

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für  
Allgemeine Innere Medizin sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
-Direktor : Univ.-Prof. Dr. med. Hermann-Joseph Pavenstädt-  
Einfluß einer Parathyreoidektomie auf strukturelle und funktionelle  
Gefäßwandeigenschaften großer Arterien bei Patienten mit  
primärem Hyperparathyreoidismus

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Vormbrock, Klaus

aus Dortmund

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter PD Dr. med. M. Kosch
2. Berichterstatter PD Dr.med. M. Gaubitz

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2006

## **Zusammenfassung**

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin

sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten

–Direktor : Univ.-Prof.Dr. Hermann Pavenstädt –

1. Berichterstatter PD Dr. M. Kosch
2. Berichtertatter PD Dr. M. Gaubitz

Vormbrock, Klaus

### Einfluß einer Parathyroidektomie auf strukturelle und funktionelle Gefäßwandeigenschaften großer Arterien bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus

Parathormon hat neben seiner Rolle in der Regulation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels komplexe Effekte auf das kardiovaskuläre System und die Kreislaufregulation. In der vorliegenden Studie wurde der Effekt erhöhter Parathormonkonzentrationen sowie der Einfluß einer Parathyroidektomie ( Ptx ) auf die Endothelfunktion und frühe strukturelle Veränderungen großer Arterien untersucht. Dazu wurde die Intima-Media-Dicke, sowie die endothelvermittelte, flussabhängige ( FMD ) und endothelunabhängige ( NMD ) Vasodilatation großer Arterien bei 19 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus vor und nach Ptx und bei 20 gesunden Kontrollpersonen bestimmt.

Es zeigte sich bei den Patienten vor Ptx eine deutlich verminderte Endothelfunktion im Vergleich zu den Kontrollpersonen (FMD:0,16+/-0,06 mm vs. 0,6+/- 0,1mm,  $p<0,05$ ). Die vasodilatatorische Kapazität (NMD:0,78+/-0,08mm vs. 0,74+/-0,11mm,  $p=n.s$ ) und die Intima-Media-Dicke waren vergleichbar. 6 Monate nach der Ptx war die Endothelfunktion der Patienten normalisiert (FMD:0,58+/-0,14mm vs.0,6+/-0,1mm,  $p<0,05$  ), die NMD unverändert.

Diese Daten zeigen, daß die endotheliale Dysfunktion beim primären Hyperparathyreoidismus unabhängig von strukturellen Gefäßveränderungen auftritt und nach einer Ptx reversibel ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2006

# Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1-3
II. Grundlagen	4-13
1. Die physiologische Bedeutung des Parathormon	5
2. Hyperparathyreoidismus	6
3. Primärer Hyperparathyreoidismus	6
4. Sekundärer Hyperparathyreoidismus	7-8
5. Gefäßwandeigenschaften	8-9
5.1 Intima-Media-Dicke	9
5.2 Compliance	10-11
5.3 Endothelfunktion	11-13
III. Patienten und Methodik	14-22
1. Patientengruppe	14
2. Ein – und Ausschlußkriterien	15
3. gesunde Probanden	16
4. Blutdruckmessung	16

5. Gefäßwanduntersuchung	16-20
6. Messung der Intima-Media-Dicke	20
7. Messung der endothelabhängigen und nitroglycerininduzierten Vasodilatation	20-22
<b>IV. Statistische Analyse und Ergebnisse</b>	<b>23-31</b>
1. Laborchemische und demographische Daten in Untersuchungs- und Kontrollgruppe	23-25
2. Strukturelle Gefäßparameter der Arteriae carotis und brachialis in Patienten- und Kontrollgruppe	26-27
3. Endothelfunktion und nitroglycerininduzierte Vasodilatation in Patienten- und Kontrollgruppe	28-31
<b>V. Diskussion</b>	<b>32-43</b>
<b>VI. Literaturverzeichnis</b>	<b>43-66</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>66-67</b>
<b>Danksagung</b>	<b>68</b>

## Abkürzungsverzeichnis

pHPT : primärer Hyperparathyreoidismus

sHPT : sekundärer Hyperparathyreoidismus

PTX : Parathyreoidektomie

PTH : Parathormon

PTHrp : Parathormon related peptide

EDRF : Endothelium derived relaxing factor

IMD: Intima-Media-Dicke

FMD: flow mediated dilation

NMD:nitroglycerin mediated dilation

## I. Einleitung

In den letzten Jahren ist deutlich geworden, daß Parathormon die Gefäßwand-eigenschaften großer Arterien in funktioneller und auch in struktureller Hinsicht beeinflusst [14,62,82]. Parathormon verändert den Gefäßtonus großer Gefäße und regte im Rattenmodell die glatten Gefäßmuskelzellen und die Kardiomyozyten zur Hypertrophie an [1]. Gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöhte Parathormonspiegel wurden im Blut von essentiellen Hypertonikern nachgewiesen [13,21,100]. Darüber hinaus hat Parathormon Effekte auf die Blutdruckregulation: Intravenöse Infusion von Parathormon führt zu einem Anstieg des systemischen Blutdruckes bei gesunden Versuchspersonen [18,37].

Eine häufige Ursachen des Hyperparathyreoidismus beim Menschen ist eine chronische Niereninsuffizienz, eine ungenügende intestinale Kalziumaufnahme bei Malassimilationsyndromen unterschiedlicher Genese stellt eine seltene Ursache dar. Sehr selten ist eine Kalziummangelernährung per se. Bei nierentransplantierten Patienten mit Hyperparathyreoidismus demonstrierten Barenbrock et al., dass der Hyperparathyreoidismus die elastischen Eigenschaften des arteriellen Systems negativ beeinflusst [2].

In der letzten Dekade ist das Gefäßendothel als ein physiologisches Effektororgan des Parathormons in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit gerückt [ 90 ]. Ein frühes, noch reversibles Ereignis in der Pathogenese der Atherosklerose ist die Schädigung der Endothelfunktion der Gefäße. Die Einschränkung der Endothelfunktion ist ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor und



gleichzeitig ein Marker einer frühen Gefäßwandschädigung [15,16,43,70,74]. Bei nierentransplantierten Patienten konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der endothelvermittelten Vasodilatation der Arteria brachialis und der Höhe des Parathormonspiegels nachgewiesen werden [3]. Bis heute ist jedoch unklar, ob es sich um einen direkten Effekt des Hyperparathyreoidismus auf die Gefäßwand handelt oder um eine permissive Wirkung bei begleitender Urämie oder Bluthochdruck. Bei Hypertonikern oder bei nierenkranken Patienten ist es wegen der häufigen Komorbidität schwierig einen Effekt des erhöhten Parathormonspiegels zu diskriminieren. Nachdem jedoch im Rattenmodell nachgewiesen werden konnte, dass Parathormon die Hypertrophie glatter Gefäßmuskelzellen und Kardiomyozyten stimuliert, stellt sich die Frage nach Veränderungen der Gefäße bei primär hyperparathyroiden Patienten. Daten zu strukturellen Gefäßparametern und zu einer möglichen Veränderung der funktionellen Gefäßwandeigenschaften bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus sind jedoch spärlich.

Von Interesse sind im Besonderen nicht invasiv messbare Parameter: Die Intima-Media-Dicke und deren Zunahme widerspiegelt eine frühe strukturelle Veränderung der arteriellen Wand und ist besonders bei Patienten mit Nierenerkrankungen und essentieller Hypertonie von Bedeutung [22,76,77]. Ebenfalls ein relevanter kardiovaskulärer Einfluß- und Risikofaktor ist die flußvermittelte Vasodilatation als ein guter Parameter für die Funktion des Endothels [17].

In der vorliegenden Studie wurde die Intima-Media-Dicke und die flußvermittelte Vasodilatation bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus vor und

nach einer Parathyreoidektomie gemessen. Patienten mit Nierenerkrankungen, Hypertonie, kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen wurden ausgeschlossen. In der Untersuchung sollten damit zwei Fragen beantwortet werden.

1. Ist die Gefäßfunktion und/ oder Gefäßstruktur großer Arterien bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus im Vergleich zur Kontrollgruppe verändert ?
2. Kommt es nach erfolgreicher Operation der Nebenschilddrüsen zu einer Veränderung beziehungsweise Normalisierung von Funktion und Struktur der großen Arterien ?

## II. Grundlagen

### 1. Die physiologische Bedeutung von Parathormon (PTH)

Das Hormon der Nebenschilddrüsen, das Parathormon ist ein Peptid aus 84 Aminosäuren. Nach der Sekretion wird das Peptid sehr rasch in ein N-terminales Fragment von 34 Aminosäuren mit einer kurzen Halbwertszeit im Serum (Minuten) und in ein C-terminales Fragment mit einer Halbwertszeit im Serum von mehreren Stunden gespalten. Die biologisch relevante Aktivität liegt in der N-terminalen 34er- Sequenz. PTH ist einer der wichtigen Regulatoren des Kalziumstoffwechsels und reguliert die Konzentration des ionisierten Kalziums in der Extrazellulärflüssigkeit. Die Bindung von PTH an seinen Rezeptor an der Zielzelle stimuliert die Adenylatcyclase und leitet dadurch die Reaktion der Zielzelle ein. Hauptzielorgane sind Niere und Knochen; eine indirekte Wirkung übt das Hormon aber auch auf die Dünndarmmukosa aus [11].

Parathormon bewirkt somit direkt und indirekt eine Erhöhung der Serumkonzentration sowohl des Gesamtkalziums, als auch des sofort verfügbaren ionisierten Kalziums. Man unterscheidet eine direkte und eine indirekte Wirkung.

Parathormon stimuliert die Kalziumrückresorption im proximalen Nierentubulus aus dem Glomerulumfiltrat über ein kalziumbindendes Protein sowie die

Phosphatexkretion. PTH mobilisiert Kalzium über die Knochenresorption via Osteoklasten.

Indirekt stimuliert PTH das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Niere; die  $1\alpha$ -Hydroxylase, welche das 25 – Hydroxycholecalciferol zum 1,25 – Dihydroxycholecalciferol hydroxyliert. Dieser aktive Metabolit des Vitamin D3 stimuliert die Kalziumaufnahme durch die Mukosa des Dünndarmes über ein kalziumbindendes Protein. Die Parathormonkonzentration wird durch die Serumkonzentration des Kalziums über einen negativen Feedbackmechanismus gesteuert [18].

## **2. Hyperparathyreoidismus**

Der Hyperparathyreoidismus besteht in einer inadäquat gesteigerten Sekretion von Parathormon durch die Nebenschilddrüsen. Beim primären Hyperparathyreoidismus liegt die auslösende Erkrankung in der Nebenschilddrüse. Beim sekundären Hyperparathyreoidismus führt dagegen ein Kalziummangel etwa durch verminderte Vitamin D3-Synthese bei Niereninsuffizienz zur gesteigerten Parathormonsekretion.

### 3. Primärer Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus führt über eine inadäquat gesteigerte Parathormonsekretion zur erhöhten Serumkonzentration von Parathormon mit den Folgen von Hyperkalzämie und Hyperkalziurie.

Der Hyperparathyreoidismus ist im mittleren Lebensabschnitt am häufigsten. Beide Geschlechter sind ungefähr gleich häufig betroffen. Das solitäre Adenom einer Nebenschilddrüse dominiert (80 % der Patienten). Selten sind zwei Adenome oder Karzinome (je 2-3 %). Die primäre Hyperplasie tritt bei 15 % der Patienten auf. Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht geklärt.

Früher blieb die Erkrankung meist unerkannt bis zum Auftreten von ossären Symptomen oder Nierensteinen. Aufgrund der Kalziummobilisation aus dem Knochen über eine längere Zeit entstand früher häufiger eine Fibroosteoklasie mit dem Bild einer Osteitis fibrosa cystica.

Frühsymptome sind Muskelschwäche, rasche Ermüdbarkeit sowie neuropsychiatrische Störungen. Gehäuft sind auch die Pankreatitis und peptische Ulzera als Folge der Hyperkalzämie. Die Ursachen hierfür sind nicht klar [11]. Die Therapie besteht meist in einer subtotalen Parathyreoidektomie mit Entfernung des Adenoms. Eine totale Parathyreoidektomie mit autologer Transplantation einer Nebenschilddrüse in den Unterarm ist ebenfalls möglich.

## 4. Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Beim sekundären Hyperparathyreoidismus ist die Störung im Kalziumstoffwechsel auf extraglanduläre Ursachen zurückzuführen. Es besteht zunächst eine Hypokalzämie, die durch die kompensatorisch erhöhte PTH- Sekretion ausgeglichen wird.

Ätiologisch liegt die auslösende Krankheit meist in der Niere, dem wichtigsten Zielorgan von PTH. Die anfängliche Hypokalzämie hat zwei Ursachen. Einerseits wird bei einer chronischen Niereninsuffizienz nur ungenügend 1,25 Dihydroxycholecalciferol gebildet, welches für die Resorption von Kalzium im Darm notwendig ist. Andererseits ist der Serumphosphatspiegel durch die verminderte renale Phosphatausscheidung erhöht, was zu einem gesteigerten renalen Kalziumverlust führt. Die chronische Hypokalzämie und der fehlende hemmende Einfluß des 1,25 Dihydroxycholecalciferol führen zu einer anhaltenden Stimulation der Nebenschilddrüsen, was einen erhöhten PTH – Spiegel und eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen zur Folge hat.

Der sekundäre, intestinale Hyperparathyreoidismus ist insgesamt selten und hat seine Ursache in Malabsorptions- und Maldigestionssyndromen bei chronischen Darmerkrankungen. Die resultierende Hypokalzämie setzt dieselben pathologischen Mechanismen der chronischen Überstimulation der Nebenschilddrüsen wie bei der renalen Form in Gang.

Die Nebenschilddrüsenhyperplasie kann nach der Behebung der Ursache also einer Normalisierung des Serumkalziumspiegels zurückgehen. Bei langem Bestehen kann die Hyperplasie jedoch autonom werden, sich also dem negativen Feedback-Mechanismus entziehen. Dies wird als tertiärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet, da er auf dem Boden eines sekundären entsteht.

## **5. Gefäßwandeigenschaften**

Eine Reihe systemischer Erkrankungen, wie die arterielle Hypertonie oder der Diabetes mellitus führen bereits in frühen Stadien zu strukturellen Veränderungen des arteriellen Systems, die die kardiovaskuläre Funktion wesentlich beeinflussen [82,83]. Diese Veränderungen beschränken sich nicht auf Mikroläsionen der kleinen Gefäße, sondern erfassen auch große Arterien. Durch Verbesserung der Ultraschallverfahren ist es möglich geworden nicht – invasiv Struktur und Funktion großer Arterien in vivo zu untersuchen. Hochauflösende Ultraschallgeräte erlauben es die Gefäßwandstruktur zu studieren, durch moderne Multi – Gate – Doppler – Systeme kann die arterielle Elastizität und die Endothelfunktion untersucht werden.

Die Angiographie wird als der Goldstandard zur Darstellung von morphologischen Gefäßveränderungen in vivo betrachtet. Die Angiographie ist jedoch eine invasive Untersuchung, die aus ethischen Gründen bei Patienten mit asymptomatischen Veränderungen nicht angewendet werden kann. Außerdem sind Gefäßveränderungen, die sich auf die Intima beschränken und frühe Läsionen,

die das eigentliche Lumen nicht beeinträchtigen, angiographisch nicht nachweisbar [72].

## **5.1 Intima – Media – Dicke**

Durch den hochauflösenden Ultraschall können Frühläsionen der Gefäßwand nicht invasiv erfaßt werden. Dieses Verfahren ist deshalb geeignet um asymptomatische Patienten zu untersuchen. Neben dem Nachweis arteriosklerotischer Plaques können die verschiedenen Gefäßwandabschnitte sonographisch dargestellt und die Gefäßwanddicke bestimmt werden. Differenziert werden kann zwischen dem Intima –Mediakomplex und der Adventitia. Ein wichtiger Parameter der Gefäßwand ist die Intima–Media–Dicke. Es konnte gezeigt werden, daß die im Ultraschall bestimmte Intima–Media–Dicke sehr gut mit der histologischen Untersuchung der Intima-Media-Dicke der Gefäßwand übereinstimmt [6,72]. Neben der guten Validität konnte auch eine gute Reproduzierbarkeit nachgewiesen werden. In großen epidemiologischen Studien konnte zudem gezeigt werden, daß die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis ein sensitiver sonomorphologischer Parameter ist, der mit dem Vorhandensein einer koronaren, zerebralen oder peripheren Verschlusskrankheit korreliert [66,77].



## 5.2 Arterielle Compliance

Erst in letzter Zeit wurde der Einfluß gestörter mechanischer Gefäßseigenschaften auf das kardiovaskuläre Risiko erkannt. Mit Hilfe der Compliance, die als Quotient aus Volumen und Druckänderung innerhalb der Arterie definiert ist, kann die Elastizität des arteriellen Systems quantifiziert werden. Als indirekter Parameter der Gefäßwandelastizität wird in vivo seit längerem die Pulswellengeschwindigkeit bestimmt [6].

Durch neuere mehrkanalig gepulste Doppler - Systeme kann die systolisch – diastolische Gefäßwandbewegung registriert und aus der Beziehung zwischen Durchmesseränderung und Blutdruckamplitude die lokale Gefäßwandelastizität ermittelt werden [78]. Die Bestimmung der arteriellen Distensibilität erfolgt dabei durch Doppler–Analyse der pulssynchronen Gefäßwandbewegung.

Die hämodynamischen Konsequenzen einer erniedrigten arteriellen Compliance führen zum Auftreten von erhöhten systolischen Blutdruckwerten, einer Zunahme der Blutdruckamplitude und der linksventrikulären Hypertrophie [67]. Mit Abnahme der Gefäßwandelastizität und Einschränkung der Windkesselfunktion kommt es – bedingt durch die Wellenreflektion im arteriellen System – zu einer spätsystolischen Druckaugmentation und Nachlaststeigerung des Herzens. Epidemiologische Studien konnten zeigen, daß die erhöhte Blutdruckamplitude das kardiovaskuläre Risiko wesentlich erhöht. In einer Untersuchung, in der 18336 Männer und 9351 Frauen in einem Alter zwischen 40 und 69

Jahren untersucht wurden, zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen Blutdruckamplitude und koronarem Herztod [20].

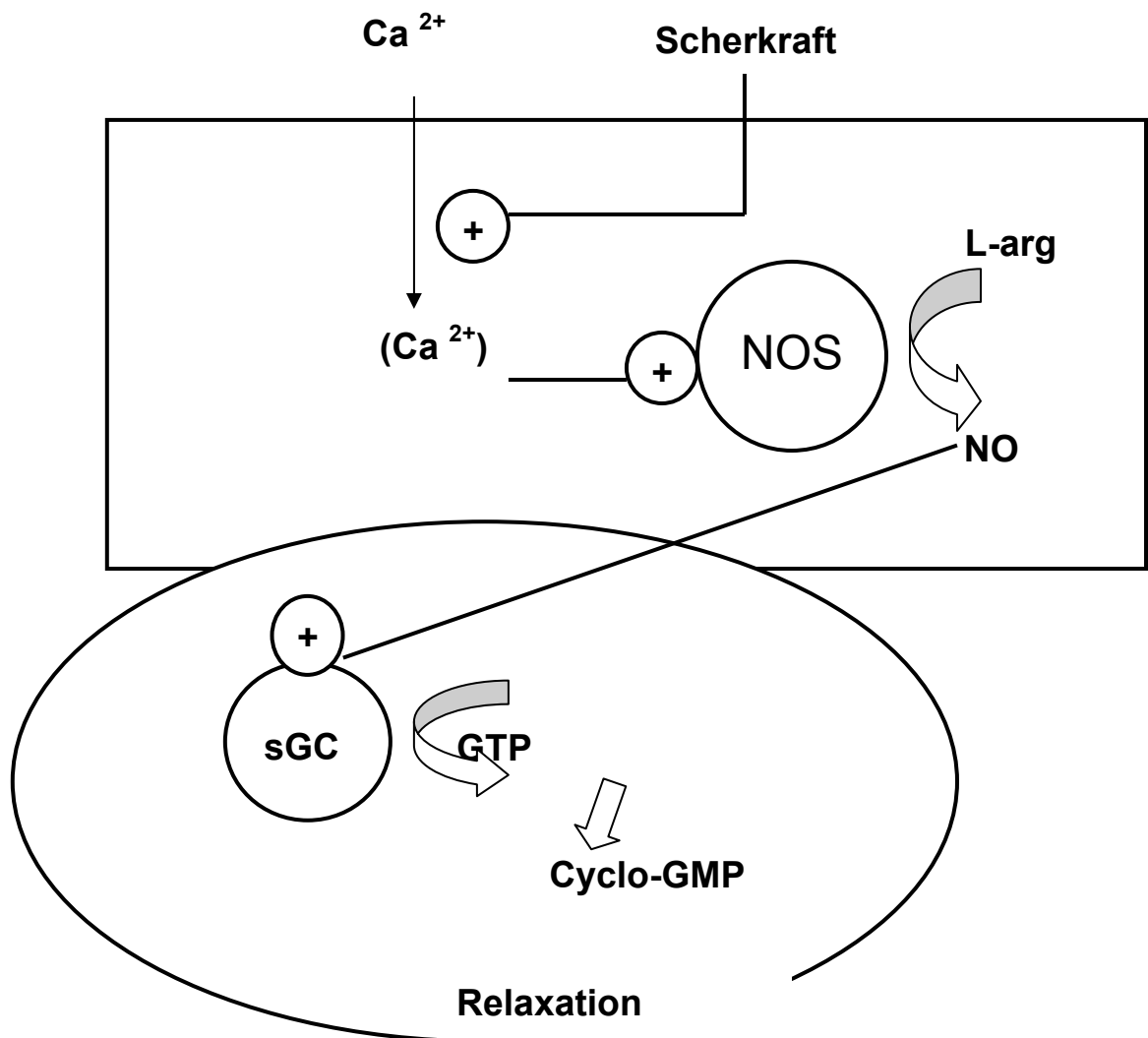
### **5.3 Endothelfunktion**

Die endotheliale Dysfunktion als eine funktionelle Vorstufe der Atherosklerose ist in der letzten Dekade in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Für Patienten mit Niereninsuffizienz konnte eine prognostische Bedeutung einer reduzierten Endothelfunktion für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gezeigt werden [17]. Bekannt sind Störungen der Endothelfunktion bei den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hyperhomozystinämie und dem chronischen Nikotinabusus. Aber auch Alkoholabusus, Sklerodermie, Präeklampsie, Eklampsie, Hellp-Syndrom und die Herzinsuffizienz sind mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert [27,23,24,98,16]. Andererseits kann eine gestörte Endothelfunktion durch Acetylsalicylsäure, Arginin, Östradiol, HMG-Reduktasehemmer, Diabetestherapie mit Troglitazon, Vitamin C und E, mäßigen Rotweinkonsum und Ausdauertraining verbessert werden [65,84]. Die Mechanismen, die verantwortlich sind für die Fehlfunktion der endothelialen Reaktion, sind bis heute nicht vollständig erklärt. Schäden der Gefäßinnenhaut führen jedoch zu Thrombose, Leukozytenadhäsionen, zu einer Proliferation der glatten Muskelzellen der arteriellen Gefäßwand und schließlich zur Atheroskle-

rose [17,82,83]. Eine Störung der Endothelfunktion ist oft reversibel und lässt sich bereits vor dem Auftreten struktureller Veränderungen diagnostizieren.

Die endothelabhängige Vasodilatation großer Arterien wie der Arteria brachialis kann experimentell durch eine Zunahme des Blutflusses und dadurch erhöhten „shear stress“ auf die Endothelinnenhaut induziert werden. Diese Reaktion wird überwiegend durch NO (endothelium-derived relaxing factor) vermittelt und lässt sich zur nicht invasiven Messung der Endothelfunktion nutzen ( Abbildung 1 ).

Abb. 1.



**Abb. 1** Endothelabhängige, scherkraftvermittelte Vasodilatation. Scherstress am Endothelium führt zum erhöhten Einstrom von Calcium, der Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration führt zur Stimulation der Stickoxidsynthetase (NOS). Nach Diffusion in die Gefäßmuskulatur löst NO durch Stimulation der Guanylatzyklase (sGC) über erhöhte GMP- Spiegel die Relaxation der Muskelzelle aus.

(nach Mocanda et al. N Engl J Med 1993)

### **III. Patienten und Methodik**

#### **1. Patienten**

Die Studie wurde nach den Richtlinien der lokalen Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eingeschlossen in die Studie wurden konsekutiv alle Patienten, die sich zwischen dem Dezember 1997 und Juni 1999 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie der Universität von Münster zur Operation eines primären Hyperparathyreoidismus vorstellten. Die Folgeuntersuchung wurde zwei bis sechs Monate später durchgeführt. Jeder Patient gab nach Aufklärung seine informierte Zustimmung zur Untersuchung. Patienten und Mitglieder der Kontrollgruppe wurden klinisch untersucht, es wurde eine elektrokardiographische Untersuchung durchgeführt, ein Thoraxröntgenbild angefertigt und Routinelaborparameter bestimmt. Tabelle 1 zeigt wesentliche demographische Daten von Patienten und Kontrollen.

#### **2. Ein – und Ausschlußkriterien**

Einschlußkriterien waren die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus mit geplanter Operation, Ausschluß eines sekundären Hyperparathyreoidismus

und die Einwilligung zu den beabsichtigten Untersuchungen. Die folgenden Ausschlußkriterien wurden angewendet: Koronare Herzkrankheit, Herzfehler, Herzklappenfehler, zerebrale Gefäßerkrankung, periphere Gefäßerkrankung, Diabetes mellitus, gestörte Nierenfunktion (definiert als Serumkreatininwert von  $> 1,2$  mg/dl), signifikante Hypercholesterinämie (definiert als Serumcholesterinwert  $> 230$  mg /dl), verändertes Gesamteiweiß, Einnahme hypertensiver Medikamente sowie Rauchen. Außerdem wurden Patienten, die bei der Untersuchung wiederholt einen diastolischen Blutdruck größer als 90 mm Hg und/ oder einen systolischen Blutdruck größer als 140 mm Hg hatten von der Studie ausgeschlossen. 19 Patienten (Altersdurchschnitt  $45 \pm 4,7$  Jahre, 11 Frauen und 8 Männer) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Nüchternkonzentrationen des Serumkreatininwertes, des Cholesterinwertes, der Triglyceride, der Glucose, des Kalziums und des Phosphats wurden mittels Standardlaboruntersuchungen ermittelt. Die Plasmakonzentration des intakten 1-84 Parathormon (Normalwert, 12-65 ng /l) wurde mit Hilfe eines Radioimmunoassays bestimmt.

### **3. gesunde Probanden**

20 gesunde freiwillige Testpersonen (Durchschnittsalter  $46 \pm 3.5$  Jahren, 9 Männer und 11 Frauen) vergleichbar nach Alter, Geschlecht und Blutdruckni-

veau dienten als Kontrollgruppe. Sie wurden im Gegensatz zu den Patienten nur einmal untersucht.

#### **4. Blutdruckmessung**

Der arterielle Blutdruck wurde durch ein automatisches Blutdruckmessgerät ermittelt (Model 1846 SX, Critikon Dinamap, Tampa ,Fl). Die Cuffgröße war dem jeweiligen Oberarmumfang angepaßt. Die Messungen wurden nach 5 Minuten in Ruhe und im Sitzen durchgeführt und der Mittelwert von 5 aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb von 15 Minuten für die Analyse genutzt.

#### **5. Gefäßwanduntersuchungen**

Alle Untersuchungen wurden morgens zwischen acht und zwölf Uhr durchgeführt. Die Probanden wurden in liegender Position nach einer Ruhepause von fünfzehn Minuten untersucht. Die Gefäßwände der linken Arteria carotis communis wurden 1, 2 und 2,5 cm distal der Bifurkation, die der rechten Arteria brachialis 5 cm proximal des Ellenbogens longitudinal dargestellt. Benutzt wurde ein mehrkanalig, gepulstes Doppler-System (Pie Medical Equipment B.V, Maastricht, The Netherlands). Die Arterien wurden im B- und im M-Mode dargestellt [36,37,78]. Aus dem RF-Signal des M-Mode-Echos wurde mit Hilfe eines Computers eine Doppler-Analyse innerhalb von Datenfenstern durchge-

führt. Die Datenfenster wurden im Bereich der anterioren und der posterioren Gefäßwand positioniert. Im Gegensatz zur konventionellen Doppler-Sonographie wurde dafür das Doppler-Signal der Gefäßwand verarbeitet ( Abbildung 2 ). Die Geschwindigkeit der Gefäßwandbewegung ist im Vergleich zur Blutströmungsgeschwindigkeit relativ niedrig, so daß eine niedrigere Repititionsfrequenz verwendet werden muß. Die Gefäßwandbewegung wird als zeitabhängige Kurve aufgezeichnet ( Abbildung 3 ). Das System erlaubt eine Aufzeichnung der relativen Bewegung großer peripherer Arterien als eine kontinuierliche Funktion über die Zeit mit einer Genauigkeit von 0,5 Prozent. Mit dieser nicht invasiven Methode wurde der enddiastolische Gefäßdurchmesser ( in Millimetern ) mit Hilfe eines Ekg -Triggers gemessen. Der Variationskoeffizient für den enddiastolischen Gefäßdurchmesser der Arteria brachialis beträgt bei dieser Untersuchung  $4,5 \pm 0,7 \%$  (n=26).



Abb. 2.

*Darstellung der vorderen und hinteren Gefäßwand im M-Modeverfahren*

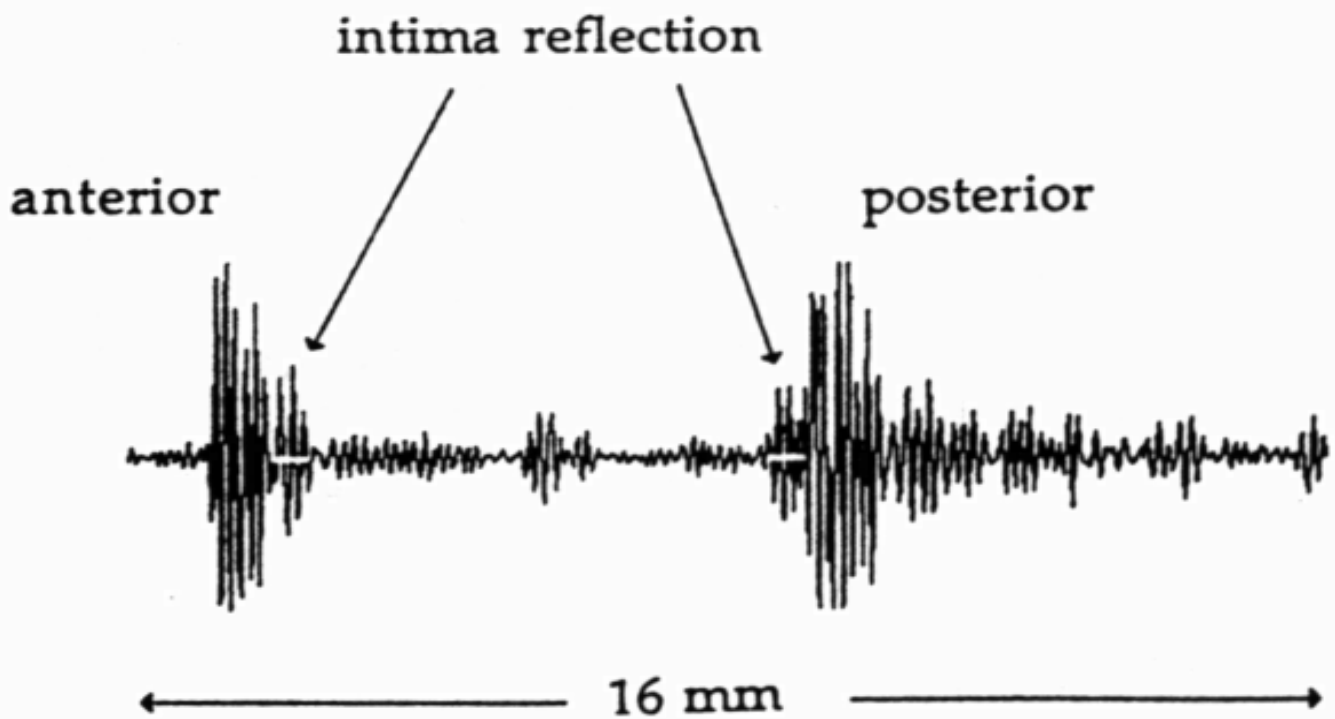
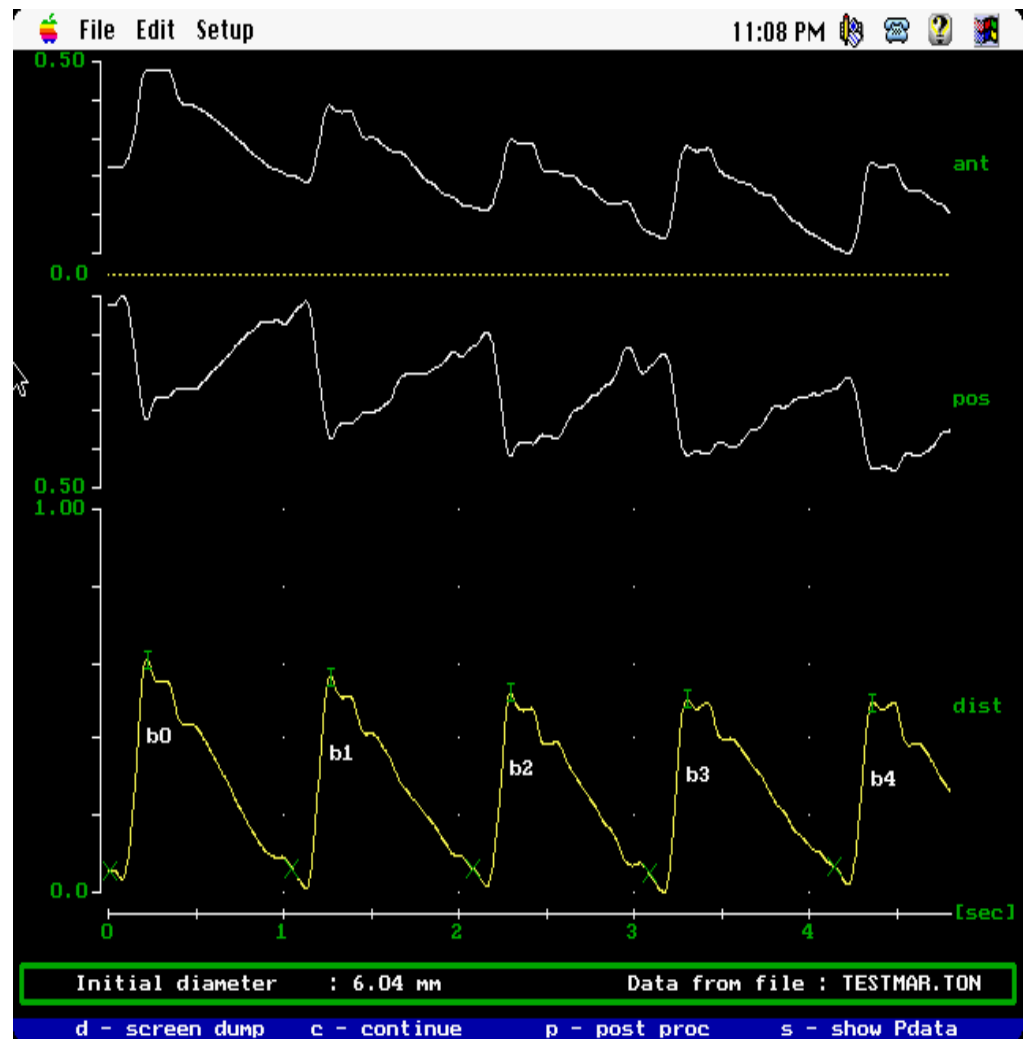


Abb. 3.



**Abb. 3.** *Simultane Aufzeichnung der Bewegung der Vorder- und der Hinterwand der Arteria carotis communis über vier Herzzyklen sowie der Kurve der Durchmesseränderung des Gefäßes (unten) bei einem gesunden Probanden.*

## **6. Messung der Intima-Media-Dicke**

Zur Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis wurde die Gefäßhinterwand mit senkrecht aufgesetztem Schallkopf im M-Mode dargestellt. Hoeks et al. fanden bei Untersuchungen in vivo eine Variationsbreite von 45  $\mu\text{m}$  bei dieser Art der Messung [35]. Voraussetzung dabei ist, daß Untersuchung und Auswertung ausreichend genau standardisiert sind.

Drei Messungen an drei verschiedenen Segmenten der Arteria carotis communis sowie der Arteria brachialis, 2 bis 6 Zentimeter überhalb des Ellenbogens, wurden durchgeführt. Aus diesen drei Meßwerten wurde jeweils der Mittelwert gebildet. Bond et al. konnten nachweisen, daß sowohl eine große Validität, als auch eine gute Reproduzierbarkeit dieses Verfahrens gegeben ist [12].

## **7. Die Messung der endothelabhängigen und der nitroglycerininduzierten Vasodilatation.**

Die Arteria brachialis des rechten Armes wurde longitudinal zwei bis sechs Zentimeter oberhalb des Ellenbogens mit Hilfe eines 7,5 MHz Paralell-Scan-Schallkopfes dargestellt (Scanner 2000, Pie Medical Equipment B.V). Mit einem

mehrkanaligen, gepulsten Doppler-System und unter Zuhilfenahme eines elektrokardiographischen Triggers wurde der enddiastolische Durchmesser der Arteria brachialis über 5 folgende Herzzyklen dargestellt und die Werte zu gemittelt. Der Variationskoeffizient für den enddiastolischen Durchmesser beträgt bei dieser Technik  $4.5 \pm 0.7 \%$  (n=27). Nach drei Messungen im Ruhezustand wurde zur Induktion einer Ischämie ein Unterarmcuff für vier Minuten distal der Meßstelle auf 300 mm Hg aufgeblasen. Während der letzten Minute bei noch geschlossenem Cuff sowie eine, zwei, drei, fünf, sieben und zehn Minuten nach vollständiger Entlastung vom Cuffdruck, und damit während der reaktiven Hyperämie wurde der enddiastolische Gefäßdurchmesser erneut gemessen. Außerdem wurde, zur Qualifizierung der Hyperämie, der Blutfluß der Arteria brachialis in Ruhe und während der ersten fünfzehn Sekunden der reaktiven Hyperämie mittels Doppler gemessen. Fünfzehn Minuten nach Entlastung vom Cuffdruck und nachdem der Gefäßdurchmesser seinen Ausgangswert wieder erreicht hatte, wurden 400 µg Glyceroltrinitrat sublingual verabreicht und eine , drei und fünf Minuten danach eine weitere sonographische Darstellungen der Arteria brachialis mit Bestimmung des enddiastolischen Durchmessers durchgeführt.

Die flußvermittelte Vasodilatation wurde bestimmt als die maximale Zunahme des enddiastolischen Gefäßdurchmessers während der Phase der reaktiven Hyperämie. Die nitroglycerinvermittelte Vasodilatation wurde analog bestimmt als maximale Zunahme des Arterien durchmessers nach der sublingualen Applikation der 400 µg Glyceroltrinitrates ( Abb. 4 ).

Abb. 4.

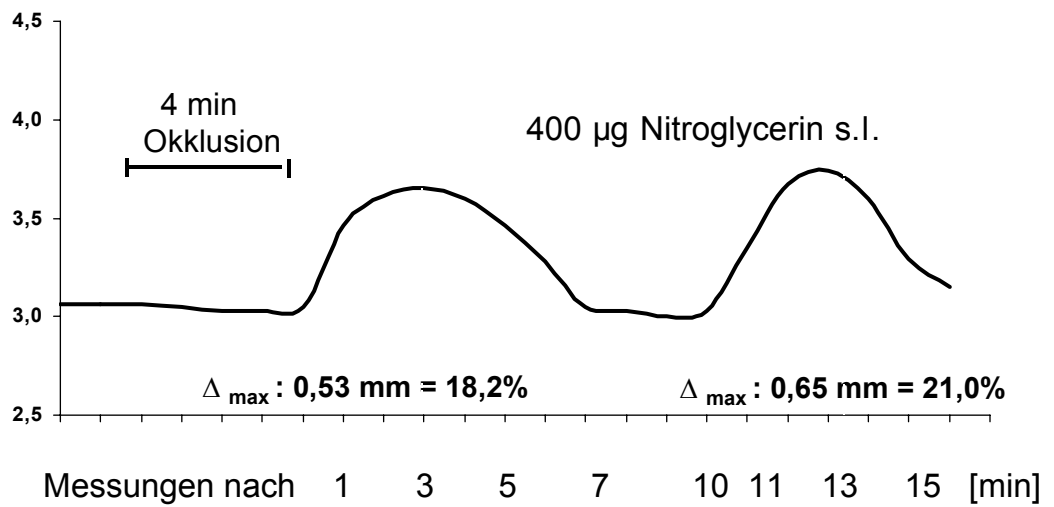


Abb.4.

*Durchmesseränderung der Arteria brachialis während reaktiver Hyperämie und nach Applikation von 400mg Glyceroltrinitrat bei einem gesunden Probanden ( mm )*

## **IV. Statistische Analyse und Ergebnisse**

Die Daten sind als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt. Um einen Zusammenhang zwischen der flußvermittelten Vasodilatation und den laborchemischen Daten zu prüfen, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Bei normalverteilten Variablen wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Beim Gruppenvergleich wurde der t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Veränderungen nach Ptx wurden mittels t-Test für verbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft.  $P < 0,05$  gilt als nicht signifikant. Nominelle Variable wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes verglichen. Statistische Signifikanz wurde angenommen bei  $P < 0,05$ .

### **1. Laborchemische und demographische Daten in Untersuchungs- und Kontrollgruppe**

Tabelle 1. stellt die laborchemischen Daten, die Altersstruktur, die Geschlechtsverteilung von Untersuchungs- und Kontrollgruppe dar. Patienten- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht wesentlich in Bezug auf Alter, Geschlecht, Body mass index, Lipidwerten; Triglyceride und Serumkreatininwert. Erwartungsgemäß war der Unterschied in der Höhe der Serumkonzentration des Parathormons, des Kalziums und des Phosphats zwischen den beiden

Gruppen jedoch signifikant (Tabelle 2). In der Höhe des systolischen und des diastolischen Blutdruckniveaus konnte kein Unterschied festgestellt werden. Sowohl vor der Operation der Nebenschilddrüsen, als auch nach der Operation unterschieden sich die Blutdruckwerte zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe nicht signifikant.

*Tabelle 1: Altersstruktur, Geschlechtsverteilung, Bodymassindex, Lipid- und Kreatininwerte von 19 Patienten mit primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) und 20 Gesunden der Kontrollgruppe bei der baseline-Untersuchung*

*n.s = nicht signifikant.*

<b>Parameter</b>	<b>pHPT</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>P</b>
<i>Alter ( Jahre)</i>	45 ± 4,7	46 ± 3,5	n.s
<i>Männer/ Frauen</i>	8/11	9/11	n.s
<i>BMI</i>	24,2 ± 3,2	23,6 ± 3,4	n.s
<i>Cholesterin ( mg/dl )</i>	212 ± 8	215 ± 9	n.s
<i>Triglyceride ( mg/dl )</i>	129 ± 19	122 ± 16	n.s
<i>Kreatinin ( mg/dl )</i>	0,84 ± 0,08	0,81 ± 0,05	n.s

*Tabelle 2: Parathormon-, Phosphat-, Kalziumkonzentrationen im Serum und systolisches und diastolisches Blutdruckniveau im Vergleich zwischen Patienten- (pHPT = 19) und Kontrollgruppe (n = 20) vor und nach Parathyreoidektomie (Ptx).*

Parameter	pHPT		Kontrollen
	Ausgangswerte	post Ptx	
<i>Systolischer Blutdruck (mm Hg)</i>	127 ± 5	125 ± 6	125 ± 2
<i>Diastolischer Blutdruck ( mm Hg )</i>	77 ± 3	75 ± 4	76 ± 2
<i>Kalzium ( mmol/l )</i>	3,0 ± 0,08	2,4± 0,06*	2,5 ± 0,03#
<i>Phosphat ( mg/dl )</i>	2,0 ± 0,16	3,4± 0,40*	3,5 ± 0,2#
<i>Parathormon ( ng/l )</i>	238 ± 52	41 ± 20*	28 ± 3#

\*, P<0,05 bei Veränderungen der Parameter vor und nach Parathyreoidektomie in der Patientengruppe

#, P< 0,05 Kontrollgruppe versus Patientengruppe vor der Operation



## **2.Strukturelle Gefäßparameter der Arteriae carotis und brachialis in Patienten- und Kontrollgruppe**

Die Ergebnisse für den enddiastolischen Durchmesser der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis und die Intima-Media-Dicke beider Gefäße sind in Tabelle 3 dargestellt. Die enddiastolischen Durchmesser der Arteria brachialis und der Arteria carotis communis unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Es bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Intima-Media-Dicke der beiden Arterien zwischen den beiden Gruppen.

*Tabelle 3: Strukturelle Gefäßparameter der Arteria carotis und der Arteria brachialis in der Patientengruppe (pHPT, n = 19) vor und nach Parathyreoidektomie und in der Kontrollgruppe (n = 20).*

<b>Parameter</b>	<b>pHPT</b>		<b>Kontrollen</b>
	<b>Ausgangswerte</b>	<b>post Ptx</b>	
<i>Durchmesser der Arteria Carotis (mm)</i>	<i>6,0 ± 0,6</i>	<i>6,3 ± 0,4</i>	<i>5,9 ± 0,3</i>
<i>Intima – Media – Dicke der Arteria Carotis (mm)</i>	<i>0,64 ± 0,05</i>	<i>0,63 ± 0,05</i>	<i>0,62 ± 0,04</i>
<i>Durchmesser der Arteria brachialis (mm)</i>	<i>3,4 ± 0,2</i>	<i>3,5 ± 0,3</i>	<i>3,3 ± 0,3</i>
<i>Intima – Media – Dicke der Arteria brachialis (mm)</i>	<i>0,49 ± 0,05</i>	<i>0,47 ± 0,07</i>	<i>0,47 ± 0,06</i>

*\*, P < 0,05 bei Veränderung der Parameter vor und nach Parathyreoidektomie in der Patientengruppe.*

*#, P < 0,05 Kontrollgruppe versus Patientengruppe vor der Operation.*

### **3. Endothelfunktion und nitroglycerininduzierte Vasodilatation in Patienten- und Kontrollgruppe**

Die Ergebnisse der flußvermittelten und nitroglycerinabhangigen Vasodilatation sind in Tabelle 4 dargestellt. Die prozentuale Zunahme des Blutflusses in der Arteria brachialis vom Ruhezustand bis zur Phase der reaktiven Hyperemie unterschied sich nicht wesentlich zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe ( 447 % versus 436 %, P = nicht signifikant). Die endothelabhangige, flußvermittelte Vasodilatation der Arteria brachialis war bei den Patienten mit primären Hyperparathyreoidismus gegenüber den gesunden Mitgliedern der Vergleichsgruppe signifikant reduziert (Abb.1 und Abb.2 ). Dies spricht für eine deutliche Funktionseinschränkung des Endothels der Patienten mit Hyperparathyreoidismus. Nach Parathyreoidektomie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Endothelfunktion ( FMD ). Die FMD nach Ptx unterschied sich nicht von der bei den gesunden Kontrollpersonen, was einer Normalisierung der Endothelfunktion entspricht. Bezüglich der nitroglycerinabhangigen Vasodilatation konnte bei den Patienten kein signifikanter Unterschied zu den Meßwerten der Kontrollgruppe festgestellt werden.

Tabelle 4: Flußvermittelte ( FMD ) und nitroglycerininduzierte (NMD) Vasodilatation der Arteria brachialis

Parameter	pHPT		Kontrollen
	Ausgangswerte	post Ptx	
<i>Absolute FMD der Arteria brachialis ( mm )</i>	0,16 ± 0,06	0,58 ± 0,14*	0,60 ± 0,10#
<i>Absolute NMD der Arteria brachialis ( mm )</i>	0,78 ± 0,08	0,76 ± 0,12	0,74 ± 0,11
<i>Reaktive Hyperämie (%)</i>	447 ± 50	436 ± 62	462 ± 71

\*, P < 0,05 bei Veränderung der Parameter vor und nach Parathyreoidektomie in der Patientengruppe

#, P < 0,05 Kontrollgruppe versus Patientengruppe vor der Operation

Abb.5.

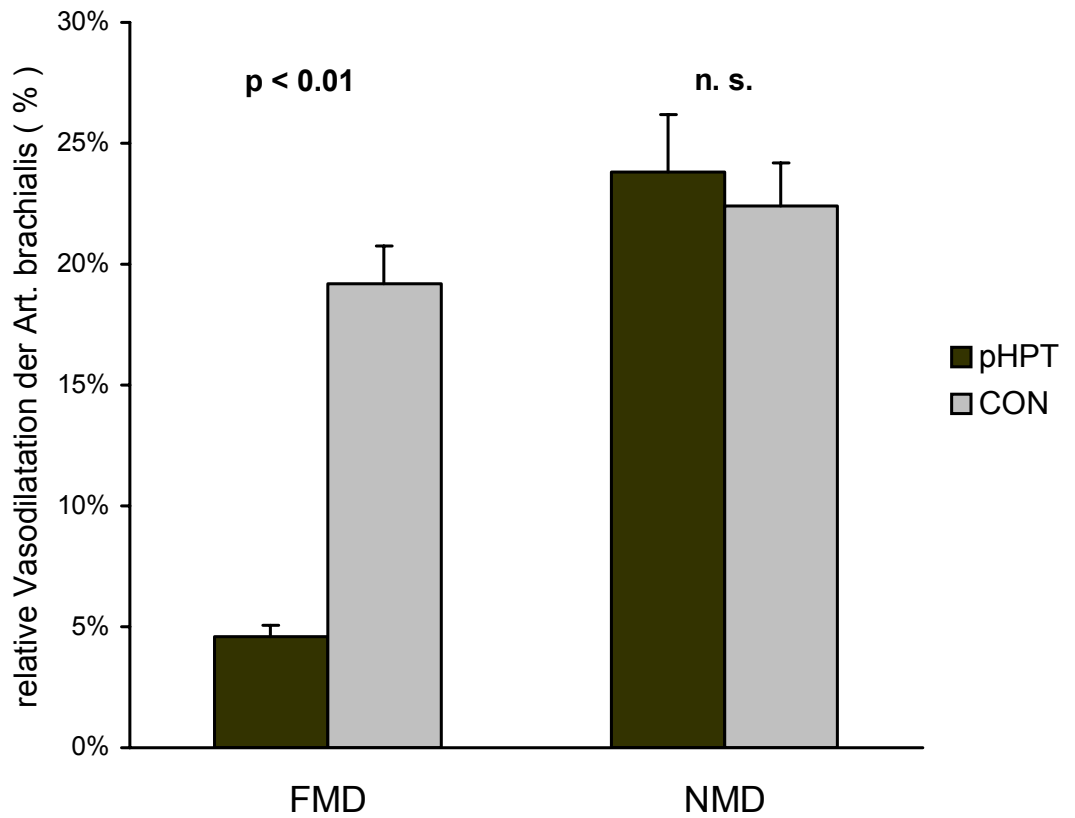


Abb. 5

*Relative flußvermittelte Vasodilatation (%) der Arteria brachialis und nitroglyce-  
rinabhngige Vasodilatation (%) bei Patienten mit primrem Hyperparathyreoi-  
dismus und bei gesunden Probanden vor Operation*

Abb. 6.

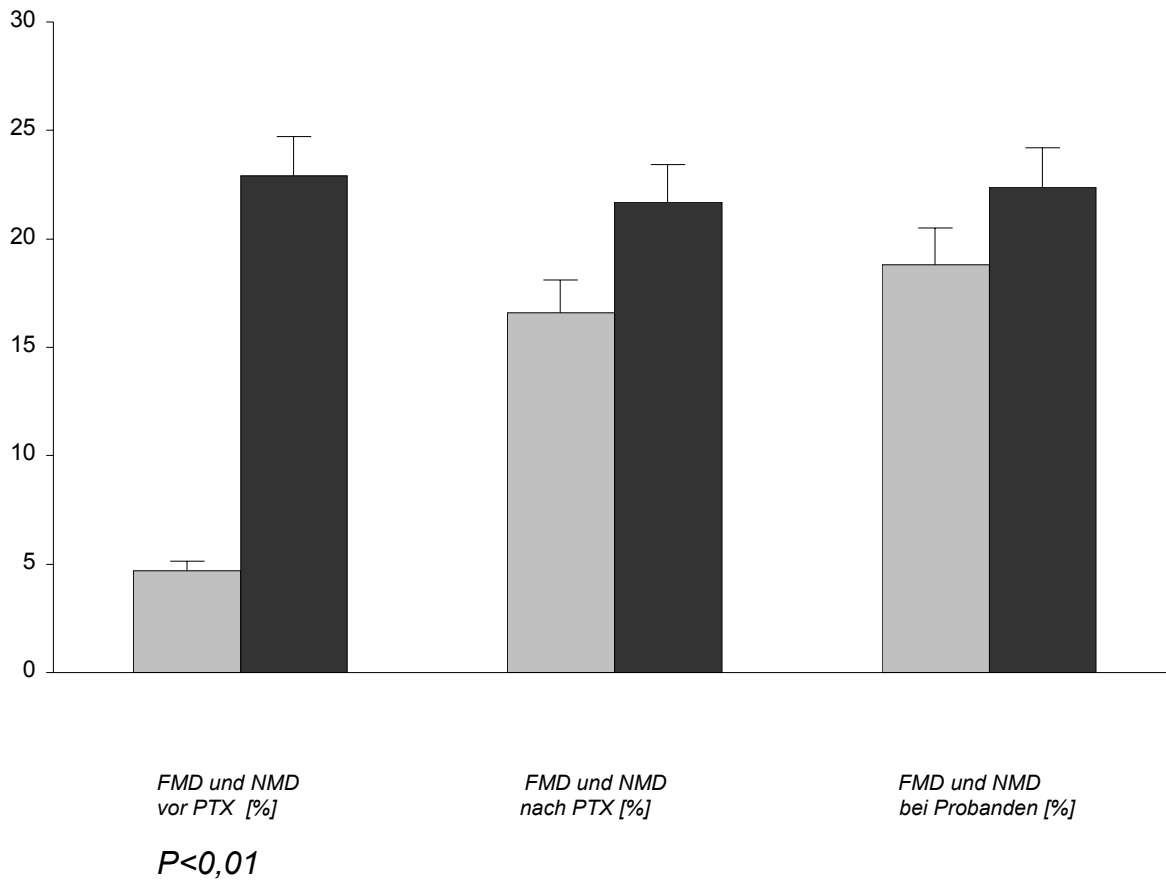


Abb. 6.  
Relative flußvermittelte Vasodilatation [%] und relative nitroglycerinabhngige  
Vasodilatation [%] vor und nach Parathyreoidektomie und bei gesunden  
Probanden

## V. Diskussion

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, daß die flußvermittelte Vasodilatation der Arteria brachialis bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus reduziert ist. Damit konnten wir eine Störung der Endothelfunktion bei Patienten mit erhöhten Parathormonwerten nachweisen. Die nitroglycerinvermittelte Vasodilatation dagegen war nicht verändert. Dies demonstriert eine normale endothelunabhängige vasodilatatorische Kapazität der Gefäße. Unsere Studie zeigte weiterhin, daß sich die Endothelfunktion nach Ptx normalisiert, die Störung der Endothelfunktion also reversibel ist. Die Messergebnisse für die Intima – Media - Dicke der großen Arterien bewegten sich im physiologischen Bereich. Wesentliche strukturelle Gefäßveränderungen ließen sich damit nicht nachweisen. Die Störung der Endothelfunktion bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus trat damit unabhängig, beziehungsweise vor strukturellen Schäden der Gefäßwand auf.

Bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus sind die pathologischen Veränderungen nicht auf die Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels mit den bekannten Manifestationen an Nieren, Zentralnervensystem, Gastrointestinaltrakt und Auge limitiert [33,34,94,95].

In jüngerer Zeit ist das erhöhte kardiovaskuläre Risikoprofil dieser Patientengruppe in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Dieses scheint für die ungünstige Prognose dieser Erkrankung von größerer Bedeutung zu sein, als

bisher angenommen [69]. In einer großen Untersuchung, die 4461 Patienten mit der Erkrankung eines primären Hyperparathyreoidismus umfaßte, wurde festgestellt, daß Männer ein um den Faktor 1,71 und Frauen ein um den Faktor 1,85 erhöhtes Risiko besitzen an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben als die Normalbevölkerung [34]. Der primäre Hyperparathyreoidismus korreliert, nach einer Reihe von Studien, mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Erkrankungen [33,34,55,64]. Mehrere publizierte Kasuistiken berichten zudem, daß vergeblich nach der Ursache multipler kardiovaskulärer Störungen gesucht wurde, bevor die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus gestellt wurde. Nach operativer Therapie der Überfunktion der Nebenschilddrüsen bildeten sich dann die meist kardiovaskulären Symptome zurück [54,56,94,95]. Die Symptome der Patienten in diesen Fallberichten umfaßten in erster Linie kardiale Störungen, wie eine Verschlechterung der linksventrikulären Auswurfleistung und Rhythmusstörungen. Einige schwedische Autoren empfehlen bereits milde Formen des primären Hyperparathyreoidismus zu operieren, um damit das Mortalitätsrisiko, gerade auch für kardiovaskuläre Erkrankungen, zu normalisieren [33]. Die konservative Behandlung dieser Erkrankung ist in den skandinavischen Ländern zugunsten der operativen Therapie fast aufgegeben worden [34]. Konservativ werden dort nur alte Patienten mit milden, nicht progressiven Formen des primären Hyperparathyreoidismus behandelt. Krankheitsverläufe also, die durch einen stabilen klinischen Verlauf gekennzeichnet sind und bei denen andere Erkrankungen das Risiko einer Operation nicht mehr rechtfertigen scheinen[33,34,93].



Bis heute besteht jedoch Unklarheit über die Ursachen des vermehrten Vorkommens von Herz-Kreislaufkrankungen und die erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Der Hauptgrund für die erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus wurde bisher in der häufigen Entwicklung eines arteriellen Hypertonus gesehen [53,75]. Schon früh wurde über eine kausale Rolle des Parathormons in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie spekuliert. In einer Reihe klinischer Untersuchungen fanden sich erhöhte Parathormonspiegel bei Patienten mit essentieller Hypertonie [59,71,88,99]. Selbst bei normotensiven Patienten, deren Eltern unter einer essentiellen Hypertonie litten wurde eine erhöhte Parathormonkonzentration gefunden. Analysen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und essentieller Hypertonie bestätigten eine positive Korrelation zwischen Parathormonspiegel und hohen Blutdruckwerten [21,30,41,84,99]. Rostand stellte gar die interessante Idee auf, daß mangelndes UV-Licht und daraus resultierender relativer Vitamin-D- Mangel, sowie Steigerung der Parathormonkonzentration zu einer erhöhten Prävalenz von arteriellen Hypertonien mit steigender Entfernung vom Äquator beitragen könnte [86]. Zudem wurde berichtet, daß eine Parathyreoidektomie sowohl bei einem primären, als auch bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus zu einer Blutdrucksenkung führen kann [73,84,94]. Diese Befunde werden jedoch noch kontrovers diskutiert [39].

Verschiedene Untersuchungen befaßten sich mit den akuten hämodynamischen Auswirkungen des Parathormons. Dabei stand die funktionelle Vermittlung dieser Effekte im Mittelpunkt der Untersuchungen. Schon 1924

konnten Collip und Mitarbeiter beobachten, daß es nach Parathormoninjektion im Tierversuch zu einer Vasodilatation großer Gefäße kam [19]. Auch Untersuchungen an kultivierten glatten Gefäßmuskelzellen und an isolierten Gefäßpräparationen weisen auf eine akute vasorelaxierende Wirkung des Parathormons hin [31,57]. Diese vasorelaxierenden Effekte treten jedoch nur in den ersten drei bis fünf Minuten auf und sind nach zwanzig Minuten nicht mehr nachweisbar. Es scheint sich also um ein relativ akutes Ereignis zu handeln. Vermittelt wird dieser Effekt über den Pth/Pthrp- Rezeptor und konsekutiver Aktivierung des zyklischen Adenosinmonophosphats [31,57,62,63).

Eine chronische Erhöhung der Parathormonkonzentration hat jedoch eher gegenteilige Effekte [10,31,44,92]. Vielmehr scheint eine Konzentration an Parathormon an der Genese der Hypertonie beteiligt zu sein. Hulter et al. konnten zeigen, daß eine zwölf tägige hochdosierte Parathormoninfusion bei gesunden Probanden zu einer reversiblen Blutdrucksteigerung führt [37]. Die Effekte langfristig erhöhter Parathormonkonzentrationen sind am ehesten über den ionophorischen Effekt des Hormons und über die erhöhten Kalziumkonzentration vermittelt. Beides führt zu einer peripheren Vasokonstriktion . Dafür sprechen auch Untersuchungen von Jespersen et al. [41].Bei zweistündiger Infusion von Parathormon, bei der die Kalziumkonzentration durch eine Clamptechnik konstant gehalten wurde kam es zu keiner Blutdrucksteigerung und zu keiner Änderung des Herzzeitvolumens. In weiteren Versuchen ohne Anwendung der Clamptechnik von Fliser et al. kam es bei zweistündiger niedrig dosierter Parathormoninfusion dagegen zu einer Blutdrucksteigerung, die dann auch reversibel war. [28].Experimente von Fardella et al. weisen ebenfalls

darauf hin, daß eine Änderung der Kalziumkonzentration für die Blutdrucksteigerung wesentlich ist [26]. Weiterhin kommt es zu einer Desensitivierung des PTH- Rezeptors mit nachfolgender Tonuserhöhung des Gefäßes. Der blutdrucksteigernde Effekt wird also wahrscheinlich nicht nur über einen einzigen Mechanismus vermittelt, wie auch jüngste Entdeckungen vermuten lassen. Jankowski et al. gelang es aus menschlichen Nebenschilddrüsen einen vasokonstriktiven Wirkstoff zu isolieren [22,31,40].

Insgesamt scheint also eine Parathormonapplikation einen eher blutdrucksteigernden Effekt beim Menschen zu haben [40,47].

Auch bei den Patienten in der vorliegenden Studie zeigte sich ein im Durchschnitt höheres Blutdruckniveau, ohne daß dieser Unterschied zu den gesunden Kontrollpersonen statistisch signifikant war. Eine Limitation des Studienaufbaues ist natürlich, daß die Patienten, die einen eventuell PTH-induzierten Hypertonus aufwiesen wegen des Auslußkriteriums der manifesten Hypertonie nicht zugelassen waren. Die veränderte Blutdrucksensitivität gegenüber erhöhten PTH-Serumspiegeln konnte so nicht abschließend untersucht werden. Dieses Ergebnis der Studie deckt sich aber mit den Daten der Arbeitsgruppe von Nilsson et al. und anderer Studiengruppen, die ebenfalls eine reversible Störung der Endothelfunktion bei Pat. mit primärem Hyperparathyreoidismus fanden [64,87].

Bei Patienten mit lange bestehendem primärem Hyperparathyreoidismus und langfristiger Störung des Kalzium- und Phosphathaushaltes kann es zu Veränderungen der Gefäßwandstruktur zu kommen [47,91]. Schon länger

bekannt sind Störungen der Gefäßwandstruktur bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus. Patienten mit dieser Erkrankung leide häufig an einer Kalzifizierung der Lamina elastica interna und der Mediagrundsubstanz und es kommt zu einer progredienten Kalzifizierung des kardiovaskulären Systems mit Auftreten von Verkalkungen des Myokards, der Mitralklappen, der Aortenklappen sowie einer systemischen Arteriosklerose [38,86].

Die bis heute beobachteten Veränderungen der vaskulären Struktur beim ausgeprägtem primären Hyperparathyreoidismus stellen sich ähnlich dar [47,91]. Eine Operation der Nebenschilddrüsen beim sekundären Hyperparathyreoidismus änderte jedoch wenig an diesen strukturellen Alterationen [94,95]. Weder die vorliegenden klinischen als auch die tierexperimentellen Untersuchungen klären einen direkten Einfluß des Parathormons auf die Gefäßwandverdickung. Es ist vielmehr zu vermuten, daß die Störungen im wesentlichen eine Folge des gestörten Kalzium- und Phosphatsystems sind.

Bei den Patienten dieser Studie und den Mitgliedern der gesamten Kontrollgruppe unterschied sich die Intima-Media-Dicke der Arteriae carotis und brachialis nicht. Auch weitere frühe strukturelle Veränderungen wie Ablagerungen an den Gefäßwänden konnten ultrasonographisch nicht nachgewiesen werden. Sechs Monate nach Parathyreoidektomie konnten in der Folgeuntersuchung keine signifikante Änderung der Intima-Media-Dicke und keine weiteren Strukturveränderungen festgestellt werden. Diese Daten sprechen dafür, daß Parathormon per se in frühen Krankheitsstadien zu keiner strukturellen Gefäßveränderung führt. Die später beobachteten Gefäßalterationen in anderen Untersuchungen gehen möglicherweise auf die potenzierende,

beziehungsweise permissive Wirkung des Parathormons bei Bestehen assoziierter Faktoren, wie einer Niereninsuffizienz oder einer Hypertonie zurück [75,76] .

Die mechanischen Eigenschaften der großen Gefäße scheinen ebenfalls durch den Hyperparathyreoidismus beeinflusst zu werden. Bekannt ist die Wirkung des Parathormons in verschiedenen Gefäßterritorien bei essentiellen Hypertonikern. In der Studie von Duprez ließ sich zeigen ,daß es im Bereich der Arteria carotis communis zu einer Verschlechterung der Distensibilität kam, während sich dieser Effekt an der Arteria femoralis und der Arteria brachialis nicht nachweisen ließ [ 22 ]. Bei nierentransplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion und erhöhten Parathormonwerten wurde eine signifikant niedrigere Distensibilität gemessen als bei nierentransplantierten Patienten mit Parathormonkonzentrationen im Normbereich[5]. Diese inverse Korrelation zwischen hohen Parathormonkonzentrationen und erniedrigter Distensibilität bestand unabhängig von den Serumkalziumkonzentrationen, den Blutdruckwerten oder dem Gefäßdurchmesser. Hohe Parathormonkonzentrationen haben also wahrscheinlich einen eher negativen Effekt auf die viskoelastischen Eigenschaften großer Arterien.

Unklar ist, ob Parathormon einen direkten negativen Effekt auf die arterielle Distensibilität ausübt oder ob ein Hyperparathyreoidismus einen permissiven Faktor für die Abnahme der Gefäßdehnbarkeit darstellt. Bei Patienten mit primären Hyperparathyreoidismus ließ sich kein Unterschied in der arteriellen Distensibilität der Arteria carotis und brachialis im Vergleich zur Kontrollgruppe

nachweisen. In der Folgeuntersuchung, sechs Wochen nach der erfolgreichen Operation der Nebenschilddrüsen ließ sich ebenfalls keine Änderung der elastischen Gefäßwandeigenschaften nachweisen [46].

Insbesondere bei Vorliegen weiterer gefäßschädigender Faktoren scheint der Hyperparathyreoidismus die arterielle Dehnbarkeit mit zu verschlechtern. Es ist aber bisher, insbesondere fortgeschrittenen Krankheitsstadien und sekundären Formen des Hyperparathyreoidismus, kaum möglich die funktionellen Gefäßwandveränderungen streng von den strukturellen Schäden zu trennen. Aus Tierversuchen ist bekannt, daß eine Kalzinose der elastischen Fasern die elastische Lamina der Media zerstört und zur Versteifung der arteriellen Gefäße führt [1]. Ein Verlust der Windkesselfunktion der großen Arterien verstärkt hingegen über eine erhöhte Blutdruckamplitude den adaptiven strukturellen Gefäßumbau. Strukturelle und funktionelle Veränderung stehen in enger Wechselwirkung.

In der Vergangenheit wurde die Funktion des Endothels bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus noch nicht untersucht. Alle Patienten, die sich an der vorliegenden Studie beteiligten, wiesen das typische Bild dieser Erkrankung mit hohen Konzentrationen des Serumkalziumwertes und hohen Parathormonkonzentrationen auf. Kein Patient zeigte jedoch kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die oben genannten pathologischen Laborwerte normalisierten sich nach erfolgreicher Operation der Nebenschilddrüsen erwartungsgemäß.

Aus Tiermodellen gibt es eine Reihe von Hinweisen, daß das Endothel ein physiologisches Zielorgan des Parathormons ist. Erstmals wurde dies bei

Untersuchungen an hypertensiven Ratten beobachtet [89]. Versuche im Tiermodell mit Herauspräparation der Endothelschicht demonstrieren, daß es sich bei der dilatativen Wirkung des Parathormons um einen endothelial vermittelten Effekt handelt [61,62]. Jiang et al. wiesen erstmals den Pth1-Rezeptor für das Parathormon auf der Gefäßinnenhaut nach [42]. Die Arbeitsgruppe von Eto vermutete in Experimenten einen lokal modulierenden Effekt von Pth-rp für die vaskuläre Funktion[25]. Vor kurzem wurde ein neuer Rezeptor, der sogenannte PTH 2-Rezeptor , für das Parathormon entdeckt, der eine hohe Expression besonders im Gefäßsystem aufweist [8,96,97].

Wahrscheinlich wird ein Teil der Wirkung des Hormons über diesen Rezeptor vermittelt. Eine funktionelle Charakterisierung steht noch aus, eine chronische Erhöhung des Parathormons in diesen Versuchen beeinflusste jedoch die Endothelfunktion stets ungünstig .

Als besonders bedeutsames Resultat der vorliegenden Studie ist die signifikant erniedrigte flußvermittelte Vasodilatation bei ansonsten klinisch unauffälligen Patienten mit primären Hyperparathyreoidismus zu interpretieren. Gleichzeitig war die nitroglycerinvermittelte endothelunabhängige Vasodilatation als Kontrollversuch der vasodilatatorischen Kapazität unverändert. Dies spricht dafür, daß das vasodilatatorische Vermögen der Arteria brachialis selbst unverändert ist und es sich um einen endothelial vermittelten Effekt handelt. Dies wird durch den fehlenden Nachweis auf frühe strukturelle Veränderung bei unserer IMD-Messung bestätigt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie fanden Neunteufel et al. in ihrer ähnlich aufgebauten Untersuchung keinen signifikanten Unterschied in der

flußvermittelten Vasodilatation bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus gegenüber der Kontrollgruppe [60]. Vielmehr vermuteten sie eine Wirkung des Hyperparathyreoidismus auf die Media großer Arterien. Erklärbar wäre diese Diskrepanz in den Ergebnissen durch die hohe Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren sowohl in der Studienpopulation als auch in der Kontrollgruppe ihrer Untersuchung. Erklärbar wäre damit auch die insgesamt, im Vergleich zu unserer Studie, relativ niedrige flußvermittelte Vasodilatation bei den Probanden ihrer Kontrollgruppe.

Demgegenüber ist die Studiengruppe und die Kontrollgruppe der vorliegenden Untersuchung durch den Ausschluß von Probanden mit gefäßschädigenden Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, koronarer Gefäßkrankheit, Herzfehler, Herzklappenfehler, signifikanter Hypercholesterinämie, beeinträchtigter Nierenfunktion, Rauchen und Hypertonie sehr homogen aufgebaut. Dies reduzierte den Einfluß anderer negativer Faktoren auf das Endothel.

Möglicherweise trägt diese Besonderheit unseres Kollektives dazu bei, daß die flußvermittelte Vasodilatation bei den Probanden der Kontrollgruppe dieser Untersuchung vergleichsweise größer als in anderen Untersuchungen beschrieben ist [15,16,60,64]. Eine weitere Ursache sind methodische Unterschiede. Einige Studien, die die gleiche Methodik anwenden kommen zu ähnlichen Ergebnissen wie in der vorliegenden Untersuchung [4,32]. Subjektive, untersucherabhängige Einflüsse sind bei unserer Untersuchungsart dagegen unwahrscheinlich, da die Messung der Gefäßwände automatisiert geschieht und vom Untersucher wenig beeinflusst werden kann.



Bei nierentransplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion wurde vor kurzem gezeigt, daß die endotheliale Funktion abhängig von der Parathormonkonzentration, aber unabhängig von der Höhe des Serumkalziumwertes, gestört ist [3]. Es zeigte sich eine signifikant verminderte Funktion des Endothels bei Patienten mit erhöhten Parathormonkonzentrationen, ohne daß Unterschiede bezüglich der Nierenfunktion oder anderer klinischer und biochemischer Parameter zur Kontrollgruppe bestanden. Diese Daten bestätigen unsere Ergebnisse in einem anderen Patientenkollektiv.

In der vorliegenden Studie besteht eine Korrelation zwischen der Höhe des Kalziumwertes und der flußvermittelten Vasodilatation der gepoolten Kontroll- und Patientengruppe. Es besteht jedoch keine signifikante Beziehung, wenn die Gruppe der Patienten mit Hyperparathyreoidismus alleine analysiert wird. Auch Beobachtungen in anderen Untersuchungen zeigen, daß eine direkte Wirkung des Kalziums auf das Endothel eher unwahrscheinlich ist. Resnik et al. vermuten, daß in erster Linie kalziumregulierende Hormone, eher als das zirkulierende Kalzium selbst, verantwortlich sind für den Effekt der Hyperkalzämie auf den Blutdruck [78,79]. Eine direkte Korrelation zwischen Höhe der Parathormonkonzentration und der flußabhängigen Vasodilatation konnte aber auch in dieser Studie nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden.

PTH-Infusionsstudien und Studien an Patienten mit Hyperkalzämie und PTH-Serumspiegeln im Normbereich werden nötig sein um eine direkte Wirkung des Parathormons auf das Endothel zu untersuchen.

Es mag überraschend sein, daß sich die Funktion des Endothels in relativ kurzer Zeit nach der Parathyreoidektomie wieder verbesserte. Ähnlich schnelle Verbesserungen der endothelialen Dysfunktion wurden jedoch auch nach Therapiebeginn mit einem HMG – Coenzym A Reduktase – Hemmer bei Hyperlipidämie beobachtet. Dort wurden deutliche Effekte bereits nach einem Monat registriert [5]. Die vorliegenden Daten sprechen dafür, daß die Störung der Endothelfunktion großer Arterien bei primär hyperparathyreoten Patienten eine Folge der biochemischen Veränderung ist und kein Zeichen einer strukturellen Veränderung des Gefäßes selbst. Diese Veränderungen könnten wesentlich zu der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität beim primären Hyperparathyreoidismus beitragen und sind nach Parathyreoidektomie reversibel.

## VI. Literaturverzeichnis

1. **Amann K**, Flechtenmacher C, Tornig J, Schwarz U, Mall G, Ritz E.

*Permissive effect of PTH on vascular wall hypertrophy of intramyocardial arteries in experimental renal failure.*

Med Klin 1996; 91: 551-556

2. **Barenbrock M**, Hausberg M, Kosch M, Kisters K, Hoeks APG, Rahn KH.

*Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients.*

Kidney Int 1998; 54: 210-215

3. **Barenbrock M**, Hausberg M, Kosch M, Kisters K, Rahn KH.

*Relation between calcium phosphate metabolism and flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients after renal transplantation.*

Trace Elem Elec 1998; 15: 168-172

4. **Barenbrock M**, Hausberg M, Kosch M, Golubev SA, Kisters K, Rahn KH.

*Flow-mediated vasodilatation and distensibility in relation to intima-media thickness of large arteries in mild essential hypertension.*

Am J Hypertension 1999; 12: 973-979

**5. Barenbrock M**, Spieker C, Laske V, Heidenreich S, Hohage H, Bachmann J, Hoeks AP, Rahn KH.

*Studies of vessel wall properties in hemodialysis patients.*

Kidney Inter 1994; 45: 1397-1400

**6. Barenbrock M**, Spieker C, Rahn KH.

*Nachweis hochdruckbedingter Gefäßveränderungen durch  
Ultraschall.*

Münch Med Wochenschrift 1994; 136: 723-727

**7. Barenbrock M**, Spieker C, Hoeks AP, Zidek W, Rahn KH.

*Effect of lisinoprosil and metoprolol on arterial distensibility.*

Hypertension 1994; 23: (Suppl. 1):161-163

**8. Behar V**, Pines M, Nakamoto C, Greenberg Z, Bisello A, Stueckle SM, Bessalle R, Usdin TB, Cherev M, Rosenblatt M, Suva LG.

*The human PTH 2 receptor: binding and signal transduction properties of the stably expressed recombinant receptor.*

Endocrinology 1996; 137: 2748-2757

**9. Benabe JE**, Martinez-Moldonado M.

*Hypercalcemic nephropathy.*

Arch Intern Med 1978; 138:777-779

**10. Bergmann C**, Schoeffter P, Stoclet JC, Gairard A.

*Effect of parathyroid hormone and antagonist on aortic cAMP Levels.*

Can J Physiol Pharmacol 1987; 65: 2349-2353

**11. Böcker W**, Denk H, Heitz U.

*Nebenschilddrüsen*

In Pathologie. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 1Aufl, 377.

**12. Bond MG**, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL.

*Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials.*

Am J Med 1989; 86 (4A): 33-36

**13. Brickmann A**, Nyby M, von Hungen K, Eggena P, Tuck ML.

*Calcitropic hormones, platelet calcium, and blood pressure in essential hypertension.*

Hypertension 1990; 16: 515-522

**14. Campese VM.**

*Calcium, Parathyroid hormone, and blood pressure.*

Am J Hypertens 1989; 2: 34S-44S

**15.Celermajer DS**, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OL, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfeld JE.

*Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.*

Lancet 1992; 340: 1111-1115

**16.Celermajer DS**, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredile R, Donald A, Deanfield JE.

*Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults.*

N Engl J Med 1996; 334: 150-154

**17. Celermajer DS.**

*Testing endothelial function using ultrasound.*

J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32: Suppl 3:29-32

**18. Classen M**, Diehl V, Kochsiek K.

*Nebenschilddrüsenerkrankungen*

In: Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 3.

Auflage, 796-806

**19. Collip J**, Clark EP.

*Further studies on the physiological action for parathyroid hormone.*

J Bio Chem 1925; 64: 485-507

**20. Darne B**, Girerd X, Safar M, Guize L.

*Electric left ventricular hypertrophy and pulsatile component of arterial pressure in a population study.*

Arch Mal Coeur Vaiss. 1989; 82(3):299-303

**21. Duprez D**, Bauwens F, De Buyzere M, De Backer T, Kaufmann JM, van Hoeke J, Vermeulen A, Clement DC.

*Relationship between parathyroid hormone and left ventricular mass in moderate essential hypertension.*

J Hypertens 1991;9:Suppl 6: S116-117

**22. Duprez DA**, De Buyzere ML, Verloove HH, Kaufmann JM, Van Hoecke MJ, Clement DL.

*Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on regional arterial wall properties in moderate essential hypertension.*

J Hum Hypertens 1996; 10: 251-256

**23. Enderle MD**, Pfohl M, Kellermann N, Haering HU, Hoffmeister HM.

*Endothelial function, variables of fibrinolysis and coagulation in smokers and healthy controls.*

Haemostasis 2000; 30 (3): 149-158

**24. Enderle MD**, Sayer R, Balletshofer B, Meisner C,

Muck AO, Haasis R, Haering HU, Pfohl M.

*Acute improvement of peripheral endothelial function in postmenopausal women with coronary artery disease after single intake of 17beta-estradiol valerate.*

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108 (5): 382-385

**25. Eto M**, Akishita M, Ishikawa M, Kozaki K, Yoshizumi M, Hashimoto M,

Ako J, Sugimoto N, Nagano K, Sudoh N, Toba K, Quchi Y.

*Cytokine-induced expression of parathyroid hormone-related peptide in cultured human vascular endothelial cells.*

Biochem Biophys Res Commun 1998; 249:339-343

**26. Fardella C**, Rodriguez-Portales JA.

*Intracellular calcium and blood pressure: comparison between primary hyperparathyroidism and essential hypertension.*

J Endocrinol Invest 1995; 18:827-832

**27. Flesch M**, Schwarz A, Bohm M.

*Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries.*

Am J Physiol 1998 ; 275; H 1183-1190



**28. Fliser D**, Franek E, Fode P, Stefanski I, Schmitt CP, Lyons M, Ritz E.

*Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans.*

Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 933-938

**29. Georgiannos SN**, Jenkins BJ, Goode AW.

*Cardiac output in Asymptomatic primary hyperparathyroidism: A stigma of early cardiovascular Dysfunction ?*

Int Surg 1996;81: 171-173

**30. Goldsmith DJ**, Covic AC, Venning MC, Ackrill P.

*Ambulatory blood pressure monitoring in renal dialysis and transplantant patients.*

Am J Kidney Dis 1997;29:593-600

**31. Hanson AS**, Linas SL.

*Parathyroid hormone/adenylate cyclase coupling in vascular smooth muscle cells.*

Hypertension 1994; 23: 468-475

**32. Hausberg M**, Kisters K, Kosch M, Rahn KH, Barenbrock M.

*Flow-mediated vasodilatation and distensibility of the brachial artery in renal allograft recipients*

Kidney Int 1999; 55: 1104-1110

**33. Hedbäck G**, Oden A, Tissel L-E.

*The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism.*

World J Surg 1991; 15: 399-407

**34. Hedbäck G**, Odèn A.

*Increased risk of death from primary hyperparathyroidism: an update.*

Eur J Clin Invest 1998; 28: 271-276

**35. Hoeks APG**, Willekes C, Boutouyiere P, Brands PJ, Willigers JM,

Renemann RS.

*Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing.*

Ultrasound Med Biol 1997; 23: 1017-1073

**36. Hoeks APG**, Brands PJ, Smeets FA, Renemann RS.

*Assessment of distensibility of superficial arteries.*

Ultrasound Med Biol 1990; 16: 121-128

**37. Hulter HN**, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR.

*Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects.*

J Clin Hypertens 1986; 2: 230-237

**38.Ibels LS**, Alfrey AC, Huffer WE, Craswell PW, Andersson JT, Weil R.

*Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis.*

Am J Med 1979; 66: 790-796

**39.Ifudu O**, Matthew JJ, Macey LJ, Hong JS, Sumrani N, Sommer BG, Friedmann EA.

*Parathyroidectomy does not correct hypertension in patients on maintenance hemodialysis.*

Am J Nephrol 1998; 18: 28-34

**40. Jankowski J**, Schroter A, Tepel M, van Der Giet M, Stephan N, Luo J, Zidek W

*Isolation and characterization of coenzyme A glutathione disulfide as a parathyroid-derived vasoconstrictive factor.*

Circulation 2000 Nov 14; 102 (20): 2548-2552

**41. Jespersen B**, Randlov A, Abrahamsen J, Fogh-Andersen N, Kanstrup I.

*Effects of PTH (1-34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension: the altered pattern of reactivity may counteract raised blood pressure.*

Am J Hypertens 1997; 10: 1356-1367

**42. Jiang B**, Morimoto S, Yang J, Niinoabu T, Fukuo K, Ogihara T.

*Expression of parathyroid hormone/ parathyroid hormone-related peptide receptor in vascular endothelial cells.*

J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 142-144

**43. Johannides R**, Haefli WK, Linder L, Richard V, Bakkali E, Thuillez C, Lüscher TF.

*Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo.*

Circulation 1995; 91: 1314-1319

**44. Kawashima H.**

*Parathyroid hormone causes a transient rise in intracellular ionized calcium in vascular smooth muscle cells.*

Biochem Biophys Res Commun 1990; 166: 709-714

**44. Kosch M**, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Gabriels G,

Rahn KH, Barenbrock M.

*Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy.*

Cardiovasc Res 2000 Sep; 47 (4): 813-818

**46. Kosch M**, Barenbrock M, Vormbrock K.

*Mechanical arterial vessel wall properties before and after correction of hypercalcaemia- a prospective study.*

Dtsch Med Wochenschr 1999; 124: S114 abstract.

**47. Kosch M**, Hausberg M, Kisters M, Barenbrock M.

*Funktionelle Gefäßveränderungen bei Hyperparathyreoidismus.*

Med Klin 2000; 95: 267-272

**48. Kosch M**, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH, Barenbrock M.

*Studies on flow-mediated Vasodilatation and intima media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism.*

Am J Hypertens 2000; 13: 1-6

**49. Kosch M**, Barenbrock M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH.

*Studies on parathyroid hormone and endothelial function in patients with essential hypertension.*

J of hypertens 1999; 17: (Suppl 3) S 248

**50. Kosch M**, Barenbrock M, Vormbrock K, Hausberg M, Kisters K, Rahn KH.

*Endothelial dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism.*

J of hypertens 1999; 17: (Suppl 3) S 162

**51. Kosch M**, Barenbrock M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH.

*Studies on parathyroid hormone and endothelial function in patients with essential hypertension.*

Ninth european meeting on hypertension Milan (Italy), 11<sup>th</sup>- 15<sup>th</sup> June 1999 abstract.

**52. Kosch M**, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH and Barenbrock M.

*Studies on parathyroid hormone and calcium phosphate metabolism and endothelial function in patients with mild essential hypertension.*

Trace Elem and Electro 1999; 16: No 2, 67-72

**53. Langford HG**, Nainbury-Luxemoore JC, Nelson MC.

*Hyperparathyroidism is associated with hypertension and may be causal.*

Clin Res 1980; 28: 333A

**54. Ljunghall S**, Joborn C, Palmèr M, Rastad J, Akerström G.

*Primary hyperparathyroidism: the surgically cured patient.*

In: Kleerekoper M, Krane Sm. Clinical disorders of bone and mineral metabolism. New York: Maryann Liebert; 1989: 353-358

**55. Lundgren E**, Rastad J, Thurfjell E, Akerström G, Ljunghall S.

*Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women.*

Surgery 1997; 121:287-294

**56. Lundgren E**, Szabo E, Ljunghall S, Bergstöm R, Holmberg L, Rastad J.

*Population based case-control study of sick leave in postmenopausal women before diagnosis of hyperparathyroidism.*

Br Med J 1998;317:848-851

**57. Massfelder T**, Parekh N, Endlich K, Sausine C, Steinhausen M, Helwig JJ.

*Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat.*

Br J Pharmacol 1996; 118:1995-2000

**58. Massry SG**, Iseki K, Campese VM.

*Serum calcium, parathyroid hormone and blood pressure.*

J Nephrol 1986; 6: 19-28

**59. Nakamura T**, Ichikawa S, Sakamaki T, Sato K, Fujie M, Kurashina T,

Kato T, Aizawa F, Murata K.

*Effect of saline infusion on urinary calcium excretion in essential hypertension.*

Am J Hypertens 1991;4:113-118

**60. Neunteufl T**, Katzenschläger R, Abela C, Kostner K, Niederle B, Weidlinger N, Stefanelli T.

*Impairment of endothelium-independent vasodilatation in patients with hypercalcemia.*

Cardiovasc Res 1998; 40: 396-401

**61. Nickols GA**, Metz MA, Cline WH Jr.

*Endothelium-independent linkage of parathyroid hormone receptors of rat tissue with increased 3',5'-monophosphate and relaxation of vascular smooth muscle.*

Endocrinology 1986; 119: 349-356

**62. Nickols GA.**

*Actions of parathyroid hormone in the cardiovascular system.*

Blood Vessels 1987; 24:120: 120-124

**63. Nickols GA**, Metz MA, Cline WH Jr.

*Vasodilatation of the rat mesenteric vasculature by parathyroid hormone.*

J Pharmacol Exp Ther 1986; 236: 419-423

**64. Nilsson IL**, Aberg J, Rastad J, Lind L.

*Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy.*

Surgery 1999; 126: 1049-1055



**65. O`Driscoll G,** Green D, Tayler RR.

*Simvastatin, an HMG – coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month.*

Circulation 1997; 95: 1126-1131

**66. O`Leary DH,** Polak JF, Kronmal RA, Manolioti A, Bork GI, Wolfsonk DR.

*Carotid- artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.*

N Eng J Med 1999; 340 (1),14-22

**67. O`Rourke M.**

*Coupling between the left ventricle and arterial system in hypertension.*

Eur Heart J 1990; 11: Suppl G: 24-28

**68. O`Rourke M.**

*Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension.*

Hypertension 1990; 15: 339-347

69. **Palmer M**, Adami H-O, Bergström R, Jacobsson S, Akerström G, Ljunghall S.

*Survival and renal function in untreated hypercalcemia: population-based cohort study with 14 years of follow up.*

Lancet 1987;1:59-62

70. **Panza JA**, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE.

*Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension.*

N Eng J Med 1990; 323: 22-27

71. **Papagalanis ND**, Skopelitis P, Kourti A, Kostogianni G,

Karabatsos M, Gennadioie M, Thomas S, Samatzis M, Mountokalakis T.

*Urine calcium excretion, nephrogenous cyclic- adenosine monophosphate and serum parathyroid hormone levels in patients with essential hypertension.*

Nephron 1991; 59: 226-231

72. **Pignoli P**, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R.

*Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.*

Circulation 1986; 74 (6):1399-1406

**73. Pizzarelli F**, Fabrizi F, Postorino M, Curatola G, Koccali C, Maggiore O.

*Parathyroidectomy and blood pressure in hemodialysis patients.*

Nephron 1993; 63:384-389

**74. Quaschnig T**, Ruschitzka FT, Maier W, Lüscher TF.

*Die Rolle des Endothels bei der Entstehung und Behandlung von Gefäßkrankungen.*

Internist 2000; 41: 355-362

**75. Rambausek M**, Ritz E, Rascher W, Kreusser W, Mann JF, Kreye VA.

*Vascular effects of parathyroid hormone (PTH).*

Adv Exp Med Biol 1982;151: 619-632

**76. Rambausek M**, Ritz E, Mall G, Mehls O.

*Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency.*

Kidney Int 1985; 28: 775-782

**77. Ranke M.**

*Angiology update.*

Med Klinik 1999, 94 (5) 251-263

**78. Renemann RS**, van Merode T, Hick P, Hoeks APG.

*Cardiovascular applications of multi-gate pulsed Doppler systems.*

Ultrasound Med Biol 1986; 12: 465-471

**79. Resnick LA.**

*Calcitropic hormones in human and experimental hypertension.*

Am J Hypertens 1990;3: 171S-178S

**80. Resnik LA.**

*Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension: A conceptual framework.*

Am J Med 1987; 82 (suppl): 16-26

**81. Rosenthal FD, Roy S.**

*Hypertension and hyperparathyroidism.*

Br Med J 1972; IV:396-397

**82. Ross R.**

*The pathogenesis of atherosclerosis- an update.*

N Engl J Med 1986; 8: 488-500

**83. Ross R.**

*The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.*

Nature 1993; 362:801-809

**84. Rostaing L**, Moreau-Gaudry X, Baron E, Cisterne JM,

Monrozies- Bernadet P, Durand D.

*Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplantant patients presenting with persistend hypercalcemic hyperparathyroidism.*

Clin Nephrol 1997; 47:248-255

**85. Rostand SG.**

*Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences.*

Hypertension 1997; 30: 150-156

**86.Rostand SG**, Druke TB.

*Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular complications in chronic renal failure.*

Kidney Int 1999; 56: 383-392

**87. Sancho JJ**, Rouco J, Riera-Vidal R, Sitges-Serra A.

*Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension.*

World J Surg 1992; 16: 732-736

**88.Schleiffer R.**

*Parathyroid hormone and genetic hypertension.*

Int J Cardiol 1992; 35:303-310

**89. Schleiffer R, Pernot F, Jones R.**

*Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats.*

Horm Met Res 1995; 27: 16-18

**90. Schleiffer R, Xue H, McCarron DA, Bukoski RD.**

*Effect of chronic and subacute parathyroidectomy on blood pressure and resistance artery contractility in the spontaneously hypertensive rat.*

J Hypertens 1 1993; 11: 709-716

**91. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS.**

*Augmentation of central arterial pressure in mild hyperparathyroidism.*

J Clin Endocrinol Met 2000; 85 (10): 3515-3519

**92.Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, Roe J, Massry SG.**

*Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes.*

Am J Physiol 1993; 264: 1998-2006

**93. Söreide JA**, van Heerden JA, Grant CS, Yau Lo C, Schleck C, Ilstrup DM.

*Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism.*

Surgery 1997; 122:1117-1123

**94. Stefanelli T**, Mayr H, Berger-Klein J, Globits S, Woloszcuk W, Niederle B.

*Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy.*

Am J Med 1993; 95:197-202

**95. Stefanelli T**, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Niederle B.

*Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy.*

Surgery 1997; 121:157-161

**96. Usdin TB**, Bonner TL, Harta G, Mezey L.

*Distribution of parathyroid hormone-2 receptor messenger ribonucleic acid in rat.*

Endocrinology 1996; 137: 4285-4297

**97. Usdin TB**, Hilton J, Vertesi T, Harta G, Segre G, Mezey E.

*Distribution of the parathyroid hormone 2 receptor in rat. Immunolocalization reveals expression by several endocrine cells.*

Endocrinology 1999; 140:3363-3371

**98. Woo KS**, Chook P, Lolini YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS.

*Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans.*

Circulation 1997; 96(8): 2542-2544

**99. Young EW**, Mac Carron DA, Morris CD.

*Calcium regulating hormones in essential hypertension. Importance of gender.*

Am J Hypertension 1990; 3: 161-166

**100. Young EW**, Morris DM, Holcomb S, McMillan G, McCarronb DA.

*Regulation of parathyroid hormone and vitamin D in essential hypertension.*

Am J Hypertension 1995; 8: 957-964



## Lebenslauf

### *Persönliche Daten:*

Geburtsdatum: 9.1.1974

Geburtsort : Dortmund

Familienstand : ledig

Konfession : evangelisch

Staatsangehörigkeit : deutsch

Eltern: Dr. med. Klaus Vormbrock ( Arzt für Pädiatrie )

Barbara Vormbrock ( Lehrerin )

Adresse: Beurhausstr. 60

44137 Dortmund

### *Ausbildung:*

1981-1985 Grundschule Dortmund- Höchsten

1985-1993 Phönixgymnasium Dortmund

1993 Allgemeine Hochschulreife

1993-1994 Zivildienst im Pflegedienst der Klinik für Herz-Thorax und

Gefäßchirurgie ( Johanneshospital Dortmund )

1994 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Westfälischen

Wilhelmsuniversität Münster

8/ 1996 Physikum

8/ 1997 1. Staatsexamen

4/ 2000 2. Staatsexamen

4/ 2000 – 3/2001 Praktisches Jahr Klinikum Dortmund (Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie und Geburtshilfe )

6/ 2001 3. Staatsexamen

6/ 2001-12/ 2002 Arzt im Praktikum, St. Johanneshospital Dortmund ( Klinik für Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie )

Ab 1/2003 Assistenzarzt ( Klinik für Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie, St. Johanneshospital Dortmund )

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Priv. Doz Dr. M Kosch für die Überlassung der Arbeit und die Betreuung der Durchführung. Herrn Priv.Doiz. Dr. Hausberg und Herrn Prof. Barenbrock danke ich ebenfalls für ihre Hilfe.