

# internistische praxis

Die Zeitschrift für den Internisten

1990 Jahrgang 30 Heft 2

101 Abbildungen  
davon  
40 farbig

## Redaktion

### H. Feiereis

Medizinische Universität  
Ratzeburger Allee 160  
2400 Lübeck 1

### J. Herhahn

Virchowstraße 32  
2400 Lübeck 1

**Hans Marseille Verlag GmbH**  
**München**

## Wissenschaftlicher Beirat

Bruhn, H. D., Kiel  
Commichau, R., Bad Oldesloe  
Creutzig, A., Hannover  
Daschner, F., Freiburg/Br.  
Falke, D., Mainz  
Fischedick, A.-R., Münster  
Gutschmidt, H.-J., Kiel  
Halhuber, M. J., Bad Berleburg  
Hennerici, M., Mannheim  
Hundeiker, M., Münster-Hornheide  
Immich, H., St. Peter-Ording  
Kalden, J. R., Erlangen  
Kaltenbach, M., Frankfurt/M.  
Kleinschmidt, A., Lübeck  
Koch, C.-D., Marburg  
Kuhlmann, J., Wuppertal  
Kuse, R., Hamburg  
Lang, E., Wien  
Lüllmann, H., Kiel  
Neundörfer, B., Erlangen  
Pau, H., Düsseldorf  
Pfannenstiel, P., Mainz  
Queißer, W., Mannheim  
Reifart, N., Frankfurt/M.  
Ringe, J.-D., Leverkusen  
Rudofsky, G., Essen  
Sack, K., Lübeck  
Saller, R., Frankfurt/M.  
Schmid, E., Göppingen  
Schmoll, H.-J., Hannover  
Schneider, W., Düsseldorf  
Schölmerich, J., Freiburg/Br.  
Schubert, G. E., Wuppertal  
Schuster, P., Siegen  
Simon, B., Schwetzingen  
Thomas, L., Frankfurt/M.  
Wagner, T., Lübeck  
Wettengel, R., Bad Lippspringe

# Inhalt

|   |  |     |
|---|--|-----|
| S. Daum und G. Klein                                      | <b>Nitropräparate in der Therapie der pulmonalen Hypertonie. Indikationen und Ergebnisse</b>                                     | 219 |
| F. Gohlke   | <b>Therapie des Tietze-Syndroms</b>  | 231 |
| Ch. Baerwald und<br>P. von Wichert                        | <b>Interstitielle Lungenerkrankungen.<br/>1. Diagnostik</b>  | 235 |
| E. Meier, K. Kruse und<br>P. C. Scriba                    | <b>Rezidivierende Tetanie bei spät diagnostiziertem Pseudohypoparathyreoidismus</b>  | 243 |
| M. Kahle und R. D. Filler                                 | <b>Notsituationen bei Paraösophagealhernie</b>   | 257 |
| K. Rückauer, R. Salm<br>und D. Waldmann                   | <b>Der Doppelpylorus – eine ungewöhnliche Ulkuskomplikation</b>  | 261 |
| R. Gutekunst  | <b>Aktuelle Therapie: Euthyreote Struma</b>  | 273 |
| H. Mühschlegel, M. Gleußner,<br>A. Harland und J. Herhahn | <b>Das Sheehan-Syndrom hinter dem Bild eines akuten Myokardinfarktes</b>   | 283 |
| B. Schroeder, J. Herhahn<br>und Th. Schwohl               | <b>Die akute Alkylphosphatintoxikation (Parathion). Differentialtherapeutische Überlegungen anhand einer eigenen Beobachtung</b> | 295 |
| H.-J. Schmitt   | <b>Neue Infektionskrankheiten – eine ständig neue Herausforderung</b>  | 305 |
| V. Faust und W. Fröscher                                  | <b>Simulation, Aggravation und psychogene Störungen bei der neurologischen Untersuchung</b>                                      | 321 |
| M. Hundeiker, H. Otto<br>und C. Gerozissis                | <b>Plattenepithelkarzinom oder Keratoakanthom?</b>   | 329 |
| U. Köhler   | <b>Das Auge bei internistischen Erkrankungen. Endokrine und Stoffwechselerkrankungen</b>   | 335 |
| V. Flörkemeier  | <b>Neues Ulkustherapeutikum. Den Schwarzen Peter haben die Ärzte</b>   | 365 |
| H. Immich   | <b>Chancengleichheit und Sinfrontal</b>  | 373 |
| H.-J. Gutschmidt  | <b>Aktuelle Therapie: Chronische Niereninsuffizienz. 3. Transplantation</b>  | 379 |
| R. Steinhoff und<br>H. Spielmann                          | <b>Arzneimittelverordnung in der Schwangerschaft. Teil 6 – Cephalosporine</b>  | 387 |
| G. Fiegel und F. Kulhanek                                 | <b>Nebenwirkungen von Anabolika</b>  | 393 |
| H. Immich   | <b>Medivitan und Auswertungseinheiten</b>  | 405 |

## Kurzbewertungen

|                                       |                               |     |
|---------------------------------------|-------------------------------|-----|
| K. Engel und M. Kaufmann              | <b>Testomar-PHI</b>           | 369 |
| K. Dalhoff                            | <b>Ganciclovir (Cymeven)</b>  | 369 |
| H. W. Baenkler                        | <b>Gammabulin A Immuno</b>    | 370 |
| St. Schröpfer                         | <b>Gelacet</b>                | 371 |
| H. Jantsch                            | <b>Megamed 150/2</b>          | 372 |
| H. Pfeleiderer und<br>H. W. Wiechmann | <b>Tiamenidin (Sundralen)</b> | 391 |
| R. Wettengel                          | <b>Pirbuterol (Zeisin)</b>    | 400 |
| B. Simon                              | <b>Roxatidin (Roxit)</b>      | 410 |
| I.-W. Franz                           | <b>Doxazosin (Cardular)</b>   | 418 |

## Umfrage

|  |                                    |     |
|--|------------------------------------|-----|
| K. H. Bässler; H. Kasper;<br>E. Menden | <b>Süßstoffe als Zuckerersatz?</b> | 255 |
|--|------------------------------------|-----|

## Fragen – Antworten

|                                |  |     |
|--------------------------------|--|-----|
| M. Leschke                     | <b>Zusammenhang zwischen Polyglobulie und Hypertonus</b>     | 230 |
| E. Bodner                      | <b>Strumenchirurgie</b>                                      | 271 |
| U. Humke                       | <b>Asymptomatischer Harnwegsinfekt</b>                       | 272 |
| H. P. Zahradnik                | <b>Risikofaktoren des Mammakarzinoms</b>                     | 280 |
| O. Pribilla                    | <b>Rechtsmedizinische Probleme</b>                           | 302 |
| W.-U. Weitbrecht               | <b>Medikamentöse Therapie neurotropher Vorfußkrankungen?</b> | 304 |
| F.-W. Tiller und M. Roggendorf | <b>FSME-Endemiegebiete</b>                                   | 318 |
| D. Hellenbrecht und R. Saller  | <b>Kombination von Acetylcystein mit Antibiotika</b>         | 362 |
| J. Schölmerich und M. Roth     | <b>Bewertung von Ceolat compositum</b>                       | 377 |
| B. Simon                       | <b>Ulkusprophylaxe bei Intensivpatienten</b>                 | 384 |

|              |   |     |
|--------------|---|-----|
| M. Hennerici | <b>Prophylaxe zerebraler Ischämien mit Acetylsalicylsäure</b> | 385 |
| F. Daschner  | <b>Topfpflanzen in Sprechzimmern?</b>                         | 388 |
| W. Stögmann  | <b>Gold-Nerz-Präparate</b>                                    | 401 |
| W. Arnold    | <b>Wert von Haaranalysen</b>                                  | 402 |
| M. Hundeiker | <b>Fumarsäure</b>   | 404 |
| A. Creutzig  | <b>Beurteilung von Pentoxifyllin</b>                          | 411 |
| H. Hochrein  | <b>Kardiotoxische Wirkung von Treibgas</b>                    | 413 |
| K. Bork      | <b>Verrumal: »behutsame« Warzetherapie?</b>                   | 414 |

## Verschiedenes

|                                       |   |     |
|---------------------------------------|---|-----|
| R. Gugler                             | <b>Berichtigung: Peptische Läsionen</b>   | 334 |
|                                       | <b>Warum gibt sich die Pharma-Industrie so gierig, Herr Professor Vogel? Ein Interview von M. Freitag</b> | 357 |
|                                       | <b>Frau Dr. Veronica Carstens südamerikanische Gespinste</b>  | 361 |
|                                       | <b>Wie die Werbung künftig aussehen soll</b>  | 364 |
|                                       | <b>Pharmahersteller wollen weniger Geheimhaltung</b>  | 383 |
|                                       | <b>Diskussion: Werbung der Firma Glaxo für Zinnat</b><br>Mit Schlußwort von J. Herhahn                    | 389 |
| F. Daschner                           | <b>AIDS-Risiko und präoperative Testung</b>   | 406 |
| Epilepsiezentrum Kork<br>und Bayer AG | <b>Ein Briefwechsel – ohne Kommentar</b>  | 407 |
|                                       | <b>Arzneimittel-Schnellinformationen des Bundesgesundheitsamtes</b>                                       | 415 |

## Leserbriefe

|               |  |     |
|---------------|--|-----|
| H.-U. Pauli   | <b>Sol. Castellani</b><br>Zu: M. Hundeiker und R. Gädeke<br>mit anschließenden Schlußworten        | 348 |
| U. Rendenbach | <b>Antitussiva</b><br>Zu: K. Brune, D. Hellenbrecht und R. Saller<br>mit anschließendem Schlußwort | 419 |

## Referate für die Praxis

|  |   |     |
|--|---|-----|
| K. v. Werder                                     | <b>Therapie der Gynäkomastie</b>  | 234 |
| R. B. Jeffrey, F. C. Laing<br>und R. R. Townsend | <b>Akute Appendizitis: Sonographische Kriterien,<br/>ermittelt an 250 Patienten</b>                                     | 254 |
| K. H. Muhrer und<br>K. Schwemmle                 | <b>Therapiekonzepte bei kolorektalen<br/>Lebermetastasen</b>  | 269 |
| H. Gröbe u. Mitarb.                              | <b>Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion zur<br/>Behandlung des insulinabhängigen Diabetes<br/>mellitus</b>     | 279 |
| J. Bahr, C. Busse und<br>D. Kettler              | <b>Herz-Lungen-Wiederbelebung durch Ersthelfer</b>  | 293 |
| Th. Paul, R. G. Galaske<br>und H. C. Kallfelz    | <b>Akute Epiglottitis: therapeutische Konsequenzen<br/>bei Resistenzwandel von Haemophilus influenzae<br/>Serotyp B</b> | 320 |

## Buchbesprechungen

|  |  |     |
|--|--|-----|
| C. Mueller-Eckhardt                                      | <b>Transfusionsmedizin</b>   | 349 |
| H. Schliack und Ch. Hopf                                 | <b>Diagnostik in der Neurologie</b>  | 349 |
| Th. v. Uexküll und W. Wesiack                            | <b>Theorie der Humanmedizin</b>  | 350 |
| C. H. Wolpers  | <b>Gallenblasensteine. Ihre Morphogenese<br/>und Auswahl zur Litholyse</b>   | 350 |
| P. S. Harper   | <b>Humangenetische Beratung</b>  | 351 |
| G. Riecker   | <b>Therapie innerer Krankheiten</b>  | 351 |
| F. Scheiffarth und<br>H.-W. Baenkler                     | <b>Klinische Immunologie. Eine Einführung</b>                                | 352 |
| W. Wiedemann, H. Czempiel<br>und K. Wurster              | <b>Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse.<br/>Lehrbuch und Atlas</b> | 352 |
| R. Dennhardt, G. Heinemeyer,<br>H.-J. Gramm und I. Roots | <b>Aspekte der Arzneitherapie bei Intensivpatienten</b>                      | 353 |
| P. W. Straub   | <b>Harrison: Prinzipien der Inneren Medizin</b>                              | 353 |
| R. Heintz und S. Althof                                  | <b>Das Harnsediment. Atlas, Untersuchungstechnik,<br/>Beurteilung</b>        | 354 |
| T. L. Tio  | <b>Endosonography in Gastroenterology</b>                                    | 354 |
| P. G. Scheurlen  | <b>Differentialdiagnose in der Inneren Medizin</b>                           | 354 |
| J. R. Kalden   | <b>Klinische Rheumatologie</b>   | 355 |
| J. Nicholls und R. Glass                                 | <b>Coloproktologie. Diagnose und ambulante<br/>Therapie</b>                  | 355 |
| H.-J. Gelmers, G. Krämer,<br>W. Hacke und M. Hennerici   | <b>Zerebrale Ischämien</b>   | 356 |
| F. Daschner  | <b>Forum hygienicum</b>  | 410 |

Meier, E., K. Kruse und P. C. Scriba:  
Rezidivierende Tetanie bei spät  
diagnostiziertem Pseudohypo-  
parathyreoidismus

**internist. prax.** 30, 243–254 (1990)  
Hans Marseille Verlag GmbH München

## Rezidivierende Tetanie bei spät diagnostiziertem Pseudohypopara- thyreoidismus

E. Meier, K. Kruse und P. C. Scriba

Klinik für Innere Medizin  
(Direktor: Prof. Dr. P. C. Scriba)  
und Klinik für Pädiatrie  
(Direktor: Prof. Dr. K. Kruse)  
der Medizinischen Universität Lübeck

*Jahrelang rezidivierende Tetanie einer  
30j. Patientin – der Weg zur Diagnose –  
Röntgenbefunde – Laborergebnisse – Differen-  
tialdiagnose – Ursachen der Hypokalzämie –  
beweisender Belastungstest – normale  
Wirkung des Parathormons – Untergruppen bei  
fehlender Hormonwirkung – hereditäre  
Osteodystrophie – typische Symptomentrias bei  
Pseudohypoparathyreoidismus – Therapie –  
Schlußfolgerung*

## Zusammenfassung

Hypokalzämien sind relativ häufige Störungen des Elektrolythaushaltes. Neben einer Erniedrigung des Gesamteiweißes, z. B. bei Lebererkrankungen, kommen als Ursache hauptsächlich eine Niereninsuffizienz und ein Hypoparathyreoidismus in Betracht.

Eine seltenere Ursache ist der Pseudohypoparathyreoidismus. Charakteristisch für diese Erkrankung sind neben einem erniedrigten Serumkalzium ein erhöhtes Serumphosphat und ein deutlich erhöhter Parathormonspiegel.

Pathophysiologisch liegt dieser Erkrankung eine Rezeptorstörung mit Hormonresistenz der Zielorgane zugrunde. Der Beweis wird durch eine exogene Parathormonbelastung mit Registrierung der cAMP-Konzentration im Harn bzw. der tubulären Phosphatrückresorption unter Parathormonstimulation erbracht.

Die beim Pseudohypoparathyreoidismus vorliegende Rezeptorstörung muß nicht an allen Zielorganen des Hormons gleichermaßen ausgeprägt sein; die Therapie erfolgt mittels Vitamin D-Metaboliten und Kalziumapplikation. Bei rechtzeitiger Diagnose und adäquater Therapie können tragische Verläufe verhindert werden.

Die Klärung einer Hypokalzämie erfordert mitunter eine weitreichende Diagnostik. Anhand der Krankengeschichte einer 30jährigen Patientin, die nach jahrelangen rezidivierenden Tetanien bei Hypokalzämie zur stationären Aufnahme kam, wird eine Übersicht über die Differentialdiagnostik gegeben.

---

## Eigene Beobachtung

### Allgemeine Anamnese

Aus der Vorgeschichte der Patientin ist eine im Alter zwischen 3 und 5 Jahren (1962–1964) mit UV-Licht und Lebertran behandelte »Rachitis« erwäh-

nenswert, dazu ein im Alter von 10 Jahren aufgetretener »Krampfanfall«, der mit Dihydrotachysterol (A710) behandelt wurde. Seit etwa 1980 und verstärkt seit 1983 sind bei der Patientin tetanische Anfälle in unterschiedlich starker Ausprägung aufgetreten. Seit Mitte Januar 1989 kam es vermehrt zu Tetanien, die besonders nachts zwischen 3 und 4 Uhr auftraten, so daß die Patientin mit Karpopedalspasmen wach wurde. Sie war dann unfähig, die Augen zu öffnen und zu sprechen, und empfand die Situation als sehr belastend. Hinterher traten häufig Schmerzen der Kaumuskulatur im Sinne eines Muskelkaters auf.

Anfang März 1989 hatte ein letzter starker Anfall mit Bewegungsunfähigkeit stattgefunden; zwi- schendurch bemerkte die Patientin manchmal nur angedeutete Tetanien mit Pfötchenstellung der Hände oder nur ein unwillkürliches Zucken um die Augen bzw. ein Kribbeln um den Mund, häufig mehrfach am Tag. Zeitweise bestanden unabhängig von den tetanischen Zuständen Schmerzen in den langen Röhrenknochen.

Zeitweilig kam es zu leichter Besserung der Symptomatik unter wechselnder, inkonsequenter Therapie mit unterschiedlichen Vitamin D-Präparaten und Kalzium-Brausetabletten.

Zur weiteren Vorgeschichte wurden als Kinderkrankheiten Keuchhusten, Masern, Mumps und Windpocken angegeben, außerdem eine 1982 überstandene Blasen- und Nierenbeckenentzündung. Seit vielen Jahren ist eine Refluxösophagitis bekannt bei gastroscopisch gesicherter Kardiainsuffizienz. Eine primäre Hypothyreose wurde erstmals 1978 diagnostiziert und kurzfristig mit Levothyroxin substituiert, seit 1985 regelmäßige Therapie mit 100 µg L-Thyroxin täglich.

#### *Gynäkologische Anamnese*

Menarche mit 13 Jahren, mit 20 Jahren sekundäre Amenorrhoe, zeitweise mit Hormonsubstitution behandelt, zur Zeit ohne Therapie. Corpus luteum-Insuffizienz und unregelmäßige, teilweise anovulatorische Zyklen (keine Geburten, keine Fehlgeburten).

#### *Vegetative Anamnese*

Deutlicher roter Dermographismus bei nur leichter Berührung, habituelle Hand- und Fußkälte.

#### *Familienanamnese*

Bei der Mutter ist seit dem 35. Lebensjahr ein insulinabhängiger Diabetes mellitus bekannt, außerdem Nieren- und Gallensteine. Der Vater wurde 1974 erfolgreich an einem Kolonkarzinom operiert. Eine gesunde Schwester mit einem jetzt 8 Monate alten gesunden Kind. Keine Störungen des Kalziumhaushalts in der Familie bekannt.

#### *Soziale Anamnese*

1978 Abitur, dann Ausbildung und gegenwärtige Tätigkeit als Bankkauffrau und zusätzlich Besuch einer Fachhochschule zur Weiterbildung.

#### *Vormedikation*

100 µg Levothyroxin täglich, Kalzium-Brausetabletten 500 mg 4mal 1/d und bis Dezember 1988 Substitution mit unterschiedlichen Vitamin D-Metaboliten, seither keine Vitamin D-Substitution!

#### *Aufnahmebefund*

173 cm große und 84 kg schwere Patientin mit sehr blasser, trockener und leicht spröder Haut, die auf Berührung sofort mit Rötung reagiert; Mundwinkelrhagaden und Verdacht auf Tinea in den Zehenzwischenräumen. Außerdem dysproportionierter Körperbau mit kurzen Extremitäten und kleinen Händen und Füßen sowie einem runden Gesicht. Beim Faustschluß fehlte das Hervortreten der Knöchel der Metakarpalia IV und V. Bei teilweise lückenhaftem Gebiß schon weitgehender prothetischer Ersatz der Oberkieferzähne. Wiederholbar und beidseits war ein positiver *Chvostek*-Test mit Zuckungen im Mund- und Augenbereich sowie ein positives *Trousseau*-Zeichen mit Karpalspasmus schon bei Blutdruckmessung auslösbar.

Übriger körperlicher Untersuchungsstatus unauffällig.

#### *Röntgenbefunde*

Ausgedehnte Verkalkung der Stammganglien im CCT und zusätzlich fleckförmige Verkalkungen auch supra- und infratentorieller Hirnanteile (Abb.

1–4). Diese Verkalkungen waren im konventionellen Röntgenbild des Schädels nur schwach zu erkennen (Abb. 5). Eine rundliche Verschattung im Bereich des linken Oberkiefers (Abb. 5 u. 6) wurde nach Tomographie als rudimentäre Zahnanlage diagnostiziert. Bei a.p. Röntgenaufnahmen der Hände (Abb. 7) und Füße zeigte sich bei deutlicher Osteopenie eine angedeutete Brachymetakarpie II–V.

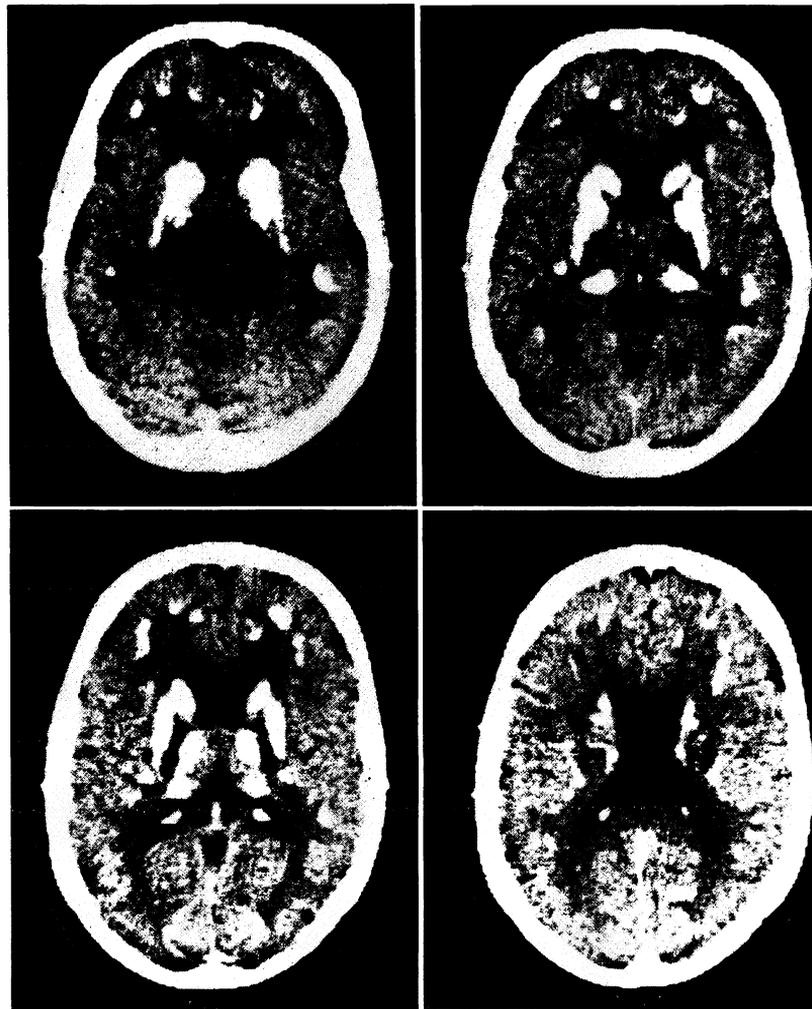
Bei einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung fand sich am kaudalen Pol des linken Schilddrüsenlappens ein etwa 8 mm großes Epithelkörperchen (Norm der Epithelkörperchen etwa  $5 \times 4 \times 2$  mm, nach E. Altenähr in »Pathologie der endokrinen Organe«, I, Springer 1981).

#### Laboruntersuchungen

Die Laboruntersuchungen waren bis auf den Elektrolythaushalt unauffällig, die speziellen Laboruntersuchungen und die Elektrolyte sind in Tab. 1 wiedergegeben.

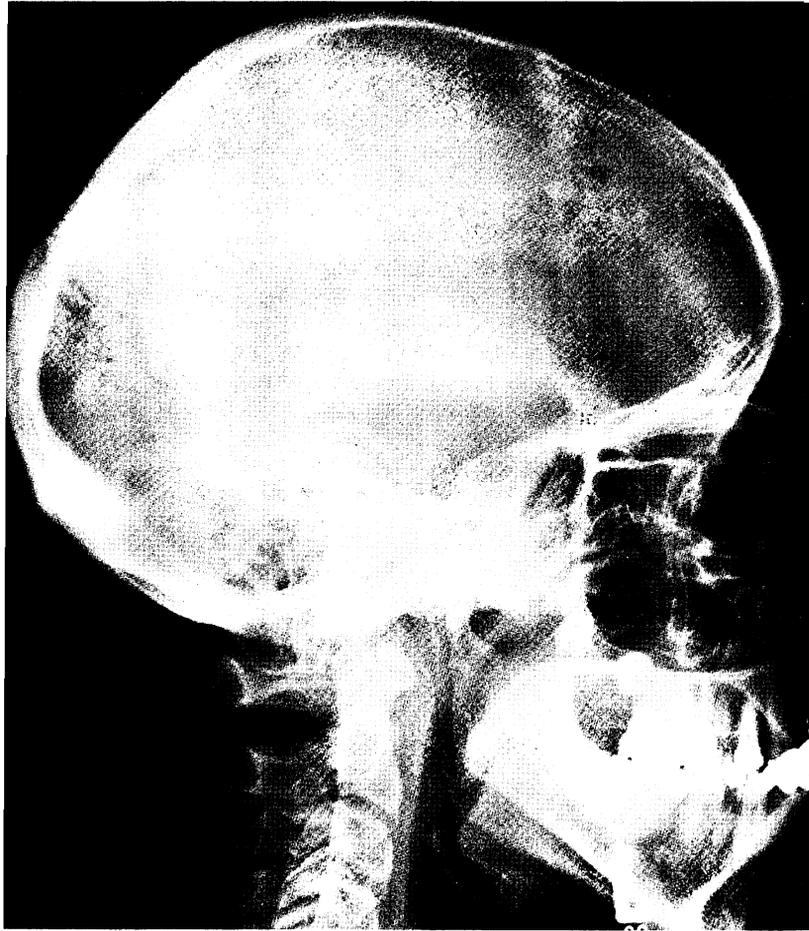
#### Verdachtsdiagnose

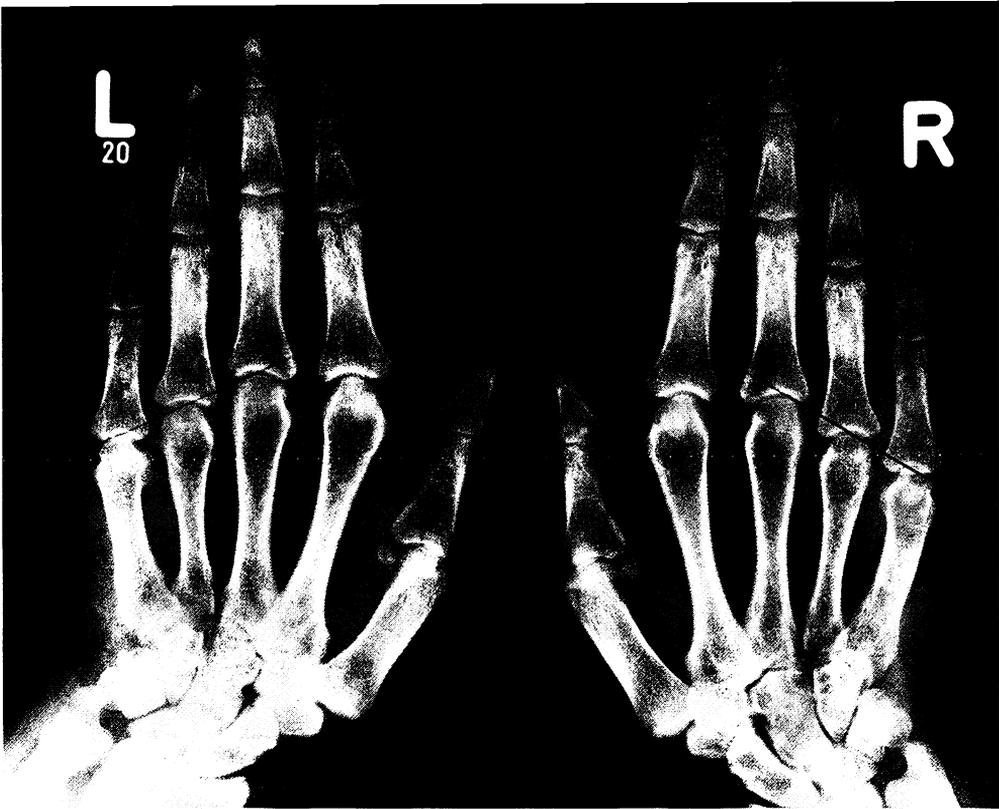
Aufgrund des deutlich erhöhten Parathormonspiegels bei deutlich erniedrigtem Serumkalzium, unauffälligem Serumphosphat und grenzwertig erhöhtem 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel stellten wir die Verdachtsdiagnose eines Pseudohypoparathyreoidismus.



**Abb. 1–4**  
 Computertomographische  
 Untersuchung des Schädels  
 bei Patientin mit gesicher-  
 tem Pseudohypoparathyreo-  
 idismus. Ausgeprägte  
 Verkalkungen der  
 Stammganglien

**Abb. 5 und 6**  
Schädelaufnahme mit  
gesichertem Pseudohypo-  
parathyreoidismus;  
kalkdichte Verschattungen  
in Projektion auf die Kalotte  
(Abb. 5). Rundliche  
Verschattung in Projektion  
auf das linke Oberkiefer  
(Abb. 5 u. 6)





**Abb. 7**

Röntgenaufnahme (a.p.) der Hände mit gesichertem Pseudohypoparathyreoidismus mit Osteopenie und grenzwertiger Verkürzung der Metakarpalia II–V

**Tab. 1**

Laboruntersuchungen bei einer Patientin mit gesichertem Pseudohypoparathyreoidismus (Für die freundliche Überlassung der Vorbefunde danken wir Herrn Dr. W. Krieger, Viöl)

| Laborwerte im Serum    |           |       |      |      |      |      |
|------------------------|-----------|-------|------|------|------|------|
|                        | Normwerte | 11/85 | 9/88 | 4/89 | 5/89 | 6/89 |
| Ca mmol/l              | 2,2–2,6   | 1,37  | 1,83 | 1,65 | 1,87 | 1,93 |
| PO <sub>4</sub> mmol/l | 0,81–1,62 | 2,14  | 1,39 | 1,41 | 1,48 | 1,48 |
| Mg mmol/l              | 0,77–1,03 |       |      | 0,77 | 0,92 | 0,75 |
| Krea µmol/l            | 44–80     |       |      | 56   | 64   | 59   |
| AP U/l                 | 60–170    | 348   | 94   | 252  | 186  | 176  |
| 25-OH-D µg/l           | 10–67     |       |      | 73   | 87   | –    |
| PTH ng/l               | 15–55     |       |      | 386  | 255  | 223  |

## Differentialdiagnostik

Da die angebliche Rachitis zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr keinerlei nachweisbare Knochenschäden hinterlassen hat und in einer Zeit eingetreten gewesen sei, zu der schon eine regelmäßige Rachitisprophylaxe durchgeführt wurde, nahmen wir an, daß es sich schon um erste Zeichen des Krankheitsbildes gehandelt haben muß, dem auch der sog. Anfall mit 10 Jahren zuzuordnen ist. Daß eine Therapie mit Dihydrotachysterol (*AT10*) erfolgte, spricht dafür, daß schon damals eine Hypokalzämie vorgelegen hat; eine sichere anamnestische Klärung war nicht mehr möglich.

Es könnte sich sowohl um einen tetanischen als auch um einen symptomatischen epileptischen Anfall (7, 8) bei Hypo-

kalzämie gehandelt haben. Nach weitgehender Beschwerdefreiheit über etwa 10 Jahre traten seit 1980 rezidivierend manifeste Tetanien bei ständiger latenter Tetanie und durch den jetzigen Hausarzt belegte Hypokalzämien auf mit einem minimalen Serumkalziumspiegel von 1,37 mmol/l.

Die häufigste Auslösung tetanischer Anfälle ist die Hyperventilation mit Verschiebung des Säure/Basen-Gleichgewichtes in Richtung auf eine Alkalose (10). Diese Ursache konnte bei unserer Patientin durch eigene Anamnese, Fremdanamnese und durch während der Anfälle durchgeführte Blutgasanalysen sowie das Fehlen der Normokalzämie ausgeschlossen werden. Bei der chronischen Hypokalzämie mit erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit käme nach Ausschluß einer Nierenerkrankung eine Störung der Ne-

Tab. 2

Ursachen einer Hypokalzämie

|   |   |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hypoproteinämie (Verminderung des eiweißgebundenen Kalziums)</li><li>2. Chronische Niereninsuffizienz (Verminderung des aktiven <math>1,25\text{-(OH)}_2</math> Vitamin <math>D_3</math> verbunden mit Hyperphosphatämie)</li><li>3. Malabsorptionssyndrome (Vitamin D-Mangel, Kalziummangel)</li><li>4. Fehlende Vitamin D-Wirkung (Endorganresistenz)</li><li>5. Gravidität und Laktation (verstärkte Kalziumabgabe an Fötus bzw. Kind)</li><li>6. Akute Pankreatitis</li><li>7. Rekalzifizierungsphase (z. B. nach Vitamin D-Therapie bei Osteomalazie, Rachitis)</li><li>8. Osteoblastische Metastasen</li></ol> | <ol style="list-style-type: none"><li>9. Medikamentöse Ursachen (akzidentiell oder iatrogen)<br/>z. B. durch<br/>Magnesiummangel<br/>Oxalat<br/>Zitrat<br/>Phosphate, Sulfate<br/>Laxanzien<br/>Diuretika</li><li>10. Hypoparathyreoidismus mit Parathormonmangel<br/>nach Operationen im Halsbereich<br/>nach Bestrahlungstherapie<br/>bei pathologischen Prozessen wie<br/>z. B. Tuberkulose, Häm siderose,<br/>M. <i>Wilson</i>, Amyloidose, Tumorfunktion<br/>idiopathischer Hypoparathyreoidismus</li><li>11. Pseudohypoparathyreoidismus mit Parathormonunwirksamkeit bei Endorganresistenz</li></ol> |
|---|---|

|   | basal | nach 5 Min. | nach 10 Min. | nach 30 Min. | nach 60 Min. |
|---|-------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Plasma  |       |             |              |              |              |
| cAMP nmol/l<br>(normal wäre ein Anstieg auf über 100 nmol/l)      | 10,0  | 18,0        | 15,0         | 13,0         | –            |
| Harn  |       |             |              |              |              |
| cAMP/GRF nmol/dl<br>(normal wäre ein Anstieg auf über 60 nmol/dl) | 1,8   | –           | –            | 4,7          | 4,3          |
| TRP %<br>(normal wäre ein Abfall auf unter 91,2%)                 | 96,2  | –           | –            | 95           | 95           |

**Tab. 3**

PTH-Belastungstest bei einer Patientin mit PHP (Serumkalzium am Testtag 1,56 mmol/l). Die exogene Parathormonstimulation wurde mit synthetischem 1–38 hPTH durchgeführt, das die gesamte biologische Information des 84 Aminosäuren umfassenden PTH-Moleküls enthält; es wurden 0,5 µg/kg KG innerhalb von 2 Min. injiziert und vorher sowie 5 und 10 Min. danach Blut entnommen, außerdem 30 und 60 Min. nach Stimulation Spontanharn gewonnen. Es wurde der Anstieg von zyklischem AMP als »second messenger« in Plasma und Harn gemessen sowie der Abfall der tubulären Phosphatrückresorption (TRP). Beurteilung: Es erfolgte so gut wie kein Anstieg des zyklischen AMP in Plasma und Harn sowie kein Abfall der TRP. Unsere Patientin leidet also nach dem Testergebnis unter einem Pseudohypoparathyreoidismus Typ I (GRF = Glomerulumfiltrat)

benschilddrüse in Betracht. Der stark erhöhte Parathormonspiegel schloß einen Hypoparathyreoidismus aus.

Die Ursache mußte daher in einer seltenen Störung des Kalziumhaushaltes liegen. Eine Übersicht über die differentialdiagnostischen Möglichkeiten gibt Tab. 2. Die Konstellation Hypokalzämie, normale Nierenfunktion und erhöhter Parathor-

monspiegel ergab bei unserer Patientin den Verdacht auf einen Pseudohypoparathyreoidismus. Der Beweis des Rezeptordefektes (4, 5) wurde durch den Parathormon-Stimulationstest erbracht (Tab. 3).

Bevor auf dieses Krankheitsbild näher eingegangen wird, soll eine Übersicht über die normale Wirkung des Parathormons gegeben werden:

Gebildet wird das Parathormon in den Hauptzellen der Nebenschilddrüse (Epithelkörperchen), die meist zu viert an der Rückseite der Schilddrüse innerhalb der Organkapsel liegen. In Variation kann es auch mehr als 4 Epithelkörperchen geben, die teilweise ektop liegen können. Parathormon (PTH) ist ein Peptidhormon aus 84 Aminosäuren, dessen endgültige Strukturaufklärung erst 1978 gelang. Es wird in seiner Sekretion in einem Regelkreis mit negativer Rückkoppelung (5, 10) durch den Blutkalziumspiegel gesteuert, der normalerweise zwischen 2,2–2,6 mmol/l liegt. Ein Mangel an ionisiertem – das bedeutet biologisch aktivem – Kalzium führt zu einer vermehrten Freisetzung von PTH.

Die Wirkung des Hormons findet an unterschiedlichen Angriffspunkten statt:

1. In den proximalen Nierentubuluszellen wird die Phosphatausscheidung gefördert, außerdem wird möglicherweise die Kalziumausscheidung in den distalen Nierentubuluszellen gehemmt (5) und zusätzlich wird die Synthese des aktiven Vitamin D-Hormons gesteigert.

2. Steigerung der Kalziumresorption im Darm, indirekt durch vermehrte renale  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$  Bildung.

3. In Anwesenheit von  $1,25\text{-(OH)}_2$  Vitamin  $\text{D}_3$  werden die Osteozyten zur raschen Kalziumfreisetzung und die Osteoklasten zum Knochenabbau stimuliert, wodurch Kalzium und Phosphat freigesetzt werden; ein dadurch bedingter Serum-Phosphatanstieg wird durch die Stimulation der Phosphatausscheidung durch PTH in der Niere verhindert.

Beim Pseudohypoparathyreoidismus kann es zu Skelettveränderungen wie beim Hyperparathyreoidismus kommen, die von einfachen Zeichen der Osteopenie bis zu solchen einer Osteodystrophia cystica fibrosa generalisata v. *Recklinghausen* reichen können. Letzteres wird von manchen Autoren darauf zurückgeführt, daß der Rezeptordefekt für PTH bei solchen Patienten nur die Niere betrifft, während das Hormon am Skelett voll wirksam ist.

Die häufigste Ursache für einen Mangel an Parathormon ist die Schädigung oder Mitentfernung der Epithelkörperchen bei Operationen im Halsbereich, besonders bei Strumaoperationen (Häufigkeit etwa 1–4% nach operativen Eingriffen an

der Schilddrüse [2]). Die Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus kann schon innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ einsetzen, aber auch noch Monate und Jahre später. Nach Operation eines Epithelkörperchenadenoms kann es um so dramatischer zu einer Unterfunktion der Nebenschilddrüse kommen, je stärker der PTH-Abfall und je höher präoperativ der Kalziumspiegel war (2, 8); die noch verbliebenen Nebenschilddrüsenreste brauchen eine gewisse Anlaufzeit, um ihre Funktion wieder aufzunehmen. Auch durch Einwirkung radioaktiver Strahlen können die Epithelkörperchen geschädigt werden, außerdem durch Speicherkrankheiten wie Häm siderose, M. *Wilson*, Amyloidose, bei Tuberkulose oder bei im Halsbereich infiltrativ wachsenden Tumoren.

Eine Kombination von Hypoparathyreoidismus, Moniliasis und M. *Addison* mit Nachweis von Autoantikörpern gegen Nebenschilddrüsen- und Nebennierenrindengewebe scheint die Möglichkeit auch einer Autoimmunpathogenese der Unterfunktion der Nebenschilddrüse zu belegen (5, 10).

### Der Pseudohypoparathyreoidismus (PHP)

Als erste wiesen *Albright* u. Mitarb. 1942 darauf hin, daß es Endokrinopathien nicht nur durch vermehrte oder verminderte Hormonsekretion, sondern auch durch fehlende Hormonwirkung am Zielorgan gibt (1). Diese Endokrinopathien mit Endorganresistenz nannte man Pseudoendokrinopathien. Von einem PHP spricht man also dann, wenn die Wirkung des Parathormons am Zielorgan fehlt oder gestört ist, dabei kann die Lokalisation des Defektes auf verschiedenen Ebenen liegen (3, 5). Es ist ein Prärezeptor-, Rezeptor- und Postrezeptordefekt denkbar und auch möglich. Je nach Lokalisation des Rezeptordefektes können folgende Untertypen des PHP differenziert werden:

Typ Ia: verminderte N-Protein-Aktivität, kombiniert mit somatischen Auffälligkeiten einer *Albrights*chen hereditären Osteodystrophie;

Typ Ib: normale N-Protein-Aktivität (selten somatische Auffälligkeiten);

Typ II: Bildung von cAMP, das nach PTH-Belastung durch i.v.-Applikation vermehrt im Harn ausgeschieden wird, aber ohne Wirkung bleibt, d. h., ein Fehlen des Phos-

phatanstieges im Harn bzw. eines Anstieges der  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$ -Konzentration im Serum.

## Klinik

Im Vordergrund des klinischen Bildes steht die chronische Hypokalzämie mit allen ihren Folgen, wie sie in Tab. 4 aufgeführt sind. Bezeichnend für den PHP sind darüber hinaus die bei etwa der Hälfte der Patienten auftretenden Zeichen der *Albright*schen hereditären Osteodystrophie (1, 5, 6) mit den Hauptsymptomen:

1. Kleinwuchs;
2. rundes Gesicht, kurzer Hals, gedrungener Körperbau;
3. Übergewicht;
4. geistige Retardierung;
5. Brachydaktylie;
6. subkutane Verkalkungen.

Vorhandensein und Ausmaß der einzelnen Symptome können unterschiedlich sein. Besonders typisch für die *Albright*sche hereditäre Osteodystrophie ist die Brachydaktylie oder Brachymetakarpie meist mit Verkürzung der Metakarpalia IV und V. Typisch ist, wenn beim Faustschluß die entsprechenden Fingerknöchel fehlen.

Assoziierte Endokrinopathien wie Hypothyreose und Hypogonadismus mit Zyklusstörungen und sekundärer Amenorrhoe sind – wie auch bei unserer Patientin – beim PHP nicht selten (5, 8). Es ist denkbar, daß der Defekt, der zur Blockade der PTH-Wirkung führt, auch im Bereich anderer Peptidhormone als Störfaktor wirksam wird.

Skelettveränderungen können beim PHP in Form von Deformierungen langer Röhrenknochen, Exostosen und röntgenologischen Zeichen eines Hyperparathyreoidismus auftreten. Diese Veränderungen weisen darauf hin, daß es eine isolierte renale Endorganresistenz bei normalem Ansprechen des Skeletts auf einen erhöhten PTH-Spiegel gibt. Hierfür taucht der Name Hypo-Hyper-Parathyreoidismus oder – um

1. Tetanien
2. Endokrines Psychosyndrom
3. Epileptische Anfälle
4. Verkalkungen besonders im Bereich der Basalganglien
5. Katarakt
6. Verlängerung der QT-Zeit im Ekg
7. Digitalisrefraktäre Herzinsuffizienz
8. Trophische Störungen an Haut, Nägeln, Haaren, Zähnen
9. Knochen- und Gelenkveränderungen (Hyperostosen, Verdickungen des Periostes, Verkalkungen im Bereich der Gelenkkapseln, Osteopenie, Ostitis fibrosa)

Tab. 4

Klinische Folgen einer chronischen Hypokalzämie

die Verwirrung komplett zu machen – Pseudo-Hyper-Hypoparathyreoidismus auf.

Die Röntgenbefunde können somit von nicht erfaßbarer verminderter Knochendichte über eine Demineralisation im Sinne einer Osteopenie bis zu massiven Knochenveränderungen wie bei primärem Hyperparathyreoidismus oder renaler Osteodystrophie reichen.

## Diagnose

Die typische Trias Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und erhöhtes Serum-PTH führen in Kombination mit klinischen sowie radiologischen Befunden im Sinne

einer *Albright*schen hereditären Osteodystrophie fast immer zur Diagnose eines Pseudohypoparathyreoidismus. Der Beweis der Endorganresistenz wird durch den PTH-Stimulationstest erbracht. Die Abgrenzung der einzelnen Typen des Pseudohypoparathyreoidismus erfolgt durch Klinik, PTH-Spiegelbestimmung sowie gegebenenfalls durch Messung der N-Protein-Aktivität in Erythrozytenmembranen (N-Protein = Nukleotid-bindendes Protein, Überträger des Signals vom Rezeptor zur Adenylzyklase) (5, 7). Bei unserer Patientin lag ein Typ I mit diskreten kli-

nischen Befunden einer *Albright*schen hereditären Osteodystrophie vor, das N-Protein wurde nicht gemessen.

Eine nochmalige Übersicht über die laborchemische Abgrenzung zwischen Hypoparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus Typ I und Typ II ist der Tab. 5 zu entnehmen.

### Differentialdiagnose

Als differentialdiagnostische Möglichkeiten kommen außer einer Niereninsuffizienz eine Hypomagnesiämie und eine Pseudo-Vitamin D-Mangelrachitis in Betracht. Bei der Pseudo-Vitamin D-Mangelrachitis liegt ein Umwandlungsdefekt von dem in der Leber gebildeten 25-(OH)-D<sub>3</sub> in das aktive 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> vor. Die alkalische Serumphosphatase ist erhöht, Serumkalzium meist erniedrigt. Im Gegensatz zum PHP ist das Serumphosphat herabgesetzt. Dieser Defekt ist angeboren und führt schon in der Kindheit zu Zeichen einer Rachitis am Skelett.

Auch wenn die klassische Form der *Albright*schen hereditären Osteodystrophie nicht vorliegt, sollte bei einer Hypokalzämie besonders im Kindesalter an einen PHP gedacht werden.

**Tab. 5**

Laborchemische Konstellation bei einem Hypoparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus Typ I bzw. Typ II in Serum und Harn sowie nach Stimulation mit exogenem Parathormon

(\* jeweils nach Stimulation mit exogenem PTH; normal ↔; erhöht ↑; erniedrigt ↓)

|                       | HP | PHP Typ I | PHP Typ II |
|-----------------------|----|-----------|------------|
| PTH                   | ↓  | ↑         | ↑          |
| Ca i.S.               | ↓  | ↓         | ↓          |
| PO <sub>4</sub> i.S.  | ↑  | ↑         | ↑          |
| AP i.S.               | ↔  | (↑)       | (↑)        |
| PO <sub>4</sub> i.U.* | ↑  | ∅         | ∅          |
| cAMP*                 | ↑  | ∅         | ↑          |

### Therapie

Die akute Therapie einer Hypokalzämie mit schwerer Tetanie oder zerebralen Anfällen erfordert – möglichst nach Abnahme einer Blutprobe zur späteren Kalziumbestimmung – die langsame intravenöse Injektion einer 10 oder 20%igen Kalziumglukonat-Lösung in einer Dosierung von 10–20 ml. Evtl. muß diese Maßnahme bis zum Eintreten des Effektes wiederholt werden (8). Besondere Vorsicht mit Kalziuminjektionen ist bei digitalisierten Patienten geboten.

Das Ziel der Dauertherapie beim PHP besteht darin, den Serumkalziumspiegel möglichst in den oberen Normbereich an-

zuheben, um einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit konsekutiven Skelettveränderungen soweit wie möglich zu vermeiden. Beim Hypoparathyreoidismus sollte der Serumkalziumspiegel wegen der Tendenz zur Hyperkalzurie dagegen möglichst nur in den unteren Normbereich angehoben werden, um einer möglichen Steinbildung vorzubeugen.

Die Kalziumaufnahme aus dem Darm wird durch Vitamin D<sub>3</sub> oder Calcitriol = 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> (*Rocaltrol*) gleichermaßen stimuliert. Die Dosierung dieser Medikamente ist individuell unterschiedlich und kann auch bei demselben Patienten in verschiedenen Lebensphasen schwanken; sie soll sich nach der Serumkalziumkonzentration und der Harnkalziumausscheidung richten und penibel kontrolliert werden. Richtdosen sind für Vitamin D<sub>3</sub> etwa 50 µg/kg/d bei Kindern, entsprechend 2000 E/kg/d, und für Calcitriol etwa 50 ng/kg/d (5). Für Erwachsene ist in der Regel eine Dosis von etwa 1 mg Vitamin D<sub>3</sub> (= 40000 IE) bzw. 1 µg Calcitriol pro Tag notwendig.

*Die Behandlung mit Calcitriol ist zwar teurer, hat aber den großen Vorteil, besser steuerbar zu sein.*

Falls es unter der Therapie zu einer Hyperkalzämie kommen sollte, so klingt diese nach Absätzen der Therapie innerhalb weniger Tage ab, während es bei einer Intoxikation durch Vitamin D<sub>3</sub> viele Wochen bis zu einer Normalisierung dauern kann. Der Therapieerfolg mit Vitamin D oder Calcitriol setzt eine ausreichende orale Kalziumzufuhr voraus, die durch die Nahrung oder durch zusätzliche Gabe von Kalzium in Form von Brausetabletten gedeckt werden sollte. Es reicht in der Regel eine Zufuhr von 0,5–1 g elementaren Kalziums pro Tag aus (5).

Auf die Möglichkeit einer Hyperkalzämie unter der Therapie sollte der Patient hingewiesen werden und die Anzeichen dafür kennen (Polydypsie, Polyurie, Übelkeit, Erbrechen, Adynamie, psychische Veränderungen).

Assoziierte Endokrinopathien wie Hypothyreose und Hypogonadismus erfordern zusätzlich entsprechende Therapien. Unsere Patientin wird zur Zeit mit L-Thyroxin substituiert, außerdem mit *Rocaltrol* und Kalzium-Brausetabletten. Da im Augenblick bei unregelmäßigen anovulatorischen Zyklen kein Kinderwunsch besteht, empfehlen wir eine vorübergehende Therapie mit einem oralen Kontrazeptivum.

## Prognose

Die Prognose hängt davon ab, wie lange schon eine Hypokalzämie bestanden hat und welche organischen Veränderungen dadurch vorliegen. Das Fortschreiten dieser Befunde, wie Katarakt, ektope Verkalkungen, Basalganglienverkalkungen und Hautveränderungen, kann gebremst werden, die schon vorliegenden Veränderungen sind allerdings irreversibel. Die tetanischen Beschwerden nehmen nach Normalisierung der biochemischen Befunde fast immer ab, können aber auch noch nach Normalisierung des Serumkalziumspiegels fortbestehen. Beim Einstellen des Serumkalziumspiegels ist streng darauf zu achten, eine iatrogene Nierenschädigung zu vermeiden.

**Unser Beispiel zeigt wieder einmal die Schwierigkeit, bei einer Hypokalzämie zur Diagnose zu finden.**

Immer wieder werden Patienten mit Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus als Epileptiker verkannt, die mittlere Latenzzeit der Diagnosestellung des idiopathischen Hypoparathyreoidismus beträgt etwa 5 Jahre; eine Latenzzeit der Diagnosestellung von 26 Jahren ist beschrieben worden. Bei unserer Patientin hat es von dem Anfall im Alter von zehn Jahren bis zur Diagnose immerhin auch 20 Jahre gedauert.

Unter einer sachgerechten Behandlung ist der Pseudohypoparathyreoidismus wie auch der Hypoparathyreoidismus anderen substituierten Hormonmangelzuständen im Sinne einer »bedingten Gesundheit« gleichzusetzen.

## Literatur

1. ALBRIGHT, F. u. Mitarb.: Pseudohypoparathyreoidism: an example of »Seabright-bantam syndrome«. *Endocrinology* **30**, 922–932 (1942).
2. DAMBACHER, M. A.: Leitsymptom Tetanie – »echter« oder Pseudo-Hypoparathyreoidismus? *Kliniker* **13**, 222–238 (1984).
3. KRUSE, K.: Durch Rezeptordefekte verursachte angeborene Endokrinopathien. *Klin. Pädiat.* **194**, 359–374 (1982).
4. KRUSE, K. u. U. KRACHT: A simplified diagnostic test in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism type I with synthetic 1–38 fragment of human parathyroid hormone. *Eur. J. Pediat.* **146**, 373–377 (1987).
5. KRUSE, K.: Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: Neue Aspekte in der Pathogenese, Diagnose und Therapie. *Mschr. Kinderheilk.* **136**, 652–666 (1988).
6. PIECHOWIAK, H. u. Mitarb.: Pseudohypoparathyroidism and hypocalcemic »myopathy«. *Klin. Wschr.* **59**, 1195–1199 (1981).
7. SCRIBA, P. C.: »Tetanie und Hypoparathyreoidismus. Pseudohypoparathyreoidismus«. Sonderdruck aus »Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin«, 85. Band, S. 304–313 (nicht im Handel). Bergmann, München 1979.
8. SCRIBA, P. C.: Endokrinbedingte Enzephalopathien. In: BERNISMEIER, A., A. SCHRADER u. A. STRUPPLER (Hrsg.): *Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder*, S. 6.46–6.75. 1984.
9. SPIEGEL, A. M. u. Mitarb.: Pseudohypoparathyroidism: the molecular basis of hormone resistance – a retrospective. *New Engl. J. Med.* **307**, 679–681 (1982).
10. ZIEGLER, R.: Diagnostik und Therapie des Hypoparathyreoidismus. *Internist. Welt* **9**, 279–286 (1978).

Für die freundliche Überlassung der Abbildungen danken wir Herrn Prof. Dr. *H. D. Weiss*, Direktor des Instituts für Radiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck

Herrn Prof. Dr. *Hubert Feiereis*, Lübeck,  
zum 65. Geburtstag in freundschaftlicher  
Verehrung gewidmet.

Elisabeth Meier  
Klinik für Innere Medizin  
der Medizinischen Universität  
Ratzeburger Allee 160  
2400 Lübeck 1