitalität	45,6 ± 22,4	41,8 ± 25,7	60,8 ± 17,3	≤,001
Soziale Funktionsfähigkeit	64,6 ± 25,5	60,4 ± 30,5	77,1 ± 19,1	,016
Emotionale Rollenfunktion	50,0 ± 43,8	47,2 ± 43,7	75,0 ± 45,2	,091
Psychisches Wohlbefinden	58,0 ± 25,0	58,3 ± 20,8	70,0 ± 14,8	,042
Veränderung der Gesundheit*	3,3 ± 0,9	3,1 ± 1,0	1,9 ± 0,8	≤,001

Mittelwert mit Standardabweichung, Varianzanalyse mit Messwiederholung

*Ein niedriger Wert entspricht hier einem besseren Gesundheitszustand

In der post-hoc Analyse zeigt sich, dass jeweils nur die Veränderung von postoperativ zum 6-Monat Follow-up signifikant ist, nicht jedoch von prä- nach postoperativ (Abb.17-20).

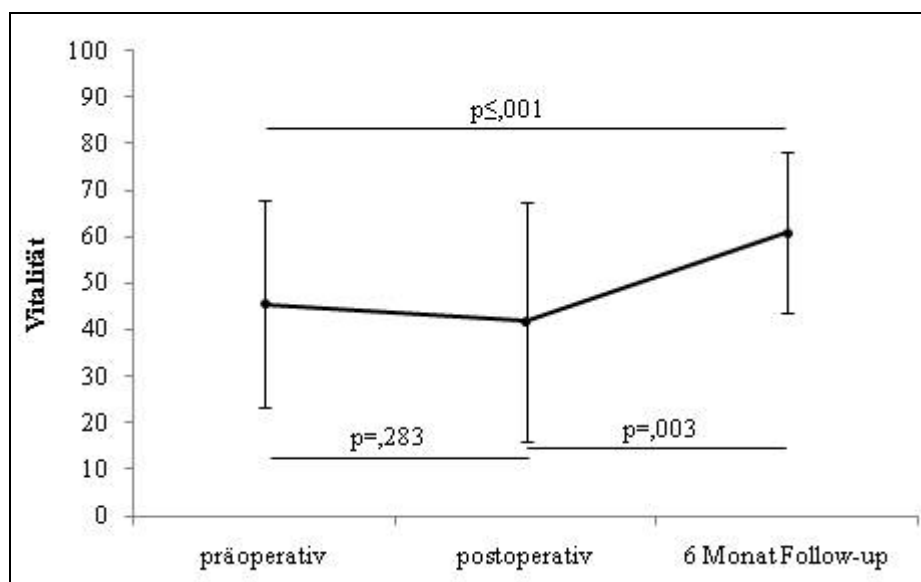


Abbildung 17: Signifikante Zunahme der Vitalität

Mittelwert, Fehlerbalken: Standardabweichung, univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung

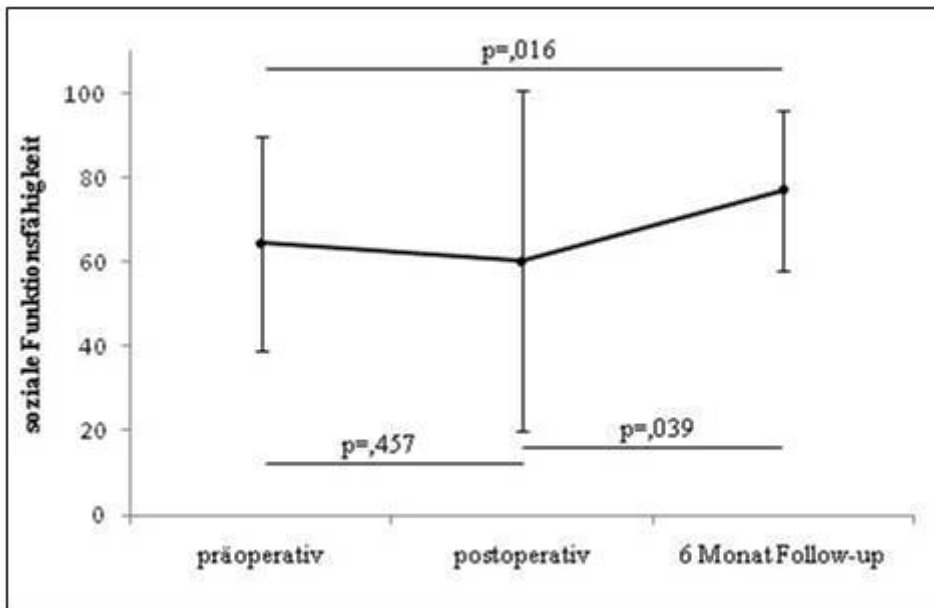


Abbildung 18: Signifikante Zunahme der sozialen Funktionsfähigkeit
Mittelwert, Fehlerbalken: Standardabweichung, univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung

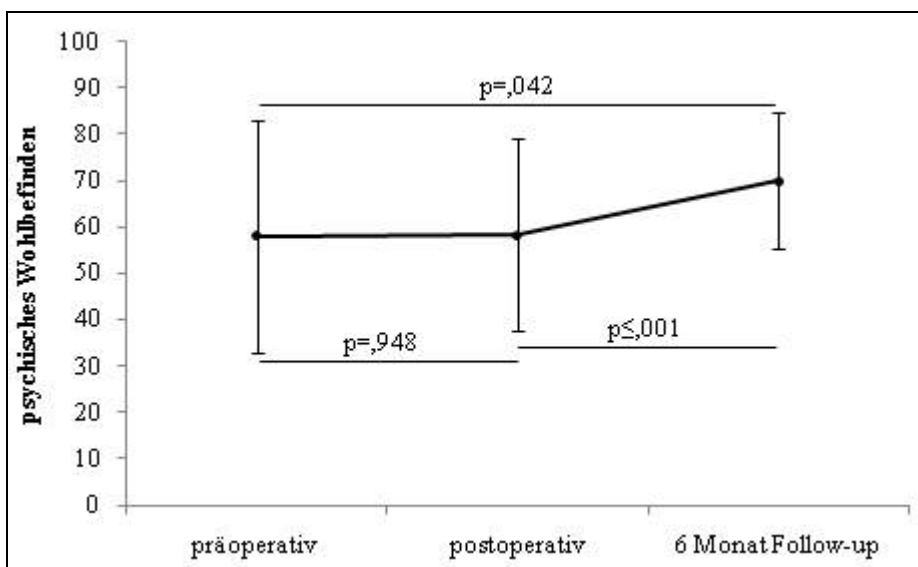


Abbildung 19: Signifikante Zunahme des psychischen Wohlbefinden
Mittelwert, Fehlerbalken: Standardabweichung, univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung

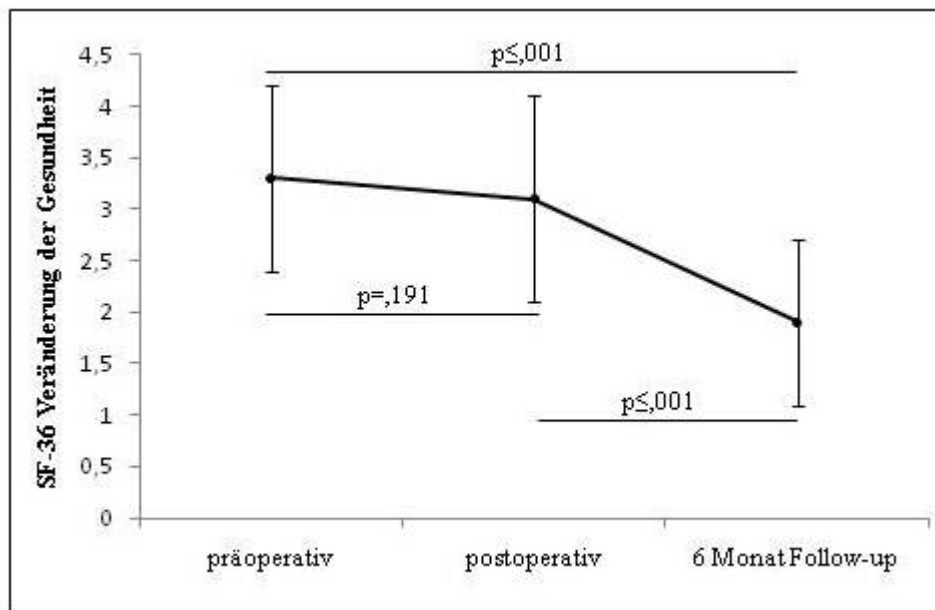


Abbildung 20: Signifikante Veränderung der Gesundheit*

*Ein niedriger Wert entspricht hier einem besseren Gesundheitszustand

Mittelwert, Fehlerbalken: Standardabweichung, univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung

Der präoperative Calciumserumspiegel korreliert stark ($\rho=,613$ $p=,026$) mit dem PCS im 6-Monat Follow-up. Der postoperative Calciumserumspiegel korreliert ebenfalls mit dem PCS im 6-Monat Follow-up, allerdings nur mittelstark ($\rho=,567$ $p=,043$).

Außerdem korreliert der postoperative Calciumserumspiegel mittelstark ($\rho=,591$ $p=,026$) mit dem präoperativen MCS und stark ($\rho=,798$ $p=,001$) mit dem postoperativen MCS.

Δ -Calcium korreliert mit dem postoperativen MCS ($\rho=-,666$ $p=,018$). Es besteht keine Korrelation zwischen Δ -Calcium und dem präoperativen MCS. Ebenfalls korreliert Δ -Calcium weder mit dem prä- noch mit dem postoperativen PCS.

Es besteht für die früh postoperativ gemessene Gruppe keine systematische Korrelation des MCS und des PCS mit den TMS-Parametern ($p>,05$).

3.6.3. Parathyroidectomy Assessment of Symptoms (PAS) Score

13 Probanden (8w, 5m; Alter: $53,5 \pm SD 15,6$ Jahre) füllten an allen 3 Messzeitpunkten den PAS-Score vollständig aus.

Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme des PAS-Scores ($p=0,01$) von 264 (124,5-545,5) präoperativ auf 210 (70,0-540,5) postoperativ. Zum 6-Monat Follow-up nahm der PAS-Score allerdings wieder auf 234 (40-363) zu.

Das ist ungewöhnlich, denn in allen anderen Studien blieb der PAS-Score über die postoperativen Messungen konstant oder nahm weiter ab.

Bei Prüfung unserer Daten zeigt sich, dass bis auf eine Patientin alle anderen Patienten eine Abnahme des PAS-Scores von präoperativ zum 6-Monat Follow-up aufweisen. Da unsere Stichprobe relativ klein ist und die Patientin eine sehr starke Zunahme des PAS-Scores von 129 präoperativ zu 525 im 6-Monat Follow-up aufweist, führt diese Patientin zu der Abweichung unserer Daten von den bisherigen publizierten Studien.

Wenn man diese Patientin ausschließt ($n=12$), kommt es auch bei uns zu einer signifikanten ($p \leq 0,001$) Abnahme des PAS-Scores von präoperativ 345 (123-548,3) zu 197,5 (60-514) postoperativ und zu 157 (30-340) im 6-Monat Follow-up.

In der post-hoc Analyse ist sowohl die Reduktion von prä- nach postoperativ ($p=,038$) als auch von postoperativ zum 6-Monat Follow-up ($p=,041$) signifikant (Abb.21).

Der direkt postoperative PAS-Score korreliert sehr stark ($\rho=,839$; $p \leq 0,001$) mit dem PAS-Score zum 6-Monat Follow up. Damit prädiziert die postoperative Messung die 6-Monat Messung.

Somit konnte mittels des krankheitsspezifischen Outcome-Tools PAS-Score eine Verbesserung der Gesundheit postoperativ nachgewiesen werden, die sich im 6-Monat Follow-up noch weiter verbesserte.

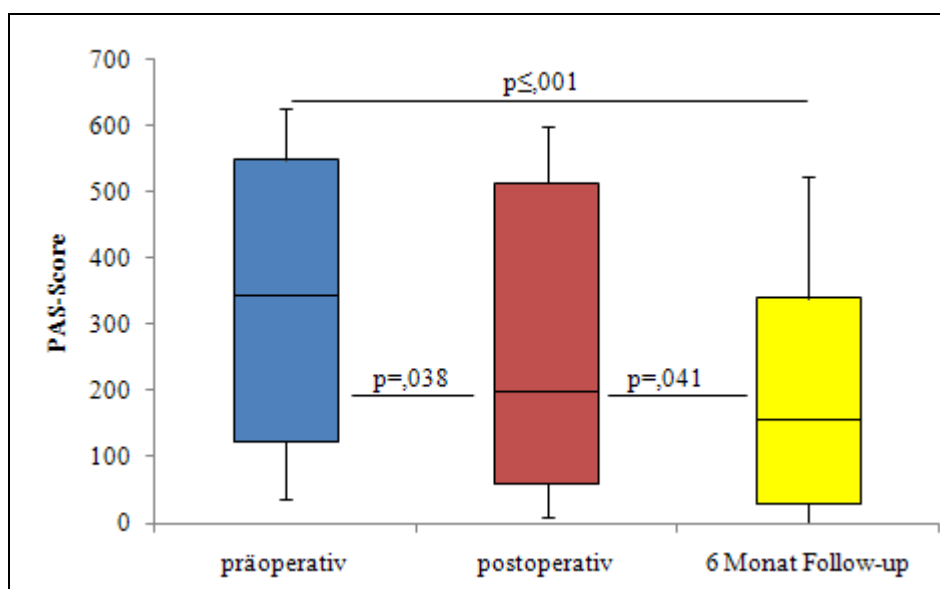


Abbildung 21: Signifikante Abnahme des PAS-Scores*

Median, 25% u. 75% Quartile, Fehlerbalken: Minimum und Maximum; Friedman- und Wilcoxon-Test

* unter Nichtberücksichtigung einer Patientin

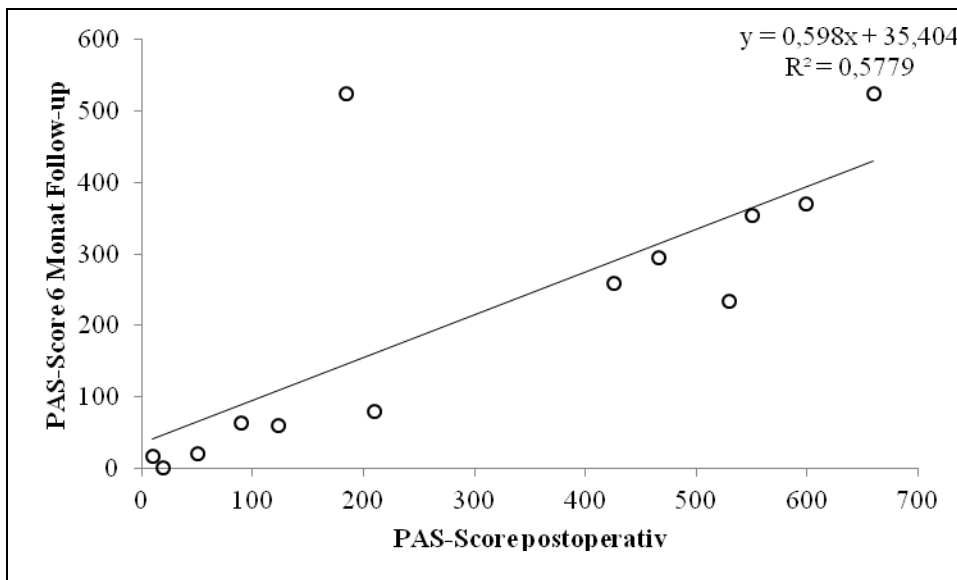


Abbildung 22: Korrelation des PAS-Scores postoperativ mit dem PAS-Score des 6 Monat Follow-up

Regressionslinie mit Regressionsgleichung und Determinationskoeffizient

Es besteht keine Korrelation des präoperativen Calciumserumspiegels mit dem PAS-Score ($p > ,05$). Der postoperative Calciumserumspiegel korreliert dagegen mit dem präoperativen PAS-Score mäßig ($\rho = -,577$ $p = ,049$) und mit dem postoperativen ($\rho = -,604$ $p = ,037$) und dem 6-Monat Follow-up ($\rho = -,642$ $p = ,024$) PAS-Score deutlich. Es besteht zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation zwischen dem PAS-Score und Δ -Calcium.

Es besteht keine systematische Korrelation des PAS-Scores mit den TMS-Parametern in der früh postoperativ gemessenen Gruppe ($p > ,05$).

Für die lineare Regression des PAS-Scores mit dem körperlichen (=physical: PCS) und dem psychischen (=mental: MCS) Komponenten Score standen 40 parallel ausgefüllte Fragebogenpaar des SF-36 und des PAS-Scores zur Verfügung.

Der PAS-Score korreliert mittelstark ($\rho = -,485$ $p = ,002$) mit dem PCS und sehr stark ($\rho = ,800$ $p \leq ,001$) mit dem MCS (Abb.22+23).

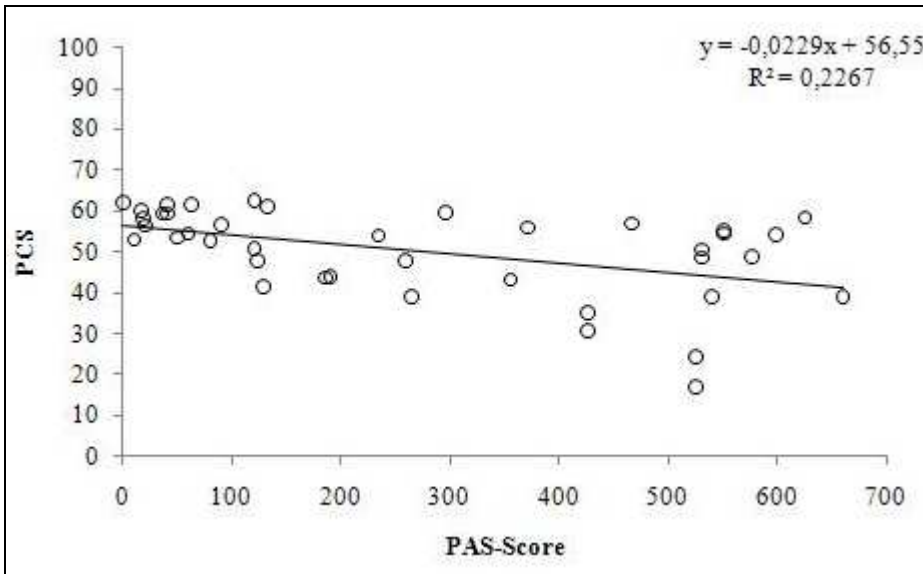


Abbildung 23: Korrelation des PAS-Scores mit dem PCS des SF-36

Regressionslinie mit Regressionsgleichung und Determinationskoeffizient

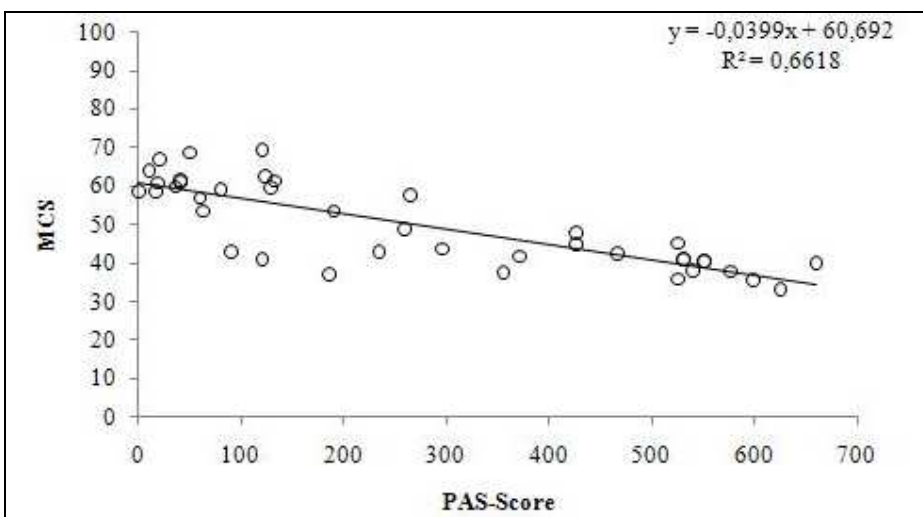


Abbildung 24: Korrelation des PAS-Scores mit dem MCS des SF-36

Regressionslinie mit Regressionsgleichung und Determinationskoeffizient

10 Patienten (6w, 4m; Alter: $55 \pm SD 17,1$ Jahre) bewerteten ihre Lebensqualität und ihr Wohlbefinden präoperativ und im 6-Monat Follow-up.

Die Lebensqualität nahm signifikant ($p=,009$) von $6,5 \pm 1,9$ präoperativ auf $8,0 \pm 0,8$ im 6-Monat Follow-up zu (Abb.24).

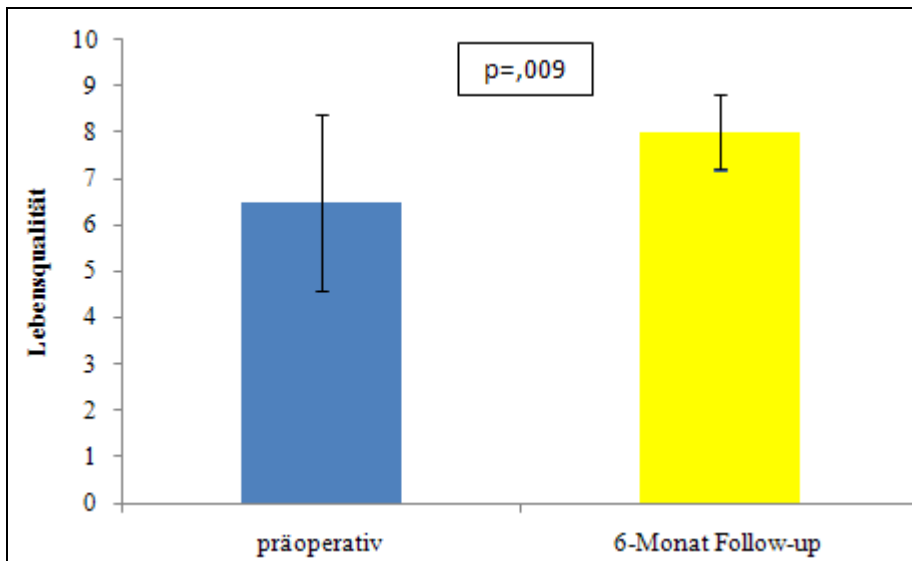


Abbildung 25: Signifikante Zunahme der Lebensqualität

Mittelwert, Fehlerbalken: Standardabweichung, t-Test für gepaarte Stichproben

Das Wohlbefinden nahm ebenfalls signifikant ($p=,025$) von $6,4 \pm 2,0$ präoperativ auf $7,8 \pm 1,3$ im 6-Monat Follow-up zu (Abb.25).

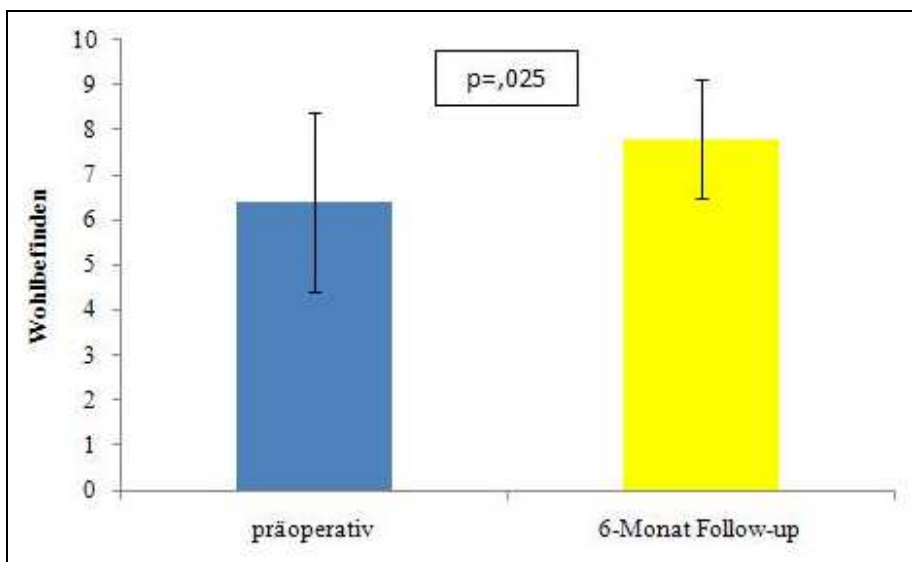


Abbildung 26: Signifikante Zunahme des Wohlbefindens

Mittelwert, Fehlerbalken: Standardabweichung, t-Test für gepaarte Stichproben

Insgesamt empfanden 80% der Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität und 70% der Patienten eine Verbesserung ihres Wohlbefindens.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus vor und nach Parathyreoidektomie mittels TMS untersucht, um den Einfluss des Calciumserumspiegels auf die corticale Exzitabilität zu erforschen. Um zentrale von peripheren Effekten abgrenzen zu können, wurden außerdem elektrophysiologische Untersuchungen des peripheren Nervensystems durchgeführt.

Der Erfolg der Parathyreoidektomie wurde durch den postoperativen Abfall der Calcium- und Parathormonserumspiegel auf Normwerte bewiesen.

Gleichzeitig wurden Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Gesundheit eingesetzt, um zum einen den Einfluss des Calciumserumspiegels auf die Gesundheit zu untersuchen, und zum anderen, um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen den Symptomen und der corticalen Exzitabilität besteht.

Es zeigte sich für die Gesamtgruppe keine Veränderung der TMS-Parameter zwischen der ersten und zweiten Messung.

Da bei fünf Patienten die zweite Messung mindestens 30 Tage postoperativ stattfand, wurde die Gesamtgruppe nach dem Zeitpunkt der zweiten Messung unterteilt. Dabei zeigen sich im Trend signifikante Ergebnisse für die Einzelgruppen.

So war bei der früh postoperativ gemessenen Gruppe die RMT im Trend höher und die CSP länger. Weiterhin litt ein Teil der früh postoperativ gemessenen Patienten an postoperativen Kribbelparästhesien, im Sinne einer symptomatischen Hypocalcämie. Diese Patienten zeigten eine im Vergleich zu den anderen früh postoperativ gemessenen Patienten im Trend höhere postoperative ICF.

Bei den spät postoperativ gemessenen Patienten war die RMT im Trend erniedrigt. Alle anderen TMS-Parameter zeigten keine Veränderung.

Es zeigte sich lediglich eine Korrelation des präoperativen Calciumserumspiegels mit der präoperativen RMT in Gruppe A und B, aber nicht für die Gesamtgruppe. Für alle anderen TMS-Parameter waren keine signifikanten Korrelationen nachweisbar.

Die elektrophysiologischen Untersuchungen zeigten keine Veränderungen der NLG, F-Wellen Latenz oder Grip Force zwischen der prä- und der postoperativen Messung.

Es korrelierte jeweils der präoperative Calciumserumspiegel mit der NLG und der F-Wellen Latenz präoperativ. Zum postoperativen Messzeitpunkt sowie für die Grip Force waren keine signifikanten Korrelationen nachweisbar.

Mittels PAS-Score, SF-36 und BDI II konnte eine Verbesserung der Gesundheit bzw. eine Abnahme der Depressivität postoperativ nachgewiesen werden. Diese Verbesserung war nicht mit TMS-Parametern als Maß für die Veränderung der corticalen Exzitabilität korrelierbar. Es bestanden jeweils zwischen dem postoperativen Calciumserumspiegel und dem BDI II und dem MCS prä- und postoperativ, dem PCS im 6-Monats-Follow-up sowie dem PAS-Score zu allen drei Messzeitpunkten signifikante Korrelationen. Es ließ sich keine signifikante Korrelation der Fragebögen mit dem präoperativen Calciumserumspiegel nachweisen.

Δ -Calcium korrelierte mit dem prä- und dem postoperativen BDI II, aber nicht mit dem BDI II nach 6 Monaten.

4.2. Der Einfluss von Calcium auf die corticale Exzitabilität

Für die Gesamtgruppe war keine Veränderung der corticalen Exzitabilität von prä- nach postoperativ mittels TMS nachweisbar. Eine mögliche Ursache für die nicht nachweisbaren Veränderungen der corticalen Exzitabilität liegt darin, dass keine homogenen postoperativen Messbedingungen erreicht werden konnten. Aufgrund von frühen Entlassungen oder zu starker Belastung der Patienten durch die Messung konnten fünf Patienten nicht direkt postoperativ sondern erst mit einer Verzögerung von mindestens 30 Tagen gemessen werden. Bei Unterteilung der Gesamtgruppe in früh und spät postoperativ gemessene Patienten zeigten sich für die Untergruppen Veränderungen der corticalen Exzitabilität.

In der früh postoperativ gemessenen Gruppe war die RMT postoperativ im Trend höher als präoperativ. Der Anteil der corticalen Exzitabilität, der Na^+ -Kanal-abhängige Mechanismen widerspiegelt, war demnach postoperativ geringer als präoperativ. Damit nahm die corticale Exzitabilität von prä- nach postoperativ ab.

Vermutlich lag damit auch die Anfallsschwelle präoperativ niedriger als postoperativ. Denn in einer Studie von Reutens et al. war die RMT der gesunden Kontrollen hoch signifikant ($p < 0,001$) höher als die RMT von unbehandelten Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie [93].

Weiterhin war die CSP postoperativ im Trend länger. Da die CSP inhibitorische, GABA_B -vermittelte Mechanismen widerspiegelt, zeigt eine Verlängerung der CSP eine Zunahme der corticalen Inhibition an. Damit ist das Gleichgewicht zwischen neuronaler Inhibition und Exzitabilität zugunsten der Inhibition verschoben.

Auch dieses Ergebnis deutet auf einen Anstieg der Anfallsschwelle postoperativ hin.

Denn die Antiepileptika Carbamazepin, Gabapentin und Tiagabin führen ebenfalls zu einer Verlängerung der CSP [124, 127].

Die ICF zeigte keine Veränderung von prä- nach postoperativ. Die ICF spiegelt fazilitierende, wahrscheinlich glutamaterg vermittelte Effekte auf die corticale Exzitabilität wider, für die von prä- nach postoperativ demnach kein Unterschied bestand.

Allerdings litten in der früh postoperativ gemessenen Gruppe fünf Patienten postoperativ an Kribbelparästhesien. Diese fünf Patienten hatten im Vergleich zu den anderen früh postoperativ gemessenen Patienten eine im Trend erhöhte ICF.

Damit ist der fazilitierende, vermutlich glutamaterge Einfluss auf die corticale Exzitabilität, den die ICF widerspiegelt, bei postoperativ symptomatischen Patienten höher als bei asymptomatischen Patienten. Dies spricht für eine erhöhte postoperative Exzitabilität der symptomatischen Patienten.

Kribbelparästhesien werden als Zeichen einer symptomatischen Hypocalcämie gesehen [71]. Die Patienten waren jedoch laborchemisch nicht hypocalcämisch. Ihr Calciumserumspiegel lag oberhalb der Normwertuntergrenze.

Fonseca et al. berichteten schon 1987 von Patienten, die nach Parathyreoidektomie trotz Normocalcämie Kribbelparästhesien entwickelt hatten. Er sieht daher nicht nur den absoluten Calciumserumspiegel als entscheidend für symptomatische Kribbelparästhesien an, sondern auch die Tatsache, wie lange und in welchem Ausmaß vorher eine Hypercalcämie bestand [40]. Weiterhin ist bekannt, dass die Schwere der klinischen Symptome bei Hypocalcämie mit dem Ausmaß und der Geschwindigkeit der Calciumabnahme korreliert [71].

Zwischen den beiden Gruppen bestand in dieser Studie kein signifikanter Unterschied des absoluten Calciumspiegels, des Abfalls des Calciumspiegels postoperativ und der Dauer der Erkrankung. Daher gehen wir davon aus, dass ein von uns nicht erfasster Faktor zu den Kribbelparästhesien der symptomatischen Gruppe geführt hat.

Denn die Schwere der klinischen Symptome bei Hypocalcämie wird auch durch den Säure-Base-Haushalt, den Magnesiumhaushalt und das sympathische Nervensystem beeinflusst [71].

Wir sehen insbesondere den Magnesiumserumspiegel als wichtigen Einflussfaktor an. Niedrige Magnesiumspiegel induzieren in vitro epileptische Aktivität [79], sodass es möglich erscheint, dass der Magnesiumspiegel sowohl die Kribbelparästhesien als auch die Veränderung der ICF mit beeinflusst hat.

Leider wurde der Magnesiumspiegel von uns nicht gemessen. Daher können wir nicht überprüfen, ob dieser bei den Patienten mit Kribbelparästhesien erniedrigt war und so ggf. die erhöhte Exzitabilität ausgelöst hat.

Bei den fünf spät postoperativ gemessenen Patienten war einzig die RMT von prä- nach postoperativ verändert. Im Gegensatz zu den früh postoperativ gemessenen Patienten, war die RMT aber im Trend erniedrigt. Das bedeutet, dass der Anteil der corticalen Exzitabilität, der Na^+ -Kanal-abhängige Mechanismen widerspiegelt, zunahm, da schon eine niedrigere Stimulusintensität ausreichte, um ein MEP von $50\mu\text{V}$ auszulösen. Da Reutens et al. bei Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie ebenfalls eine erniedrigte RMT im Vergleich mit gesunden Kontrollen nachweisen konnten [93], bedeutet die postoperativ erniedrigte RMT möglicherweise, dass auch die Anfallsschwelle postoperativ niedriger als präoperativ war.

Zusammenfassend konnten wir also bei den früh postoperativ gemessenen Patienten eine erniedrigte und bei den spät postoperativ gemessenen Patienten eine erhöhte corticale Exzitabilität postoperativ nachweisen.

Damit können wir unsere initiale Frage, ob es postoperativ zu einer Zunahme der corticalen Erregbarkeit kommt, nur für die spät postoperativ gemessene Gruppe mit ja beantworten.

Als ursächlich für die Ergebnisse der spät postoperativ gemessenen Gruppe sehen wir an, dass ein niedriger Serumcalciumspiegel destabilisierend auf Nervenzellmembranen wirkt [44]. Dies beruht darauf, dass eine Abnahme des Calciumserumspiegels über Interaktionen mit den Na^+ -Kanalproteinen bewirkt, dass Natriumkanäle leichter aktiviert werden können [44].

Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass epileptische Anfälle bei Patienten mit Hypocalcämie durch die destabilisierende Wirkung des niedrigen Calciumserumspiegels auf die Nervenzellmembranen entstehen.

In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu wissen, ob der Calciumserumspiegel postoperativ mit der RMT postoperativ korreliert. Leider stammen unsere Daten hierzu von zwei verschiedenen Zeitpunkten (die Calciumserumwerte wurden direkt postoperativ bestimmt, die TMS-Parameter mindestens 30 Tage postoperativ), so dass dies in unserer Studie nicht geprüft werden konnte. Um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen, wäre daher eine Folgestudie sinnvoll.

Für die früh postoperativ untersuchte Gruppe müssen wir unsere initiale Frage mit nein beantworten. Dies wirft die Frage auf, welcher Pathomechanismus hinter der im Trend verlängerten postoperativen CSP und der im Trend erhöhten RMT steckt.

Unsere Hypothese ist, dass diese Ergebnisse auf calciumbedingte Veränderungen des corticalen Serotonin- und Dopaminstoffwechsels hinweisen.

Es gibt Studien, die bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus erniedrigte Liquorspiegel der Monoaminabbauprodukte 5-HIAA und HVA nachweisen [59, 60]. Serotonin und Dopamin sind potente Neuromodulatoren. Insbesondere Serotonin hat durch seine verschiedenen Rezeptoren sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Effekte.

Über Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors im Bereich des Hauptdendrits der Pyramidenzelle kommt es zu einer erhöhten Exzitabilität, die tierexperimentell zu einer Verstärkung der Amplitude des EPSP führte [3].

Neben den Pyramidenzellen tragen auch inhibitorische, GABAerge Interneurone, die im Bereich der perisomatischen Region die Pyramidenzelle erreichen, den 5-HT_{2A}-Rezeptor. Eine Aktivierung dieser 5-HT_{2A}-Rezeptoren durch Serotonin bewirkt eine Aktivierung des Interneuron und damit eine Unterdrückung der Aktivierung der Pyramidenzellen [56].

Darüber hinaus bilden inhibitorische, GABAerge Interneurone mit 5-HT₃-Rezeptoren im Bereich der Dendriten Synapsen mit den Pyramidenzellen [56]. Eine Aktivierung dieser 5-HT₃-Rezeptoren führt tierexperimentell zu einer Abnahme der Exzitabilität [96].

Somit hat Serotonin sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Effekte. Insgesamt scheint aber der inhibitorische Effekt zu überwiegen, denn in TMS-Studien an gesunden Probanden, die einmalig einen selektiven Serotonin-Reuptake Inhibitor (SSRI) eingenommen haben, bewirkte die damit verbundene Erhöhung des corticalen Serotonins eine Verminderung der corticalen Erregbarkeit.

So führte die Einnahme von Sertralin [54] und Paroxetin [42] zu einer Abnahme der ICF und eine Einnahme von Citalopram zu einer erhöhten RMT, verlängerten CSP und verstärkten ICI[95].

Dies macht deutlich, dass Serotonin über z.T. noch unbekannte Mechanismen anscheinend nicht nur das GABAerge System (CSP, ICI) [56], sondern auch das glutamaterge (ICF) System und Na⁺-Kanal-abhängige Mechanismen der Erregung der Nervenzellmembranen (RMT) beeinflusst.

Die von uns früh postoperativ gemessenen im Trend verlängerte CSP und im Trend

höhere RMT könnten die Wirkung eines postoperativ angestiegenen cerebralen Serotoninspiegels widerspiegeln.

Wir haben keine Liquoruntersuchungen durchgeführt, sodass wir den Liquorspiegel von 5-HIAA bei unseren Patienten nicht messen konnten. Diese Interpretation würde aber die Ergebnisse von Joborn et al. stützen, die nachwiesen, dass sich der erniedrigte 5-HIAA-Liquorspiegel bei Patienten mit pHPT nach Parathyreoidektomie normalisierte [59, 60].

Die Verlängerung der CSP könnte ebenfalls von dem cerebralen Dopaminspiegel beeinflusst worden sein. Joborn et al. wiesen in ihren Experimenten eine Erniedrigung des Dopaminabbauprodukts HVA im Liquor bei Patienten mit pHPT nach, dessen Spiegel sich postoperativ ebenfalls normalisierte [59, 60].

Priori et al. konnten eine Verlängerung der CSP sowohl bei Parkinson-Patienten als auch bei gesunden Probanden nach Einnahme von L-Dopa nachweisen [89].

In Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass Dopamin die Aktivität von Pyramidenzellen durch Depolarisierung von corticalen inhibitorischen GABAergen Interneuronen inhibiert [88, 123].

Dieser Effekt auf GABerge Interneurone könnte sich in der Verlängerung der CSP widerspiegeln, die auf GABAergen Mechanismen der Inhibition beruht.

Damit weisen unsere Daten darauf hin, dass epileptische Anfälle bei Hypercalcämie durch eine Abnahme der serotonergen und dopaminergen Inhibition entstehen könnten.

Es wäre denkbar, dass die nachgewiesenen postoperativen Veränderungen der TMS-Parameter (s.o.) nicht durch Veränderungen der entsprechenden zentralen Systeme (GABAerg, glutamaterg, etc.) entstanden sind, sondern allein durch eine beschleunigte oder verlangsamte Impulsleitung im peripheren Nerven.

Da das abgeleitete Oberflächen-EMG bei der NLG und der F-Wellen Latenz postoperativ keine Veränderungen zur präoperativen Messung aufwies, ist die periphere Impulsleitung postoperativ gleich geblieben. Demnach beruhen die gemessenen Veränderungen der TMS-Parameter nicht auf peripher, sondern auf zentral veränderten Mechanismen.

4.3. Der Einfluss von Calcium auf die periphere Nervenleitung

Wir konnten keine Veränderung der NLG oder der F-Wellen Latenz von prä- nach postoperativ nachweisen. Das legt nahe, dass die Schwäche, unter der viele Patienten

bei pHPT leiden, nicht durch eine Neuropathie entsteht.

Diese Ergebnisse bestätigen bisher publizierte Studien, in denen die NLG und die F-Wellen Latenz bei Patienten mit pHPT normal waren [26, 70, 113], so dass als Ursache für die Schwäche eine direkte Beeinflussung der kontraktilen Eigenschaften des Muskels durch die Calciumimbalance angenommen wurde [26].

Wir konnten jedoch ebenso wie Deutsch et al. keine Zunahme der Muskelkraft nach Parathyreoidektomie mittels Grip Force nachweisen [32]. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass bei pHPT hauptsächlich die Kraft der großen Muskelgruppen der unteren Extremität eingeschränkt ist, da Deutsch et al. eine Zunahme der Kraft in den von uns nicht untersuchten Knieextensoren nach Parathyreoidektomie zeigen konnten [32]. Auf der anderen Seite gibt es jedoch auch Studien, die bei Patienten mit pHPT eine Zunahme der Grip Force postoperativ nachweisen konnten [28, 67].

Wir sehen mögliche Ursachen für die divergenten Ergebnisse bezüglich der Grip Force zwischen unserer Studie und den Studien von Chou et al.[26] und Kristoffersson et al. [67] zum einen in einem zentralen Ursprung des Schwächegefühls, [61] zum anderen in einer zu frühen Messung der postoperativen Grip Force. Patienten mit pHPT leiden oft nicht nur an Schwäche, sondern auch an Abgeschlagenheit. Dies würde die Schwäche eher bei den depressiven Symptomen des pHPT einsortieren.

Unter den von uns verwendeten Fragebögen zur Erfassung der neuropsychiatrischen Symptome bei pHPT bezieht sich die Dimension Vitalität des SF-36 am ehesten auf ein Gefühl der Schwäche und Abgeschlagenheit.

Die Auswertung der SF-36 Fragebögen zum Gesundheitszustand zeigte in der post-hoc Analyse keine signifikante Zunahme der Vitalität von t1 zu t2, sondern nur zu t3.

Wir maßen aber bei dem Großteil der Patienten die Grip Force innerhalb der ersten 4 Tage postoperativ. Demnach könnte unser zweiter Messzeitpunkt zu früh gewählt worden sein, um Veränderungen der Grip Force nachzuweisen.

Durch die Nähe der Messung zur Parathyreoidektomie besteht außerdem die Möglichkeit, dass die Operation selbst einen Einfluss auf die Messung hatte. Viele Patienten fühlen sich postoperativ schlapp, unabhängig von ihrer Grunderkrankung. Für die Annahme, dass unser zweiter Messzeitpunkt zu früh gewählt war, spricht auch, dass in den Studien, die eine Zunahme der Grip Force postoperativ nachweisen konnten, die zweite Messung nach vier [28] bzw. erst nach 12 [67] Monaten erfolgte.

Wir wählten den zweiten Messpunkt aber bewusst so früh, da wir so überprüfen wollten, ob die gemessenen Veränderungen der TMS-Parameter aufgrund von Veränderungen im

zentralen oder im peripheren Nervensystem entstanden sind.

Wir konnten jeweils nur zum präoperativen Messzeitpunkt eine Korrelation zwischen dem Calciumserumspiegel und der NLG bzw. der F-Wellen Latenz nachweisen.

Bei dem fehlenden Nachweis einer postoperativen Korrelation muss beachtet werden, dass drei der fünf Patienten bei der NLG bzw. drei der sieben Patienten bei der F-Wellen Latenz aus der Gruppe „spät postoperativ gemessen“ stammen. Somit ist für diese drei Personen der Calciumserumspiegel nicht parallel zu der Messung der NLG bzw. F-Wellen Latenz bestimmt worden. Daher darf aus dem fehlenden Nachweis einer Korrelation postoperativ nicht geschlussfolgert werden, dass zum postoperativen Zeitpunkt keine Beziehung mehr zwischen dem Calciumserumspiegel und der Impulsleitung im peripheren Nerven besteht, da keine saubere Korrelation vorliegt. Die Korrelation der präoperativen NLG und F-Wellen Latenz mit dem Calciumserumspiegel weist auf eine Beeinflussung der Impulsleitung im peripheren Nerven durch den Calciumserumspiegel hin.

4.4. Psychiatrische Symptome

4.4.1. Depressivität

Unsere Patienten waren mit einem BDI II von $9,6 \pm 5,6$ präoperativ minimal depressiv. Unsere Ergebnisse bestätigen damit die Ergebnisse von Chiang et al. (BDI $7,0 \pm 6,03$) [24] und Walker et al. (BDI $9,5 \pm 1,2$) [116]. Chiang et al. konnten im Vergleich mit orthopädischen Patienten einen im Trend erhöhten BDI Summenwert [24] präoperativ bei ihren Patienten nachweisen. Walker et al. nutzten als Kontrollgruppe gesunde Probanden, und diese wiesen im Vergleich zu den Patienten mit pHPT einen signifikant niedrigeren BDI Summenwert auf.

Nach der Parathyreoidektomie lag der BDI II Summenwert in unserer Studie übereinstimmend mit früheren Studienergebnissen [24, 116] unterhalb des unteren Grenzwertes für Depressivität. Demnach gehört zu den unspezifischen neuropsychiatrischen Symptomen beim pHPT eine geringgradige mittels BDI II messbare Depressivität, die sich nach Parathyreoidektomie zurückbildet.

Bisher ist ein möglicher Einfluss des Calciumserumspiegels auf die Depressivität unklar. So konnten Walker et al. keine Korrelation des BDI mit Calcium nachweisen [116]. Ebenso bestand bei Jorde et al. keine Korrelation des BDI mit

Calcium, wobei allerdings Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus untersucht wurden [63]. Chiang et al. konnten eine Korrelation der Calciumserumspiegel mit dem BDI Summenwert nachweisen, die jedoch zwischen dem präoperativen Calciumserumspiegel und dem postoperativen BDI Summenwert bestand. Dieser Effekt war nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant [24].

In der vorliegenden Studie korrelierte der postoperative Calciumserumspiegel mit dem prä- und postoperativen BDI II Summenwert. Ebenfalls korreliert Δ -Calcium mit dem prä- und postoperativen BDI II, nicht aber mit dem BDI II nach 6 Monaten. Dies deutet darauf hin, dass zwischen der Stärke der Veränderung des Calciumserumspiegels und der Ausprägung der Depressivität ein Zusammenhang besteht.

Es bestand in dieser Studie keine Korrelation der Depressivität – gemessen mittels BDI II Summenwert – mit den TMS Parametern.

Bajbouj et al. konnten dagegen eine negative Korrelation der Depressivität mit der ICI nachweisen. Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten darauf zurückzuführen sein, dass von Bajbouj et al. psychiatrische Patienten mit unipolarer Depression untersucht wurden. Als Maß der Schwere der Depression setzten sie nicht den BDI, sondern die Hamilton Depressionskala (HAMD für Hamilton rating scale for depression) ein [10]. Dabei muss beachtet werden, dass der BDI II kein Diagnosewerkzeug für Depression ist, sondern als Screening-Methode nur die Schwere der depressiven Symptome einschätzt. Für die Diagnose Depression muss der Patient zusätzlich noch von einem erfahrenen Kliniker untersucht werden [50].

Daher besteht unser Patientenkollektiv aus Patienten, die depressive Symptome aufwiesen, bei denen aber keine Depression diagnostiziert worden ist. Diagnostizierte Depression gehörte sogar zu den Ausschlusskriterien dieser Studie.

Am wahrscheinlichsten lassen sich die Unterschiede zwischen dieser Studie und den Ergebnissen von Bajbouj et al. also damit erklären, dass die Depressivität bei unseren Patienten nicht ausgeprägt genug war.

Die Unterschiede zwischen den untersuchten Patientenkollektiven könnten auch erklären, warum Bajbouj et al. neben einer Verkürzung der CSP auch eine verminderte ICI bei ihren Patienten feststellten [10], wohingegen bei unser Studie die CSP nur im Trend in der früh postoperativ gemessenen Gruppe verkürzt war.

Es wäre interessant zu untersuchen, ob Patienten mit einer ausgeprägteren Depression aufgrund eines langjährigen, unerkannten pHPT ähnliche Resultate wie bei Bajbouj et

al. in der TMS-Messung zeigen würden.

4.4.2. Gesundheitszustand und Lebensqualität

Wir konnten mittels des SF-36 eine Verbesserung der Gesundheit unserer Patienten durch die Parathyreoidektomie nachweisen. Dies stützt die Ergebnisse von Talpos et al. [110] und Ambrogini et al. [7], die ebenfalls bei Patienten mit pHPT ein Jahr nach Parathyreoidektomie im Vergleich zu Patienten, die nur beobachtet wurden, einen besseren Gesundheitszustand mittels SF-36 nachweisen konnten. In mehreren anderen Studien zeigte der intraindividuelle Vergleich von Patienten vor und nach Parathyreoidektomie ebenfalls eine Verbesserung des Gesundheitszustands postoperativ [2, 18, 19, 45, 69].

Interessanterweise waren nur die Dimensionen Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit in allen Studien verbessert.

Auch bei unseren Ergebnissen zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Vitalität und sozialen Funktionsfähigkeit.

Für die anderen Dimensionen sind die Ergebnisse nicht so eindeutig.

So konnten Burney et al. 1996 [18] und Adler et al. [2] nach sechs Monaten bzw. nach einem Jahr eine Verbesserung in allen Dimensionen zeigen.

Aber schon in einer Folgestudie von 1998 konnten Burney et al. nach sechs Monaten nur eine Verbesserung der Dimensionen körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und emotionale Rollenfunktion zusätzlich zu den Dimensionen Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit nachweisen [19].

Leong et al. konnten dagegen in allen Dimensionen außer der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung eine Verbesserung sechs Monate nach Parathyreoidektomie nachweisen [69].

Gopinath et al. konnten neben Vitalität und sozialer Funktionsfähigkeit eine Verbesserung in den Dimensionen körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und psychisches Wohlbefinden nachweisen [45].

In unserer Studie war nach sechs Monaten das psychische Wohlbefinden signifikant gestiegen. Die körperliche Funktionsfähigkeit und die emotionale Rollenfunktion waren im Trend verbessert.

Demnach scheinen Patienten mit pHPT nur in den Dimensionen Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit sicher von der Parathyreoidektomie zu profitieren. Für die anderen

Dimensionen ist die Studienlage inkonsistent.

Dabei sollte man aber bedenken, dass die Stichproben in den zitierten Studien im Durchschnitt mit n=78 (Spannbreite: 24-151) Patienten relativ klein waren. Bei kleineren Stichproben besteht die Gefahr, dass Effekte über- oder unterschätzt werden. Außerdem besteht bei unizentrisch durchgeführten Studien die Gefahr, dass die Studiendurchführung einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Daher sollte eine multizentrische Studie durchgeführt werden, um besser zu erfassen, in welchen Dimensionen des SF-36 Patienten mit pHPT von einer Parathyreoidektomie profitieren. Für diese Studie lässt sich feststellen, dass wir mit dem SF-36 eine Verbesserung der Gesundheit postoperativ nachweisen konnten.

Wir konnten jeweils eine signifikante Korrelation des prä- und postoperativen PCS und MCS mit dem postoperativen Calciumserumspiegel nachweisen.

In den bisher zitierten Studien wurde keine Korrelation des Calciumserumspiegels und des SF-36 versucht.

Wenn es einen linearen Zusammenhang zwischen dem Calciumserumspiegel und dem Gesundheitszustand gibt, müssten pHPT Patienten mit höheren Calciumserumspiegeln eine schwerere Beeinträchtigung ihrer Gesundheit aufweisen. Dies untersuchten Burney et al. 1999 und konnten keinen Unterschied zwischen pHPT Patienten mit hohem und Patienten mit niedrigem Calciumserumspiegel nachweisen [17].

Daher ist nicht davon auszugehen, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Calciumserumspiegel und dem Gesundheitszustand besteht.

Dafür spricht auch, dass wir die Korrelation des PCS und MCS mit dem Calciumserumspiegel nicht zu allen Zeitpunkten nachweisen konnten.

4.4.3. Parathyroidectomy Assessment of Symptoms (PAS) Score

Der PAS-Score wurde bislang nur in der englischsprachigen Version genutzt. Dabei zeigte sich in den bisher durchgeführten Studien eine signifikante Reduktion des PAS-Scores nach Parathyreoidektomie im Vergleich zu dem präoperativen Score [45, 46, 76, 85, 86].

Präoperativ lag der PAS-Score in den vorliegenden Studien zwischen 318 und 460 [45, 76, 85, 86]. In dieser Spannbreite befindet sich auch der von uns erhobene präoperative PAS-Score von 345 (123-548,3).

Eine Einordnung unseres postoperativ erhobenen PAS-Scores ist schwieriger, da unsere

postoperativen Messungen am ersten postoperativen Tag und nach sechs Monaten erfolgten.

Die bislang publizierten Studien erhoben den postoperativen PAS-Score größtenteils nach drei und zwölf Monaten. Dabei betrug der postoperative PAS-Score nach drei Monaten 200 [86] bzw. 254 [76] und nach zwölf Monaten 215 [76] bzw. 175 [86]. Gopinath et al. erhoben den postoperativen PAS-Score innerhalb eines Zeitraumes zwischen einem und zweieinhalb Jahren und ermittelten 231 [45] als postoperativen Wert.

Nur Pasiaka et al. erhoben zusätzlich nach sieben bis zehn Tagen den PAS-Score und erzielten einen Wert von 220.

Damit beträgt die Spannbreite des postoperativen PAS-Scores in den bisher publizierten Studien 175-254. Mit 197,5 (60-514) liegt der von uns einen Tag postoperativ erhobene PAS-Score am Unterrand und der sechs Monate postoperativ erhobene PAS-Score von 157 (30-340) unterhalb dieser Spannbreite. Dies könnte an unserer Übersetzung liegen. Da sich aber der präoperative PAS-Score gut in die bisher publizierten Studien einfügt, erscheint das eher unwahrscheinlich.

Die Niedrigkeit des direkt postoperativ erhobenen Werts könnte auch durch die Erleichterung, dass die Operation gut verlaufen ist, bedingt sein. Die Erleichterung könnte als Confounder dazu führen, dass die Bewertung der 13 Items positiver ausfällt. Dieser Effekt alleine kann das Ergebnis aber nicht erklären, da die ebenfalls am ersten postoperativen Tag erhobenen Fragebögen SF-36 und BDI II keinen signifikanten Unterschied zu den präoperativen Werten aufweisen.

Da auch der sechs Monat Follow-up ungewöhnlich niedrig ist, scheint es einen weiteren Grund zu geben.

Unsere Stichprobe ist im Vergleich zu den bisher publizierten Studien, die den PAS-Score einsetzen, relativ klein. Eine kleine Stichprobe hat immer den Nachteil, dass Ausreißer einen starken Einfluss auf das Gesamtergebnis haben. Der große Einfluss einer Einzelperson auf das Gesamtergebnis des Studienkollektivs in kleinen Stichproben zeigt sich in unserer Studie daran, wie sehr der ungewöhnliche PAS-Score einer Patientin das Ergebnis des gesamten Studienkollektivs veränderte.

Da drei unserer Patienten im 6-Monat Follow up PAS-Scores von ≤ 20 aufweisen, haben diese Patienten zu dem niedrigen Wert im 6-Monat Follow up geführt.

Ebenso wie in den bisher durchgeführten Studien konnten wir eine signifikante Reduktion des PAS-Scores nach Parathyreoidektomie nachweisen.

Damit erhoben wir mit dem deutschsprachige PAS-Score Ergebnisse, ähnlich denen, wie sie bisher mit der englischen Version publiziert wurden.

Zur weiteren Validierung des PAS-Scores korrelierten wir den PAS-Score mit den zwei Summenskalen des SF-36, PCS und MCS.

Dabei konnten wir ebenso wie Mihai et al. eine gute Korrelation des PAS-Scores mit den zwei Summenskalen nachweisen. Der MCS korrelierte bei uns mit $r^2=,6618$ stärker als bei Mihai et al. mit $r^2=,372$ mit dem PAS-Score. Der PCS korrelierte dagegen in dieser Studie mit $r^2=,2267$ weniger stark als bei Mihai et al. mit $r^2=,3025$ [76].

Dennoch sind die Ergebnisse vergleichbar. Ebenso wie bei Mihai et al. korrelierte der MCS stärker mit dem PAS-Score als der PCS.

Die Unterschiede der Determinationskoeffizienten lassen sich am ehesten durch den unterschiedlich großen Stichprobenumfang von 40 Fragebogenpaaren in dieser Studie und 244 Fragebogenpaaren bei Mihai et al. erklären.

Da unser Studienprotokoll keinen 1-Jahres Follow-up Termin vorsah, erhoben wir die Lebensqualität und das Wohlbefinden schon zu dem 6-Monat Follow-up Termin.

Dabei konnten wir aber auch zu diesem Zeitpunkt schon eine signifikante Zunahme der Lebensqualität und des Wohlbefindens nachweisen.

Insgesamt decken sich unsere Ergebnisse, wonach 80% der Patienten eine verbesserte Lebensqualität und 70% ein gesteigertes Wohlbefinden empfinden, mit den bisher publizierten Studien.

So wiesen Greutelaers et al. bei 79% ihrer Patienten eine Zunahme des Wohlbefindens und bei 88,9% eine gestiegene Lebensqualität nach [46].

Ähnliche Werte erhoben Pasioka et al. ein Jahr postoperativ. So berichten sie von einem „hohen Level an Lebensqualität“ ihrer Patienten und bei 60% ihrer Patienten von einer Verbesserung des Wohlbefindens [86].

Damit liefert der deutschsprachige PAS-Score ähnliche Ergebnisse wie die englische Version.

Der PAS-Score korreliert bei uns zu allen drei Messzeitpunkten mit dem postoperativen Calciumserumspiegel. Von den bisher publizierten Studien berichten nur Gopinath et al. von dem Versuch, den Calciumserumspiegel mit dem PAS-Score zu korrelieren. Dabei konnten sie allerdings keine Korrelation feststellen [45].

Zur Klärung der Frage, ob eine Korrelation zwischen dem PAS-Score und dem Calciumserumspiegel besteht, sollte eine Studie mit einem größeren Stichprobenumfang

als bei uns und Gopinath et al. (13 bzw. 107 [45]) durchgeführt werden.

Da wir keine Korrelation des PAS-Scores mit den TMS-Parametern nachweisen konnten, scheint es, als bestehe kein direkter Zusammenhang zwischen der kortikalen Erregbarkeit und den klinischen Symptomen bei pHPT.

4.5. Beantwortung der Fragestellungen, Schlussfolgerungen und Ausblick

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Frage zu beantworten, ob ein Abfall des Serumcalciumspiegels zu einer Zunahme der corticalen Exzitabilität führt.

Diese Hypothese konnten wir mit dem im Trend signifikanten Abfall der RMT im Vergleich zwischen der prä- und postoperativen Messung der spät-postoperativ gemessenen Gruppe bestätigen.

Eine Beeinflussung unserer Ergebnisse durch Veränderungen des peripheren Nervensystems ist unwahrscheinlich, da es infolge des Calciumabfalls nicht zu Veränderungen der NLG und der F-Wellen Latenz kam.

Als hoch interessantes und etwas überraschendes Ergebnis zeigte die früh postoperativ gemessene Gruppe eine im Trend signifikante erhöhte RMT und verlängerte CSP als Zeichen für eine Abnahme der corticalen Exzitabilität postoperativ. Wir führen diese Ergebnisse auf einen möglichen corticalen Monoaminmangel zurück, ausgelöst durch den Einfluss der cerebralen Hypercalcämie auf den Monoamintransmitterhaushalt. Hierfür spricht, dass Joborn et al. erniedrigte Liquorspiegel der Serotonin- und Dopaminabbauprodukte 5-HIAA und HVA bei Patienten mit pHPT nachweisen konnten, die sich postoperativ normalisierten [60].

Um in einer Folgestudie zu prüfen, ob epileptische Anfälle bei Hypercalcämie durch einen zentralen Monoaminmangel ausgelöst werden könnten, wäre es sinnvoll, zeitgleich die TMS-Parameter und den Liquorserumspiegel von 5-HIAA und HVA zu bestimmen.

Falls unsere Hypothese sich bewahrheiten sollte, wirft dieser Erklärungsansatz aber weitere Fragen auf.

Zum einen ist es interessant, dass die Einflüsse von Serotonin, Dopamin und Calcium auf die corticale Exzitabilität eine zeitabhängige Komponente aufweisen.

Es wäre möglich, dass Calcium einen langfristigen Einfluss auf die corticale Exzitabilität hat, wohingegen der Einfluss der Neuromodulatoren Serotonin und Dopamin flüchtiger ist.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wären in vitro Experimente interessant, in denen die zeitliche Komponente des Einflusses von Calcium, Serotonin und Dopamin auf die Erregbarkeit von Tiercortexpräparationen erforscht wird.

Außerdem könnte man mittels eng gestaffelter postoperativer Messtermine versuchen festzustellen, wann die RMT postoperativ wieder beginnt abzusinken.

Wir konnten mittels des BDI II eine minimale Depressivität bei unseren Patienten präoperativ nachweisen.

Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass Veränderungen des serotonergen Systems zu dem Krankheitsbild pHPT gehören, da Serotoninmangel mit zu der Entstehung des Krankheitsbilds Depression beiträgt [84].

Im Rahmen dieser Studie verwendeten wir erstmalig den PAS-Score auf Deutsch.

Wir erzielten dabei ähnliche Ergebnisse wie Untersucher mit dem englischsprachigen PAS-Score. Demnach ist davon auszugehen, dass die Aussagekraft des PAS-Scores durch die Übersetzung nicht beeinflusst worden ist.

Daher sollte nun zur weiteren Validierung dieses krankheitsspezifischen Outcome-Tools eine Folgestudie an einer größeren Studienpopulation durchgeführt werden.

Mithilfe dieser Studie könnte auch versucht werden zu klären, ob eine Korrelation zwischen dem Calciumserumspiegel und dem PAS-Score besteht.

5. Zusammenfassung

Eine seltene Komplikation von Hypo- sowie auch von Hypercalcämie sind epileptische Anfälle. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist bisher noch nicht endgültig geklärt. Daher untersuchten wir zur Erforschung des Einflusses des Calciumserumspiegels auf die corticale Exzitabilität 15 Patienten (8w, 7m; 54,2+14,8 Jahre) mit primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) vor und nach Parathyreoidektomie.

Zur Charakterisierung der kortikalen Exzitabilität wurden die Einzel- und Doppelimpulsparadigmen der transkraniellen Magnetstimulation – motorische Ruheschwelle (RMT), corticale Silent Period (CSP), intracorticale Inhibition (ICI), intracorticale Fazilitation (ICF) und late intracorticale Inhibition (LICI) – vor und nach Parathyreoidektomie bestimmt.

Prä- und postoperativ wurden ebenfalls der Calcium- und der Parathormonserumspiegel bestimmt.

Bei 10 Patienten wurden die TMS-Messungen innerhalb von 4 Tagen postoperativ und bei 5 Patienten mit mindestens 30 Tagen Abstand zur Operation durchgeführt.

Zeitgleich mit den TMS-Messungen wurden die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), die F-Wellen Latenz und die Grip Force bestimmt.

Um die klinischen Symptome bei pHPT zu erfassen, setzten wir die Fragebögen BDI II, SF-36 und den PAS-Score ein.

In dieser Studie wird erstmalig der PAS-Score auf Deutsch eingesetzt. Der PAS-Score hat sich in Studien im englischsprachigen Raum als bestes Werkzeug zur Erfassung der unspezifischen Symptome bei pHPT erwiesen.

Wir konnten in der früh postoperativ gemessenen Gruppe eine Abnahme der corticalen Exzitabilität durch eine im Trend signifikante Zunahme bzw. Verlängerung der RMT und der CSP im Vergleich zu den präoperativen Messungen nachweisen.

In der spät postoperativ gemessenen Gruppe war die RMT dagegen im Vergleich zu der präoperativen Messung im Trend signifikant erniedrigt, im Sinne einer erhöhten corticalen Exzitabilität.

Alle anderen TMS-Parameter wiesen keine signifikanten Veränderungen auf.

Die NLG, F-Wellen Latenz und die Grip Force blieben zwischen der prä- und der postoperativen Messung unverändert. Daher ist davon auszugehen, dass die gemessenen TMS-Ergebnisse aufgrund von kortikalen und nicht peripheren Veränderungen zustande kamen.

Aufgrund der gegensätzlichen Ergebnisse in der früh und der spät postoperativ gemessenen Gruppe hypothetisieren wir, dass sie durch zwei unterschiedliche Mechanismen bedingt sind.

Der Abfall der kortikalen Exzitabilität direkt postoperativ könnte durch eine Zunahme der serotonergen und dopaminergen Inhibition ausgelöst worden sein. Die Zunahme der serotonergen und dopaminergen Inhibition könnte durch den Abfall des Calciumserumspiegels verursacht worden sein, da Hypercalcämie mit einem corticalen Serotonin- und Dopaminmangel in Verbindung gebracht wird.

In der spät postoperativ gemessenen Gruppe könnte dagegen der Calciumabfall nach Parathyreoidektomie direkt destabilisierend auf die neuronalen Membranen gewirkt haben und so zu einer Zunahme der corticalen Erregbarkeit geführt haben.

Um die aus dieser explorativen Studie entwickelten Hypothesen weiter zu prüfen, sollten sowohl in vivo als auch in vitro Folgestudien durchgeführt werden, um den

Einfluss der Monoamine Serotonin und Dopamin auf die kortikale Exzitabilität weiter zu erforschen.

Alle eingesetzten Fragebögen wiesen eine Verbesserung der Gesundheit postoperativ nach. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der bisher publizierten Literatur zu Untersuchungen von Patienten mit pHPT mit Hilfe des SF-36, dem BDI und dem PAS-Score.

Insbesondere für den PAS-Score ist dies relevant, da es dafür spricht, dass es durch unsere Übersetzung des englischsprachigen Originalfragebogens zu keiner Veränderung der Aussagekraft des Fragebogens kam.

In einer Folgestudie sollte der deutschsprachige PAS-Score nun weiter validiert werden.

Wir konnten keine Korrelation der TMS-Parameter mit den eingesetzten Fragebögen nachweisen. Es muss offen bleiben, ob wir aufgrund einer zu kleinen Stichprobe keinen Effekt detektieren konnten, oder ob es tatsächlich keinen Zusammenhang gibt.

Auch hierzu wäre eine Folgestudie interessant.

6. Summary

A very rare complication of hypo- and hypercalcaemia are seizures. The pathomechanism behind these seizures is still not fully understood. Therefore we studied the influence of the calcium blood level on the cortical excitability in 15 Patients (8w, 7m, 54, 2±14, 8 years) with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy.

To measure the cortical excitability we used single and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). We assessed the resting motor threshold (RMT), the cortical silent period (CSP), the intracortical inhibition (ICI), the intracortical facilitation (ICF) and the late intracortical inhibition (LICI) before and after parathyroidectomy.

The calcium and parathormone blood levels were also measured before and after the operation.

In 10 patients we performed the TMS within 4 days postoperative and in 5 patients with at least 30 days distance to the operation.

To be able to differentiate between central and peripheral effects of the calcium blood level we also checked the nerve conduction velocity (NCV), the f-waves and the grip force.

To evaluate the symptoms of pHPT we used the questionnaires BDI II, SF-36 and the PAS score.

To our knowledge this is the first study using a German version of the PAS score.

Following studies performed in the English speaking world (Great Britain, Canada and Australia) the PAS score is considered to be the best tool to determine the unspecific symptoms of pHPT.

We found a non-significant reduction of the cortical excitability in the group measured early after the operation. There was a rise of the RMT and a prolongation of the CSP in comparison to the preoperative measurement.

The opposite effect was seen in the group examined ≥ 30 days after the operation. The RMT was higher post- than preoperative. Therefore the cortical excitability rose postoperatively.

All the other TMS parameters remained unchanged.

We also couldn't detect a difference between the pre- and postoperative nerve conduction velocity, the f-waves and the grip force.

Therefore, it seems unlikely that changes in the peripheral nervous system are responsible for the changes we detected in the TMS parameters as compared to postoperatively.

As we observed opposite effects in the groups measured early vs. late postoperatively we hypothesize that different mechanism underlie the detected changes.

The reduction of the cortical excitability directly postoperatively could be due to an augmentation of the cortical inhibition through serotonin and dopamine.

The intensification of the inhibition could be a consequence of the decrease of the calcium blood level. This seems possible because hypercalcaemia is thought to cause a deficiency of serotonin and dopamine.

The augmentation of the cortical excitability in the group measured ≥ 30 days postoperatively is likely to be caused directly through the decline of the calcium blood level postoperatively.

It is known that calcium stabilizes excitable membranes. Therefore the question comes up, whether a reduction of calcium lessening the stabilization of excitable membranes would correspondingly raise the cortical excitability?

To further investigate the hypotheses we developed from this explorative study it seems necessary to study the effect of dopamine and serotonin on the cortical excitability in vitro and in vivo. Another field that needs additional examination is the connection between calcium and the monoamines dopamine and serotonin.

All used questionnaires found an improvement of health in the participants. Moreover the results are in accordance to previously published studies on patients with pHPT and these questionnaires. This is especially of interest for the PAS-Score, because it shows that our translation did not negatively affect the usefulness of the PAS-Score in detecting changes in health and wellbeing in this population.

To further validate the German version of the PAS score it is necessary to perform a follow-up study with a larger study size.

We couldn't find a correlation between the used questionnaires and the TMS parameters. It remains unknown if we simply couldn't detect a relationship because of our small study size or if there really is no correlation.

This also needs further investigation.

7. Literaturverzeichnis

1. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989. 30(4): p. 389-99.
2. Adler, J.T., et al., Surgery improves quality of life in patients with "mild" hyperparathyroidism. *Am J Surg*, 2009. 197(3): p. 284-90.
3. Aghajanian, G.K. and G.J. Marek, Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology*, 1997. 36(4-5): p. 589-99.
4. Agre, J.C., et al., Strength testing with a portable dynamometer: reliability for upper and lower extremities. *Arch Phys Med Rehabil*, 1987. 68(7): p. 454-8.
5. Albrecht, D. and U. Heinemann, Low calcium-induced epileptiform activity in hippocampal slices from infant rats. *Brain Res Dev Brain Res*, 1989. 48(2): p. 316-20.
6. Amassian, V.E., R.Q. Cracco, and P.J. Maccabee, Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989. 74(6): p. 401-16.
7. Ambrogini, E., et al., Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(8): p. 3114-21.
8. Anand, S. and J. Hotson, Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. *Brain Cogn*, 2002. 50(3): p. 366-86.
9. Asberg, M., et al., CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand*, 1984. 69(3): p. 201-19.
10. Bajbouj, M., et al., Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry*, 2006. 59(5): p. 395-400.
11. Barker, A.T., R. Jalinous, and I.L. Freeston, Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1985. 1(8437): p. 1106-7.
12. Bilezikian, J.P., et al., Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res*, 2002. 17 Suppl 2: p. N2-11.
13. Boroojerdi, B., et al., Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol*, 2001. 112(5): p. 931-7.
14. Breen, D.P., et al., Epidemiology, clinical characteristics, and management of adults referred to a teaching hospital first seizure clinic. *Postgrad Med J*, 2005. 81(961): p. 715-8.
15. Brown, E.M., The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 2002. 17 Suppl 2: p. N24-9.
16. Bullinger, M., SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand - Handanweisung. 1998, Göttingen: Hogrefe-Verlag GmbH&Co. KG.
17. Burney, R.E., et al., Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery*, 1999. 125(6): p. 608-14.
18. Burney, R.E., et al., Assessment of patient outcomes after operation for primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 1996. 120(6): p. 1013-8; discussion 1018-9.
19. Burney, R.E., et al., Surgical correction of primary hyperparathyroidism improves quality of life. *Surgery*, 1998. 124(6): p. 987-91; discussion 991-2.
20. Castilla-Guerra, L., et al., Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia*, 2006. 47(12): p. 1990-8.
21. Chan, A.K., et al., Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg*, 1995. 222(3): p. 402-12; discussion 412-4.
22. Chen, R., et al., Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology*, 1997. 49(3): p. 881-3.
23. Cherry, T.A., R.P. Kauffman, and T.D. Myles, Primary hyperparathyroidism, hypercalcemic crisis and subsequent seizures occurring during pregnancy: a case report.

- J Matern Fetal Neonatal Med, 2002. 12(5): p. 349-52.
24. Chiang, C.Y., et al., A controlled, prospective study of neuropsychological outcomes post parathyroidectomy in primary hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 62(1): p. 99-104.
 25. Chokroverty, S., et al., Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995. 97(1): p. 36-42.
 26. Chou, F.F., et al., Muscle force, motor nerve conduction velocity and compound muscle action potentials after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Acta Neurol Scand*, 2002. 106(4): p. 218-21.
 27. Chou, F.F., C.H. Lee, and J.B. Chen, General weakness as an indication for parathyroid surgery in patients with secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg*, 1999. 134(10): p. 1108-11.
 28. Chou, F.F., S.M. Sheen-Chen, and C.P. Leong, Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 1995. 117(1): p. 18-25.
 29. Coker, L.H., et al., Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg*, 2005. 242(5): p. 642-50.
 30. Cryer, P.E., Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999. 28(3): p. 495-500, v-vi.
 31. Day, B.L., et al., Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett*, 1987. 75(1): p. 101-6.
 32. Deutch, S.R., et al., Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2000. 24(1): p. 102-7.
 33. Di Lazzaro, V., et al., Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res*, 1998. 119(2): p. 265-8.
 34. Dotzenrath, C.M., et al., Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2006. 30(5): p. 680-5.
 35. Dube, C.M., et al., Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci*, 2007. 30(10): p. 490-6.
 36. Dunlop, B.W. and C.B. Nemeroff, The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2007. 64(3): p. 327-37.
 37. Feng, J., et al., Serotonin receptors modulate GABA(A) receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons. *J Neurosci*, 2001. 21(17): p. 6502-11.
 38. Fitzgerald, P.B., T.L. Brown, and Z.J. Daskalakis, The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr Scand*, 2002. 105(5): p. 324-40.
 39. Fitzgerald, P.B., et al., Motor cortical excitability and clinical response to rTMS in depression. *J Affect Disord*, 2004. 82(1): p. 71-6.
 40. Fonseca, V.A., et al., Tetany despite normocalcaemia and normomagnesaemia following parathyroidectomy. *Postgrad Med J*, 1987. 63(744): p. 885-6.
 41. Furubayashi, T., et al., The human hand motor area is transiently suppressed by an unexpected auditory stimulus. *Clin Neurophysiol*, 2000. 111(1): p. 178-83.
 42. Gerdelat-Mas, A., et al., Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *Neuroimage*, 2005. 27(2): p. 314-22.
 43. Gerson, S.C. and R.J. Baldessarini, Motor effects of serotonin in the central nervous system. *Life Sci*, 1980. 27(16): p. 1435-51.
 44. Golenhofen, K., *Physiologie heute*. 2. ed. 2000, München - Jena: Urban&Fisher.
 45. Gopinath, P., G.P. Sadler, and R. Mihai, Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*.
 46. Greutelaers, B., et al., Pasiëka Illness Questionnaire: its value in primary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg*, 2004. 74(3): p. 112-5.

47. Griskova, I., et al., Transcranial magnetic stimulation: the method and application. *Medicina (Kaunas)*, 2006. 42(10): p. 798-804.
48. Gualtierotti, T. and A.S. Paterson, Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. *J Physiol*, 1954. 125(2): p. 278-91.
49. Hattemer, K., Zyklusabhängige Veränderungen corticaler Exzitabilität bei gesunden Frauen und Patientinnen mit katamenialer Epilepsie: eine TMS Studie, in *Neurologie*. 2006, Philipps-Universität: Marburg. p. 90.
50. Hautzinger, M., BDI II - Beck Depressions-Inventar - Manual. 2006, Frankfurt am Main: Hartcourt Test Services GmbH.
51. Hedman, I., G. Grimby, and L.E. Tisell, Improvement of muscle strength after treatment for hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand*, 1984. 150(7): p. 521-4.
52. Hess, C.W., K.R. Mills, and N.M. Murray, Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol*, 1987. 388: p. 397-419.
53. Hess, C.W., et al., Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neurosci Lett*, 1987. 82(1): p. 47-52.
54. Ilic, T.V., A. Korchounov, and U. Ziemann, Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline. *Neurosci Lett*, 2002. 319(2): p. 116-20.
55. Inghilleri, M., et al., Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol*, 1993. 466: p. 521-34.
56. Jakab, R.L. and P.S. Goldman-Rakic, Segregation of serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 2000. 417(3): p. 337-48.
57. Jalinous, R. *The Guide to Magnetic Stimulation*. 2006 [cited; Internetpublikation. www.magstim.com/download].
58. Joborn, C., et al., Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 1988. 12(4): p. 476-81.
59. Joborn, C., et al., Cerebrospinal fluid calcium, parathyroid hormone, and monoamine and purine metabolites and the blood-brain barrier function in primary hyperparathyroidism. *Psychoneuroendocrinology*, 1991. 16(4): p. 311-22.
60. Joborn, C., et al., Psychiatric symptoms and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in primary hyperparathyroidism. *Biol Psychiatry*, 1988. 23(2): p. 149-58.
61. Joborn, C., et al., Maximal isokinetic muscle strength in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. *Br J Surg*, 1988. 75(1): p. 77-80.
62. Joborn, C., et al., Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. *Muscle Nerve*, 1989. 12(2): p. 87-94.
63. Jorde, R., et al., Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromso study. *J Neurol*, 2006. 253(4): p. 464-70.
64. Kaplan, P.W., The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol*, 2004. 21(5): p. 307-18.
65. Keel, J.C., M.J. Smith, and E.M. Wassermann, A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2001. 112(4): p. 720.
66. Konnerth, A., U. Heinemann, and Y. Yaari, Nonsynaptic epileptogenesis in the mammalian hippocampus in vitro. I. Development of seizurelike activity in low extracellular calcium. *J Neurophysiol*, 1986. 56(2): p. 409-23.
67. Kristoffersson, A., A. Bostrom, and T. Soderberg, Muscle strength is improved after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*, 1992. 79(2): p. 165-8.
68. Kujirai, T., et al., Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 1993. 471: p. 501-19.
69. Leong, K.J., R.C. Sam, and A.W. Garnham, Health-related quality of life improvement following surgical treatment of primary hyperparathyroidism in a United Kingdom population. *Surgeon*. 8(1): p. 5-8.

70. Ljunghall, S., et al., Neuromuscular involvement in primary hyperparathyroidism. *J Neurol*, 1984. 231(5): p. 263-5.
71. Maeda, S.S., et al., Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006. 50(4): p. 664-73.
72. Mantz, J., et al., Differential effects of ascending neurons containing dopamine and noradrenaline in the control of spontaneous activity and of evoked responses in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience*, 1988. 27(2): p. 517-26.
73. Masuhr, K., *Duale Reihe Neurologie*. 5. ed. 2005, Stuttgart: Thieme Verlag.
74. McLachlan, R.S., Managing the first seizure. *Can Fam Physician*, 1993. 39: p. 885-8, 891-3.
75. McNamara, J.O., Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci*, 1994. 14(6): p. 3413-25.
76. Mihai, R. and G.P. Sadler, Pasioka's parathyroid symptoms scores correlate with SF-36 scores in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2008. 32(5): p. 807-14.
77. Mills, K.R., S.J. Boniface, and M. Schubert, Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992. 85(1): p. 17-21.
78. Mills, K.R., N.M. Murray, and C.W. Hess, Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery*, 1987. 20(1): p. 164-8.
79. Mody, I., J.D. Lambert, and U. Heinemann, Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol*, 1987. 57(3): p. 869-88.
80. Mrowka, M., et al., Hypocalcemic generalised seizures as a manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epileptic Disord*, 2004. 6(2): p. 85-7.
81. Nakamura, H., et al., Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol*, 1997. 498 (Pt 3): p. 817-23.
82. Nedergaard, S., I. Engberg, and J.A. Flatman, The modulation of excitatory amino acid responses by serotonin in the cat neocortex in vitro. *Cell Mol Neurobiol*, 1987. 7(4): p. 367-79.
83. Nutt, D.J., The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*, 2006. 67 Suppl 6: p. 3-8.
84. Nutt, D.J., Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 2008. 69 Suppl E1: p. 4-7.
85. Pasioka, J.L., L. Parsons, and J. Jones, The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery*, 2009. 146(6): p. 1006-13.
86. Pasioka, J.L. and L.L. Parsons, Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 1998. 22(6): p. 513-8; discussion 518-9.
87. Pasioka, J.L., et al., Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2002. 26(8): p. 942-9.
88. Pirot, S., et al., Inhibitory effects of ventral tegmental area stimulation on the activity of prefrontal cortical neurons: evidence for the involvement of both dopaminergic and GABAergic components. *Neuroscience*, 1992. 49(4): p. 857-65.
89. Priori, A., et al., Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain*, 1994. 117 (Pt 2): p. 317-23.
90. Reis, J., Einfluss des Antiepileptikums Topiramate auf die mit Transkranieller Magnetstimulation gemessene Exzitabilität des menschlichen Motorkortex, in *Neurologie*. 2003, Philipps-Universität: Marburg. p. 107.

91. Reis, J., et al., Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex. *Epilepsia*, 2002. 43(10): p. 1149-56.
92. Renz-Polster, H., *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. ed. 2004, München: Urban und Fischer Verlag.
93. Reutens, D.C. and S.F. Berkovic, Increased cortical excitability in generalised epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, 1992. 339(8789): p. 362-3.
94. Reynolds, J.N., A. Baskys, and P.L. Carlen, The effects of serotonin on N-methyl-D-aspartate and synaptically evoked depolarizations in rat neocortical neurons. *Brain Res*, 1988. 456(2): p. 286-92.
95. Robol, E., A. Fiaschi, and P. Manganotti, Effects of citalopram on the excitability of the human motor cortex: a paired magnetic stimulation study. *J Neurol Sci*, 2004. 221(1-2): p. 41-6.
96. Roerig, B. and L.C. Katz, Modulation of intrinsic circuits by serotonin 5-HT₃ receptors in developing ferret visual cortex. *J Neurosci*, 1997. 17(21): p. 8324-38.
97. Roick, H., H.J. von Giesen, and R. Benecke, On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res*, 1993. 94(3): p. 489-98.
98. Roman, S.A., et al., Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 2005. 138(6): p. 1121-8; discussion 1128-9.
99. Rosenow, F., *Epilepsie*, in *Roter Faden Neurologie*, R. Dodel, Editor. 2010, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart: Stuttgart. p. 324-348.
100. Rossi, S., et al., Corticospinal excitability modulation during mental simulation of wrist movements in human subjects. *Neurosci Lett*, 1998. 243(1-3): p. 147-51.
101. Rude, R.K., *Hyperparathyroidism*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1996. 29(4): p. 663-79.
102. Sallman, A., M. Goldberg, and D. Wombolt, Secondary hyperparathyroidism manifesting as acute pancreatitis and status epilepticus. *Arch Intern Med*, 1981. 141(11): p. 1549-50.
103. Sander, J.W., Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*, 1993. 34(6): p. 1007-16.
104. Sawaguchi, T., M. Matsumura, and K. Kubota, Catecholamine sensitivities of motor cortical neurons of the monkey. *Neurosci Lett*, 1986. 66(2): p. 135-40.
105. Schepelmann, K., *Elektroneurografie, Elektromyografie*, in *Roter Faden Neurologie*, R. Dodel, Editor. 2010, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart: Stuttgart. p. 143-158.
106. Scherer, C., [Seizures and non-ketotic hyperglycemia]. *Presse Med*, 2005. 34(15): p. 1084-6.
107. Spatz, R., J. Kugler, and H. Angstwurm, [The EEG in hypercalcemia (author's transl)]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 1977. 8(2): p. 70-6.
108. Swash, M., A.J. Rowan, and D.F. Scott, EEG criteria of hypocalcaemia and hypercalcaemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1971. 30(4): p. 365.
109. Taft, C., J. Karlsson, and M. Sullivan, Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? *Qual Life Res*, 2001. 10(5): p. 395-404.
110. Talpos, G.B., et al., Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery*, 2000. 128(6): p. 1013-20; discussion 1020-1.
111. Tassinari, C.A., et al., Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology*, 1990. 40(7): p. 1132-3.
112. Tergau, F., et al., Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 1999. 124(4): p. 447-54.
113. Turken, S.A., et al., Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 1989. 87(5): p. 553-7.
114. Villarreal-Nunez, F., A.E. Adames-Quintero, and L. Noriega, [Late onset epilepsy as the first symptom of pseudohypoparathyroidism]. *Rev Neurol*, 2005. 41(3): p. 155-8.
115. Wadsworth, C.T., et al., Intrarater reliability of manual muscle testing and hand-held

- dynametric muscle testing. *Phys Ther*, 1987. 67(9): p. 1342-7.
116. Walker, M.D., et al., Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(6): p. 1951-8.
 117. Ware, J.E., Jr., et al., Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care*, 1995. 33(4 Suppl): p. AS264-79.
 118. Ware, J.E. and M. Kosinski, Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Qual Life Res*, 2001. 10(5): p. 405-13; discussion 415-20.
 119. Werhahn, K.J., et al., The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994. 93(2): p. 138-46.
 120. Werhahn, K.J., et al., Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol*, 1999. 517 (Pt 2): p. 591-7.
 121. Werhahn, K.J., et al., Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Res*, 2000. 41(2): p. 179-89.
 122. Yaari, Y., A. Konnerth, and U. Heinemann, Spontaneous epileptiform activity of CA1 hippocampal neurons in low extracellular calcium solutions. *Exp Brain Res*, 1983. 51(1): p. 153-6.
 123. Zhou, F.M. and J.J. Hablitz, Dopamine modulation of membrane and synaptic properties of interneurons in rat cerebral cortex. *J Neurophysiol*, 1999. 81(3): p. 967-76.
 124. Ziemann, U., TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*, 2004. 115(8): p. 1717-29.
 125. Ziemann, U., et al., Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 1996. 40(3): p. 367-78.
 126. Ziemann, U., J.C. Rothwell, and M.C. Ridding, Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*, 1996. 496 (Pt 3): p. 873-81.
 127. Ziemann, U., et al., Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Res*, 1998. 30(1): p. 11-30.
 128. Ziemann, U., et al., Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, 1998. 511 (Pt 1): p. 181-90.

8. Anhang

8.1. Verzeichnis der Abkürzungen

AMT	Aktiviert motorische Schwelle (activated motor threshold)
BDI II	Beck Depression Inventar Revision
CaSR	Ca ²⁺ -sensing Rezeptors
CS	Konditionierter Reiz (conditioned stimulus)
CSP	Corticale Silent Period
DSM IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV)
D-Welle	Direkte Welle
Δ-Calcium	Veränderung des Calciumserumspiegels von prä- nach postoperativ
Δ-BDI t1,2	Veränderung des BDI II von prä- nach postoperativ
Δ-BDI t1,3	Veränderung des BDI II von präoperativ zum 6-Monat Follow-up
Δ-BDI t2,3	Veränderung des BDI II von postoperativ zum 6-Monat Follow-up
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
FIRDA	Frontaler intermittierender rhythmischer Delta Aktivität
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure (gamma-amino-butyric acid)
5-HIAA	Hydroxyindolessigsäure
HAMD	Hamilton Depressionskala (Hamilton rating scale for depression)
HVA	Homovanillinsäure
ICF	Intracorticale Fazilitierung
ICI	Intracorticale Inhibition
ISI	Interstimulusintervall
I-Welle	Indirekte Welle
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LICI	Late intracorticale Inhibition
MCS	Psychische Komponente Score (mental component score)
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MT	Motorische Schwelle (motor threshold)

NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NCV	nerve conduction velocity (Nervenleitgeschwindigkeit)
PAS-Score	Parathyroidectomy Assessment of Symptoms Score
PCS	Körperliche Komponente Score (physical component score)
pHPT	Primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon
REM	Rapid eye movement
RMT	Ruhende motorische Schwelle (resting motor threshold)
SF-36	SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (short form 36 health survey)
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
t ₁	Präoperativer Messzeitpunkt
t ₂	Postoperativer Messzeitpunkt
t ₃	6 Monat Follow-up
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TS	Testreiz (test stimulus)
VAS	Visuelle Analogskala

8.2. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Regulation des Calciumhaushalts	8
Abbildung 2: Schmetterlingspule.....	18
Abbildung 3: optimale Spulenposition.....	18
Abbildung 4: Corticale Silent Period	20
Abbildung 5: Doppelimpulsparameter	21
Abbildung 6: Signifikante Reduktion von Calcium von prä- nach postoperativ	32
Abbildung 7: Signifikante Reduktion von Parathormon von prä- nach postoperativ ...	33
Abbildung 8: Zunahme der Ruhemotorschwelle (RMT) von prä- nach postoperativ ..	35
Abbildung 9: Zunahme der corticalen Silent Period (CSP) von prä- nach postoperativ	35
Abbildung 10: Keine Veränderung der intracorticalen Fazilitierung (ICF) von prä- nach postoperativ	36
Abbildung 11: Erhöhte intracorticale Fazilitierung (ICF) postoperativ bei Patienten mit symptomatischer Hypocalcämie	37
Abbildung 12: Reduktion der Ruhemotorschwelle (RMT) von prä- nach postoperativ	38
Abbildung 13: Keine Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit von prä- nach postoperativ	39
Abbildung 14: Keine Veränderung der F-Wellen Latenz von prä- nach postoperativ ..	40
Abbildung 15: Keine Veränderung der Grip Force von prä- nach postoperativ	41
Abbildung 16: Signifikante Reduktion der Depressivität	42
Abbildung 17: Signifikante Zunahme der Vitalität	43
Abbildung 18: Signifikante Zunahme der sozialen Funktionsfähigkeit	44
Abbildung 19: Signifikante Zunahme des psychischen Wohlbefindens.....	44
Abbildung 20: Signifikante Veränderung der Gesundheit	45
Abbildung 21: Signifikante Abnahme des PAS-Scores	46
Abbildung 22: Korrelation des PAS-Scores postoperativ mit dem PAS-Score des 6 Monat Follow-up.....	47
Abbildung 23: Korrelation des PAS-Scores mit dem PCS des SF-36	48
Abbildung 24: Korrelation des PAS-Scores mit dem MCS des SF-36	48
Abbildung 25: Signifikante Zunahme der Lebensqualität	49
Abbildung 26: Signifikante Zunahme des Wohlbefindens.....	49

8.3. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten.....	14
Tabelle 2: Gruppeneinteilung der Probanden	16
Tabelle 3: Parathormon und Calcium prä- und postoperativ	32
Tabelle 4: TMS-Parameter prä- und postoperativ Gesamtgruppe.....	34
Tabelle 5: TMS-Parameter prä- und postoperativ der Gruppe A	37
Tabelle 6: TMS-Parameter prä- und postoperativ Gruppe B	38
Tabelle 7: Ergebnisse SF-36	43

8.4. Patienteninformation



Justus-Liebig-
Universität
Gießen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG GMBH

Standort Marburg

Klinik für Neurologie - Direktor: Prof. Dr. W. H. Certei



Philipps-
Universität
Marburg

PatientInneninformation

Studie zur Untersuchung des Einflusses der Serumcalciumspiegels auf die mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gemessene corticale Erregbarkeit des menschlichen Motorcortex

Sehr geehrte/r Patient/in,

dieses Informationsblatt soll dazu dienen, Sie über die bevorstehende Studie aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten.

Bevor Sie sich entscheiden an dieser Studie teilzunehmen, lesen Sie bitte dieses Informationsblatt sehr sorgfältig und fragen Sie bitte nach, falls Sie etwas nicht verstanden haben oder mehr Information benötigen.

Das Informationsblatt beschreibt Einzelheiten der Studie und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird.

1. Worum geht es in dieser Studie?

Es soll untersucht werden, ob Calcium die Erregbarkeit des Gehirns beeinflusst.

Als Messtechnik verwenden wir dazu die transkranielle Magnetstimulation (TMS), F-Wellen und Grip Force.

Es soll untersucht werden, ob es einen Unterschied dieser Messgrößen bei unterschiedlich hohen Blutspiegeln von Calcium gibt.

2. Was wird auf Sie zukommen?

Bei der Messung für die TMS werden Ihnen zwei kleine, ca. pfenniggroße Oberflächenelektroden auf das Fingergelenk bzw. den Muskelbauch eines Muskels am rechten Kleinfingerballen aufgeklebt. Diese Elektroden sind mit einem computerunterstützten Bildschirm verbunden, der Ihre Muskelaktivität sichtbar macht.

Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Untersuchung der zentralmotorischen Nervenleitungsbahnen. Dazu wird Ihnen eine ca. handtellergröße Magnetspule auf den Kopf aufgelegt.

Die zum Einsatz kommenden Magnetstimulatoren produzieren einen sehr kurz andauernden Stromfluss in der angeschlossenen Spule. Dadurch baut sich vorübergehend ein Magnetfeld auf, das den intakten Schädelknochen durchdringen und einen Stromfluss im darunter liegenden Hirngewebe verursachen kann. Dies bewirkt eine Erregung von Nervenzellen oder deren Fortsätzen. Sie werden dabei in der Regel keine Schmerzen verspüren. Allerdings können bei hohen Intensitäten, wie sie in dieser Studie nur zu Anfang u.U. benutzt werden, die Impulse doch als kurze unangenehme oder schmerzhaft empfundene Empfindungen gespürt werden.

Die Erregung der Nervenzellen führt dazu, dass sich Ihr Kleinfingermuskel kontrahiert (anspannt). Es kann sein, dass Sie deshalb ein leichtes Zucken Ihres Fingers verspüren, was aber nicht schmerzhaft ist. Diese Anspannung wird über die Elektroden gemessen.

Die Sicherheit der transkraniellen Magnetstimulation ist in sehr vielen Studien getestet worden. Als Ergebnis dieser Studien sieht man heute die TMS, so wie wir sie anwenden, als eine sichere Methode an.

Die F-Welle wird am Daumen gemessen. Dafür kleben wir eine Elektrode auf ihren Daumenballen und eine auf das hintere Daumengelenk. Für die Erdung kleben wir außerdem eine Elektrode auf ihr Handgelenk.

Dann stimulieren wir den versorgenden Nerv etwa 2 fingerbreit vom Handgelenk entfernt mit elektrischem Strom. Die Reizstärke wird langsam erhöht, bis sich auf dem Bildschirm eine deutliche F-Welle zeigt. Mit der ermittelten Reizstärke versetzen wir ihnen 10 Einzelstimuli.

F-Wellen Messung wird im allgemein als nicht schmerzhaft empfunden, allerdings kann der Elektroreiz unangenehm sein. Sie können ihn sich so ähnlich vorstellen, wie wenn man in einen Weidezaun fasst.

Außerdem wollen wir im Anschluss an die F-Welle noch die Nervenleitgeschwindigkeit messen. Dazu nutzen wir den gleichen Versuchsaufbau und stimulieren noch einmal zusätzlich.

Bei Grip Force soll ihre Muskelkraft gemessen werden. Für diese Messung gibt es spezielle Geräte, so dass sie nur einmal das Messgerät möglichst kräftig zusammendrücken müssen.

3. Was müssen Sie beachten?

Bitte beachten Sie, dass folgende Gegebenheiten die Untersuchung beeinflussen und zum Ausschluss von der Studie führen:

Erkrankungen des ZNS

Psychiatrische Erkrankung

Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 2 Jahren

Regelmäßige Einnahme von ZNS-wirksamen Medikamenten

Schädeldachdefekte

Metallhaltige Implantate/ Metallsplitter im Kopf-Hals-Bereich, z.B.

Herzschrittmacher

Intrakranielle Metallimplantate wie z. B. Gefäßclips

Intrakranielle elektronische Geräte wie z. B. künstl. Cochlea

4. Können Sie aus der Studie wieder ausscheiden?

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Ebenso können Sie auf Anordnung des Untersuchers zu jedem Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen werden.

5. Wie vertraulich werden die Daten behandelt?

Die im Rahmen der Studie aufgezeichneten Daten sowie die Untersuchungsergebnisse werden ohne ihren Namen (d.h. pseudonymisiert) ausgewertet. Ihnen wird stattdessen per Losverfahren eine Studiennummer

zugewiesen. Eine Offenlegung oder Übermittlung der personenbezogenen Daten findet nicht statt. Staatliche Untersuchungsbehörden dürfen zu Prüfzwecken Einblick in die persönlichen Daten nehmen. Beim Umgang mit den erhobenen Daten werden die Grundsätze des Datenschutzes gewahrt.

6. An wen können Sie sich wenden?

Bei Rückfragen können Sie sich gerne an Herrn Prof. Dr. F. Rosenow, Frau Katja Hattermer, Herrn Dr. E. Karakas oder Frau Almuth Schneider wenden.

Sie können uns unter der Rufnummer 06421- 286-5200 erreichen.

8.5. Einverständniserklärung



Justus-Liebig-
Universität
Gießen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG GMBH

Standort Marburg

Klinik für Neurologie - Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel



Philipps-
Universität
Marburg

Studie zur Untersuchung des Einflusses des Serumcalciumspiegels auf die mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gemessene corticale Erregbarkeit des menschlichen Motorcortex

Gebdatum: _____

Ich, _____, willige in die Teilnahme an der oben genannten Studie ein. Die Probandinnen-/Patientinneninformation und eine Kopie der unterschriebenen Einwilligungserklärung wurden mir ausgehändigt. Ich habe sie gelesen und keine weiteren Fragen.

Frau/Herr/Dr. _____ hat die Untersuchung mit mir besprochen und mich über mögliche Risiken aufgeklärt.

Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und ich mich jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne dass das Vertrauensverhältnis zu dem behandelnden Arzt leidet oder Nachteile in der ärztlichen Versorgung entstehen, von der Untersuchung zurückziehen kann.

Datenschutzerklärung:

Die im Rahmen dieser Studie aufgezeichneten Daten werden pseudonymisiert unter Verwendung einer Probandennummer gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet. Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Untersuchung Daten von mir aufgezeichnet werden.

Staatliche Überwachungsbehörden dürfen zu Überprüfungszwecken Einsicht in meine Untersuchungsdaten nehmen.

Name (in Druckschrift) und Unterschrift des Probanden

Ort, Datum

Ich habe die Untersuchung mit dem Probanden in einer verständlichen Sprache erörtert und ihm seine Fragen beantwortet.

Name (in Druckschrift) und Unterschrift des Untersuchers

Ort, Datum

Name (in Druckschrift) und Unterschrift des Arztes

Ort, Datum

8.6. Beck's Depression Inventar

Fragen zum aktuellen Befinden

In diesem Fragebogen werden Sie gebeten, Ihr aktuelles Befinden einzuschätzen. Dazu sind jeweils Blöcke mit 4 Aussagen formuliert worden, von denen Sie diejenige auswählen sollen, die am besten auf Sie zutrifft. Sie werden vielleicht manchmal denken, daß keine der Aussagen auf Sie zutrifft. Bitte wählen Sie dann die Aussage, die noch am ehesten für Sie gilt.

Bei diesem Fragebogen kommt es allein auf Ihre Meinung an. Es gibt keine richtigen und falschen Antworten.

Bitte schreiben Sie den Zahlenwert Ihrer Antwort in das Kästchen. Versuchen Sie bitte, alle Blöcke zu bearbeiten ohne einen Block auszulassen.

- A** 0= ich bin nicht traurig
1= ich bin traurig
2= ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los
3= ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage
- B** 0= ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft
1= ich sehe mutlos in die Zukunft
2= ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann
3= ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann
- C** 0= ich fühle mich nicht als Versager
1= ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt
2= wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge
3= ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein
- D** 0= ich kann die Dinge genauso genießen wie früher
1= ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
2= ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen
3= ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt
- E** 0= ich habe keine Schuldgefühle
1= ich habe häufig Schuldgefühle
2= ich habe fast immer Schuldgefühle
3= ich habe immer Schuldgefühle
- F** 0= ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein
1= ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden
2= ich erwarte, bestraft zu werden
3= ich habe das Gefühl, bestraft zu sein
- G** 0= ich bin nicht von mir enttäuscht
1= ich bin von mir enttäuscht
2= ich finde mich fürchterlich
3= ich hasse mich
- H** 0= ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen

- 1= ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen
- 2= ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel
- 3= ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht

- I** 0= ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
1= ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
2= ich möchte mich am liebsten umbringen
3= ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte
- J** 0= ich weine nicht öfter als früher
1= ich weine jetzt mehr als früher
2= ich weine jetzt die ganze Zeit
3= früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte
- K** 0= ich bin nicht reizbarer als sonst
1= ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher
2= ich fühle mich dauernd gereizt
3= die Dinge die mich früher gereizt haben, berühren mich nicht mehr
- L** 0= ich hab nicht das Interesse an Menschen verloren
1= ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher
2= ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren
3= ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren
- M** 0= ich bin so entschlußfreudig wie immer
1= ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf
2= es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen
3= ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen
- N** 0= ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher
1= ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe
2= ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen
3= ich finde mich häßlich
- O** 0= ich kann so gut arbeiten wie früher
1= ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme
2= ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen
3= ich bin unfähig zu arbeiten
- P** 0= ich schlafe so gut wie sonst
1= ich schlafe nicht mehr so gut wie früher
2= ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen
3= ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen
- Q** 0= ich ermüde nicht stärker als sonst
1= ich ermüde schneller als früher

- 2= fast alles ermüdet mich
- 3= ich bin zu müde, um etwas zu tun

- R**
- 0= mein Appetit ist nicht schlechter als sonst
 - 1= mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher
 - 2= mein Appetit hat sehr stark nachgelassen
 - 3= ich habe überhaupt keinen Appetit mehr

- S**
- 0= ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen
 - 1= ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen
 - 2= ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen
 - 3= ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:

JA NEIN

- T**
- 0= ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst
 - 1= ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung
 - 2= ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken
 - 3= ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann

- U**
- 0= ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt
 - 1= ich interessiere mich weniger für Sex als früher
 - 2= ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex
 - 3= ich habe das Interesse an Sex völlig verloren

Vielen Dank!

8.7. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl Ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger Gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben			
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengende Sportarten treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
4b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
4c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
4d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen)?	Ja	Nein
5a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
5b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
5c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakt zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen						
9a. ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9b. ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9c. ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9d. ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9e. ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9f. ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9g. ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9h. ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9i. ... müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf sie zu?	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
11a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
11d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Vielen Dank!

8.8. Parathyroidectomy Assessment of Symptoms Score

Name: _____

Datum: _____

PAS score

Lebensqualität

Die Skala auf der rechten Seite
Kann uns sagen, welche
Lebensqualität Sie zur Zeit verspüren.

Null (0) ist die niedrigste vorstellbare.

Zehn (10) ist die beste Lebensqualität, die Sie sich
Realistisch vorstellen können.

Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die am besten Ihrer
derzeitigen Lebensqualität entspricht.

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

Wohlbefinden

Die Skala auf der rechten Seite kann uns sagen,
wie Sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand im
Vergleich zu gleichaltrigen Mitmenschen einschätzen.

Null (0) bedeutet schlecht im Vergleich zu gleichaltrigen
Mitmenschen.

Zehn (10) bedeutet hervorragend im Vergleich zu
Gleichaltrigen Mitmenschen.

Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die am besten ihren
Gesundheitszustand im Vergleich zu Mitmenschen
Gleichen Alters wider gibt.

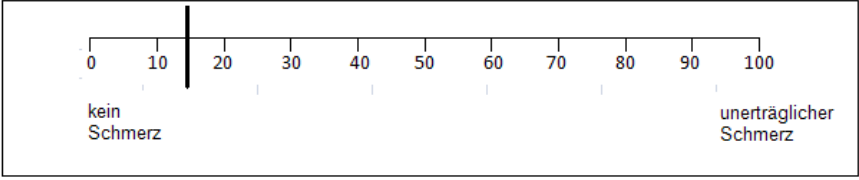
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

Name: _____

Datum: _____

Hinweis zur weiteren Bearbeitung: Bitte machen Sie eine Markierung auf der Linie, um Ihre Antwort zu markieren.

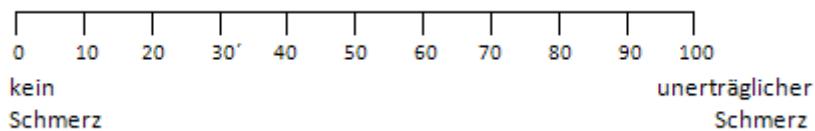
Beispiel:



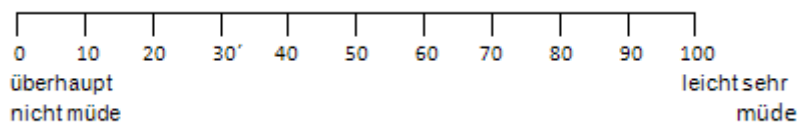
Die Antwort zeigt, dass die Person heute etwas Schmerzen verspürt.

Wie fühlen Sie sich heute?

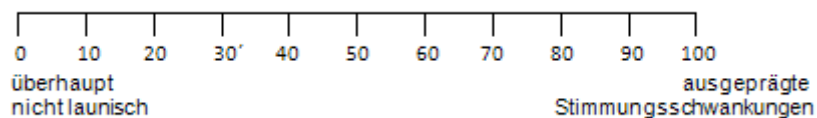
1. Schmerzen in ihren Knochen



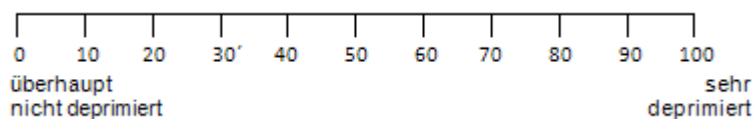
2. Leichte Ermüdbarkeit



3. Stimmungsschwankungen



4. Deprimiert fühlen

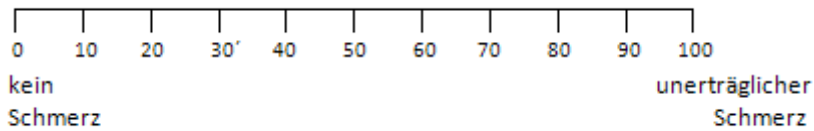


Name: _____

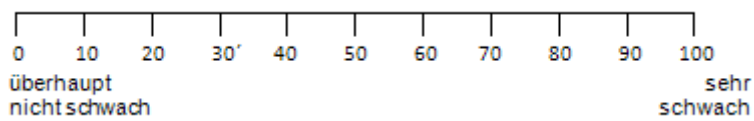
Datum: _____

Wie fühlen Sie sich heute?

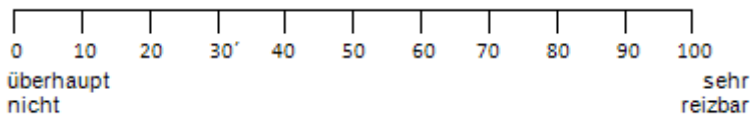
5. Bauchschmerzen



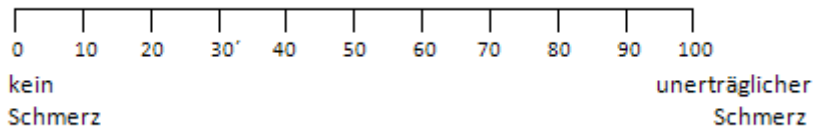
6. Schwächegefühl



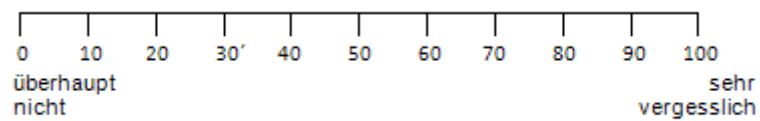
7. reizbar fühlen



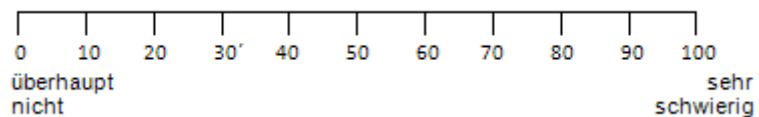
8. Gelenkschmerzen



9. Vergesslich sein



10. Schwierigkeiten aus einem Sessel oder Pkw zu kommen

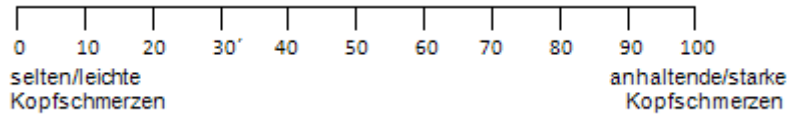


Name: _____

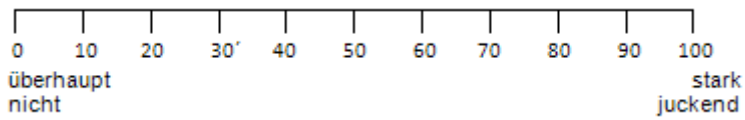
Datum: _____

Wie fühlen Sie sich heute?

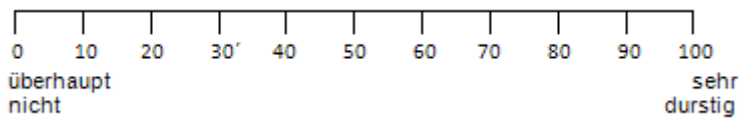
11. Kopfschmerzen



12. Juckende Haut



13. Durstig sein



8.9. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine Akademischen Lehrer waren: Mit großer Dankbarkeit

In Marburg:

Alter, Arnold, Aumüller, Bals, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Behr, Berger, Bien, Bertalanffy, Bette, Christiansen, Cetin, Czubayko, Daut, Duda, El Farra, Engenhard-Cabillic, Feuser, Funk, Görg, Görg, Grundmann, Grimm, Griss, Groß, Jonas, Hasilik, Hassan, Happle, Herzum, Hesse, Hoffmann, Hofmann, Höffken, Jungclas, Kalder, Kann, Kill, Kimberger, Klaus, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lange, Leonhard, Lohoff, Löffler, Maisch, Mandric, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Oertel, Ramaswamy, Renz, Rausch, Remschmidt, Richter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Rüper, Schäfer, Schäfer, Schmidt, Schmitz, Schnabel, Schneider, Seitz, Sesterhenn, Sommer, Sprinzl, Steiniger, Stiletto, Sure, Teymoortasch, Vogelmaier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf. Wennemuth, Wündisch, Zettl, Zwiork

In Paris, Frankreich:

Cones, Pialoux, Rostaing

8.10. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich Herrn Prof. Dr. Felix Rosenow für die Überlassung des Themas, die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten und die konstruktive Hinweise während der Studiendurchführung und Auswertung.

Dank schulde ich auch Frau Dr. Katja Menzler für die Einführung in die transkranielle Magnetstimulation, die Anleitung zur technischen Durchführung der Messungen und die Unterstützung bei der Auswertung.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dipl. psych. Anke Hermsen für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der Studie.

Dankbar bin ich auch Herrn Dr. Elias Karakas für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und die gute Zusammenarbeit bei der Koordination der Messungen.

Ich möchte mich sehr herzlich bei Frau Dr. Katja Menzler, Frau Dipl. psych. Anke Hermsen und Prof. Dr. Felix Rosenow für die hervorragende Betreuung bedanken. Sie waren bei Fragen jederzeit erreichbar und haben mich bei der Arbeit an dieser Dissertation in jeder Hinsicht unterstützt.

Außerdem möchte ich mich auch bei Heike Rindock und dem gesamten Personal des Labor für klinische Neurophysiologie für die Einführung in die elektrophysiologischen Messtechniken und die unkomplizierte Koordination der Nutzung der Räumlichkeiten bedanken.

Besonderer Dank gilt auch den an der Studie teilnehmenden Probanden für ihre Bereitschaft an wissenschaftlicher Forschung mitzuwirken.

8.12. Publikationen

Im Rahmen der Arbeit an der vorliegenden Dissertation ist folgende Veröffentlichung entstanden:

8.12.1. Posterpräsentation bei dem 82. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2009 in Nürnberg

Hermesen, A., Schneider, A. et al, kortikale Excitabilität bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus (HPT) prä- und post-OP – eine Studie mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS). Akt Neurol 2009. 36 (2), P434

EZM ARBEITSGRUPPE FÜR EPILEPTOLOGIE

Philipps-Universität Marburg

Kortikale Excitabilität bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus (HPT) prä- und post-OP - eine Studie mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS)

Anke Hermesen, Almuth Schneider, Anja Haag, Veit Mylius, Hajo M. Hamer, Katja Hattmer, Felix Rosenow
 Neurologische Klinik, Philipps-Universität Marburg

ZWECK

- Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine Regulationsstörung der Epithelkörperchen bei der es zu einer Überfunktion kommt.
- Resultat: erhöhter Parathormon-Spiegel und erhöhtes Serum-Calcium -> Hypercalcämie
- Einzelfallberichte belegen das Auftreten generalisiert tonisch-klonischer Anfälle bei Hypercalcämie^{1,2}, jedoch auch bei Hypocalcämie^{3,4}
- Da Calcium die neuronale Erregbarkeit modulieren kann untersuchen wir die kortikale Erregbarkeit prä und post Parathyreoidektomie (Hyper- vs. Normocalcämie) mit transkranieller Magnetstimulation (TMS)

METHODEN

- Stichprobe:
 - 18 Patienten (9w, 7m; Alter: 54,2 ± SD 14,8 Jahre) wurden prä- und postoperativ mittels TMS untersucht
 - 10 Patienten wurden innerhalb von 4 Tagen nach OP gemessen (Gruppe A), bei 5 Patienten erfolgte die postoperative Messung > 30 Tage nach OP (Gruppe B)
- Klinische Kontrollvariablen: Ca- und Parathormon (PHT) -spiegel, klinische Symptome (z. B. Kribbelparästhesien)
- Prüfung peripherer Nervenbahnen: I-Wellen, NLGs
- Einschlusskriterien: Diagnose einer Hyperparathyreose, OP-Indikation
- TMS-Messparameter: resting motor threshold (RMT), Interstimulusintervalle (ISI) 2,3, 10, 15, 150 und Cortical Silent Period (SP)
- Verwendete Spule: Doppelspule („figure-of-eight-coil“) (s. Abb. 1)
- EMG des M. abductor digiti minimi kontralateral zur sprachdominanten Hemisphäre
- Analyse: Magnetix[®], Datenkollektions- und Analyse-Software (Dipl.-Ing. J. Ditterich, Neurologie, LMU München)

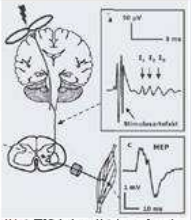


Abb. 1. TMS-Apparatur mit der zentralen TMS-Spule, die über zwei Elektroden auf den Kopf des Patienten aufgelegt ist. Ein Monitor zeigt die TMS-Pulsform und die EMG-Aufzeichnung der Muskulatur.

ERGEBNISSE

- Eine Patientin wurde aufgrund nicht verwertbarer TMS- Ergebnisse ausgeschlossen (Sulcus Ulnaris-Syndrom)
- Die ISIs wurden bei guter Korrelation (jeweils p < .01, Pearson) und aufgrund der Literatur zusammengefasst: ICI (intracortical inhibition, ISI 2+3), ICF (intracortical facilitation, ISI 10+15), late ICI (late intracortical inhibition, ISI 150)
- Gesunkene Ca- und PHT-Werte als Nachweis einer „erfolgreichen“ OP (Mann-Whitney-U-Test: p < .05, Abb. 2).
- Gesamtgruppe: keine signifikanten Unterschiede in den TMS-Parametern.
- In Gruppe A (n=10) war die postoperative RMT im Trend höher (Wilcoxon-Test, p = .092, s. Tab. 1) und die SP länger (89,9 ± 2,6 vs. 104,1 ± 15,1; p = .009). ICF, ICI und late ICI unterschieden sich nicht signifikant.
- In Gruppe B (n=5) war eine im Trend niedrigere spät postoperative RMT zu beobachten (Wilcoxon-Test, p = .08, s. Tab. 1).
- Patienten mit symptomatischer Hypercalcämie (Parästhesien, n = 5 vs. 5) zeigten postoperativ eine tendenziell höhere ICF (190,7 ± 144,9 vs. 224,6 ± 148,4; p = .076, s. Abb. 3).
- Ca und PHT korrelierten nur zum postoperativen Zeitpunkt signifikant. (r = -.617, p = .043). Beide waren zu keinem Messzeitpunkt oder bzgl. ihrer Differenz systematisch mit TMS Parametern korreliert.

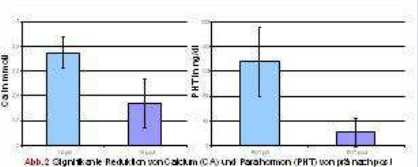


Abb. 2. Signifikante Reduktion von Calcium (Ca) und Parathormon (PHT) von prä nach post OP (p < .05, Mann-Whitney-U-Test). Ca: Kombiertest 2,2-2,3mmol/l; PHT: Kombiertest 1-3ng/ml

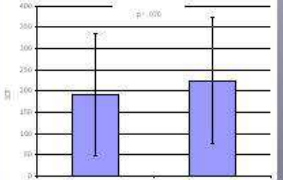


Abb. 3. Bei symptomatischer Hypercalcämie postoperativ tendenziell höhere Intracortical Facilitation (ICF). Mann-Whitney-U-Test.

Gruppe	RMT	p ¹	
früh A (n=10)	45,4 ± 6,7	48,3 ± 8,2	p = .052
spät B (n=5)	43,8 ± 8,6	39,4 ± 8,2	p = .08

RMT: resting motor threshold, prä- oder postoperativ gemessen; p: Mann-Whitney-U-Test

SCHLUSSFOLGERUNG

- Eine Reduktion der kortikalen Erregbarkeit konnte in den TMS-Parametern RMT und SP (Verlängerung der Hemmung) lediglich im Trend und nur kurz nach Parathyreoidektomie nachgewiesen werden.
- Die Daten weisen auf eine akute Änderung der kortikalen Erregbarkeit im Zusammenhang mit dem Calciumlevel hin
- Dieses Ergebnis sowie die tendenziell niedrigere RMT bei spät Nachuntersuchten und die, im Trend, höhere ICF bei Patienten mit symptomatischer Hypocalcämie müssen repliziert werden.

Korrespondenz:
 Neurologische Klinik, Philipps-Universität Marburg, Rudolf-Buttmann-Str. 8, D-35039 Marburg
 E-mail: hermesa@clin.uni-marburg.de

Copyright © 2009 by Thieme Verlag Stuttgart, Germany. All rights reserved. This article is intended solely for the personal use of the individual user and is not to be disseminated broadly. This article is intended solely for the personal use of the individual user and is not to be disseminated broadly. This article is intended solely for the personal use of the individual user and is not to be disseminated broadly.