

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Direktor: Prof. Dr. Wolf O. Bechstein

**Einfluss der präoperativen Vitamin D-Gabe auf die
postoperative Hypokalzämie bei Patienten, welche sich einer
totalen Thyreoidektomie unterzogen hatten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Mandy Scheunchen

aus Ilmenau

Frankfurt am Main, 2018

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. Andreas Zielke
Korreferent: Prof. Dr. Wolf O. Bechstein

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2018

Für Almir.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	A
Zusammenfassung	C
Abstract	E
1 Einleitung.....	1
2 Allgemeiner Teil.....	3
2.1 Schilddrüse.....	3
2.1.1 Anatomie der Schilddrüse	3
2.1.2 Entwicklung der Schilddrüse	4
2.1.3 Funktion der Schilddrüse.....	5
2.1.4 Dysfunktionen und Knoten der Schilddrüse die zu einer Thyreoidektomie führen können.....	6
2.2 Nebenschilddrüsen	11
2.2.1 Anatomie der Nebenschilddrüsen.....	11
2.2.2 Entwicklung der Nebenschilddrüsen.....	12
2.2.3 Funktion der Nebenschilddrüsen	12
2.3 Vitamin D ₃	13
2.3.1 Aufnahme und Synthese des Vitamin D ₃	13
2.3.2 Rolle des Vitamin D ₃ im Kalziumstoffwechsel	14
2.4 Die Thyreoidektomie	15
2.4.1 Indikationen für die Thyreoidektomie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen	16
2.4.2 Komplikationen bei einer totalen Thyreoidektomie	16
2.5 Hypoparathyreoidismus.....	17
2.5.1 Definition	17
2.5.2 Pathogenese	20
2.5.3 Symptome.....	20
2.5.4 Risikofaktoren für den transienten Hypoparathyreoidismus nach totaler Thyreoidektomie (TT) als Ersteingriff.....	20
2.5.5 Mögliche Folgen des Hypoparathyreoidismus	23
2.5.6 Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus.....	25

2.5.7	Postoperativ vermindertes Parathormon	26
2.5.8	Hypoparathyreoidismus als Kostenfaktor	26
3	Studienziele und –zweck	27
3.1	Studienzweck und unterstützende Daten	27
3.2	Hypothese	28
3.3	Primäre und sekundäre Ziele	28
4	Patientenkollektiv und Methode	30
4.1	Studienprotokoll und Fallzahlkalkulation	30
4.2	Studiendesign.....	32
4.3	Patienten.....	35
4.3.1	Einschlusskriterien.....	35
4.3.2	Ausschlusskriterien.....	35
4.4	Anforderungen an die teilnehmenden Kliniken und ihre Standards.....	37
4.4.1	Anforderungen an die Studienkliniken.....	37
4.4.2	präoperative Unterschiede der Klinikstandards	37
4.4.3	Unterschiede in der standardmäßigen Dauer der postop. stationären Verweildauer der Patienten bei TT	38
4.4.4	Klinikspezifische Referenzbereiche der Labore.....	38
4.4.5	Klinikspezifische Indikation zum Start einer Hypopara-thyreoidismus- Therapie und Umfang dieser Therapie	39
4.5	Untersuchungsgruppen	40
4.5.1	Interventions-Gruppe	41
4.5.2	Kontrollgruppe.....	42
4.6	Studienplan	42
4.6.1	Studienvorbereitung, Initiation, Study-Site-Visiten	43
4.6.2	Screening vor Studieneintritt	43
4.6.3	Randomisierung.....	44
4.6.4	Aufbau des Prüfbogens (CRF).....	45
4.7	Fragebögen zum allgemeinen und speziellen Gesundheitszustand.....	46
4.7.1	SF-36-Fragebogen.....	46
4.7.2	Hypoparathyreoidismus-Fragebogen.....	50
4.7.3	Datensammlung und –dokumentation	51

4.8	Risikoabschätzung.....	52
4.8.1	Bekannte Risiken	52
4.8.2	Management der AE/SAE	52
4.8.3	Für die Studie definierter Grenzwert der Hypokalzämie	53
4.9	Angewandte statistische Verfahren	53
5	Ergebnisse	55
5.1	Homogenität der Daten und Vergleichbarkeit der Kollektive in den einzelnen Kliniken.....	56
5.1.1	Anzahl der Patienten	56
5.1.2	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten	58
5.1.3	Operationsindikationen.....	60
5.1.4	Histologische Befunde	62
5.1.5	Zusammenfassung des Kap. 5.1	63
5.2	Komplikationen und perioperative Parameter.....	63
5.2.1	Postoperativ verminderte iPTH-Werte.....	65
5.2.2	perioperative Parameter	66
5.2.3	Zusammenfassung des Kap. 5.2	67
5.3	Hypokalzämie-Raten	68
5.3.1	Hypokalzämie-Raten unter den Untersuchungsgruppen.....	68
5.3.2	Hypokalzämie-Raten insgesamt und der einzelnen Kliniken	71
5.3.3	Hypokalzämie-Raten unter verschiedenen Definitionen	72
5.3.4	Einfluss der präoperativen Vitamin D ₃ -Werte auf die Hypokalzämie-Raten.....	73
5.3.5	Differenz der Kalzium-Werte.....	75
5.3.6	Zusammenfassung des Kap. 5.3	75
5.4	Dauer der Behandlung.....	76
5.4.1	Abweichungen vom klinikspezifischen Standard des Krankenhausaufenthaltes	76
5.4.2	Anzahl der Tage bis zum Erreichen der Normokalzämie nach Hypokalzämie	77
5.4.3	Anzahl der Tage bis zur Wiederaufnahme der Arbeit nach Thyreoidektomie	78
5.4.4	Zusammenfassung des Kap. 5.4	78

5.5	Auswertung der Fragebögen	79
5.5.1	Der SF-36-Fragebogen	79
5.5.2	Scores des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens	85
5.5.3	Vergleichbarkeit der beiden Fragebögen	90
5.5.4	Zusammenfassung des Kap. 5.5	91
5.6	Klinischer Nutzen	92
5.7	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse im Überblick	95
6	Diskussion.....	96
6.1	Stand der Forschung und Studienziel	96
6.2	Studiendesign.....	97
6.2.1	Studien-Definition Hypoparathyreoidismus.....	98
6.2.2	Unterschiede der Untersuchungszentren	99
6.2.3	Kontrollgruppe ohne Placebo.....	100
6.3	Einfluss von Alter und Geschlecht	101
6.4	Auftreten postoperativer Hypokalzämien	102
6.5	Einfluss des präoperativen Vitamin D(25-OH-VD) -Spiegels und des prophylaktischen Ausgleichs eines Vitamin D-Defizites durch die Intervention.....	103
6.6	Einfluss des Parathormon-Spiegels.....	106
6.7	Einfluss der Art der Schilddrüsenerkrankung	107
6.8	Einfluss der Operationsparameter.....	108
6.9	Dauer des Krankenhausaufenthaltes und bis zur Wiederaufnahme der Arbeit.....	109
6.10	Fragebögen	110
6.10.1	SF-36-Fragebogen.....	110
6.10.2	Hypoparathyreoidismus-Fragebogen.....	111
6.10.3	Korrelation der beiden Fragebögen	112
6.10.4	Mögliche Beeinflussung des Patienten bei der Beantwortung der Fragebögen.....	112
6.11	Klinischer Nutzen	113
6.12	Ausblick	113
7	Literaturverzeichnis.....	115
8	Tabellenverzeichnis.....	132
9	Abbildungsverzeichnis.....	134

10	Anhang	136
10.1	CRF	136
10.2	SF-36-Fragebogen	147
10.3	Hypoparathyreoidismus-Fragebogen	150
11	Ehrenwörtliche Erklärung.....	153
12	Curriculum Vitae.....	154
13	Danksagung	155

Abkürzungsverzeichnis

25OH-VD	25-Hydroxy-Vitamin D
A. / Aa.	Arteria / Arteriae
AE/SAE	Adverse Event/Serious Adverse Event
Abb.	Abbildung
AWMF e.V.	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, eingetragener Verein
Ca	Calcium
ca.	circa
CAEK	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie
CC	corrected calcium = korrigiertes Calcium
CRF	Case Report Form = Prüfbögen
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
d.h.	das heißt
ft3	freies Triiodthyronin
ft4	freies Thyroxin
ggf.	gegebenenfalls
Gr.	Gruppe
Kap.	Kapitel
KSK	Körperliche Summenskala (des SF-36-Fragebogens)
iPTH/PTH	intaktes Parathormon / Parathormon
IU	International Units = Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
M. Basedow	Morbus Basedow
N. / Nn.	Nervus / Nervi

NSD/NSDs	Nebenschilddrüse / Nebenschilddrüsen
OP	Operation
p-Wert	probability-Wert = Wahrscheinlichkeitswert/Signifikanzwert
p-Bonf.Holm	p-Wert Bonferroni-Holm-korrigiert
p.o.	per os
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
PSK	Psychologische Summenskala (des SF-36-Fragebogens)
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form-36
stat.	statistische
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin = Tetrajodthyronin
Tab.	Tabelle
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TT	Totale Thyreoidektomie
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
V. /Vv.	Vena / Venae
WMP-Test	Wilcoxon-matched-pairs-Test
WMW-U-Test	Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test
z.B.	zum Beispiel

Zusammenfassung

Einleitung: Die häufigste Komplikation nach einer totalen Thyreoidektomie ist der postoperative sekundäre Hypoparathyreoidismus. Eine Prävention dieser Komplikation wäre erstrebenswert. Nicht nur dass die Patienten unter den Symptomen (wie z.B. Kribbelparästhesien) leiden, auch der Krankenhausaufenthalt wird meist verlängert und es wird ein höherer Aufwand an diagnostischen Maßnahmen und Medikamenten in der Folge notwendig.

Um das Auftreten des sekundären Hypoparathyreoidismus einzuschränken sind schon einige Studien durchgeführt worden, die u.a. ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einem präoperativen Vitamin D₃-Defizit aufzeigten.

Der Einfluss dieses Vitamin D₃-Defizits wird in der vorliegenden prospektiven, multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie näher untersucht. Es sollte geklärt werden, ob eine präoperative Prophylaxe mit Vitamin D₃ eine Verminderung der Hypokalzämierate gegenüber einer Kontrollgruppe bewirken kann.

Da sich der sekundäre Hypoparathyreoidismus als multifaktorielles Geschehen darstellt, sind in dieser Studie weitere Risikofaktoren untersucht worden.

Zusätzlich sollten eine Veränderung der Lebensqualität und die Belastung der Patienten durch Hypoparathyreoidismus-Symptome beurteilt werden.

Material und Methoden: Im Zeitraum vom 23.07.2014 bis zum 26.10.2016 wurden 246 Patienten an sechs verschiedenen Kliniken rekrutiert. Das Durchschnittsalter der 61 Männer und 185 Frauen lag bei 49 Jahren (Min.: 22 Jahre, Max.: 81 Jahre). Alle Patienten unterzogen sich einer totalen Thyreoidektomie als Ersteingriff an der Schilddrüse.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei die Interventionsgruppe präoperativ über drei Tage eine Vitamin D₃-Prophylaxe (0,5µg, jeweils morgens und abends) einnahm. Neben dieser Intervention wurde nicht in die standardmäßige Behandlung der Patienten eingegriffen, um eine möglichst praxisnahe Untersuchung zu gewährleisten.

Bei allen Patienten wurde präoperativ und mindestens am ersten Tag postoperativ der Serumcalcium-Wert bestimmt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über ca. 30 Tage postoperativ, in dem auch weitere Parameter untersucht wurden. U.a. wurden die Patienten gebeten den SF-36-Fragebogen nach Bullinger et al (1) und den Hypoparathyreoidismus-Fragebogen nach Bohrer et al (2) auszufüllen. Mit diesen Fragebögen sollten die empfundene Lebensqualität der Patienten und die Belastung durch Hypoparathyreoidismus-Symptome abgefragt werden.

Ergebnisse: Die Untersuchungsgruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie. Insofern eine

Hypokalzämie auftrat, konnte die Normokalzämie in der Interventionsgruppe signifikant schneller erreicht werden. Aufgrund dieses Ergebnisses konnte eine NNT für jede Klinik errechnet werden. Diese Werte ließen eine Skalierung zu, durch die jedes Klinikum für sich eine Nützlichkeit der Intervention anhand der Hypokalzämie-Rate errechnen kann.

Herausgefunden werden konnte ebenfalls, dass die Kliniken signifikant unterschiedliche Hypokalzämie-Raten aufwiesen. Je nach Hypokalzämie-Rate der Klinik bewirkte die Intervention abweichende Veränderungen (von einer Verschlechterung um 20% bis zu einer Verbesserung um 24, 6%).

Zu den signifikanten Risikofaktoren für eine postoperative Hypokalzämie zählten in dieser Studie das weibliche Geschlecht, ein relativ junges Alter ($44,7 \pm 10,6$ Jahre im Gegensatz zu $50,5 \pm 12$ Jahre) und die intraoperative Identifizierung von mehr als drei Nebenschilddrüsen. Weiterhin zeigte sich, dass sich bei hypokalzämen Patienten der Krankenhausaufenthalt signifikant verlängerte.

Beim SF-36-Fragebogen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Werten der Frauen. Der Belastungsscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens hingegen zeigte nur bei den Frauen der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung zu den präoperativen Werten.

Schlussfolgerung: Die prophylaktische Vitamin D₃-Gabe präoperativ konnte zwar keine Verminderung der Hypokalzämie-Rate in der Interventionsgruppe bewirken, aber bei aufgetretener Hypokalzämie eine schnellere Erholung des Calcium-Spiegels bewirken. Die postoperative Belastung durch Hypokalzämiesymptome wurde durch die Vitamin D₃-Prophylaxe von Frauen signifikant gemildert empfunden. Eine Vitamin D₃-Prophylaxe ist daher empfehlenswert. Der Nutzen der Intervention steigt allerdings mit der jeweiligen institutionellen Hypokalzämie-Rate. Bemerkenswert ist, dass die Kliniken sich in vielen Parametern gleichen, aber letztlich das chirurgische Vorgehen den größten Einfluss auf die Hypokalzämie-Rate zu haben scheint und die Intervention in Form der Gabe einer Vitamin D₃-Prophylaxe überlagert hat.

Abstract

Introduction: The most common complication after total thyroidectomy is postoperative secondary hypoparathyroidism. Prevention of this complication would be desirable. Not only does the patient suffer from the symptoms (such as tingling paresthesia), the hospital stay is usually prolonged, and a higher expenditure of diagnostic measures and medication is necessary afterwards.

To prevent secondary hypoparathyroidism some studies have already been carried out, which among other things, showed an increased risk for patients with a preoperative vitamin D₃ deficit.

The influence of this vitamin D₃ deficiency is examined in detail in this prospective, multicentric, randomized controlled study. It should be clarified whether a preoperative prophylaxis with vitamin D₃ can lead to a reduction in the hypocalcaemia rates compared to a control group. Since secondary hypoparathyroidism is a multifactorial event, other risk factors have been additionally investigated in this study. Furthermore, a change of the quality of life and the burden of the patients by hypoparathyroidism symptoms should be judged.

Materials and methods: In the period from 23.07.2014 to 26.10.2016, 246 patients were recruited at six different clinics. The average age of the 61 men and 185 women was 49 years (min.: 22 years, max.: 81 years). All patients underwent total thyroidectomy as first intervention on the thyroid gland.

Patients were randomized into two groups, the intervention group taking a pre-operative vitamin D₃-prophylaxis (0.5 µg every morning and evening) for three days. Except this intervention, the patients were not treated in any other manner than the standard of patients undergoing a thyroidectomy, to ensure the most practical examination possible.

In all patients the serum calcium value was determined preoperatively and at least on the first day postoperatively. The observation period lasted about 30 days postoperatively, in which additional parameters were also investigated. The patients were asked, inter alia, to complete the SF-36 questionnaire according to Bullinger et al (1) and the hypoparathyroidism questionnaire according to Bohrer et al (2). With these questionnaires, the perceived quality of life of the patients and the burden of hypoparathyroidism symptoms should be assessed.

Results: The study groups showed no significant difference in the occurrence of postoperative hypocalcaemia. However, in the event of hypocalcaemia, normocalcaemia was achieved significantly faster in the intervention group than in the control group. Due to this significant result, a NNT could be calculated for each clinic. These values allowed a scaling by which each clinic could calculate the advantage of the intervention based on their hypocalcaemia rate.

It was also found that the clinics had significantly different hypocalcaemia rates. Depending on the hypocalcaemia rate of the clinic, the intervention caused different changes (from a deterioration of 20% to an improvement of 24.6%). Significant risk factors for postoperative hypocalcaemia included the female gender, a relatively young age (44.7 ± 10.6 years versus 50.5 ± 12 years) and the intraoperative identification of more than three parathyroid glands. Besides, it was found that in patients with hypocalcaemia the hospital stay was significantly prolonged. The SF-36 questionnaire showed a significant difference between the preoperative and postoperative values of women. The burden score of the hypoparathyroidism questionnaire, on the other hand, showed a significant improvement of the postoperative values compared to the preoperative values only among the women of the intervention group.

Conclusion: Preoperative prophylactic administration of vitamin D₃ did not reduce the rate of hypocalcaemia in the intervention group but could lead to a faster recovery of calcium level in the case of hypocalcaemia.

The postoperative burden to hypocalcaemia symptoms was significantly diminished by the vitamin D₃ prophylaxis of women. Vitamin D₃ prophylaxis is therefore recommended. However, the benefit of the intervention increases with the hypocalcaemia rate of the respective clinic.

It is noteworthy that the clinics are similar in many parameters, but ultimately the surgical procedure seems to have the greatest influence on the hypocalcaemia rate and has eclipsed the administration of vitamin D₃ prophylaxis.

1 Einleitung

Erkrankungen der Schilddrüse treten in 3-5% der Bevölkerung auf und sind, nach Diabetes mellitus, die zweithäufigsten Leiden in der Endokrinologie (3). Mit ungefähr 79.000 Operationen an der Schilddrüse im Jahr 2014 gehört diese chirurgische Maßnahme zu den häufigsten in Deutschland durchgeführten (4).

Die totale Thyreoidektomie (TT) hat sich zur bevorzugten Behandlungsmethode für die meisten bösartigen und viele gutartige Schilddrüsenerkrankungen entwickelt (39.462 TTs in 2014 (5)). Besonders bei multinodularen Struma und bei Morbus Basedow (M. Basedow) wird die TT bevorzugt (6). Jedoch können bei der kompletten Resektion der Schilddrüse Komplikationen auftreten. Die häufigste Komplikation stellt der sekundäre Hypoparathyreoidismus dar, der mit einer postoperativen Hypokalzämie und einem verminderten Parathormonspiegel einhergeht. Klinisch tritt die postoperative Hypokalzämie oft erst nach ein bis zwei Tagen auf (7) (8) (9) (10) (11) und die Häufigkeit des sekundären Hypoparathyreoidismus variiert, je nach Studie, zwischen 11-35% der TT-Fälle (12) (13) (14) (15). Die Hypokalzämie nach TT ist normalerweise vorübergehend. Eine permanente Hypokalzämie tritt nur in ca. 3% der Fälle auf (16).

Verschiedene Risikofaktoren konnten in Studien ermittelt werden. Wobei die chirurgische Technik und die Erfahrung des (zumindest die Operation überwachenden) Chirurgen wichtig sind. Jedoch können viele Faktoren das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie beeinflussen. Das Geschehen stellt sich multifaktoriell dar. So haben, neben der akzidentiellen Verletzung oder Entfernung der NSDs und der Autotransplantation oder Devaskularisierung der NSDs, auch das Patientenalter, das Geschlecht, das Ausmaß der Operation, lokal ausgedehnte Schilddrüsenkarzinome, Morbus Basedow, präoperativer Hyperthyreoidismus und Rezidiveingriffe einen signifikanten Einfluss (17) (18) (19) (20). Die Verletzung oder Ischämie der NSDs wird allerdings als die häufigste Ursache für eine postoperative Hypokalzämie genannt (21). In neueren Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang mit einem präoperativen Vitamin D₃-Defizit hergestellt werden (17) (22) (23) (24).

Da es dennoch nicht möglich ist, die Patienten eindeutig zu selektieren, die ein erhöhtes Risiko für eine postoperative Hypokalzämie haben, empfehlen einige Autoren eine generelle Calcium- und Vitamin D₃-Gabe für die Patienten, die sich einer TT unterziehen müssen (25) (26). Diese Präventionsmaßnahmen starten jedoch erst postoperativ (27) (28) (29). Um den Risikofaktor des präoperativen Vitamin D-Defizits möglichst ausschließen zu können, ist jedoch ein früherer Beginn der Vitamin D-Prophylaxe nötig.

Nach eingehender Literaturrecherche ist dies die erste multizentrische, prospektive, randomisiert kontrollierte klinische Studie zur prophylaktischen präoperativen

Vitamin D-Gabe bei Patienten, die sich einer Thyreoidektomie als Ersteingriff an der Schilddrüse, unterziehen. Die Vitamin D-Prophylaxe erstreckte sich über drei Tage präoperativ, was der Onset-Zeit des Calcitriols (verabreichtes Vitamin D-Derivat) entspricht.

Verschiedene Studien zur **postoperativen** Gabe von Vitamin D und Calcium lassen sich oft schwer vergleichen, da unterschiedlich hohe Raten an malignen Schilddrüsenerkrankungen zur Thyreoidektomie geführt haben. Die Malignitätsrate schwankt hier von 8% (30) bis zu 83% (31). In dieser Studie wurde daher ein homogenes Patientenkollektiv mit vorwiegend benignen Schilddrüsenerkrankungen, die zur Thyreoidektomie führten, ausgewählt. Nur bei 5,7% wurde im Resektat eine maligne Erkrankung nachgewiesen, die allerdings nicht zu einer Reintervention oder Reoperation führte.

Durch diese Studie sollte abgeklärt werden, ob das generelle Sicherstellen einer ausreichenden präoperativen Vitamin D₃-Versorgung zu einer Reduktion der postoperativen, transienten Hypokalzämierate nach totaler Thyreoidektomie, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, führt.

Zusätzlich wurden verschiedene andere Parameter, wie z.B. die intraoperativ erkannten Nebenschilddrüsen (NSDs), die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Dauer bis zur Wiederaufnahme der Arbeit und (bei postoperativ aufgetretener Hypokalzämie) die Dauer bis zum Erreichen der Normokalzämie ausgewertet. Auch die subjektive Beurteilung der Patienten wurde durch einen Fragebogen zur Lebensqualität (SF-36-Fragebogen nach Bullinger et al (1)) und zu speziellen Symptomen des Hypoparathyreoidismus (Hypoparathyreoidismus-Fragebogen nach Bohrer et al (32)) erfasst. Diese Fragebögen sollten präoperativ und am Ende der Beobachtungszeit (ca. 30 Tage) ausgefüllt werden.

2 Allgemeiner Teil

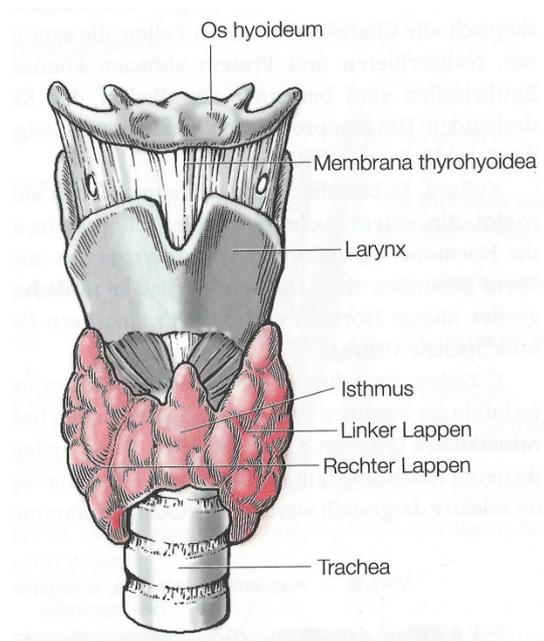
2.1 Schilddrüse

2.1.1 Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse (Glandula thyroidea) liegt vor dem 3.Trachealknorpel (33) und auf Höhe C6/C7 (34) dicht unterhalb des Schildknorpels und zieht weit nach dorsal, so dass sie auch an den Pharynx und den Ösophagus grenzt. Die Glandula thyroidea wiegt beim Neugeborenen zwei bis drei Gramm und beim Erwachsenen ist sie ein ungefähr 15-20g schweres (29) schmetterlingsförmiges Organ, das in der Halsregion vor der Luftröhre dicht unterhalb des Schildknorpels liegt. Das Volumen der Schilddrüse ist altersabhängig und auch im Erwachsenenalter bei Frauen etwas kleiner als bei Männern (10 - 18ml zu 12 - 25ml nach WHO (35)).

Das Organ besteht aus zwei Seitenlappen, die durch eine Gewebsbrücke (Isthmus) verbunden sind (Abb. 1). Der Isthmus kann an seiner Oberseite eine rudimentäre Struktur, den Lobus pyramidales, tragen. Der Lobus pyramidales ist ein Relikt des Ductus thyreoglossus (s. 2.1.2) und kommt bei 55% vor (36).

Die Schilddrüse grenzt nach dorsal an den hinteren Anteil des Kehlkopfes und den Gefäß-Nerven-Strang mit der Arteria carotis communis, V. jugularis interna und N. vagus. Die Muskuli sternohyoideus und -thyroideus liegen der Schilddrüse von ventrolateral auf. Der M. sternocleidomastoideus verläuft seitlich der Schilddrüse und die Lamina pretrachealis der Fascia cervicalis zieht ventral über die Schilddrüse.



**Abb. 1: Schilddrüse von ventral
(aus Schiebler 2005 (33))**

Die Bindegewebskapsel der Schilddrüse besteht aus einem inneren und einem äußeren Blatt. Das innere Blatt (Capsula interna) ist sehr dünn und liegt dicht auf der Schilddrüse auf. Diese Capsula interna ist mit dem Parenchym der Drüse verwachsen und die Untergliederung der Schilddrüse in Lobuli erfolgt durch Bindegewebszüge aus der Capsula interna. Aufgelagert auf die Capsula interna ist die derbe Capsula externa,

welche einen Teil der Halsfaszie (Lamina pretrachealis) darstellt und die Schilddrüse mit dem Kehlkopf verbindet. Die Capsula externa umhüllt die Schilddrüse und die Nebenschilddrüsen und muss bei chirurgischen Eingriffen eröffnet werden, weshalb sie auch „chirurgische Kapsel“ genannt wird. Zwischen den beiden Capsulae (gemeinsam Capsula fibrosa genannt) liegt ein bindegewebiger Verschiebespalt, in dem Blutgefäße und die Nebenschilddrüsen liegen.

Die arterielle Blutversorgung der Schilddrüse erfolgt durch paarig angelegte Arterien und findet größtenteils aus A. thyroidea superior (aus der A. carotis externa) statt. Die A. thyroidea superior erreicht die Schilddrüse von kraniodorsal. Die A. thyroidea inferior (aus dem Truncus thyrocervicalis), die ebenfalls zur Blutversorgung beiträgt, gelangt hingegen von kaudal an die Schilddrüse. Bei einer Thyreoidektomie müssen alle, auch die lateral der Schilddrüse verlaufenden Gefäße unterbrochen werden.

Über den Plexus thyroideus impar erfolgt die venöse Drainage der Schilddrüse nach kaudoventral. Dieser Venenplexus leitet das Blut über die V. thyroidea inferior in die V. brachiocephalica sinister. Zusätzlich führen die Vv. thyroideae superiores und mediae das Blut über die V. jugularis interna ab.

Der mediokaudale hintere Anteil der Schilddrüse steht außerdem in Beziehung (in der Rinne zwischen Schilddrüse, Trachea und Ösophagus) zum Nervus laryngeus recurrens, der fast alle Kehlkopfmuskeln (mit Ausnahme M. cricothyroideus) motorisch innerviert (33).

2.1.2 Entwicklung der Schilddrüse

Die Schilddrüse entsteht aus dem Entoderm der Mundhöhle und wandert im Laufe der Entwicklung vom Zungengrund nach kaudal. Dabei hinterlässt sie ventral des Sulcus terminalis das Foramen caecum. Sie zieht im Ductus thyreoglossus nach kaudal bis auf die Höhe von C6.

Der Ultimobranchialkörper, dessen Zellen in die Schilddrüse einwandern und dort die C-Zellen (auch parafollikuläre Zellen genannt) bilden, stammt vom 5. Schlundbogen ab. Dieser entwickelt sich zuletzt und wird meist als Abschnitt des 4. Schlundbogens angesehen.

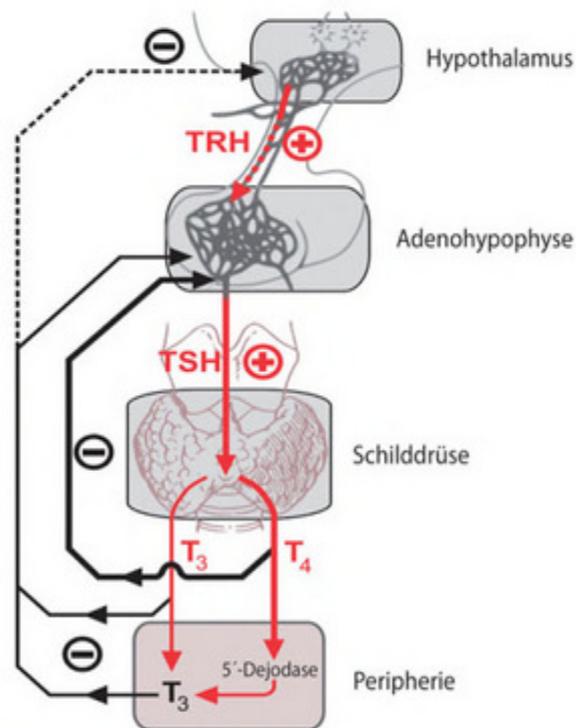
Eine Epithelknospe zwischen Tuberculum impar und copula der Zungenanlage bildet den Ursprung der Schilddrüse. Von diesem Anlageort (postnatal als Foramen caecum zu erkennen) wächst ein Epithelstrang (später Ductus thyreoglossus) in das daruntergelegene Mesenchym ein. Das kaudale Ende des Ductus entwickelt sich zur Schilddrüse. Der Ductus bildet sich in der 7. Embryonalwoche zurück und der Lobus pyramidalis kann als Überbleibsel erkennbar sein.

2.1.3 Funktion der Schilddrüse

Die Schilddrüse produziert und speichert bestimmte Hormone (T3 und T4) und setzt diese auf einen Stimulus hin frei. Durch TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon) aus der Adenohypophyse wird die Schilddrüse dazu stimuliert. In der Adenohypophyse wiederum wird die Freisetzung von TSH durch das Tripeptid TRH (Thyreotropin Releasing Hormon) aus dem Hypothalamus gesteuert (siehe [Abb. 2](#)).

Sobald die Adenohypophyse dann TSH sezerniert, werden aus den Speicherzellen der Schilddrüse die Hormone Tetrajodthyronin (T4 = Thyroxin) und Trijodthyronin (T3) ausgeschüttet. Diese hemmen daraufhin, durch eine negative Rückkopplung, die Freisetzung von TRH und TSH.

In der Schilddrüse werden die Hormone T4 und T3 in den Follikelzellen aus der Aminosäure Tyrosin durch Anlagern von Jodid aus dem Blut aufgebaut. Diese Hormone werden in den Schilddrüsen-Follikeln an Thyreoglobulin gebunden und als Kolloid gespeichert. Bei Bedarf werden die Hormone dann an die Blutbahn abgegeben. Thyroxin ist biologisch weniger wirksam als Trijodthyronin, dafür aber in zehnfach höherer Konzentration im Blut zu finden. Nach der Sekretion geht allerdings der Großteil von Thyroxin in Trijodthyronin über. Täglich werden etwa 100µg Thyroxin und 10µg Trijodthyronin sezerniert (37).



**Abb. 2: Schilddrüsenregelkreis
(aus Prinz 2012 (195))**

Die Schilddrüsenhormone spielen eine wichtige Rolle für körperliche und geistige Entwicklung (siehe Tab. 1).

Zwischen den Follikeln befinden sich die parafollikulären Zellen (= C-Zellen), die Calcitonin sezernieren. Dieses Hormon senkt den Blutcalciumspiegel und fördert die Knochenbildung.

Durch die Schilddrüsenhormone wird der gesamte Stoffwechsel gesteigert (Herzarbeit, Körpertemperatur, Abbau von Fetten und Glykogen). Außerdem bewirken sie eine

Förderung des Wachstums (vor allem Längenwachstum) und der Gehirnreifung (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Wirkung der Schilddrüsenhormone:

Fettstoffwechsel	Anregung der Cholesterinphospholipidsynthese
Kohlenhydratstoffwechsel	Anregung der Glukoseresorption, Glukoneogenese und Glukoseutilisation in der Peripherie
Eiweißstoffwechsel	Anregung der Proteinsynthese und der Stickstoffretention
Elektrolythaushalt	Steigerung der Diurese, Steuerung der Elektrolytausscheidung
Energiehaushalt	Erhöhung des Energieumsatzes und des Sauerstoffverbrauchs
Wachstum	Stimulation von Zell- u. Körperwachstum
Nervensystem	Stimulation von Motorik, Beeinflussung der Psyche
Herzkreislauf	Erhöhung von Herzminutenvolumen, Steigerung der Herzfrequenz

Bei der Unterfunktion der Schilddrüse ist der gesamte Stoffwechsel verlangsamt, die Patienten sind müde, antriebslos und oft auch depressiv.

Durch eine Autoimmunerkrankung (M. Basedow) kommt es zu einer Überfunktion der Schilddrüse, bei welcher der Stoffwechsel hochgefahren ist: Patienten sind überreizt, aufgedreht und verlieren an Gewicht.

2.1.4 Dysfunktionen und Knoten der Schilddrüse die zu einer Thyreoidektomie führen können

Man muss zwischen der gestörten Schilddrüsenfunktion und der pathologisch veränderten Größe der Schilddrüse unterscheiden. Die Funktionsstörung und die Größenveränderung der Schilddrüse können gemeinsam, aber auch separat vorliegen.

Bei der gestörten Schilddrüsenfunktion unterscheidet man Hyperthyreose (Überfunktion) und Hypothyreose (Unterfunktion).

Eine pathologische Veränderung der Schilddrüse kann unterschieden werden in Veränderungen bei normalgroßer Schilddrüse, diffuse Veränderung und knotige Veränderung der Schilddrüse.

2.1.4.1 Häufigkeit

Eine Erkrankung der Schilddrüse kommt relativ häufig vor, so wurden im Jahr 2014 insgesamt 98.166 Erkrankungen der Schilddrüse in den Krankenhäusern angegeben. Dies entspricht in Deutschland (81 197 537 Einwohner (38)) in ungefähr 12 Erkrankten pro 10 000 Einwohner (0,12%). Allerdings unterscheidet sich in den verschiedenen Regionen Deutschlands die Häufung der Erkrankung (siehe Abb. 3). Nach der

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (39) kamen folgende Dysfunktionen der Schilddrüse gehäuft vor:

- Sonstige nichttoxische Struma - mit insges. 56.526 Patienten (ca. 73% Frauen und 27% Männer; Anstieg ab dem 45. Lebensjahr)
- Hyperthyreose (Thyreotoxikose) – mit insges. 36.078 Patienten (ca. 72% Frauen und 28% Männer; Anstieg ab dem 45. Lebensjahr)
- Thyreoiditis – mit insges. 2.662 Patienten (ca. 79% Frauen und 21% Männer; hauptsächlich vom 45. – 65. Lebensjahr)
- Sonstige Hypothyreose (keine subklinische Jodmangel-Hypothyreose) – mit insges. 1.643 Patienten (ca. 74,5% Frauen und 25,5% Männer; Anstieg ab dem 65. Lebensjahr)

In folgender Graphik wird die regional unterschiedliche Häufigkeit der Fälle mit Schilddrüsenerkrankungen aufgezeigt (pro 10 000 Einwohner; aus den Diagnosedaten der Krankenhäuser für Deutschland im Jahre 2014 (39); im Bezug zur Gesamteinwohnerzahl des jeweiligen Bundeslandes (38)):

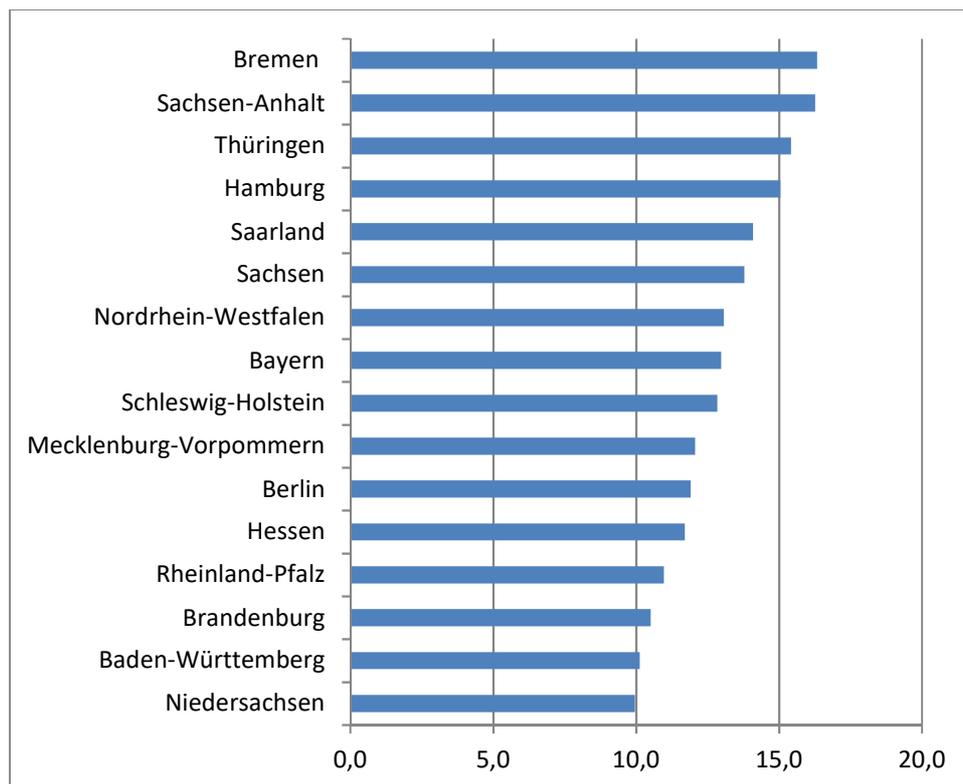


Abb. 3: Patienten mit der Diagnose Schilddrüsenerkrankung im Krankenhaus pro 10.000 Einwohner; nach Bundesländern; absteigende Häufigkeit

Bei ungefähr 6,5% der Erwachsenen in Deutschland findet sich ein pathologischer Schilddrüsenbefund (40).

2.1.4.2 **Struma**

Wie in Kap.2.1.1 erwähnt hat die Schilddrüse ein alters- und geschlechtsabhängig definiertes Volumen und bei der Überschreitung dieses Referenzvolumens spricht man dann von einer Struma (41).

Eine Funktionsstörung der Schilddrüse muss aber nicht unbedingt mit einer Struma einhergehen.

Man unterscheidet allgemein in knotige Struma (Struma nodosa) oder diffuse Struma. Diese bleiben oft unbemerkt, da die meisten Strumen mit einer euthyreoten Schilddrüsenfunktion verbunden sind. Allerdings beeinflusst der Druck auf die Luft- und Speiseröhre, ab einer gewissen Größe der Struma, das Atmen und Schlucken, was in seltenen Fällen eine operative Entfernung des Kropfes nötig macht.

Eine benigne Vergrößerung der Schilddrüse ist in Deutschland häufig zu finden, da in Deutschland ein endemischer Jodmangel herrscht (42). Aufgrund einer mangelhaften Aufnahme von Jod (bei >90% die Ursache für die Struma (41)) können nicht genug Schilddrüsenhormone erzeugt werden, dadurch wird in der Adenohypophyse die Bildung von TSH gesteigert und infolgedessen hypertrophieren die Thyreozyten. Daraufhin reagieren viele Patienten mit einer Größenprogredienz der Schilddrüse. Es treten dann Vergrößerungen als Anpassungshyperplasie und –hypertrophie auf und bilden eine knotige Struma (Kropf).

Weitere häufige Ursachen für eine knotige oder diffuse Struma können sein:

- Autoimmunerkrankungen (z.B. M. Basedow),
- die Schilddrüse entwickelt eine Autonomie,
- Hashimoto- oder andere Thyreoiditis,
- Tumore,
- Zysten und
- Medikamente (Thyreostatika, Lithium) (41).

2.1.4.3 **„Kalte“ und „heiße“ Knoten**

Wenn die Struma in ihrer Entwicklung fortgeschritten ist, können sich Knoten bilden, die autonom, also unabhängig vom regulierenden TSH der Adenohypophyse, Schilddrüsenhormone erzeugen und oft eine Überfunktion (Hyperthyreose – siehe Kapitel 2.1.4.4) hervorrufen. Dabei wird viel Jod aufgenommen und gespeichert. Ein solcher Knoten wird autonomes Adenom, oder „heiße“ (ggf. „warmer“) Knoten genannt. Durch die Rückkopplung zur Adenohypophyse sezerniert diese weniger TSH und das restliche Schilddrüsengewebe hypotrophiert. Durch diesen Ausgleich ist die klinische Symptomatik dann milder ausgeprägt. Maligne Veränderungen sind praktisch auszuschließen.

Hingegen sind „kalte“ Knoten (KK) Gebiete der Schilddrüse, in denen nur geringe oder fehlende Anreicherung des Isotops bei der Szintigraphie zu finden ist. Sie sind inaktiv und stellen keine Schilddrüsenhormone her. Diese Knoten sind malignomverdächtig (5-10% der KK sind Karzinome). Bei einem kalten Knoten kann es sich aber auch um gealtertes Gewebe, eine Vernarbung und somit um gutartiges Gewebe handeln. Er kann aber auch durch zystisches oder entzündliches Geschehen hervorgerufen worden sein, so dass durch eine Sonographie eine weitere Differenzierung der Knoten erfolgt. Unauffällige Knoten werden belassen, suspekten Knoten durch eine Feinnadelbiopsie weiter abgeklärt oder, bei dringendem sonomorphologischem Malignitätsverdacht, die Operation des entsprechenden Schilddrüsenlappens zur histologischen Klärung empfohlen.

Aber nicht nur in der Struma, sondern auch in einer normovolumetrischen Schilddrüse können Knoten auftreten. Eine Differenzierung erfolgt analog mittels Szintigraphie und Sonographie (43).

2.1.4.4 Hyperthyreose

Die Hyperthyreose ist eine Überfunktion der Schilddrüse. Sie zeigt sich durch einen erhöhten Grundumsatz, d.h. die Patienten verlieren Gewicht, trotz verstärkter Kalorienzufuhr. Außerdem erhöht sich die Körpertemperatur der Patienten und sie schwitzen vermehrt. Weitere Symptome sind Tachykardie mit gesteigerter Herzarbeit und Schlagkraft, Schlafstörungen, innere Unruhe, Nervosität, Fingertremor und Diarrhö. Im äußersten Fall kann der lebensbedrohliche Zustand der thyreotoxischen Krise auftreten.

In Deutschland sind die häufigsten Gründe für die Hyperthyreose ein autonomes Adenom der Schilddrüse und die Autoimmunerkrankung Morbus Basedow (41).

Das Adenom ist ein benigner Tumor, der allerdings autonom (unabhängig vom TSH-Spiegel) Schilddrüsenhormone herstellt (siehe Kap. 2.1.4.3).

An einen Morbus Basedow (nach Carl Adolph von Basedow (1799-1854), dt. Arzt) ist zu denken, wenn zusätzliche Symptome wie Druckgefühl hinter den Augen, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Kopfschmerz, tränende Augen und Doppelbilder vorhanden sind.

Autoantikörper (TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)), die eine dem TSH vergleichbare Struktur haben, täuschen eine TSH-Stimulation an den TSH-Rezeptoren vor und bewirken eine dauerhafte Anregung der Hormonproduktion und -freisetzung.

Dadurch ist die Schilddrüse bei Morbus Basedow (M. Basedow) diffus vergrößert und stellt ungebremst Schilddrüsenhormone her. Als Folge dieser überschießenden

Hormonproduktion bildet sich bei vielen Patienten die Merseburger Trias aus. Diese

Trias wurde nach dem Wohnort von Carl Adolph von Basedow benannt. Sie besteht aus Struma, Exophthalmus und Tachykardie. Bei ungefähr 50% der Patienten mit M.

Basedow tritt der Exophthalmus auf. Er ist ein Symptom der sogenannten endokrinen

Orbitopathie. Ursache ist ein Anschwellen der retrobulbären Augenmuskeln, allerdings ist die Pathologie noch nicht vollständig aufgeklärt.

Der Verlauf und die Ausprägung des M. Basedow können sehr verschieden sein. Wenn keine große, mechanisch behindernde Struma vorhanden ist kann eine temporäre Erholung oder sogar eine vollständige Heilung durch Thyreostatika erreicht werden. Andernfalls sollte eine definitive Therapie, in Form einer Radiojodtherapie oder einer Thyreoidektomie, erfolgen (41).

2.1.4.5 *Thyreoiditis*

Entzündungen der Schilddrüse kann man in akute, subakute und chronische Entzündungen unterteilen.

Eine **akute** Thyreoiditis kann bei einer viralen oder bakteriellen Infektion der die Schilddrüse umgebenden Gewebe (z.B. Pharynx, Larynx, Tonsillen) ausgelöst werden. Auch nach Radiotherapie oder durch Traumen kann eine akute Entzündung auftreten. Wenn eine **subakute** Form der Thyreoiditis vorliegt beginnt diese schleichend ungefähr zwei Wochen nach einer generellen Infektion mit Fieber und Schmerzen in den oberen Atemwegen. Als Auslöser sind Viren im Verdacht. Die seltene subakute Thyreoiditis wird auch Thyreoiditis de Quervain oder Riesenzellthyreoiditis genannt. Meist tritt diese Art der Thyreoiditis im Alter von 30-50 Jahren auf und ist bei Frauen wesentlich häufiger als bei Männern (4-7mal öfter Frauen als Männer) (44).

Die **chronische** Thyreoiditis taucht vorherrschend als lymphozytäre Form auf, welche auch Thyreoiditis Hashimoto (nach Hakura Hashimoto (1881-1934), japanischer Pathologe) genannt wird. Bei dieser Art der Immunthyreoiditis werden Antikörper gegen Thyreoglobulin (Tg) oder Autoantikörper gegen die Thyreoperoxidase (TPO) gebildet. In der Folge werden die Schilddrüsenzellen zerstört. Vorerst werden Schilddrüsenhormone vermehrt freigesetzt, was zu einer temporären Hyperthyreose führt. Durch die Zerstörung der Zellen kehrt sich dieser Effekt aber nach einiger Zeit um und es entsteht eine Hypothyreose.

Über lange Zeit kann Thyreoiditis Hashimoto dezent verlaufen und von manchen Patienten sogar unbemerkt bleiben. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass die Schilddrüse innerhalb von ein paar Monaten (nahezu schmerzlos) anschwillt (klassische, hypertrophe Verlaufsform). Zumeist betroffen sind Frauen im 30. – 50. Lebensjahr.

2.1.4.6 *Schilddrüsentumore*

Unter den gutartigen Schilddrüsentumoren sind die Adenome, die am häufigsten vorkommenden. Mit Ausnahme der autonomen Adenome bilden diese jedoch keine Indikation zur Operation. Da sie allerdings nicht immer sicher von Karzinomen abzugrenzen sind, stellen sie einen häufigen Befund bei dignitätsklärenden Schilddrüsenoperationen dar.

Die Karzinome der Schilddrüse, die hingegen eine klare Indikation zur Operation darstellen, lassen sich in papillär (zu ca. 50-80% aller bösartigen Schilddrüsenkarzinome), follikulär (zu ca. 25%) und medullär (zu ca. 5%) unterteilen (43). Außerdem

finden sich noch die anaplastischen Karzinome sowie Sarkome und Metastasen von anderen (Primär-) Tumoren als maligne Schilddrüsenveränderungen.

Für den Rahmen der Studie möchte ich hier nur auf die papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinome eingehen:

Papilläre Schilddrüsenkarzinome können schon im Kindesalter auftreten, aber meist sind die Patienten zwischen dem 30. – 50. Lebensjahr und Frauen überwiegen gegenüber den Männern (2-3:1 (43)). Das papilläre Schilddrüsenkarzinom kann multizentrisch in der Schilddrüse verteilt auftreten. Es stellt keine Schilddrüsenhormone her und erscheint daher in der Szintigraphie als kalter Knoten.

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome sind mit 25% aller malignen Tumore der Schilddrüse die zweithäufigsten. In starken Jodmangelgebieten kann die Inzidenz auf 30-40% steigen (45) (46) (47). In der Szintigraphie stellt sich das follikuläre Schilddrüsenkarzinom als solitärer kalter Knoten dar. Die Patienten befinden sich im Durchschnitt zwischen dem 40. – 50. Lebensjahr bei Diagnosestellung.

Das follikuläre, wie auch das papilläre sind differenzierte Schilddrüsenkarzinome des Follikel epithels. Bei einem gut abgrenzbaren und relativ kleinen papillären Karzinom (pT1a = unter 1cm Tumordurchmesser) ist eine Hemithyreoidektomie (einseitige Resektion) gegebenenfalls therapeutisch ausreichend. Bei größeren papillären und den follikulären Karzinomen ist eine totale Thyreoidektomie mit ggf. Entfernung der zentralen Lymphknoten und nachfolgender Radiojodtherapie indiziert (43). Bei jungen Patienten ist die Prognose sehr gut, allerdings ist sie bei papillären Schilddrüsenkarzinomen besser als bei follikulären. Zu erklären ist dies damit, dass bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen vermehrt Fernmetastasen vorliegen und eine stärkere genetische Instabilität vorhanden ist (48) (49).

2.2 Nebenschilddrüsen

2.2.1 Anatomie der Nebenschilddrüsen

2.2.1.1 *Topographie*

Die Nebenschilddrüsen sind normalerweise vier ungefähr weizenkorngroße Knötchen (Epithelkörperchen, insges. ca. 140mg (50)), an der Rückseite der Schilddrüse. Sie sehen rotbräunlich aus und ähneln braunem Fettgewebe.

In ihrer genauen Lage dorsal der Schilddrüse sind die Nebenschilddrüsen (NSDs) sehr variabel. Die normale Lage der NSDs in Beziehung zur A. thyroidea inferior und zum N. recurrens ist in [Abb. 4](#) zu sehen.

Wie schon in Kapitel 2.1.3 erwähnt liegen die NSDs im Verschiebespalt zwischen Capsula interna und externa. Durch die embryonale Wanderung ist die Lage der

Nebenschilddrüsen, besonders bei den unteren Organen, sehr variabel. Gelegentlich liegen sie dorsal-subkapsulär (43) in der Schilddrüse, was eine zuverlässige Identifikation bei ausgedehnten Schilddrüsenresektionen nötig macht.

Die Gefäßversorgung entspricht der der Schilddrüse, d.h. die versorgenden Arterien stammen aus der A. thyroidea superior et inferior. Nach jeder Schilddrüsenoperation besteht daher die Gefahr einer Devaskularisation mit einer nachfolgenden Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (sekundärer Hypoparathyreoidismus). Der venöse Abfluss erfolgt in die Vv. thyroideae.

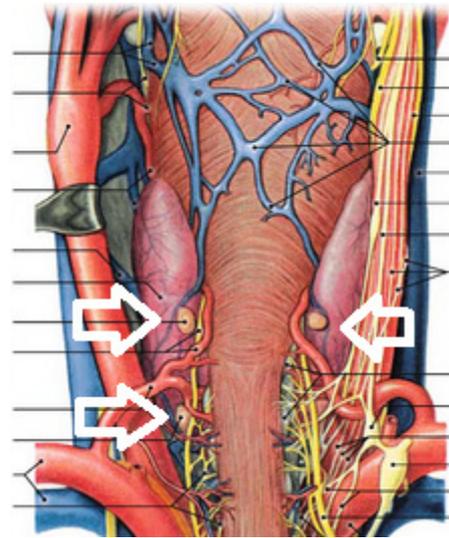


Abb. 4: Ansicht der Schilddrüse (rosa) und Oesophagus von dorsal mit normaler Lage der Nebenschilddrüsen (nach Tillmann 2005 (196))
 → hier allerdings nur 3 NSDs zu sehen (weiße Pfeile); die 4. NSD liegt normal symmetrisch zur kontralateralen unteren NSD

2.2.2 Entwicklung der Nebenschilddrüsen

Die beiden kranialen NSDs haben sich aus der 4. Schlundtasche und die beiden kaudalen NSDs aus der 3. Schlundtasche entwickelt. Beide Schlundtaschen sind dem Entoderm zuzuordnen.

2.2.3 Funktion der Nebenschilddrüsen

In den Hauptzellen der NSDs wird Parathormon gebildet. Zusammen mit Vitamin D ist das Parathormon für die Regulation des Kalziumstoffwechsels verantwortlich. Parathormon – ein Polypeptid aus 84 Aminosäuren – führt

- zum Anstieg des Serum-Calcium-Spiegels durch Herauslösen von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen (indirekte Förderung der Osteoklastenaktivität),
- zur Steigerung der Kalziumresorption im Darm und
- zu erhöhter Kalziumreabsorption in den Nierentubuli und dem Darm (allerdings nur in Anwesenheit von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃).

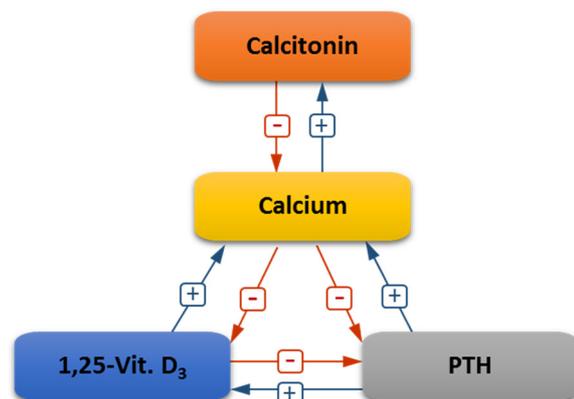


Abb. 5: Calcium-Regulation durch Calcitonin, PTH und Vitamin D₃

Außerdem wird die Phosphatausscheidung in den Urin durch das Parathormon gesteigert, so dass Hyperphosphaturie und Hypophosphatämie resultieren können.

Die Aktivität der Nebenschilddrüse wird direkt durch die Konzentration des ionisierten Kalziums gesteuert, d.h. Kalziumerniedrigung führt zum Anstieg der Parathormon-Ausschüttung und umgekehrt (negative Rückkopplung) – siehe Abb. 5.

Eine Art Antagonist zum Parathormon und $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D_3 (= Calcitriol) ist Calcitonin, welches bei einem erhöhten Serumkalziumspiegel hauptsächlich von den C-Zellen („C“ für Calcitonin) der Schilddrüse und auch zu einem geringen Teil von den C-Zellen der NSDs ausgeschüttet wird. Calcitonin hemmt den Knochenabbau und die Phosphatrückresorption in der Niere. Unter Einfluss des Calcitonins kommt es zu einer Abnahme des Serumkalziums und des Serumphosphats. Zahlreiche Fragen des Calcitonineffektes sind allerdings noch ungeklärt.

Wenn bei einer Schilddrüsenoperation akzidentiell NSDs komplett mit entfernt werden, erniedrigt sich durch den Mangel an Nebenschilddrüsenhormonen (sekundärer Hypoparathyreoidismus) die Calciumkonzentration im Blut. Durch das erniedrigte Serumcalcium folgt eine Übererregbarkeit der Nerven, was zu Spasmen und Krämpfen der Eingeweide- und Skelettmuskulatur führen kann.

2.3 Vitamin D_3

2.3.1 Aufnahme und Synthese des Vitamin D_3

Das $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D_3 wird inzwischen als echtes Hormon anerkannt und würde heute nicht mehr den Vitaminen zugeordnet werden, da eine körpereigene Synthese möglich ist. Zu ca. 90% wird Vitamin D_3 im Körper selbst produziert (insofern genügend Sonnenlicht an die Hautoberfläche gelangt) und ca. 10% (in Mitteleuropa) werden über die Nahrung aufgenommen (51).

Die Vorstufen der körpereigenen Vitamin D_3 -Produktion leiten sich vom Cholesterin ab (siehe Abb. 6).

Das Vitamin D_3 wird dabei aus dem Prohormon 7-Dehydrocholesterol gebildet, welches wir zum Großteil mit der Nahrung aufnehmen und geringfügig auch selbst im Körper synthetisieren können. Über die Blutgefäße gelangen diese

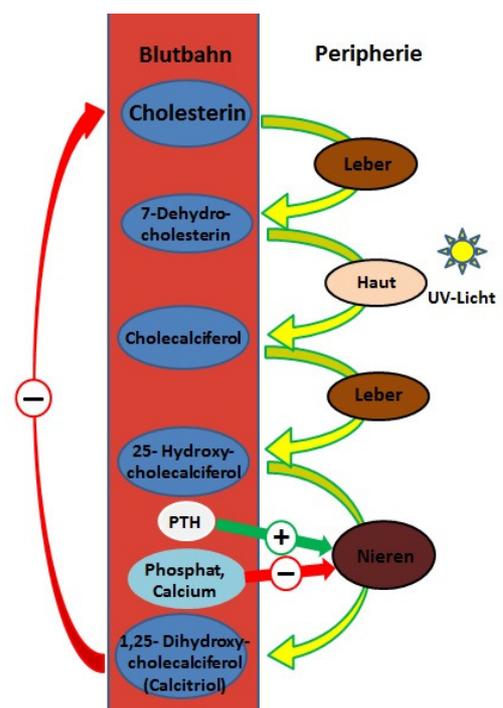


Abb. 6: Vitamin D_3 -Synthese

Vorstufen in die Haut, wo sie vom UV-Licht ohne Enzymbeteiligung zu Cholecalciferol (Vitamin D₃) umgewandelt werden. Das Cholecalciferol wird dann in die Leber transportiert, wo es über Hydroxylierung an Position 25 zu 25(OH)-Vitamin D₃ umgewandelt wird. Ein Defizit von 25-Hydroxyvitamin D (25OH-VD) wird ab Werten unter 50 nmol/l angesehen (52).

Nach Transport durch das Blutplasma wird das 25(OH)-Vitamin D₃ in den Nierentubuli durch das Enzym 1 α -Hydroxylase in die aktive Form 1,25-(OH)₂- Vitamin D₃ (=1,25-(OH)₂-Cholecalciferol) umgewandelt.

Die Stimulation des letzten Schrittes der Umwandlung in den Nierentubuli ist durch Parathormon (iPTH) möglich (Rückkopplungsmechanismus – siehe [Abb. 6](#)). Diese Umwandlung durch das Enzym 1 α -Hydroxylase kann durch Glucocorticoide, einen erhöhten Serumcalcium- oder Phosphat-Spiegel gehemmt werden. Bei erniedrigten Ca- und Phosphatwerten wird die Umwandlung zu 1,25-(OH)₂- Vitamin D₃ (= Calcitriol) hingegen gefördert.

Während das biologisch aktive 1,25-(OH)₂- Vitamin D₃ nur über eine sehr kurze Halbwertszeit von 15 Stunden verfügt, beträgt die Halbwertszeit des 25(OH)-Vitamin D₃ 15 Tage.

Die Synthese des biologisch aktiven 1,25-(OH)₂- Vitamin D₃ ist also ein sehr komplexer Vorgang, dem eine ausreichende Zufuhr und Aufnahme von Provitamin D, genügend UV-Licht-Exposition sowie eine intakte Leber- und Nierenfunktion vorausgesetzt wird.

Ein Mangel an Vitamin D-Hormon kann durch unzureichende Sonneneinstrahlung für die Haut und Ernährungsdefizite entstehen. Da Vitamin D₃ vom Parathormon benötigt wird, um seine Wirkung entfalten zu können, kommt es bei Mangel zu einer verringerten Aufnahme von Kalzium aus dem Darm. Dies führt zu einem Defizit von Serumkalzium. Der Körper versucht dieses Defizit auszugleichen, indem er über eine Erhöhung des Parathormon-Spiegels sich der Kalziumspeicher im Knochen bedient. Dies kann in einer Knochenerweichung resultieren.

2.3.2 Rolle des Vitamin D₃ im Kalziumstoffwechsel

Die Kalziumhomöostase wird durch drei Hormone gesteuert:

- Parathormon
- Calcitonin und
- 1,25-Dihydroxycholecalciferol (= 1,25(OH)₂-Vitamin D₃).

Sie beeinflussen

- Calciumaufnahme aus dem Darm
- Freisetzung oder Einlagerung von Calcium in den Knochen (Calciumspeicher)
- Calciumausscheidung durch die Niere.

Das Vitamin D₃ beeinflusst durch eine negative Rückkopplung die Parathormon-Sekretion und die Proliferation der Nebenschilddrüsenzellen (53) (siehe auch Abb. 5 auf Seite 12).

Tab. 2: Wirkung der Hormone der Kalziumhomöostase

Wirkung auf...	Parathormon	Calcitriol (Vitamin D ₃ -Hormon)	Calcitonin
den Serumkalziumspiegel	↑ erhöht sich	↑ erhöht sich	↓ vermindert sich
den Knochen	Osteoklastenaktivierung (Bereitstellung von Kalzium)	Osteoblastenaktivierung (Mineralisation von Knochen)	Kalziumeinbau wird gefördert, Knochenabbau gehemmt
den Darm	Kalziumresorption erhöht	Kalzium- und Phosphat-Resorption erhöht	Kalzium-Resorption vermindert
die Niere	Kalzium-Reabsorption, Verstärkung der Phosphat-Ausscheidung	Kalzium- und Phosphat-Reabsorption wird stimuliert	Verstärkung der Kalzium- und Phosphat-Ausscheidung

2.4 Die Thyreoidektomie

Der operative Eingriff an der Schilddrüse ist eine der am häufigsten durchgeführten allgemeinchirurgischen Prozeduren in Deutschland (54) (55). Im Jahr 2014 wurden laut dem statistischen Bundesamt bundesweit nahezu 40.000 Thyreoidektomien durchgeführt (5). Drei Viertel davon bei Frauen.

Die Thyreoidektomie ist momentan die bevorzugte Behandlungsmethode bei M. Basedow und multinodularen Struma (56) (57). Ungefähr die Hälfte der im Jahr 2014 durchgeführten Schilddrüsenoperationen waren Thyreoidektomien (5).

Nach der Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) ist die totale Thyreoidektomie als „vollständige Entfernung beider Schilddrüsenlappen inklusive des Isthmus und des Lobus pyramidalis ohne Belassen von Parenchymresten“ definiert (58).

2.4.1 Indikationen für die Thyreoidektomie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen

Grundlegend sieht die AWMF in ihrer Leitlinie zur operativen Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen die Indikation zur Operation bei

- Malignitätsverdacht
- lokalen Beschwerden
- dystoper Lage
- konservativ nicht ausreichend therapierbarer Hyperthyreose (59).

Eine totale oder fast-totale Thyreoidektomie sollte bei vollständig knotig verändertem Schilddrüsengewebe oder multiplen Knoten in beiden Lappen der Schilddrüse vorgenommen werden (56) (60). Des Weiteren besteht bei Schilddrüsentumoren und M. Basedow die Indikation zur Thyreoidektomie. Ist bei M. Basedow eine definitive Therapie indiziert und erfolgt diese durch Operation ist immer eine Thyreoidektomie anzuvisieren, um kein Rezidiv zu erhalten und eine Persistenz zu vermeiden - besonders bei parallel aktiver endokriner Orbitopathie (61) (62).

Als hauptsächliche operative Indikationen bei einer Immunthyreopathie (z.B. der erwähnte M. Basedow) folgende Indikationen anzusehen:

- größenprogrediente oder ausgedehnte Struma,
- zusätzlich vorhandene Knoten (Struma (uni-)nodosa oder multinodosa) mit Malignitätsverdacht (kalte Knoten),
- schwerwiegende Nebenwirkungen der Thyreostase (43),
- endokrine Orbitopathie,
- bei Verweigerung der Radiojodtherapie durch den Patienten (59).

2.4.2 Komplikationen bei einer totalen Thyreoidektomie

Neben den allgemeinen Komplikationen, wie Wundinfektionen, Nachblutungen etc., bestehen auch operationsspezifische Komplikationen. Insbesondere sind hier

- der postoperative Hypoparathyreoidismus (transient oder permanent),
- die Recurrensparese (ein- oder beidseitig) und
- die Parese des äußeren Astes des N. laryngeus superior

zu erwähnen. Viele Autoren nennen den postoperativen, transienten Hypoparathyreoidismus (mit der symptomatischen Hypokalzämie) als häufigste Komplikation nach Schilddrüsenoperationen (63) (28) (64) (65) (66) (67).

Die einseitige Recurrensparese (Schädigung des N. laryngeus recurrens) hat Heiserkeit und Stimmchwäche zur Folge. Bei einer beidseitigen Schädigung tritt eine Ruhedyspnoe auf, welche ggf. eine Tracheotomie nötig macht. Allerdings ist bei

Erstoperation die permanente einseitige Recurrensparese in weniger als 1% der Fälle zu erwarten (68).

Eine Schädigung des N. laryngeus superior hätte eine Einschränkung der Hochtonstimme und Stimmkraft zur Folge und auch der Stimmtonus wäre beeinträchtigt. Diese Schädigung ist aber sehr selten von klinischer Relevanz.

Bei der Thyreoidektomie können akzidentiell die Parathyroideae geschädigt oder sogar entfernt werden, was eine verminderte Sekretion von Parathormon nach sich ziehen würde und einen transienten oder permanenten Hypoparathyreoidismus zur Folge haben könnte. Eine Schädigung der Nebenschilddrüsen kann nicht nur durch Verletzung, sondern auch durch Devaskularisation mit konsekutiver Ischämie, Ödem oder Hämatom geschehen. Versehentlich entfernte Nebenschilddrüsen werden meist durch eine Autotransplantation in den M. sternocleidomastoideus replantiert.

In einer jüngeren Studie von Badassare et al. (2012), die insgesamt 119.517 Schilddrüsenoperationen unterschiedlichen Ausmaßes untersucht hat, fand man Hypokalzämien mit einem durchschnittlichen Prozentsatz von 5,5% (69). Bei näherer Betrachtung des Operationsumfangs stellte sich heraus, dass eine Hypokalzämie signifikant häufiger nach einer totalen Thyreoidektomie auftrat (9%), als bei einer unilateralen Lobektomie (1,9%). Patienten, die sich einer totalen Thyreoidektomie mit gleichzeitiger Neck-Dissection unterzogen haben litten noch wesentlich häufiger an einer Hypokalzämie (23,4%). In einer aktuellen Studie von Kala et al. (2015) wurde bei fast einem Drittel (32%) der Patienten mit totaler Thyreoidektomie eine postoperative Hypokalzämie festgestellt. Jedoch schwankt die Rate je nach Literaturangabe zwischen 11 und 35% (12) (13) (14) (15).

In spezialisierten Zentren ist die Komplikationsrate meist geringer (70).

2.5 Hypoparathyreoidismus

2.5.1 Definition

Eine einheitliche Definition des Hypoparathyreoidismus besteht leider noch nicht und es werden unter diesem Begriff verschiedene Krankheitsbilder vereinigt. Ursprung dieses Mangelsyndroms ist meist eine Verletzung der Nebenschilddrüsen bei einer Schilddrüsenoperation. In wenigen Fällen ist die Ursache des Hypoparathyreoidismus idiopathisch (eventuell autoimmun).

Der transiente Hypoparathyreoidismus tritt in verschiedenen Studien in 11-35% der TT-Fälle auf (12) (13) (14) (15). Die meisten Patienten erholen sich mit einer Kalzium- und Vitamin D-Substitution nach zwei Wochen wieder. Bleibt der Hypoparathyreoidismus für mehr als sechs bzw. zwölf Monate (je nach Definition) bestehen, so spricht man von einem permanenten Hypoparathyreoidismus, der nur in 1,4 -2,75% der Fälle vorkommt (12) (13) (14).

Ein Hypoparathyreoidismus (transient oder permanent) wird mit einer verminderten Parathormon-Sekretion, Hypokalzämie und speziellen Symptomen (wie z.B. Tetanie) verbunden.

Ein primärer Hypoparathyreoidismus hat genetische Ursachen. Von einem sekundären Hypoparathyreoidismus spricht man bei einem erniedrigten iPTH-Wert nach einem operativen Eingriff. Meist ist der sekundäre Hypoparathyreoidismus reversibel (67) (16).

Der postoperative Hypoparathyreoidismus kann über den postoperativen Serumcalciumwert definiert werden, wobei sich hier in der Literatur verschiedenste Grenzwerte finden (43). Häufig wird auch der Parathormonspiegel im Serum als Referenz herangezogen. Falls dieser unter dem Normbereich liegt, das Serumkalzium ebenfalls abgefallen ist ($<2,2$ mmol/l) und der Patient zusätzlich Symptome für Hypoparathyreoidismus zeigt, wird von einer Nebenschilddrüseninsuffizienz gesprochen.

Bei einer rein funktionellen Betrachtung kann man den Hypoparathyreoidismus als unzureichende Freisetzung von Parathormon durch die Nebenschilddrüsen bei einer bestehenden Hypokalzämie betrachten.

Nach Felix et al. (71) & Kruse und Kuhlencordt (72):

„Der Hypoparathyreoidismus ist eine Verminderung der Konzentration des intakten Parathormons und Gesamtkalziums im Serum unter den Normbereich aufgrund einer eingeschränkten oder fehlenden Nebenschilddrüsenfunktion.“

Es ergeben sich also vier verschiedene Parameter durch die alleinig oder durch deren Kombination der Hypoparathyreoidismus in verschiedenen Studien anders definiert wird:

- Abfall des (totalen oder korrigierten) Serumcalciumspiegels
- Abfall des Parathormonwertes im Serum
- klinisch apparente Symptome des Hypoparathyreoidismus
- Therapie mit Calcium und /oder Vitamin D- Präparaten musste vorgenommen werden.

Gleichzeitig besteht auch keine Einigkeit, ab wann der Hypoparathyreoidismus als „permanent“ zu bezeichnen ist. (siehe [Tab. 3](#)). Die Angaben liegen bei 6 oder 12 Monaten einer andauernden Calcium- oder/und Vitamin D-Gabe.

Tab. 3: Verschiedene Hypoparathyreoidismus-Definitionen

(Ca = Calcium; korr. = korrigiert; Aufenth. = Aufenthalt; Bezeich. = Bezeichnung; perm. = permanent; postop. = postoperative; HPT=Hypoparathyreoidismus)

Artikel	Kalzium [mmol/l (mg/dl)]	Parat- hormon [pg/ml]	klinische Symptome	wenn postop. Therapie nötig	Monate bis Bezeich. „perm.“
Thomusch et al. 2000 (70) 2003 (57)	-	-	+/-	Kalzium- oder Vitamin D-Gabe	6
Trupka et al. 2002 (12)	korr. Ca: <2,15	<15	+	Kalzium-Gabe über stationär Aufenth. hinaus	6
Rosato et al. 2004 (73)	-	-	+	Kalzium-Gabe	12
Palazzo et al. 2005 (74)	<2	-	+	-	6
Asari et al. 2008 (75)	korr. Ca: <1,9	-	+/-	-	6
Emre et al. 2008 (15)	<2 (<8)	-	+	-	6
Efremidou et al. 2009 (6)	<2 (<8)	-	+/-	-	6
Harris et al. 2009 (76)	-	-	+	Kalzium-Gabe	6
Barczynski et al. 2010 (77)	<2	-	+/-	-	6
Digonnet et al. 2010 (78)	<2,2	<15	-	Kalzium-Gabe	12
Franzke et al. 2010 (79)	-	-	+	Kalzium- oder Vitamin D-Gabe	6
Lee et al. 2010 (80)	-	-	+	Kalzium-Gabe	6
Sitges-Serra et al. 2010 (81)	<2 (<8)	für perm. HPT: <13	+	-	12
Wilhelm et al. 2010 (62)	<2,1 (<8,4)	-	+/-	-	6
Youngwirth et al. 2010 (82)	-	≤10	+	Kalzium-Gabe	6
De Pasquale et al. 2015 (83)	<2,1	<10	+	Kalzium-Gabe	12
Seo et al. 2015 (84)	<2,125 (<8,5)	für perm. HPT: <13	+/-	für perm. HPT: Kalzium-Gabe	12

2.5.2 Pathogenese

Der Hypoparathyreoidismus ist, wie schon in Kap. 2.5.1 erwähnt, durch die reduzierte Funktion der Nebenschilddrüsen hervorgerufen. Die verminderte Parathormonbildung führt zu einer Verringerung der Knochenresorption und einem Anstieg der Knochenbildung. Als Folge tritt ein erhöhter Einstrom von Kalzium in den Knochen auf. Kalzium wird also bei Mangelerscheinung nicht mehr aus dem Knochenspeicher mobilisiert. Außerdem führt das fehlende Parathormon zu einer verminderten renalen 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Produktion, was wiederum zu einer erniedrigten intestinalen Calciumabsorption und erhöhten renalen Ausscheidung von Kalzium führt (verminderte Reabsorption aus dem distalen Anteil der Nierentubuli - wenn sich der Patient nicht im Endstadium einer Nierenerkrankung befinden). Die durch den Hypoparathyreoidismus hervorgerufene Elektrolytverschiebung führt dann zu einem Mangel an Calciumionen im Blut (Hypokalzämie) und zu einem Anstieg der Phosphatwerte (Hyperphosphatämie).

2.5.3 Symptome

Eine Hypokalzämie äußert sich symptomatisch in Störungen der Sensibilität (z.B. Parästhesien), erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit (z.B. Muskelkrämpfe in den Extremitäten, Spasmen der perioralen Muskulatur) und neuropsychiatrischen Ausprägungen (z.B. Unruhe, Angstgefühl).

Bei ungefähr einem Drittel der hypokalzämischen Patienten kommt es zu Kribbelparästhesien in den Spitzen der Finger. Bei einigen Patienten zeigt sich auch eine typische Pfötchenstellung der Hände (85). Bei schweren Verlaufsformen kann es zu Herzrhythmusstörungen, Tetanien, Laryngo- und Bronchospasmen und sogar zu einer kardialen Dekompensation kommen (86) (87). In Einzelfällen sind tonisch-klonische epileptische Anfälle bei unerkanntem postoperativem Hypoparathyreoidismus beschrieben (88) (89) welche als lebensbedrohlich eingestuft werden könnten.

2.5.4 Risikofaktoren für den transienten Hypoparathyreoidismus nach totaler Thyroidektomie (TT) als Ersteingriff

Durch das Resektionsausmaß bei einer totalen Thyroidektomie ist das Risiko, dass ein transienter Hypoparathyreoidismus auftritt gesteigert (70). Bei einer TT tritt eine postoperative symptomatische Hypokalzämie bei doppelt so vielen Patienten auf, wie bei einer Dunhill-Resektion (79).

Risikofaktoren für den transienten Hypoparathyreoidismus und die passagere Hypokalzämie nach TT sind

- das Alter des Patienten,
- das Geschlecht,
- das operative Volumen des Krankenhauses,
- wenn eine M. Basedow-Erkrankung oder
- ein maligner Tumor (90) vorliegt, oder
- es sich um einen Rezidiveingriff handelt (70),
- eine Hyperthyreose vorliegt (18) (91) (92) oder,
- bei unter drei intraoperativ erkannten NSDs, oder
- bei Schädigung oder Ischämie der NSDs (21) (häufigster Grund), oder
- nach neueren Studien, ein präoperatives Vitamin D₃-Defizit vorliegt (93) (17) (94) (95).

Je älter der Patient ist (>50 Jahre) desto höher ist das Risiko an Hypoparathyreoidismus zu erkranken. Nach Tolone et al (96) steigt das Risiko bei einem Alter von über 50 Jahren um das 20-fache an. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die mit dem Alter abnehmende Geschwindigkeit der Erholung der NSDs von dem Operationstrauma erklären. Allerdings berichtete Franzke et al., dass das Alter in seiner Studie keinen Einfluss hatte (79).

Frauen sind durchschnittlich doppelt so gefährdet (70) wie Männer. Der Grund für die erhöhte Gefährdung ist unklar. Eine mögliche Erklärung könnte die erhöhte Einnahme von Medikamenten des Aspirin-Typus sein. Die meist filigranere Konstitution scheint nach der Studie von Milone et al (97) keinen Einfluss zu haben.

Je mehr totale Thyreoidektomien ein Klinikum jährlich durchführt, desto geringer war das Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. Hier – wie auch bei anderen operativen Eingriffen- zeigt sich, dass durch Routine die Rate an postoperativen Komplikationen gesenkt wird.

Chirurgisch kann die postoperative Hypokalzämierate reduziert werden, wenn eine präzise chirurgische Exzision vorgenommen wird, bei der vermieden wird, Energie auf das umliegende Gewebe zu verteilen. Blutverlust und Ödembildung sollten ebenfalls vermieden werden (69) (98) (99) (100). Die Erfahrung des Operateurs hatte statistisch keinen Einfluss (70) (101) (102) (103) – wobei unerfahrene Chirurgen allerdings unter adäquater Supervision durch einen erfahrenen Operateur standen.

Da ein erhöhtes Risiko für einen transienten Hypoparathyreoidismus auch darin besteht, intraoperativ die Nebenschilddrüsen (NSDs) nicht zu identifizieren, ist ein erfahrener Operateur (oder zumindest dessen Supervision) hier als wichtiger Faktor anzusehen. Mehrere Autoren sahen bei einer Identifikation von weniger als drei NSDs

intraoperativ ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines postoperativen Hypoparathyreoidismus (104) (67) (18) (105) (70).

Das versehentliche Entfernen der NSDs kommt in 5-20% der Fälle vor. Wenn die Nebenschilddrüse(n) innerhalb der Schilddrüse liegen wird sogar von einer akzidentiellen Exzision von 40-50% der Fälle berichtet (106) (107) (108) (109). In den meisten Fällen wird nur eine NSD akzidentell mit der Schilddrüse resiziert. Auch wenn manche Studien vermuten lassen, dass die versehentliche NSD-Entfernung nicht mit dem postoperativen Hypokalzämie korreliert (70) (79), zeigen andere Studien einen Zusammenhang zwischen der NSD-Verletzung, einer versehentlichen Entfernung oder Autotransplantation (110).

Die Autoimmunerkrankung M. Basedow geht mit einem erhöhten Risiko für postoperativen Hypoparathyreoidismus einher (111) (112). M. Basedow mag mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für verstärkte Blutungen und einer stärkeren Adhäsion zwischen der Schilddrüsenkapsel und den NSDs einhergehen. Bei einer verstärkten Blutung kann sich ein erschwertes Sichtfeld während der Operation ergeben. Die verstärkten Adhäsionen könnten die Separation der NSDs vom Schilddrüsenlappen zusätzlich erschweren, woraufhin sich insgesamt eine stärkere Schädigungswahrscheinlichkeit für die NSDs ergeben könnte.

Das Phänomen des „Bone hunger“ (das bei M. Basedow häufig vorkommt) mag ebenfalls eine Rolle spielen (67) (93). Beim „Bone hunger“ (Knochenhunger) besteht eine anhaltende starke Hypokalzämie, obwohl sich der iPTH-Wert normalisiert hat oder sogar angehoben ist. Auch beim Serumphosphat und dem Serumkalium kann man bei diesem Syndrom meist eine Absenkung beobachten. Dieses Syndrom entsteht häufig auch durch präoperativ vorhandene Knochenerkrankungen, die zu einem chronischen Anstieg der Knochenresorption geführt hatten (Osteitis fibrosa). Dieser Anstieg wurde meist durch hohe PTH-Werte verursacht (Hyperparathyreoidismus) (113). Im Zusammenhang mit einer Thyreoidektomie ist ein präoperativ vorhandener Hyperthyreoidismus durch seine übermäßige Hormonausschüttung (->hoher Knochenumsatz) oft die Ursache für eine postoperative Hypokalzämie. Neben dem Hyperthyreoidismus kann der „Bone hunger“ auch durch Hypercalcitoninämie (eher selten) oder Vitamin D-Defizit ausgelöst werden (29) (67) (114).

In neueren Studien wird ein präoperatives Vitamin D-Defizit als signifikanter Risikofaktor für eine postoperative Hypokalzämie nach totaler Thyreoidektomie angegeben (93) (17) (94) (95).

Kirkby-Bott et al (24) sieht ein erhöhtes Risiko der Hypokalzämie nach TT bei Patienten, die einen präoperativen Vitamin D₃ – Wert <25 nmol/l (<10 ng/ml) aufweisen. Es wurde daraufhin ein präoperativer Cut-off-Wert von 35 nmol/L Vitamin D₃ definiert. Bei Unterschreitung dieses Cut-off-Wertes wurde eine präoperative Prophylaxe mit

Vitamin D empfohlen. Patienten mit einem präoperativen Vitamin D₃-Wert ≤ 35 nmol/L (46%) hatten eine Hypokalzämierate von 35,5%, Patienten mit einem Wert >35 nmol/L (54%) hatten eine Hypokalzämierate von nur 19,1%, was einer Reduktion um 46% entsprach.

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen verringerten präoperativen Vitamin D (25-OHD) – Werten und postoperativer Hypokalzämie sieht auch Erbil et al (17). In dieser Studie wurde ein 28-fach höheres Risiko für postoperative Hypokalzämie nach einer totalen oder fast totalen Thyreoidektomie errechnet, wenn die Patienten, einen präoperativen Vitamin D-Wert unter 15 ng/ml (37,5 nmol/l) aufwiesen. Die Patienten mit Vitamin D-Defizit zeigten in 100% eine Hypokalzämie, während die Patienten mit einem normalen Vitamin D-Wert (≥ 15 ng/ml) nur in 9,5% der Fälle eine Hypokalzämie entwickelten.

Tartaglia et al. (2005) zeigte, dass die orale Gabe von 1 μ g Calcitriol zweimal täglich und 500mg Calcium-Carbonat dreimal täglich nach TT das Risiko schwerer postoperativer Hypokalzämien reduzierte (28). Die Reduktion war besonders ersichtlich am dritten postoperativen Tag, an dem nur 9,9% der Patienten mit Calcitriol und 27,2% der Patienten, die nur Calcium-Carbonat erhielten, Hypokalzämie zeigten – eine Reduktion um 64%.

Auch andere Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen einem präoperativen Vitamin D-Defizit und dem Auftreten von postoperativer Hypokalzämie (115) (116). Bei M. Basedow wird ebenfalls ein präoperativer Vitamin D-Mangel als Risikofaktor vermutet (117).

Eine prophylaktische perioperative Gabe von Kalzium- und Vitamin D-Präparaten wurde in verschiedenen Studien durchgeführt und festgestellt, dass diese Prämedikation einen protektiven Effekt zu haben schien, aber weitere Studien nötig wären (29) (30) (31) (28).

2.5.5 Mögliche Folgen des Hypoparathyreoidismus

Die Regelung der Kalziumkonzentration findet durch Parathormon und Calcitriol (Vitamin D- Hormon) in einem sehr schmalen Bereich statt (118). Diese Regelung „gehört zu den am engsten regulierten physiologischen Konstanten in der Natur“ (119). Ein anhaltendes Defizit an Parathormon resultiert stets in einer Hypokalzämie, welche dann die hauptsächlichen Symptome des Hypoparathyreoidismus auslöst (72) (120).

Dies ist begründet durch die Minderung der renalen Rückresorption von Kalzium, der Absorption von Kalzium im Darm (Duodenum und Jejunum) und der Knochenresorption durch Osteoklasten (siehe Tab. 2, Seite 15). Die, durch die verstärkte Rückresorption von Phosphat in der Niere, ausgelöste Hyperphosphatämie verursacht weitestgehend keine Beschwerden.

Kalziumionen regeln die Geschwindigkeit und Dauer des Natrium- und Kaliumaustausches durch die Membran der Zelle, dadurch können sie eine Stabilisation des Ruhepotentials bewirken. Die Membrandurchlässigkeit für Natrium und Kalium nimmt allerdings bei erniedrigtem Spiegel von extrazellulären Kalziumionen zu. Dies führt zu einer erhöhten neuromuskulären Erregbarkeit (119) (121).

Als Symptome der passageren Hypokalzämie durch den Hypoparathyreoidismus können auftreten:

- carpopedale Spasmen – „Pfötchenstellung“ der Hände und „Spitzfußstellung“,
- Tetanie,
- Krampfanfälle,
- Taubheit oder Spasmen der perioralen Muskulatur - „Fischmaulstellung“,
- Laryngo- und Bronchospasmen,
- Spasmen der Atemmuskulatur (kann zu akuter Dyspnoe führen),
- gelegentlich krampfartige Bauchschmerzen,
- Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Tachykardie, kardiale Dekompensation, selten auch Angina pectoris,
- orofaziale Sensibilitätsstörungen und
- psychische Veränderungen (Symptome der Demenz und Depression, Angst, Verwirrtheit, Halluzinationen etc.) (72) (122).

Die latente Krampfneigung der Patienten kann sich auch durch ein Kribbeln, Ziehen oder das Gefühl des „Einschlafens“ der Extremitäten äußern. Hier typisch sind die „Kribbelparästhesien“ in Fingern, Zehen, im Gesicht oder perioral (43) (72) (120). Diese Symptome können spontan auftreten oder durch hohe psychische oder physische Belastung ausgelöst werden. Auslösend für eine Tetanie kann auch eine erhöhte Atemfrequenz (Hyperventilation) sein. Diese sogenannte Hyperventilationstetanie kommt durch die erhöhte CO₂-Abgabe und die damit verbundene Alkalisierung des Blutes zustande. Dadurch sinkt der Wert des ionisierten Serumkalziums. Die Hypokalzämie kann klinisch durch das Chvostek- oder Trousseau-Zeichen überprüft werden.

Besteht die Hypokalzämie langfristig können sich folgende Leiden ausbilden:

- Basalganglienverkalkungen
- Kalzifizierung der Hirngefäße
- Pseudotumoren im Gehirn
- Katarakt („Tetaniestarr“)
- Nephrokalzinose
- Hyperostose

- psychische Veränderungen
(depressive Störungen → bipolare oder/und Angststörungen)
- selten: Herzinsuffizienz, Herzleistungsverminderung.

Der erniedrigte Serumkalziumspiegel, zeigt sich möglicherweise klinisch in Muskelkrämpfen, perioralen und peripheren Parästhesien, carpopedalen Spasmen oder Tetanie und/oder Verwirrtheit.

2.5.6 Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Die Patienten, die postoperativ unter einen Hypoparathyreoidismus leiden, werden laut Dralle „am besten [...] mit einer Kombination von Kalzium (3x 500-1000 mg/d; [...]) und Calcitriol (2-3x 0,25-1 µg/d) substituiert.“ (123). Die Kalziumsubstitution soll dazu dienen die Beschwerden wie Muskelkrämpfe, Parästhesien, Tetanie und kognitive Probleme zu beseitigen. Um dies zu realisieren wird der Serumkalziumwert in den unteren Normbereich gehoben. Nur in den unteren Normbereich, um die Funktion der Nebenschilddrüsen anzuregen (76) und deshalb, weil sich bei einem permanenten Hypoparathyreoidismus Kalzium-Phosphat-Präzipitationen in Basalganglien, Niere, Auge und Linse bilden könnten. Um dies zu vermeiden sollten das Kalzium-Phosphat-Produkt unter 5 mmol/l und der Kalziumwert im Sammelurin über 24 Stunden unter 300mg sein (Vermeidung einer Hyperkalziurie).

Jedes Studienzentrum hat seine eigene Vorgehensweise der Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus (siehe Tab. 7, Seite 40)

Sobald das Serumkalzium beim Patienten gut eingestellt ist, sollte dieser zweimal pro Jahr eine Messung des Kalziums im Urin vornehmen lassen und sich auf seine Kalzium-, Phosphat- und Kreatinin-Werte überprüfen lassen. Eine augenärztliche Kontrolle sollte einmal pro Jahr stattfinden (124). Wichtig in der Nachsorge ist, dass das Risiko einer Überdosis an Kalzium vermieden wird.

Das fehlende Parathormon kann leider aber nicht vollständig durch Calcitriol ersetzt werden. Dies führt, durch eine verminderte renale Phosphatausscheidung, bei einem andauernden Hypoparathyreoidismus zu einer Hyperphosphatämie. Die Entwicklung muss daher, zusammen mit der Calciumeinstellung in den unteren Normbereich, gut überwacht werden. Eine dauerhafte Einstellung des Kalzium-Phosphatproduktes unter 4 mmol/l hilft die Bildung von Nierensteinen und Gefäßablagerungen von Calcium-Phosphatkristallen zu verhindern.

Die Nutzung von Calcitriol in der Behandlung ist ein indiskutabler Therapiestandard für Hypokalzämie, die postoperativ nach Schilddrüsenoperationen auftritt. Dies kann in beispielsweise in der relevanten Leitlinie der AWMF gefunden werden (59). Auch Shoback (86) und Schäffler (125) stellen fest, dass Vitamin D-Stoffwechsel und – Analoge essentiell im Management des Hypoparathyreoidismus sind. Jedoch sind

Vorstufen der aktiven Form des Vitamin D3 ungeeignet, da die Aktivierung vom Parathormon abhängig ist (siehe [Abb. 6](#) auf Seite 13).

2.5.7 Postoperativ vermindertes Parathormon

Zur Vorhersage des Hypoparathyreoidismus und der passageren Hypokalzämie sind diverse Untersuchungen im Gange. Viele dieser Studien fanden heraus, dass der Abfall des iPTH-Wertes kurz nach der Operation eine signifikante Rolle spielt.

So trifft Selberherr et al z.B. aufgrund seiner Studie von 2015 die Aussage, dass ein iPTH-Wert >15 pg/ml und Serumcalciumwert $> 2,0$ mmol/l am 1. postoperativen Tag als zuverlässig für das Ausbleiben einer Hypokalzämie angesehen werden kann (126). Im gleichen Jahr errechnete Puzziello et al, dass ein relativer iPTH-Abfall des präoperativen zum postoperativen Wert (2h post-OP) von über 62% als signifikant für die Vorhersage der postoperativen Hypokalzämie (am 2. postop. Tag) genannt werden kann (127). Auch andere Autoren sehen den prozentualen Abfall des iPTH prä- zu postoperativ (10 Minuten – 6Stunden postop.) als signifikanten Faktor für eine Hypokalzämie an (84) (95) (128) (129) (130).

Chia et al (2006) beschreibt eine signifikante Korrelation zwischen einem iPTH-Wert <15 pg/ml ($<1,6$ pmol/l) 8 Stunden postoperativ und der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie (131), allerdings waren nur acht Patienten in dieser Studie einer TT unterzogen worden. Auch andere Autoren wiesen dem iPTH-Wert <15 pg/ml (ein paar Stunden postoperativ oder intraoperativ) eine gute Verlässlichkeit nach (132) (133). Ähnliches schlussfolgerten Youngwirth et al (134) und Lombardi et al (128) mit ihren Studien – allerdings bei einem Wert <10 pg/ml.

In wiederum anderen Studien wird dem Messen des Parathormons keine Zuverlässigkeit eingeräumt (135) (23), besonders im Zusammenhang mit einem niedrigen Vitamin D-Wert (136) (137). Als möglicher prophezeiender Parameter für eine postoperative Hypokalzämie wird häufig ein verminderter, präoperativer Vitamin D₃(25-OHD) -Wert diskutiert.

2.5.8 Hypoparathyreoidismus als Kostenfaktor

Hypoparathyreoidismus und die resultierende Hypokalzämie verursachen zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem, da sie zu längeren Krankenhausaufenthalten führen, zusätzliche Medikamentengabe erforderlich machen und wiederholte Blutabnahmen mit Labortests nötig machen. Des Weiteren müssen die Patienten häufiger ihren Hausarzt oder das Krankenhaus zur Nachkontrolle aufsuchen.

3 Studienziele und –zweck

3.1 Studienzweck und unterstützende Daten

Diese Studie steht im Zusammenhang mit der Zunahme der in Deutschland durchgeführten totalen Thyreoidektomien. Dabei treten verschiedene Komplikationen auf: Insbesondere die postoperative Hypokalzämie, die sich überwiegend infolge eines sekundären Hypoparathyreoidismuses entwickelt, kommt in bis zu 35% der Fälle vor (12) (13) (14) (15). Bedingt durch die postoperative Hypokalzämie kommt es vermehrt zu verlängerten stationären Krankenhausaufenthalten, erhöhter Dauer bis zur Arbeitswiederaufnahme und Auswirkungen auf die empfundene Lebensqualität. In bisherigen Studien wurde ein Vitamin D-Defizit als Risikofaktor für eine postoperative Hypokalzämie festgestellt (24) (17) (115) (116). Um die Wirksamkeit einer prophylaktischen Vitamin D-Gabe zu klären wurde daher diese multizentrische, prospektive, randomisiert kontrollierte Studie erforderlich.

Bei dem Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie entspricht es dem aktuell geläufigen Standard, dass eine selektive Therapie mit Calcium und ggf. Vitamin D durchgeführt wird. In dieser Studie soll dieses Vorgehen mit einer generellen präoperativen Prophylaxe durch Vitamin-D-Gabe verglichen werden.

Um eine qualitativ hochwertige Durchführung dieser Studie zu sichern, konnten nur klinische Fachabteilungen teilnehmen, die hierfür das entsprechende Personal, strukturelle und wissenschaftliche Qualifikationen nachweisen konnten. Die Zuordnung der Patienten zu den Therapiearmen wurde randomisiert und zu gleichen Anteilen vorgenommen. Die Patienten wurden des Weiteren, gemäß der Verteilung, von der teilnehmenden Einrichtung stratifiziert. Patienten, die der Intervention zugeteilt wurden, begannen die Einnahme des Vitamin D prästationär in der Vorbereitungsphase der totalen Thyreoidektomie. Diese Patienten sollten 0,5µg Calcitriol zweimal täglich drei Tage lang unmittelbar vor der Operation einnehmen.

Die Studie schloss Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen und Karzinomen bis TNM-Klassifikation pT2 (ohne tumorbedingte Ausweitung der Operation oder Reintervention) ein, die sich einer totalen Thyreoidektomie als Ersteingriff unterziehen mussten.

Um eine möglichst hohe Anzahl an Patienten zu erhalten und damit die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen wurde die Studie multizentrisch angelegt.

Da das operative Volumen des Krankenhauses eine entscheidende Rolle spielt (44), wurde die Studie nur in hochfrequentierten, spezialisierten Zentren (mindestens 100 totale Thyreoidektomien pro Jahr) vorgenommen. Es kann daher davon ausgegangen

werden, dass die Operationen von Spezialisten durchgeführt, oder zumindest überwacht wurden.

3.2 Hypothese

Die Hypothese, auf der diese Studie beruht, nimmt an, dass eine prophylaktische Vitamin D-Gabe vor einer totalen Thyreoidektomie die Häufigkeit einer postoperativen Hypokalzämie und/oder der Behandlungsdauer bis zum Erreichen der Normokalzämie reduziert. Die klinische Prüfung wurde als multizentrische, prospektive, randomisiert kontrollierte Beobachtungsstudie mit anpassungsfähigem Design erstellt. Die Datensätze der Studienpatienten wurden pseudonymisiert und mit Fokus auf den primären Endpunkt ausgewertet.

Der Vergleich der Zielgrößen beider Studienarme sollte Aufschluss über die Wirksamkeit einer präoperativ begonnenen Vitamin D-Prophylaxe in Bezug zur Häufigkeit der postoperativen Hypokalzämie ermöglichen.

3.3 Primäre und sekundäre Ziele

Das Ziel dieser Beobachtungsstudie war der Vergleich einer prophylaktischen Vitamin D-Gabe vor totaler Thyreoidektomie mit der gebräuchlichen, selektiven Therapie mit Kalzium und Calcitriol bei aufgetretener, postoperativer Hypokalzämie.

Primär wurde in dieser Studie die Anzahl der aufgetretenen, postoperativen Hypokalzämien betrachtet. Dieses primäre Ziel wurde definiert durch einen Serumkalziumwert unter 2,1 mmol/l und verifiziert durch Krankenhausunterlagen (Laborberichte).

Diese Studie erlaubt zusätzlich (sekundär) eine Beschreibung spezifischer Kovariablen (z.B. präoperativer Vitamin D-Status) und deren Auswirkung auf die Zielgröße. Außerdem wurden die Zeit (Anzahl der Tage) bis zur Entlassung und gesundheitsökonomische Endpunkte erfasst.

Ökonomische Zielkriterien waren:

- direkte Ressourcen-Nutzung,
- direkte medizinische Ressourcen-Nutzung:
Diagnosemittel, Medikation, medizinische Behandlung und Versorgung, Reinterventionen, Rehospitalisierung, erfasst durch Dokumentation der Krankenhausverweildauer
- direkte nicht-medizinische Ressourcen-Nutzung: Arbeitsunfähigkeitstage für Erwerbstätige.

Für eine Selbsteinschätzung der Patienten prä- und postoperativ (Patient Reported Outcome (PRO) mit Patientenzufriedenheit) wurden den Patienten prä- und postoperativ zwei Fragebögen ausgehändigt: ein Fragebogen speziell zum Thema Hypoparathyreoidismus (nach Bohrer et al (32)) und ein Fragebogen zur subjektiven Einschätzung der Lebensqualität (SF-36 –Fragebogen nach Bullinger et al (1)).

4 Patientenkollektiv und Methode

4.1 Studienprotokoll und Fallzahlkalkulation

Diese Studie basiert auch dem Studienprotokoll „Impact of preoperative Vitamin D₃ administration on postoperative hypocalcaemia in patients undergoing total thyroidectomy (HypoCalViD)“ geschrieben von Dr. Stefanie Wolak und Prof. Dr. Andreas Zielke. Die Protokollnummer ist: OF – 12/23 (Version: 4.6, Released: 08.02.2017) und die eingetragenen DRKS Nummer ist: DRKS00005615.

Ein Ethikvotum zu diesem Protokoll ist von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen vorhanden. Die Ethik-Kommission bewilligte die Durchführung der Studie am 16. Juli 2013.

Eine Veröffentlichung des Studienprotokolls fand in der Zeitschrift „Trials“ im Februar 2016 statt (Jahrgang 17, Ausgabe 1, Seite 101) (138).

Die Fallzahlkalkulation wurde vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Marburg durchgeführt. Für die Berechnung war der zu erwartende Unterschied der Hypokalzämieraten in den beiden Untersuchungsgruppen entscheidend. Dieser Unterschied sollte mit dem Chi²-Test durchgeführt werden, bei einem Signifikanzwert von 5%.

Die Nullhypothese lautete: Die postoperativen Hypokalzämieraten der beiden Untersuchungsgruppen werden einander gleichen.

Die Alternativhypothese lautete: Die postoperative Hypokalzämierate der Interventionsgruppe (Calcitriol) werden geringer sein, als die in der Kontrollgruppe.

Zur Berechnung der Fallzahl wurden verschiedene Prozentsätze der postoperativen Hypokalzämieraten angenommen. Berücksichtigt wurden die gängigsten Hypokalzämie-Definitionen (17) (139) und die aktuellste Literatur [z.B. (28) (81) (140)], die, bis zum Zeitpunkt der Einreichung der genehmigten Studienprotokoll-Version 4.2 (31.05.2013), vorhanden war. Diese, damals aktuelle, Literatur wurde ebenfalls zur Beurteilung der zu erwartenden Reduktion der Hypokalzämierate in der Interventionsgruppe, durch eine potenzielle Einstellung Vitamin D-defizitärer bzw. -insuffizienter Patienten, hergenommen. Die Reduktion der Hypokalzämierate war danach mit 20-40% (17) (139) einzuschätzen.

Die statistische Power (stat. Power) wurde auf 80% bzw. 90% festgelegt.

Auf Grundlage dieser Parameter wurden die Fallzahlen beider Gruppen mit Hilfe von Beispielrechnungen geschätzt:

Beispiel 1:

Hypokalzämie-Definition:	< 2 mmol/l
angenommene Hypokalzämie-Rate der Kontrollgruppe:	25%
angenommene Hypokalzämie-Rate der Interventionsgruppe:	20%
-> Reduktion der Hypokalzämie-Rate durch die Intervention:	20%

⇒ Benötigte Anzahl an Fällen (80% stat. Power /90% stat. Power): 2188/ 2928

Beispiel 2:

Hypokalzämie-Definition:	≤ 2 mmol/l
angenommene Hypokalzämie-Rate der Kontrollgruppe:	25%
angenommene Hypokalzämie-Rate der Interventionsgruppe:	15%
-> Reduktion der Hypokalzämie-Rate durch die Intervention:	40%

⇒ Benötigte Anzahl an Fällen (80% stat. Power /90% stat. Power): 500/ 670

Beispiel 3:

Hypokalzämie-Definition:	< 2,12 mmol/l
angenommene Hypokalzämie-Rate der Kontrollgruppe:	60%
angenommene Hypokalzämie-Rate der Interventionsgruppe:	42%
-> Reduktion der Hypokalzämie-Rate durch die Intervention:	30%

⇒ Benötigte Anzahl an Fällen (80% stat. Power /90% stat. Power): 240/ 320

Für diese Studie wurde, wie in Beispiel 2, eine Hypokalzämie-Rate von 25% für die Kontrollgruppe und von 15% für die Interventionsgruppe angenommen. Allerdings wurde die Hypokalzämie-Definition ähnlich zu Beispiel 3 gewählt. Für ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem Signifikanzniveau α von 5% und einer Teststärke (stat. Power) von 80% wurde ein Minimum von 500, den primären Endpunkt erreichenden, Patienten errechnet. Bei einer angenommenen Drop-Out-Rate von 10% sollten 700 Patienten gescreent werden um 600 randomisierte Patienten zu erhalten. Daraufhin sollten dann 540 Patienten zur Analyse am primären Endpunkt zur Verfügung stehen (sign. Ergebnis bezogen auf Beispiel 2 und 3 wäre dann möglich gewesen). Diese Annahmen enthielten allerdings Unsicherheiten, weshalb eine Zwischenanalyse nach 270 rekrutierten Patienten angesetzt wurde. Diese Zwischenanalyse sollte eine Neubewertung der Fallzahlkalkulation erlauben, woraufhin sich die Studie ggf. adaptieren könne oder eventuell früher beendet werden würde.

Die Studie wurde nach der Zwischenanalyse vorzeitig beendet. Eine ausführliche Begründung wird zu Anfang des Kapitels „Ergebnisse“ (Kap. 5) aufgeführt.

4.2 Studiendesign

Die Studie wurde als eine multizentrische, prospektive, randomisiert kontrollierte Anwendungsbeobachtungsstudie mit adaptivem Design angelegt. Seit der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16.04.2014 (141) heißt diese Art der Studie allerdings nicht mehr Anwendungsbeobachtungsstudie, sondern **minimalinterventionelle klinische Prüfung**.

Im Gegensatz zur klinischen Prüfung besteht bei der minimalinterventionellen klinischen Prüfung nur ein minimales zusätzliches Risiko (141). Außerdem sind die Präparate (in dieser Studie das Rocaltrol® mit 0,5µg Calcitriol) in diesen Studien bereits zugelassen und werden gemäß den Zulassungsbedingungen verwendet oder die Verwendungsart wird aufgrund „veröffentlichte[r] wissenschaftliche[r] Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit“ (141) bekräftigt. Im Vergleich zur standardmäßigen klinischen Praxis, dürfen bei einer minimalinterventionellen klinischen Studie die, für die Studie ergänzend durchgeführten, diagnostischen oder/und überwachenden Maßnahmen nur ein minimales Zusatzrisiko bzw. eine minimale Zusatzbelastung darstellen.

In der vorliegenden minimalinterventionellen klinischen Prüfung unterteilte man Patienten, bei denen eine totale Thyreoidektomie durchgeführt wurde, in zwei Studienarme (Interventions- und Kontrollgruppe) und beobachtete sie daraufhin, ob postoperativ eine laborchemische Hypokalzämie auftrat. Dazu wurde ein Grenzwert von 2,1 mmol/l für das Serumkalzium festgelegt. Wie auch bei De Pasquale et al (83) wurde ein Abfall des Kalziumwertes unter den Grenzwert als laborchemische Hypokalzämie gewertet.

Im folgenden Flow-Chart ist das Studiendesign mit den erfassten Parametern dargestellt:

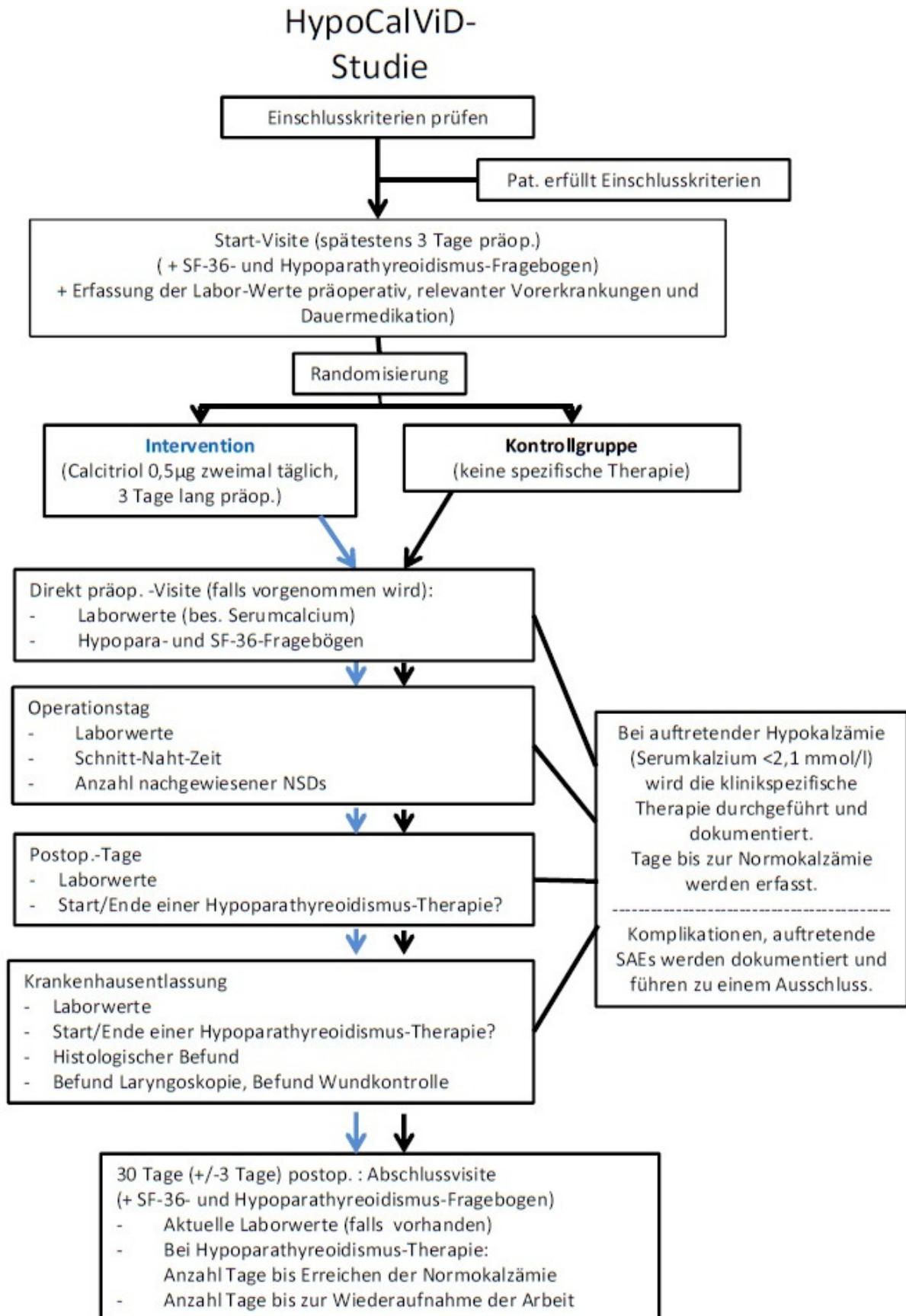


Abb. 7: Flow Chart zur HypoCalViD-Studie

Die Patienten wurden nach einem Screening zur Feststellung der Eignung und dem Unterschreiben einer Einverständniserklärung randomisiert.

Bei einer Zuordnung des Patienten/ der Patientin zur Interventionsgruppe, sollte er/sie drei Tage vor der Operation zweimal täglich 0,5µg Calcitriol (Rocaltrol®) einnehmen.

Die schriftliche Anweisung, der ausgedruckte Beipackzettel und die nötigen sechs Blister mit den Tabletten wurden dem/der Patienten/Patientin dann vom Prüfarzt mitgegeben. Die Behandlung vor, während und nach der Thyreoidektomie wurde ansonsten in beiden Gruppen identisch gemäß dem jeweiligen Klinikstandard durchgeführt. Bei allen Patienten sollte präoperativ und mindestens am ersten postoperativen Tag der Serumcalciumwert bestimmt werden.

In Klinikum Nr. 3 gehörte zur klinikspezifischen Standardbehandlung der Thyreoidektomie-Patienten eine Gabe von 0,5µg Calcitriol (einmal morgens) einen Tag vor der Operation und während des stationären Aufenthaltes (siehe Kap. 4.4.2). Diese einmalige präoperative Gabe von Calcitriol in der Kontrollgruppe von Klinikum Nr. 3 macht laut Genser et al (142) allerdings keinen signifikanten Unterschied des Serumcalcium- ($p=0,31$) und Vitamin D-Spiegels ($p=0,26$), im Vergleich zu den Kontrollgruppen der anderen Kliniken, aus. Ansonsten erhielten die Patienten der Kontrollgruppe präoperativ kein Vitamin D₃.

Vitamin D₃ wurde in allen anderen Kliniken auch postoperativ nur verabreicht, wenn ein entsprechendes Ereignis (z.B. Auftreten einer Hypokalzämie) dies nötig machte. Dieses Vorgehen entspricht der aktuellen Richtlinie der AWMF (59).

Während des postoperativen stationären Aufenthaltes der Thyreoidektomie-Patienten wurden die Laborwerte, die verabreichten Medikamente und auftretende Komplikationen dokumentiert (siehe Flow-Chart -> [Abb. 7](#)).

Sitges-Serra et al (81) und Seo et al (84) stellten fest, dass einen Monat nach der Thyreoidektomie sich die meisten Patienten mit einem transienten Hypoparathyreoidismus wieder erholt hatten. Daher konnte eine Abschlussvisite einen Monat (ca. 30 Tage) postoperativ als aussagekräftig für diese Untersuchung angesehen werden.

4.3 Patienten

Die Studie wurde in sechs ausgewählten und sehr erfahrenen Kliniken in Deutschland durchgeführt, deren Chefärzte der Chirurgie Mitglieder in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) waren. Diese Kliniken führen jährlich über 150 Schilddrüsenoperationen durch. Bei über 150 Operationen der Schilddrüse sieht auch Thomusch et al die Grenze für ein erfahrenes Klinikum (57).

Die Studienzentren waren:

- Klinikum Hanau GmbH, Leimenstraße 20, 63450 Hanau
- Asklepios Klinik Seligenstadt, Dudenhöfer Straße 9, 63500 Seligenstadt
- Bürgerhospital Frankfurt, Nibelungenallee 37, 60318 Frankfurt am Main
- KRH Klinikum Robert Koch Gehrden, Von-Reden-Str. 1, 30989 Gehrden
- Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt
- Diakonie-Klinikum Stuttgart, Rosenbergstraße 38, 70176 Stuttgart.

4.3.1 Einschlusskriterien

Die Diagnose der Patienten sollte eine Reintervention ausschließen. Somit waren folgende Diagnosen für die Patienten möglich: gutartige Schilddrüsenknoten, Neubildungen unsicheren Verhaltens, Überfunktion der Schilddrüse (auch M. Basedow), Unterfunktion der Schilddrüse, diffuse Schilddrüsenvergrößerung (Struma diffusa) und kleine maligne Schilddrüsenkarzinome, die keine Ausweitung der Operation im Sinne einer Lymphadenektomie oder weitere Intervention nötig machten. Die Schilddrüsenkarzinom-Einstufung nach TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) ging bis zu einer Einstufung von pT3(m) (1 Fall) — siehe [Tab. 14](#) auf Seite 62).

Weiter sollten folgende Kriterien von den Patienten erfüllt worden sein:

- schriftliche Einverständniserklärung
- präoperativ normwertiger Kalziumblutspiegel (2,1 – 2,75 mmol/l)
- ausschließlich totale Thyreoidektomie als chirurgischer Ersteingriff geplant, ohne Neck-Dissection oder weitere Reintervention

4.3.2 Ausschlusskriterien

- frühere Schilddrüsen- oder Hals-Operationen
- Nichteinhaltung (Noncompliance) der studienrelevanten Abläufe, des Visitenplans und der Nachbeobachtung
- fehlende Eignung für oder/und fehlender Zugang zu ambulanter Behandlung

- maligne Erkrankungen der Schilddrüse die eine Reintervention oder Reoperation nötig machen
- intraoperativ entdecktes Nebenschilddrüsenadenom
- muskuloskelettale Erkrankungen
- Medikationen mit bekanntem kalziummodulierenden Effekt (Vitamin D, HCT, Östrogene, Herzglykoside, Schleifendiuretika, Antiepileptika, Thiazide, Lithium)
- primärer Hyperparathyreoidismus
- Schwangerschaft
- gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien
- bestehende bekannte Niereninsuffizienz
- bekannte erworbene oder angeborene Erkrankungen der Nebenschilddrüsen
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
- Patient noch nicht volljährig.

Verschiedene Ausschlusskriterien und Voraussetzungen für die Nutzung von Calcitriol in der Interventionstherapie sollten für die Sicherheit der Patienten Sorge tragen. Calcitriol sollte nicht bei Allergie gegen Vitamin D-Derivate, Hyperkalzämie, oder bekannter Erkrankung genutzt werden, die eine Hyperkalzämie verursacht (z.B. Hyperparathyreoidismus). Weitere Kontraindikationen für Calcitriol waren Pseudohypoparathyreoidismus und die Veranlagung zu kalziumhaltigen Nierensteinen. Die Hyperkalzämie unter Vitamin D-Therapie ist zu vermeiden, da ein wesentlicher Nebeneffekt die Hyperkalziurie ist und die Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, psychische Symptome oder (im Falle einer akuten Hyperkalzämie) Herzarrhythmien folgen könnten.

Calcitriol ist jedoch wegen seines schnellen Wirkungseintritts und –abfalls (On-/Offset) das am besten kontrollierbare Vitamin D-Derivat. Es reguliert die Expression von TRPV 6, einem Kalzium-Eintrittskanal, der verantwortlich für die Calciumabsorption in die Gastrointestinalschleimhaut ist (143). Der Wirkungseintritt des Calcitriols beginnt bereits nach 1-2 Tagen (86).

Während des gesamten postoperativen Beobachtungszeitraumes von ungefähr 30 Tagen stellte die Registrierung und Meldung unerwünschter bzw. schwerer unerwünschter Ereignisse (AEs/SAEs) an alle Mitglieder der Studiengruppe einen Sicherheitsendpunkt dar.

4.4 Anforderungen an die teilnehmenden Kliniken und ihre Standards

Da es in einer multizentrischen Studie immer leichte Unterschiede zwischen den Kliniken gibt, sollen im Folgenden die Anforderungen an die Kliniken und die klinikspezifischen Standards erläutert werden.

4.4.1 Anforderungen an die Studienkliniken

Jedes der Studienzentren sollte Erfahrungen mit Studien und Thyreoidektomien haben und der leitende Chirurg / die leitende Chirurgin sollte Mitglied der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) sein. Jedes Zentrum hatte eine Anzahl von über 150 totalen Thyreoidektomien im Jahr vorzuweisen. Außerdem sollten die teilnehmenden Zentren eine endokrinologische Sprechstunde und einen Schwerpunkt in der Endokrinologie haben. Für die Studie sollten ausreichend Zeit und Strukturen vorhanden sein. Es sollte gleichzeitig keine andere, Thyreoidektomien betreffende Studie in den Klinik vorgenommen werden sollte. Ein präoperatives Screening (mindestens drei Tage vor der OP), die tägliche Erfassung des Serumcalciums postoperativ, die Feststellung der Tage bis zur Entlassung und der Tage bis zum Erreichen der Normokalzämie (bei hypokalzämen Patienten) wie auch eine Wiedervorstellung des Patienten 30 Tage postoperativ sollten gewährleistet sein.

In einem „Study-site-Qualification-Protocol“ wurden diese Anforderungen abgefragt und festgehalten. Insofern die Kriterien erfüllt wurden konnte das jeweilige Klinikum für die Studie instruiert und in die Studie aufgenommen werden.

4.4.2 präoperative Unterschiede der Klinikstandards

Präoperativ unterschied sich (wie schon in Kapitel 4.1 erwähnt) lediglich das Klinikum Nr. 3 von den übrigen fünf Kliniken. In dieser Klinik wird generell Calcitriol (Rocaltrol® 0,5µg, Roche SpA, Mailand, Italien) am Tag vor der OP und während des gesamten Klinikaufenthaltes (jeweils 1x morgens) verabreicht.

4.4.3 Unterschiede in der standardmäßigen Dauer der postop. stationären Verweildauer der Patienten bei TT

Tab. 4: Klinikspezifischer postop. Standard-Aufenthalt nach TT

Die standardmäßige stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten nach einer totalen Thyreoidektomie wiesen Unterschiede zwischen den Kliniken auf (siehe Tab. 4). Im Durchschnitt lag der stationäre Aufenthalt der Patienten bei 2-3 Tagen.

Klinikum	Standard-Aufenthalt stationär [Tage]
Nr. 1	3
Nr. 2	3
Nr. 3	2
Nr. 4	2
Nr. 5	2
Nr. 6	2

4.4.4 Klinikspezifische Referenzbereiche der Labore

Wie schon in Kapitel 2.5.1 erläutert ist die Definition eines Hypoparathyreoidismus nicht einheitlich. Hinzu kommt, dass jedes Labor verschiedene Methoden, Reagenzien, Geräte und Hersteller für Labormaterialien hat und auch die Labore der verschiedenen Kliniken uneinheitlich sind. Die verschiedenen Referenzbereiche für Serumcalcium und Parathormon (iPTH) der Kliniken sind in Tab. 5 aufgelistet.

Tab. 5: Unterschiedliche Referenzbereiche der Labore der Kliniken

Klinikum	Referenzbereich Serumcalcium [mmol/l]	Referenzbereich iPTH [pg/ml]
Nr. 1	2,1-2,6	15 - 65
Nr. 2	2,23 – 2,5	15 - 65
Nr. 3	2,2-2,65	14 - 72
Nr. 4	2,2 - 2,65	12 - 88
Nr. 5	2,09-2,54	15 - 65
Nr. 6	2,0 – 2,75	15 - 65

Nach der in der Studie verwendeten Kriterium für eine Hypokalzämie ab einem Wert <2,1 mmol/l könnte hier bei dem Klinikum Nr. 5 und Nr. 6 eine Diskrepanz entstehen. Daher wird bei den Ergebnissen auch noch einmal mit einem Grenzwert <2,0 mmol/l gerechnet (siehe Tab. 19 auf Seite 69).

4.4.5 Klinikspezifische Indikation zum Start einer Hypoparathyreoidismus-Therapie und Umfang dieser Therapie

Die Kliniken hatten ähnliche Indikationsstellungen für die Behandlung eines Hypoparathyreoidismus (siehe Tab. 6) und die Therapie wurde in allen Kliniken mit Calcium und ggf. mit Calcitriol durchgeführt (siehe Tab. 7).

Tab. 6: Klinikspezifische Indikation zur Hypoparathyreoidismus-Therapie (iPTH = Parathormon (intakt); Ca = Serumcalcium)

Klinikum	<u>Indikation</u> zum Start einer Hypoparathyreoidismus-Therapie
Nr. 1	Ca-Werte <2,1 mmol/l oder ≥2,1 mmol/l und Symptome
Nr. 2	wenn Symptome apparent werden oder/und Ca-Wert <2,0mmol/l -> dann iPTH-Messung
Nr. 3	bei Kribbelparästhesien in den Händen oder positivem Chvostek-Test oder/und bei Ca-Wert <2,0 mmol/l
Nr. 4	wenn iPTH am 1. postop. Tag <6 pg/ml, Calcium <2,0 mmol/l oder/und wenn Symptome einer Hypokalzämie auftreten
Nr. 5	wenn Symptome apparent werden (Kribbelparästhesien, o. ä.) oder/und iPTH-Werte < 10pg/ml oder/und Serum-Ca. < 1,95 mmol/l
Nr. 6	wenn iPTH und/oder Ca unter der Norm liegen (iPTH < 15 pg/ml; Ca-Wert < 2,0 mmol/l), oder wenn bei Normwerten Kribbelparästhesien auftreten

Tab. 7: Klinikspezifische Standard-Hypoparathyreoidismus-Therapie
 (iPTH = Parathormon (intakt); Ca = Calcium; BTL = Brausetabletten; tgl. = täglich; KI =
 Kurzinfusion; i.v. = intravenös)

Klinikum	Standard Hypoparathyreoidismus- <u>Therapie</u>
Nr. 1	1-2 Ca-BTL 500mg 4x tgl. und Rocaltrol 0,5µg 2x tgl.
Nr. 2	Ca-Gabe (ab 2g/tgl.) primär i.v. + 2-3 BTL und dann Reduzierung auf 6 BTL tgl. ggf. + Rocaltrol 0,5µg (1mal tgl.)
Nr. 3	Ca-BTL 500mg oral oder ggf. Calcium i.v. 3x1 Gramm; ggf. höher dosieren [Calcitriol standardmäßig auch bei normokalzämen Patienten: 1mal tgl. (morgens) während des gesamten stationären Aufenthaltes]
Nr. 4	Ca-BTL 500 mg 6x tgl. und Calcitriol 0,5µg 2x tgl.; -> wenn 4 Tage stationär wegen Hypokalzämie und/oder Abfall unter 1,8 mmol/l: Ca-BTL 500 mg 8x tgl. plus Magnesium (1-1-1); -> wenn dann noch Abfall oder heftige Symptome: Calcium i.v. 10 ml 10% als KI langsam, dann 30 ml als KI langsam, dann Calciumperfusor
Nr. 5	3x2 Ca-BTL (500mg); -> wenn nicht ausreichend: Calcitriol dazu 2-3x/d 0,5 µg; ggf. Calcium zusätzlich i.v.
Nr. 6	Ca-BTL (500 mg) bis zu 4x tgl. und Calcitriol 1-3x tgl.

4.5 Untersuchungsgruppen

Jeder Patient erhielt eine schriftliche und (durch den Prüfarzt) mündliche Patienteninformation über die Studie und erklärte sich mit seiner Unterschrift mit der Teilnahme und der Einteilung in Untersuchungsgruppen einverstanden. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen genehmigt.

4.5.1 Interventions-Gruppe

Die Intervention dieser Studie bestand aus der Gabe von 2 x 0,5 µg Calcitriol p.o. (1-0-1) drei Tage lang direkt präoperativ. Außer dieser präoperativen Gabe von Calcitriol wurden keine weiteren Maßnahmen vorgenommen.

Calcitriol wird vielfach nach der Operation verschrieben (125) und ist seit mehreren Jahrzehnten auf dem Markt. Die Patienten wurden folgendermaßen angewiesen das Calcitriol einzunehmen: „Wir bitten Sie, das Ihnen mitgegebene Präparat (Calcitriol 0,5µg – aktives Vitamin D), drei Tage vor der Operation, jeweils morgens und abends, mit einem Schluck Wasser, zu den Mahlzeiten einzunehmen.“

Den Patienten wurde außerdem eine Kopie des Beipackzettels des Calcitriol-Präparates (Rocaltrol® 0,5µg, Roche SpA, Mailand, Italien) mitgegeben und sie sollten sich bei Fragen an das Prüfzentrum oder ihren betreuenden Arzt wenden.

Shoback (86) und Schäffler (125) haben festgestellt, dass Vitamin-D₃-Metaboliten und -Analoga in der Behandlung des Hypoparathyreoidismus wesentlich sind. Warum Calcitriol und nicht Cholecalciferol gegeben wurde, soll im Folgenden erläutert werden:

Obwohl Cholecalciferol oft in Nahrungsergänzungsmitteln (z.B. Multivitamingetränken oder -tabletten) verwendet wird und geringere Kosten als Calcitriol verursachen würde, wurde es in dieser Studie nicht für die Vitamin D₃-Gabe herangezogen. Die empfohlene Tagesdosis von Cholecalciferol reicht von 600 - 800 internationalen Einheiten (international Units, IU). Wenn Cholecalciferol für therapeutische Zwecke eingesetzt wird, werden 25.000 – 100.000 IU genutzt. Im Vergleich dazu werden 0,5 – 2 µg Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) als gleichwertige Therapiealternative angenommen (86).

Calcitriol wird auch wegen seiner hohen Wirksamkeit und dem schnellen Wirkungseintritt und -abfall bevorzugt. Es reguliert die Expression von TRPV 6, einem Calciumeintrittskanal für die Absorption im Darm (143). Dadurch kann das Calcium besser über den Darm aufgenommen werden und den schnelleren Wirkungseintritt hervorrufen.

Der wichtigste Grund aber für die Untauglichkeit von Cholecalciferol für diese Studie ist, dass der Prozess der Umwandlung (Hydroxylation) des Cholecalciferol in die aktive Form des Vitamin D₃, ein Prozess ist, der essentiell **vom PTH abhängig**. Die gestörte PTH-Sekretion gilt allerdings als häufigster Grund für die postoperative Hypokalzämie (144) und der damit verbundene Parathormon-Mangel würde die Umwandlung von Cholecalciferol stark beeinträchtigen (siehe hierfür auch [Abb. 6](#) auf Seite 13).

Als Alternative zum Calcitriol wäre Alfacalcidol denkbar. Alfacalcidol wird in der Leber zu Calcitriol umgewandelt. Laut Moe et al soll Alfacalcidol (145) aber, im Gegensatz

zur direkten Calcitriol-Gabe, nicht die PTH-Sekretion nach TT beeinträchtigen. Die Studie von Moe et al war allerdings nur eine Pilotstudie mit fünf Patienten. Eine randomisierte Studie von Kiattisunthorn et al (146) mit je 16 Patienten in den beiden Vergleichsgruppen, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Alfacalcidol und Calcitriol in der Beeinflussung des PTH-, Phosphat- und Calcium-Spiegels.

Bei Cholecalciferol beträgt die Zeit bis zum Wirkungseintritt 10-14 Tage, was einen großen Unterschied zu den 1-2 Tagen bei Calcitriol darstellt (147). Diese ungeeignete on/off-Kinetik (10-14 zu 14-75 Tage) (86) ist, im Vergleich zum Calcitriol (1-2 zu 2-3 Tage), mit einer erhöhten Intoxikationsgefahr verbunden.

Zwar sind Intoxikationsvorfälle sehr selten, aber nichts desto trotz wurde schon von schweren Vitamin D₃-Vergiftungen mit überzeugenden Beweisen für eine Hyperkalzämie berichtet. Allerdings traten diese Fälle erst ab einer Vitamin D₃-Konzentration über 200 nmol/l auf. Um diese Serumkonzentration von 200 nmol/l Vitamin D₃ zu erreichen, müssten allerdings täglich mindestens 40.000 IU über mindestens 2 Wochen eingenommen werden. Eine potentielle Gefährdung ist folglich lediglich bei einer Einnahme hoher Dosen Vitamin D₃ über einen langen Zeitraum gegeben (148).

Ein langfristiger Ausgleich eines Vitamin D-Defizits wird durch die Intervention nicht erwartet.

4.5.2 Kontrollgruppe

Für diese Gruppe wurde die übliche Standardtherapie (Standard Conventional Hypocalcaemia Intervention Therapy (SCHIT)) gemäß dem institutionellen klinischen Standard angewendet (z.B. Gabe von Calcitriol und Kalziumgluconat postoperativ bei Auftreten von symptomatischer und/oder laborchemischer Hypokalzämie). Die Patienten wurden nach dem geltenden Behandlungsstandard des derzeitigen Gesundheitssystems und im Kontext der Leitlinien behandelt, die sich mit Hypokalzämie beschäftigen. Diese Standardtherapien der Kliniken folgen den Richtlinien der AWMF-Leitlinie für "Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen" (59).

4.6 Studienplan

Je nach Prüfzentrum und dessen Standard, sollten alle relevanten Labordaten erfasst werden, die während des stationären Aufenthaltes der Patienten erhoben wurden. Zu den relevanten Labordaten zählten natürlich Serumcalcium und iPTH sowie ionisiertes Calcium, Serum-Albumin und Kreatinin.

Wenn der postoperative Kalziumwert während des stationären Aufenthaltes unter 2,1 mmol/l gefallen war, galt der Patient in dieser Studie als (laborchemisch) hypokalzäm.

Je nach Prüfzentrum wurde unter leicht verschiedenen Umständen eine Hypoparathyreoidismus-Therapie mit Calciumgluconat (p.o. oder i.v.) und ggf. Vitamin D₃ eingeleitet – siehe Tab. 7 auf Seite 40. Postoperativ wurden die Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe in den jeweiligen Prüfzentren gleichbehandelt.

4.6.1 Studienvorbereitung, Initiation, Study-Site-Visiten

In der Vorbereitung der Studie wurden alle Zentren durch einen Vortrag instruiert, bekamen Merkblätter (zur Patientenaufklärung und dem Studienablauf) und Studienunterlagen:

- CRFs (Case Report Forms = Prüfbögen),
- Patienteninformation und -aufklärung,
- Fragebögen (Hypopara- und SF36- Fragebögen),
- nummerierte und verschlossene Randomisierungsumschläge,
- vorbereitete Umschläge für die Interventionsgruppe mit Calcitriol 0,5µg – Beipackzettel und einer Einnahmeanweisung.

Des Weiteren erhielt jedes Zentrum einen Study site-Ordner mit Kopiervorlagen der oben genannten Studienunterlagen. In dem Ordner befand sich ebenfalls ein Ausdruck der aktuellen Version des Studienprotokolls und Formblätter zur Meldung von einem AE/SAE (Adverse Event/Serious Adverse Event). Die Einverständniserklärungen der Patienten sollten in diesem Ordner gesammelt und jeweils eine Kopie in die Patientenakte gelegt werden. Des Weiteren sollte eine Übersicht rekrutierter Patienten (Patienten-Log) in dem Ordner gepflegt werden.

Für eventuelle Rückfragen war ein mobiles „Studien-Telefon“ angelegt, dessen Telefonnummer sich im Ordner befand.

4.6.2 Screening vor Studieneintritt

Vom jeweiligen Prüfarzt wurden die Patienten auf Ein- und Ausschlusskriterien mittels eines standardisierten Fragebogens geprüft (Screening).

Eine ausführliche Aufklärung der teilnehmenden Patienten über die Standardtherapie, die Intervention sowie über das Protokoll der Prüfung, Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung fand durch eine fünfseitige Patienteninformation und mündlich durch den jeweiligen Prüfarzt statt.

Relevante Vorerkrankungen sowie beeinflussende Medikation und unterstützende Therapien wurden erfasst.

Von jedem Prüfzentrum wurden routinemäßig die präoperativen Laborparameter erhoben, die für die Funktion der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen aussagekräftig waren. So wurden u.a. TSH, fT3, fT4 und Serumkalzium erhoben. Soweit vom

Prüfzentrum ermittelt, sollten auch Phosphat, Serumalbumin, Kreatinin, intaktes Parathormon (iPTH), Vitamin D₃ und Calcitonin dokumentiert werden. Außerdem wurde erfasst, ob der Patient / die Patientin arbeitstätig war.

4.6.3 Randomisierung

Die Randomisierung fand nach oder direkt an dem Termin statt, an dem der Patient gescreent wurde. Die Randomisierung wurde mindestens drei Tage vor der Operation durchgeführt. Die Patienten wurden über das Ergebnis der Randomisierung informiert und über die weitere Vorgehensweise (ggf. mit Calcitriol-Einnahme) aufgeklärt.

Die Patienten wurden dynamisch 1:1 mit dem Computerprogramm "Random Allocation Software" (Version 1.0.0) randomisiert. Die sich abwechselnden Randomisierungsblöcke wurden mit 30 Stück und 60 Stück festgelegt (je nach Patientenaufkommen) und in Form von verschlossenen, nummerierten Umschlägen an die Zentren ausgegeben. In den Zentren wurde dann, wenn ein Patient zu randomisieren war, der nächste Umschlag geöffnet und dieser enthielt dann die Gruppenzuordnung (eines der beiden Blätter in Abb. 8). Für den/die randomisierende/n Prüfarzt/Prüfärztin, stand eine Hilfestellung auf dem Interventionsblatt für das weitere Vorgehen.

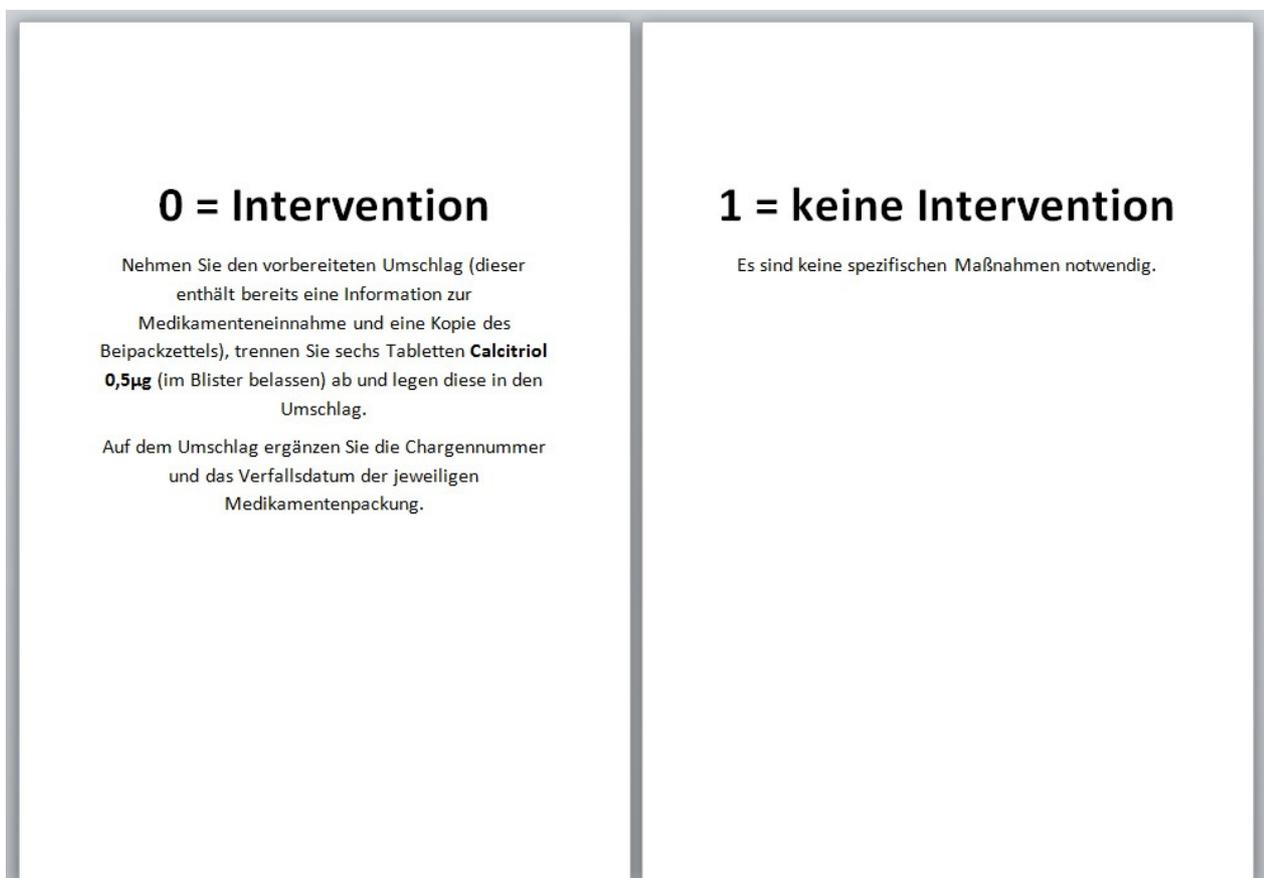


Abb. 8: Randomisierungsblätter

Diese Art der Randomisierung beinhaltet, dass die Prüffärzte (insofern die Blockgröße erkannt wurde) in den Zentren theoretisch den jeweils letzten Patienten eines Blocks in dem Randomisationsergebnis voraussagen konnten. Es wurde aber nicht davon ausgegangen, dass dies in einem Klinikum vorgenommen wurde, da ein hoher Aufwand in der Auszählung gelegen hätte und die Motivation hierzu sehr gering eingeschätzt wurde, um für einen einzelnen Patienten das Ergebnis zu kennen.

4.6.4 Aufbau des Prüfbogens (CRF)

4.6.4.1 *Initiation der Therapie (mindestens 3 Tage vor Operation)*

Mindestens drei Tage präoperativ wurde der Patient gescreent (siehe Kap. 4.6.2) und bei Studienteilnahme randomisiert (siehe Kap. 4.6.3.). Zu diesem Zeitpunkt sollte der Patient die Calcitriol-Tabletten zur Einnahme erhalten. Zusätzlich sollte der Patient zwei Fragebögen ausfüllen: den Hypoparathyroidismus-Fragebogen und den SF-36-Fragebogen.

4.6.4.2 *Operationstag*

Folgende Parameter wurden am Operationstag erhoben:

- Laborwerte (wie in 4.6.4 beschrieben) insofern sie erhoben wurden (nicht dokumentiert wurde die Medikamentengabe während der Anästhesie),
- die Uhrzeit des Operationsbeginns und die Dauer (Schnitt-Naht-Zeit) der Operation, sowie die identifizierten NSDs wurden dokumentiert,
- ob eine Hypoparathyreoidismus-Therapie veranlasst wurde und die verabreichten Medikamente,
- intraoperative und postoperative Komplikationen,
- ob Adverse Events (AE) oder Serious Adverse Events (SAE) auftraten (bei Auftreten sollte ein extra Formblatt für den AE oder SAE ausgefüllt werden).

4.6.4.3 *Stationäre Tage postoperativ*

Für die postoperativen, stationären Tage wurden die routinemäßig erhobenen Laborparameter (wie in 4.6.4 beschrieben) dokumentiert. Es wurde nach dem Beginn oder dem Beenden einer Hypoparathyreoidismus-Therapie gefragt, welche ggf. näher erläutert werden sollte (mit Medikamentenangabe).

Es wurde ermittelt, ob postoperative Komplikationen auftraten oder Reinterventionen nötig geworden waren und ob AEs oder SAEs vorkamen.

4.6.4.4 *Krankenhausentlassung*

Bei der Krankenhausentlassung sollten folgende Punkte angegeben werden:

- Entlassung am wievielten postoperativen Tag?
- Histologischer Befund
- Laborparameter (insbesondere Serumcalcium) falls erhoben

- Beginn oder Beenden einer Hypoparathyreoidismus-Therapie (ggf. nähere Beschreibung mit Medikamentenangabe)
- Ergebnis Laryngoskopie
- Ergebnis Wundkontrolle
- Postoperative Komplikationen/ Reinterventionen
- Auftreten eines AEs oder SAEs

4.6.4.5 **Abschlussvisite 30 (\pm 3) Tage postoperativ**

Insofern die Patienten zu einer Abschlussvisite erschienen sind, oder telefonisch erreichbar waren, wurden folgende Parameter abgefragt:

- Laborparameter
- Beenden einer Hypoparatherapie bei Normokalzämie
 - ➔ Falls "Ja": Dauer bis zum Erreichen der Normokalzämie (in Tagen)
- Postoperative Komplikationen/ Reinterventionen/Rehospitalisierungen
- SF-36- und Hypoparathyreoidismus- Fragebogen
- Dauer bis zur Wiederaufnahme der Arbeit (Angabe in Tagen)
- Auftreten eines AEs oder SAEs

4.7 Fragebögen zum allgemeinen und speziellen Gesundheitszustand

Für die subjektive Einschätzung ihrer Gesundheitslage wurden die Patienten gebeten vor und nach der Thyreoidektomie jeweils zwei Fragebögen (SF-36- und Hypoparathyreoidismus-Fragebogen) auszufüllen.

4.7.1 SF-36-Fragebogen

4.7.1.1 *Hintergrund*

Um die Gesundheit beurteilen zu können müssen körperliche, aber auch seelische, soziale und emotionale Aspekte bedacht werden. Die Lebensqualität ist eine adäquate Vergleichsmöglichkeit verschiedener Behandlungsgruppen und wird am besten gemessen durch einen multidimensionalen Fragebogen unter Verwendung einer Kombination von Aspekten der möglichen Beeinträchtigungen und Behinderungen der Patienten, die den Gesundheitszustand widerspiegeln. Der Fragebogen sollte Auswirkungen auf die Gesundheit, körperliche Einschränkungen, sowie Hintergrundinformationen über die täglichen Aktivitäten und emotionale Reaktion auf Einschränkungen in Betracht ziehen.

Mit dem SF (Short Form) -36 –Fragebogen kann durch 36 Fragen die aktuelle, allgemeine Lebensqualität des Patienten abgefragt werden. Diese Abfrage der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann nach Bullinger et al (149) körperliche,

psychische, soziale und alltägliche Gesichtspunkte zur subjektiven Funktionsfähigkeit und Wohlbefinden des Patienten erfassen.

Ursprünglich stammt der SF-36-Fragebogen von dem amerikanischen SF-36-Health Survey ab. Dieser ist 1998 von Bullinger und Kirchberger (1) für eine deutsche Version übersetzt und geprüft worden [nach den Richtlinien der internationalen IQOLA (International Quality of Life Assessment) –Gruppe].

Mit dem SF-36-Fragebogen sollte in dieser Studie geprüft werden, ob die präoperative Gabe von Vitamin D₃ bei Patienten, die sich einer Thyreoidektomie unterziehen mussten, eine innovative Behandlungsoption darstellt, um die Lebensqualität der Patienten weiter zu verbessern. Eine innovative Behandlungsoption hat die Fähigkeit eine frühere Rückkehr zu den täglichen Aktivitäten, die Verbesserung der Körperfunktion, direkte oder indirekte Reduktion des emotionalen Stresses und die schnellere soziale Wiedereingliederung zu bewirken.

Um das individuelle Maß der Veränderung der Lebensqualität prä- zu postoperative einschätzen zu können wurden die Patienten gebeten, den SF- 36-Fragebogen vor und nach der Thyreoidektomie auszufüllen. Das zweite Ausfüllen fand bei der Abschluss-Visite statt (Ende der Beobachtungszeit) und stellte eine 4-Wochen- Retrospektive dar.

4.7.1.2 **Aufbau**

Über den SF-36-Fragebogen wurden acht Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst und daraus zwei Summenskalen zur körperlichen und psychischen Lebensqualität errechnet (siehe [Tab. 8](#)).

Tab. 8: Acht Dimensionen und Summenskalen des SF-36-Fragebogens

Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)	Körperliche Summenskala
Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)	
Körperliche Schmerzen (SCHM)	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)	
Vitalität (VITA)	Psychische Summenskala
Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)	
Emotionale Rollenfunktion (EMRO)	
Psychisches Wohlbefinden (PSYC)	

Die einzelnen Dimensionen beinhalten folgende Fragestellungen (1):

- KÖFU: Umfang möglicher Einschränkungen körperlicher Tätigkeiten durch den Gesundheitszustand, wie Gehen, Bücken, Heben, Treppensteigen etc.
- KÖRO: Umfang der Beeinträchtigung der Arbeit oder alltäglicher Tätigkeiten durch den körperlichen Gesundheitszustand, wie z.B. weniger schaffen als gewöhnlich oder Schwierigkeiten, bestimmte Tätigkeiten auszuführen etc.

- SCHM: Umfang von Schmerzen und Auswirkung der Schmerzen auf die alltägliche Arbeit (auch zuhause)
- AGES: Persönliche Bewertung des (vergangenen, aktuellen und zukünftig zu erwartenden) allgemeinen Gesundheitszustandes
- VITA: mit der Vitalität soll erfasst werden, wieviel Energie der/die Patient/in hat. Ob er/sie voller Schwung ist, oder eher müde und erschöpft.
- SOFU: Umfang in dem die normalen sozialen Aktivitäten von der physischen Gesundheit, oder durch emotionale Schwierigkeiten beeinträchtigt werden.
- EMRO: Umfang der Beeinträchtigung auf die Arbeit oder alltägliche Tätigkeiten durch emotionale Schwierigkeiten, z.B. Sorgfaltsabnahme bei der alltäglichen Arbeit, sich für Tätigkeiten weniger Zeit nehmen etc.
- PSYC: Erfassung der „[...] allgemeine[n] psychische[n] Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle und allgemeine positive Gestimmtheit“ (1)

Eine einzelne Frage, die nicht in die acht Dimensionen (siehe [Tab. 8](#)) eingeht, ist die Frage Nr. 2 mit der der Patient / die Patientin seinen / ihren derzeitigen Gesundheitszustand mit dem Gesundheitszustand vor einem Jahr vergleichen soll. Diese Frage wird separat ausgewertet, muss aber unter dem Aspekt betrachtet werden, dass die Beobachtungszeit der Studie ca. einen Monat beträgt, die Patienten sich aber ein Jahr zurückerinnern sollen und damit eventuell keinen Unterschied zwischen der prä- und postoperativ gestellten Frage sehen.

Die Beantwortung der verschiedenen Fragen reichen von dichotomen „Ja“/„Nein“ bis zu sechsstufigen ordinalen Antwortmöglichkeiten (siehe Anhang Kap. 10.2 ab Seite 147).

4.7.1.3 **Auswertung**

Die Auswertung des SF-36-Fragebogens erfolgt nach einer standardisierten Umkodierung der Antworten. Drei unterschiedliche Umkodierungsformen (Beibehalten, Umpolen, Rekalibrieren) werden dabei genutzt, um die Wertigkeit der Antworten auszugleichen (1).

Für das nötige Rekalibrieren einiger Antworten, ist keine einheitliche Umrechnungsformel vorhanden. Hier wurde nach dem Manual von Ware et al (150) vorgegangen. Wenn einzelne Antworten nicht ausgefüllt wurden, konnte der entsprechende Skalenwert über einen Algorithmus personen-spezifisch geschätzt werden. Für diese Schätzung war allerdings die Beantwortung mindestens der Hälfte der Fragen der Subskala (= Dimension) notwendig (151).

Die Werte der einzelnen Fragen, die nach der Umkodierung vorhanden sind, haben einen Wert von 0 – 100 Punkten. Je höher der Wert, desto besser ist die subjektiv empfundene Lebensqualität des Patienten (152). Für die Subskalen werden dann die

entsprechenden Fragen zusammengezählt.

Um aus allen Werten dann die beiden Summenskalen zu berechnen, werden drei weitere Schritte benötigt, die im Manual (150) beschrieben sind. Für diese Schritte wird u.a. eine aktuelle Normstichprobe benötigt. Die, in dieser Studie, verwendete Normstichprobe wurde von Ellert und Bullinger im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 ermittelt (153). Letztlich haben die Summenscores einen Mittelwert von 50 Punkten (1).

Frage Nr. 2, zur Veränderung der Gesundheit, wurde ebenfalls umgewandelt und es konnten Werte von 0-100 Punkten erreicht werden. Eine Punktzahl über 50 zeigte eine Verbesserung zum Vorjahr an und eine Punktzahl unter 50 entsprechend eine Verschlechterung.

Die Daten der standardisierten SF-36-Fragebögen wurden in Microsoft Excel (Version: Professional Plus 2010; Microsoft Corporation, Redmond, WA) eingetragen, die Subskalenwerte und Summenskalenwerte errechnet und dann mit dem Statistikprogramm BiAS.(BiAS für Windows, Version 11.02, epsilon-Verlag, Hochheim, Darmstadt, Deutschland) verglichen und ausgewertet.

4.7.1.4 Interpretation

Bellach et al (154) stellte fest, dass es zwischen den Werten von 1994 (151) und 1998 (153) kaum einen Unterschied gab, was sie auf eine gewisse „Robustheit“ des Fragebogens zurückführte. Allerdings gab es, bis auf die Werte der Subskala der allgemeinen Gesundheit (AGES), starke Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Die Männer zeigten im Allgemeinen bessere Werte als die Frauen. Bei einer Zuordnung zu sozialen Schichten zeigten sich generell höhere Werte, je höher die Schicht war. Das Alter spielte ebenfalls eine beeinflussende Rolle, nur die Subskalen psychisches Wohlbefinden (PSYC) und körperliche Schmerzen (SCHM) waren weitgehend altersunabhängig. Bei der körperlichen Funktionsfähigkeit (KÖFU), der körperlichen Rollenfunktion (KÖRO), der sozialen Funktionsfähigkeit (SOFU) und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (AGES) war eine starke Altersabhängigkeit zu verzeichnen.

Um die genannten Einflüsse möglichst gering zu halten wurde in dieser Studie der **alters- und geschlechtsspezifische Normwert für jeden Patienten** aus dem SF-36-Bundesgesundheitsurvey von 1999 (153) zur Berechnung der Summenskalenwerte herangezogen.

Im Hinterkopf sollte allerdings immer bleiben, dass die subjektive Zufriedenheit mit der eigenen Gesundheit nicht gleichzusetzen ist mit dem Nichtvorhandensein von Krankheiten. Schlussendlich kommen Bellach et al allerdings dazu, dass die empfundene Zufriedenheit im Zusammenhang mit der subjektiv beurteilten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (-> SF-36-Fragebogen) steht (154).

4.7.2 Hypoparathyreoidismus-Fragebogen

4.7.2.1 Hintergrund

Der Hypoparathyreoidismus-Fragebogen wurde zur speziellen Evaluierung dieses Krankheitsbildes von Bohrer et al (32) entwickelt. Dieser Fragebogen soll als krankheitsspezifisches Messinstrument dienen. Die Validität wurde von Bohrer et al bereits nachgewiesen (32) (2) (155).

4.7.2.2 Aufbau

In dem Fragebogen werden Einzelsymptome, die klinisch häufig bei einem Hypoparathyreoidismus auftreten und u.a. auf einen gestörten Kalziumstoffwechsel hindeuten, abgefragt. Die Patienten können, auf die Frage des Symptomauftritts hin, zwischen sechs verschiedenen Antworten auswählen. Die Antwortmöglichkeiten erstrecken sich von „hatte ich nicht“ bis zu „hatte ich und beeinflusst mich sehr stark“. Für eine zusätzliche Einschätzung wird in dem Fragebogen auch nach ärztlicherseits bekannter Osteoporose, Herzschwäche und Parkinson'scher Erkrankung gefragt. Insofern eine Beschwerde auftrat, die der Bogen laut Patient nicht abfragt, konnte diese Beschwerde bei Frage 44 (siehe Anhang Kap. 10.3 ab Seite 150) eintragen und bewertet werden. Des Weiteren konnte einen Prozentsatz ankreuzen werden, der widerspiegelt, wie gut sich der Patient/die Patientin über die Therapie eingestellt fühlt (Frage 45).

4.7.2.3 Auswertung

Für die Auswertung des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens werden zwei Scores aus den Fragen 1-40 errechnet: Summen- und der Belastungsscore.

Der Summenscore zeigt die Gesamtzahl der vorhandenen Symptome an. Sobald der Patient etwas anderes als „hatte ich nicht“ angekreuzt hat, wurde das Symptom einmal gezählt. Folglich kann der Summenscore einen Maximalwert von 40 erreichen.

Beim Belastungsscore wird die Beeinflussungsintensität der Symptome mit eingebracht. Die sechs Antwortmöglichkeiten erhielten folgende Punktwerte:

Tab. 9: Antwortmöglichkeiten des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens nach Bohrer et al (32) mit Punktwerten

Antwort- möglichkeit	hatte ich nicht	hatte ich und beeinfluss mich ...				
		gar nicht	etwas	Mäßig	stark	sehr stark
Punkte	0	0	1	2	3	4

Diese Punktwerte wurden von allen Fragen addiert und ergaben so den Belastungsscore. Dadurch soll die individuelle Schwere der Belastung offensichtlich

werden. Der Maximalwert für den Belastungsscore lag bei 160 Punkten. Wenn einzelne Antworten nicht ausgefüllt wurden, wurden diese nicht ersetzt, sondern das abgefragte Symptom als nicht vorhanden (Itemwert = 0) gewertet.

Die postoperative, subjektive Bewertung der therapeutischen Einstellung wurde nach Bohrer et al (32) ausgewertet, indem alle Werte unter 60% als „ungenügend eingestellt“ gewertet und alle Werte über 70% als „gut bzw. optimal“. Werte von 60-70% wurden in dieser Studie unter „mittelmäßig“ eingestuft. Zusätzlich fand eine Auswertung mit den eigentlichen Prozentzahlen statt.

4.7.2.4 Interpretation

Bohrer et al (156) konnte bei Patienten, die an einem postoperativen Hypoparathyreoidismus litten, eine signifikante Korrelation der beiden Scores (Summen- und Belastungsscore) zum Serumcalcium-Spiegel feststellen. Während die beiden Scores zum iPTH-Wert und untereinander nicht korrelierten. Interessanter Weise wurden in dieser Studie von Bohrer et al signifikant häufig Hypoparathyreoidismus-Manifestationen wie Nierensteine, Knochenveränderungen, Basalganglienverkalkung und Katarakte bei Patienten gefunden, die im Summenscore Punktwerte von 23-25 und beim Belastungsscore 48-50 Punkte überschritten.

In der Untersuchung von Bohrer et al. (32) wurde ein Mittelwert der an einem Hypoparathyreoidismus erkrankten Patienten festgestellt, der bei $35,85 \pm 21,6$ Punkten für den Belastungsscore und $20,8 \pm 9,56$ Punkten für den Summenscore lag.

4.7.3 Datensammlung und -dokumentation

Sämtliche Patientendaten wurden anonymisiert (über eine Identifikationsnummer) gespeichert und verarbeitet. Der Datenumfang erstreckte sich auf die in den CRFs erfassten Daten (siehe Kap. 4.6.4) und die Fragebögen.

4.7.3.1 Datendokumentation

Alle Daten wurden in „Microsoft Excel“ (Version: Professional Plus 2010; Microsoft Corporation, Redmond, WA) eingetragen und mit dem Programm „BiAS. 11.02“ statistisch ausgewertet. Die Datendokumentation erfolgte ausschließlich mit der den Patienten zugewiesenen Identifikationsnummer.

4.7.3.2 „Study-Site-Visiten“ und „Source-Verification“

Um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Daten zu gewährleisten, war die Auswahl von qualifizierten Prüferärzten und entsprechender Studienzentren entscheidend (siehe Kapitel 4.4.1). Eine Überprüfung der Protokollverfahren, der Prüferärzte und des Klinikpersonals vor Beginn der Studie wurde sichergestellt und ein „Study-site-Qualification-Protocol“ ausgefüllt. Durch regelmäßige Vor-Ort-Monitoring-Besuche („Study-site-Visiten“) und Überprüfung der, in die CRFs eingetragenen, Daten mit dem

Original Krankenblatt („Source-Verification“), wurde die Qualität und Zuverlässigkeit der Daten gewährleistet. Die Patienten, bei denen eine „Source-Verification“ (Einer von zehn Patienten) durchgeführt wurde, sind über das Computerprogramm „Random Allocation Software“ (Version 1.0.0) zufällig ausgewählt worden.

4.8 Risikoabschätzung

Da es, außer der Einnahme von Calcitriol in der Interventionsgruppe, keine zusätzlichen Eingriffe in die Behandlung der Interventions- und Kontrollgruppe gab, wurden mögliche negative Auswirkungen durch die Teilnahme als sehr gering eingeschätzt (siehe Kap. 4.5 auf Seite 40).

4.8.1 Bekannte Risiken

Bekannte Risiken der Vitamin D₃-Therapie und der Standard-Hypokalzämie-Behandlung (Standard Conventional Hypocalcaemia Intervention and Treatment) sind: gelegentlich Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung.

Für Calcitriol sind bisher keine schweren Nebeneffekte bekannt. Theoretisch könnte Calcitriol eine Vitamin D₃-Überdosierung auslösen, gefolgt von einer Hyperkalzämie und Hyperkalziurie. Eine starke Hyperkalzämie kann zu akuten (z.B. psychischen Symptomen, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen) und chronischen Symptomen (z.B. Polyurie, Nierensteinentstehung, Nephrocalzinosis und die Kalzifizierung von Weichgewebe) führen.

Bei empfindlichen Patienten kann Calcitriol eine allergische Reaktion hervorrufen.

Da die Patienten allerdings stationär in den Kliniken überwacht wurden, der Calcium-Blutwert routinemäßig in den Kliniken erhoben wurde und die Off-Set-Zeit von Calcitriol bei nur 2-3 Tagen (147) liegt, wurde das Risiko einer Hyperkalzämie gering eingeschätzt.

Das verwendete Vitamin D₃-Präparat war Rocaltrol® (Roche SpA, Mailand, Italien) welches schon seit vielen Jahren standardmäßig zur Therapie des Hypoparathyreoidismus eingesetzt wird.

4.8.2 Management der AE/SAE

Nach der ISO 14155-1:2003 (unter Punkt 3.2 zu finden) ist ein AE jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten. Dieses Ereignis muss laut Definition allerdings nicht in Zusammenhang zum Untersuchungsgegenstand (in dieser Studie: Vitamin D₃-Gabe) stehen.

Ein SAE ist laut ISO 14155-1:2003 (unter Punkt 3.19 zu finden) ein Ereignis, das (bezogen auf diese Studie) mindestens eine der nachfolgende Auswirkungen hat:

- eine lebensbedrohliche Erkrankung oder Verletzung,
- eine permanente Beeinträchtigung der Körperstruktur oder –funktion,
- einen stationären Krankenhausaufenthalt nötig macht, oder diesen verlängert,
- eine chirurgische Intervention nötig macht, um eine dauerhafte Beeinträchtigung der Körperstruktur oder –funktion zu verhindern.

Bei Auftreten eines AEs oder SAEs musste dies so schnell wie möglich, jedoch innerhalb von 24 Stunden, an das Studienkomitee gemeldet werden.

4.8.3 Für die Studie definierter Grenzwert der Hypokalzämie

Das Risiko einer verzögerten postoperativen Calcium -Therapie, weil eine Behandlung womöglich erst gestartet wird, wenn die Studien-Definition von Hypokalzämie erfüllt ist, ist als äußerst gering einzustufen, da eine diese Definition der Hypokalzämie als Serum-Calcium unter 2,1 mmol/l festgelegt ist und dies sich im unteren Bereich der Normokalzämie befindet. Die bedrohlichen Symptome der Hypokalzämie (Tetanie, Spasmen) tauchen erst bei viel niedrigeren Calciumspiegeln auf - viele Studien nutzen einen Grenzwert von 2,0 mmol/l oder sogar darunter (14) (157). Auch die meisten teilnehmenden Kliniken legen den Grenzwert zum Therapiebeginn bei 2,0 mmol/l fest (siehe [Tab. 6](#) auf Seite 39). Bei regelmäßiger Kontrolle des Serumkalziums sollte daher eine frühe und suffiziente Hypokalzämie-Therapie sichergestellt worden sein.

Außerdem wurden die Kliniken angewiesen, die Behandlung nicht durch die Studie beeinflussen zu lassen, sondern weiter ihren klinikspezifischen Standard anzuwenden.

4.9 Angewandte statistische Verfahren

Die primären Daten wurden in Microsoft Excel (Version: Professional Plus 2010; Microsoft Corporation, Redmond, WA) eingegeben und für die statistische Auswertung und Diagrammerstellung wurde das Statistikprogramm BiAS. (BiAS für Windows, Version 11.02, epsilon-Verlag, Hochheim, Darmstadt, Deutschland) benutzt. Für alle durchgeführten Test wurde ein Signifikanzniveau des p-Wertes von unter 5% ($p < 0,05$) festgelegt und das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnow-Test geprüft.

Das primäre Wirksamkeitsargument, die Rate der Patienten mit einer postoperativen Hypokalzämie beider Gruppen, wird mit dem Chi²-Test geprüft. Einmal wird dies für die Auswertung aller Kliniken zusammen und einmal für die einzelnen Kliniken errechnet. Im Chi²-Test werden zwei kategoriale Parameter auf einen statistischen Zusammenhang hin untersucht. Die untersuchten Häufigkeiten jeder Zelle werden hierbei mit

den, bei Unabhängigkeit der Parameter, zu erwartenden Häufigkeiten verglichen. Wenn der Unterschied zwischen diesen Häufigkeiten groß ist, macht dies eine Abhängigkeit der Parameter voneinander wahrscheinlich.

Alle nominalen Merkmale wurden mit diesem Test auf Zusammenhang geprüft. Waren mehrere Gruppen vorhanden wurde der Mantel-Haenszel-Test verwendet. Er ist gewissermaßen ein erweiterter χ^2 -Test, der die kombinierte Unabhängigkeitsprüfung mehrerer Vierfeldertafeln erlaubt.

Für den Vergleich unabhängiger Stichproben wurde der Einstichproben-t-Test verwendet, der vergleicht inwieweit sich die Mittelwerte unterscheiden.

Der ebenfalls verwendete Zweistichproben-t-Test wurde verwendet, um zwei normverteilte, unabhängige Stichproben, mit homogener, aber unbekannter Varianz, über die Mittelwerte zu vergleichen.

Zur Beurteilung von wesentlichen Unterschieden in den Gruppen wurde als Rangsummentest der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben, die keiner Gauß-Verteilung (Kolmogorov-Smirnow-Test) folgen, durchgeführt. Es wird getestet, ob die zentralen Tendenzen der zwei Stichproben unterschiedlich sind.

Außerdem wurde der Wilcoxon-matched-pairs-Test verwendet, der ein nicht-parametrischer Lagetest ist und für abhängige Stichproben untersucht, ob deren zentrale Tendenzen unterschiedlich sind. Und für unabhängige Stichproben, deren zentrale Tendenzen verglichen werden sollten (Mehrgruppenvergleich), wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet

Quantitative Größen, die auf Zusammenhang getestet werden sollten, wurden über die Spearman-Korrelation analysiert. Die Spearman-Korrelation zeigt an wie stark der ungerichtete monotone Zusammenhang von zwei (mind. ordinal-skalierten) Variablen ist. Die beiden Faktoren stehen in linearem Zusammenhang, sobald sie kovariieren, d.h. sobald sie gemeinsam linear variieren.

5 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurden 287 Patienten auf Ihre Eignung hin überprüft (gescreent). Nachdem 246 dieser Patienten eingeschlossen und ausgewertet werden konnten, wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt. Teil dieser Zwischenauswertung war eine erneute Fallzahlberechnung, die durch das Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung der Universitätsklinik Frankfurt am Main durchgeführt wurde. Dabei wurde ein Stichprobenumfang von 1394 Patienten pro Untersuchungsgruppe festgestellt (Signifikanzniveau α von 5%, stat. Power 80%). Aufgrund dieser Fallzahlberechnung wurde entschieden die Studie, im Rahmen des adaptiven Studiendesigns, nicht in vollem Umfang durchzuführen. Dadurch sollte u.a. auch einer Verschwendung von Ressourcen vorgebeugt werden. Durch die nachfolgenden Ergebnisse wird ersichtlich, dass im Besonderen die klinikspezifischen Hypokalzämie-Raten Einfluss auf das Primärziel hatten und Ressourcen besser genutzt wären, diese Erkenntnis im Design einer neu angelegten Studie zu berücksichtigen.

5.1 Homogenität der Daten und Vergleichbarkeit der Kollektive in den einzelnen Kliniken

5.1.1 Anzahl der Patienten

Für diese prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, minimalinterventionelle klinische Prüfung wurden 287 Patienten in sechs verschiedenen Kliniken (siehe Kap. 4.3) hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie untersucht. In die Studie eingeschlossen werden konnten 246 Patienten. Die Verteilung der Patienten war unter den Kliniken heterogen (siehe [Abb. 9](#)). Der Zeitraum der Studie erstreckte sich vom 23.07.2014 (erste Rekrutierung eines Patienten) bis zum 20.03.2017 (Abschluss-Visite des letzten Patienten). Bei allen Patienten erfolgte die Thyreoidektomie als Ersteingriff an der Schilddrüse.

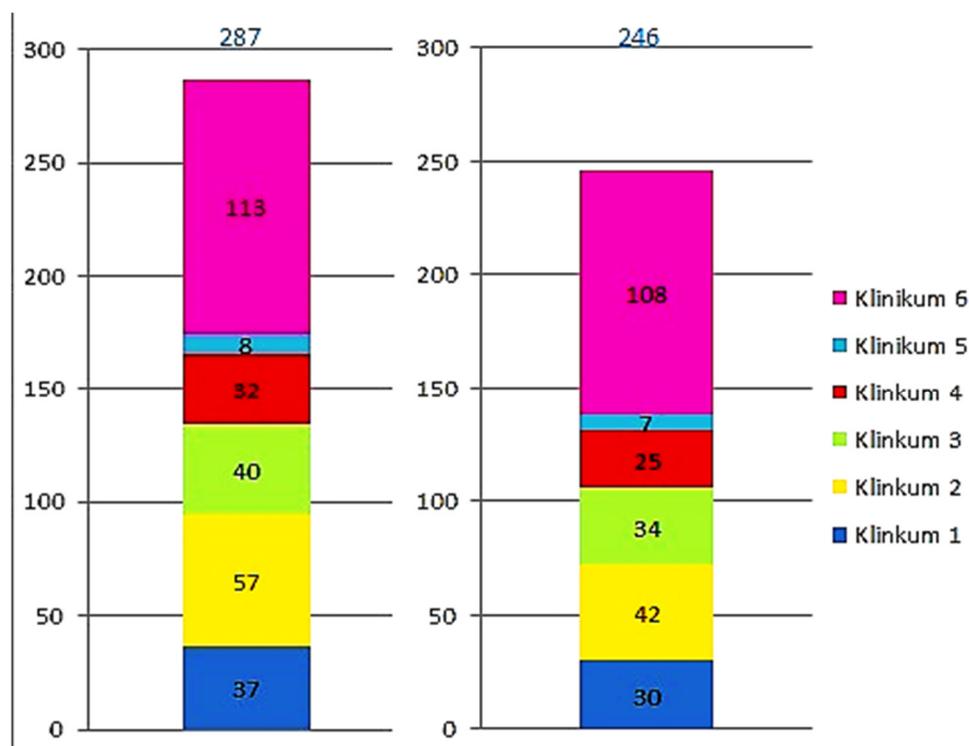


Abb. 9: Anzahl gescreenter (links) und eingeschlossener (rechts) Patienten der einzelnen Kliniken und Gesamtzahl (über den Säulen)

Es wurden insgesamt 41 Patienten im Verlauf der Studie, zu unterschiedlichen Zeitpunkten und aus verschiedenen Gründen, ausgeschlossen. Zeitpunkte und Gründe für den Ausschluss von Patienten finden sich in folgendem Flow-Chart für ein- und ausgeschlossene Patienten (siehe [Abb. 10](#)) das nach Vorgabe des CONSORT Statements („Consolidated Statement of Reporting Trials“) angefertigt ist. Für die Interventionsgruppe konnten Daten von 130 Patienten und für die Kontrollgruppe von 116 Patienten ausgewertet werden.

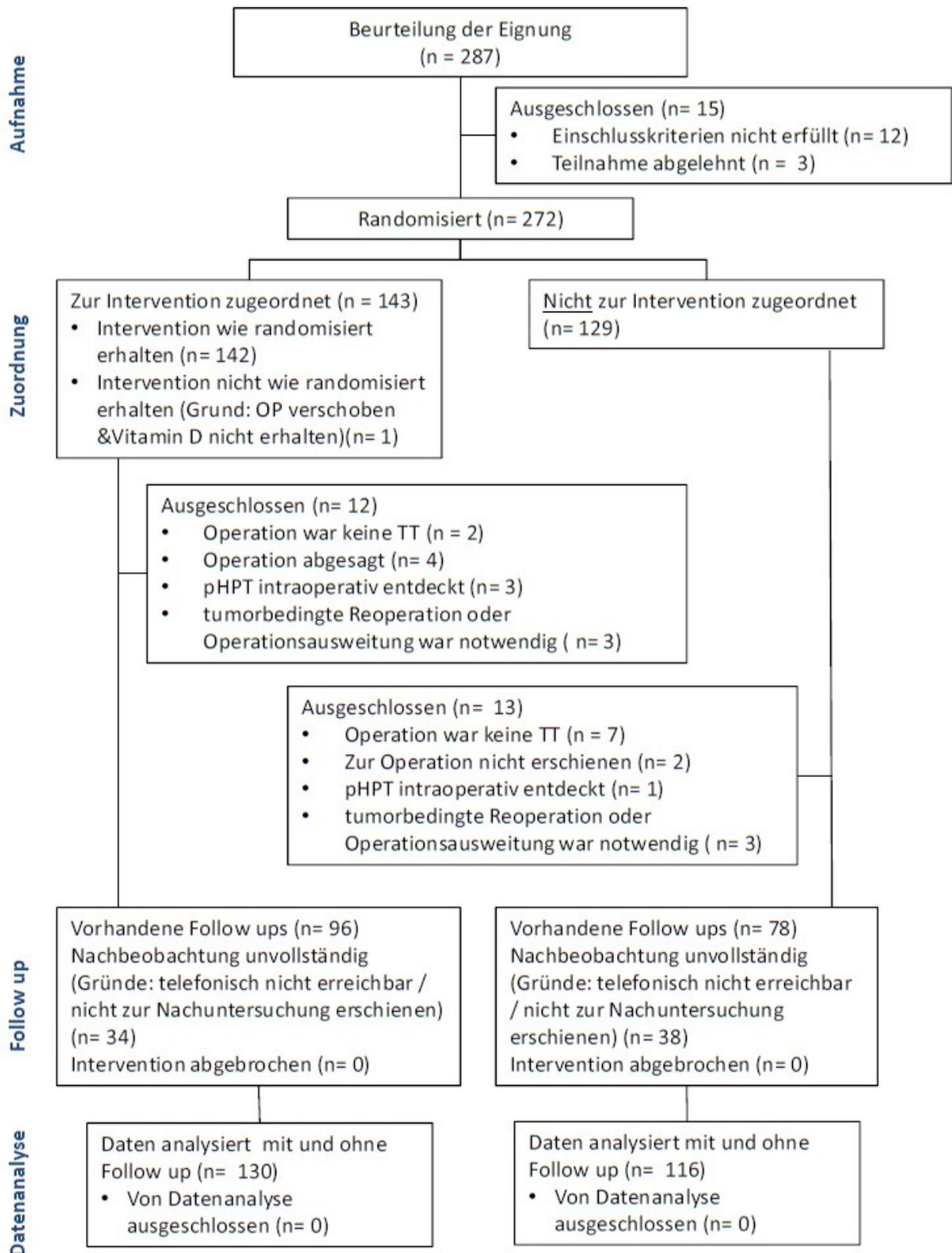


Abb. 10: CONSORT-Flow-Chart der ein- und ausgeschlossenen Patienten im Verlauf der Studie

In den Kliniken wurden die rekrutierten Patienten über die Blockrandomisation gleichmäßig auf die Untersuchungsgruppen verteilt. In Tab. 10 ist die quantitative Verteilung aufgeführt. Eine Testung der Verteilung der Untersuchungsgruppen in den Kliniken ergab über den Mantel-Haenszel-Test für k Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0.887$).

Tab. 10: Klinikspezifische Verteilung der Patienten auf die Untersuchungsgruppen

Klinikum	1	2	3	4	5	6
Kontrollgruppe	12	20	16	14	4	50
Interventionsgruppe	18	22	18	11	3	58

5.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

5.1.2.1 *Gesamtes Patientenkollektiv*

Alle folgenden Altersangaben beziehen sich immer auf das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 49,0 Jahre (Min.: 22 Jahre, Max.: 81 Jahre). Davon waren 24,8 % Männer ($n= 61$, Durchschnittsalter: 50,80 Jahre \pm 11,18 Jahre) und 75,2% Frauen ($n= 185$, Durchschnittsalter: 47,99 Jahre \pm 12,04 Jahre).

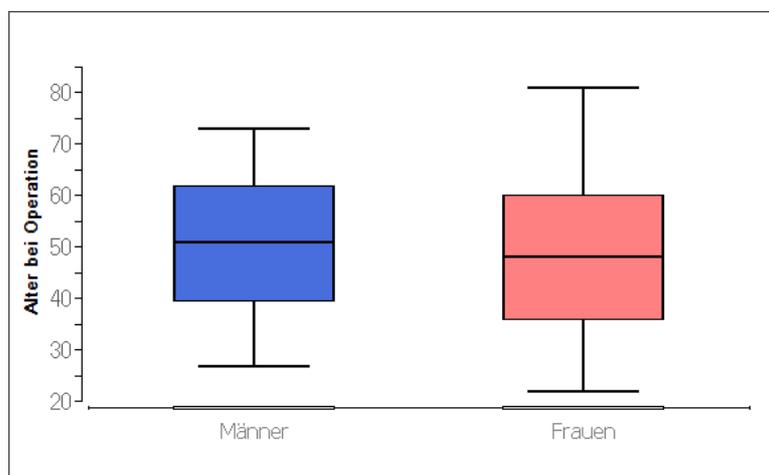


Abb. 11: Altersverteilung nach Geschlechtern geordnet (Durchschnittswerte mit Standardabweichung)

5.1.2.2 *In den Untersuchungsgruppen*

Die Altersverteilung in den Gruppen wurde über einen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test untersucht und ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,834$).

Durchschnittlich lag das Alter in der Kontrollgruppe bei 48,91 Jahren ($\pm 12,45$ Jahre) und in der Interventionsgruppe bei 48,50 Jahren ($\pm 11,38$ Jahre).

Die Verteilung des Alters in den Gruppen ist, mit Trennung nach Geschlecht, in [Abb. 12](#) zu sehen.

Nach dem Zweistichproben-t-Test spielt das Alter für das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie eine signifikante Rolle ($p < 0,001$). Wie in [Abb. 13](#) zu sehen waren die hypokalzämischen Patienten signifikant jünger (Durchschnittsalter $44,7 \pm 10,6$ Jahre) als die Patienten, die normokalzäm geblieben sind (Durchschnittsalter $50,5 \pm 12$ Jahre). Das gleiche Ergebnis zeigt sich, wenn man das Patientenkollektiv um die M. Basedow-Patienten reduziert (Zweistichproben-t-Test; $p < 0,001$; „jüngere“ Patienten: $46,3 \pm 10,1$ Jahre; „ältere“ Patienten: $52,0 \pm 10,8$ Jahre).

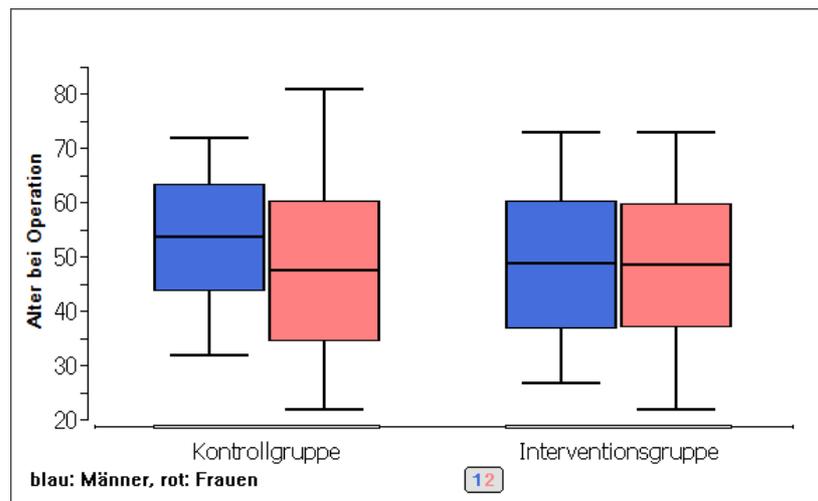


Abb. 12: Altersverteilung der Untersuchungsgruppen nach Männern (blau) und Frauen (rot) aufgeteilt – mit Durchschnittswerten und Standardabweichung

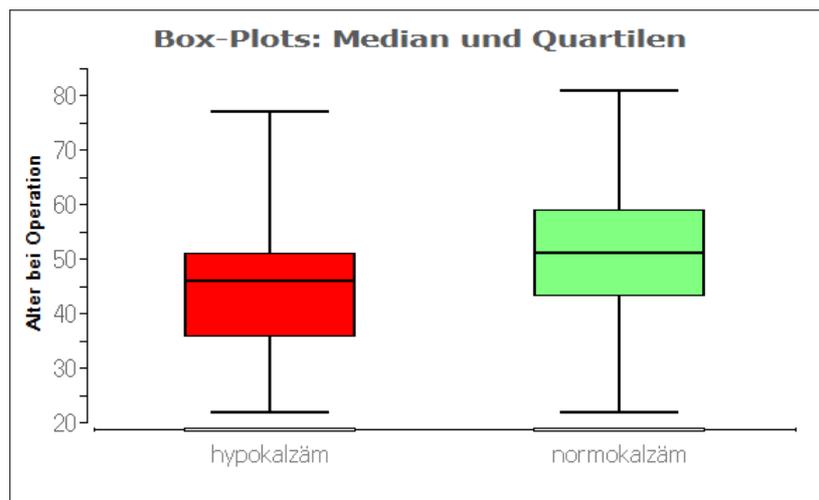


Abb. 13: Altersverteilung der hypo- und normokalzämischen Patienten (Durchschnittswerte mit Standardabweichung)

Die Geschlechterverteilung in den Untersuchungsgruppen wurde über einen Chi²-Test untersucht und ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,503$). Quantitativ ist die Verteilung der Geschlechter in Tab. 11 zu sehen.

Tab. 11: Quantitative Geschlechterverteilung auf die Gruppen

Geschlecht	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Insgesamt
Männer	35	26	61
Frauen	95	90	185

Die Verteilung der Geschlechter in Bezug auf das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie ergab hingegen einen signifikanten Unterschied (Chi²-Test; $p < 0,001$), wonach Frauen signifikant häufiger nach einer Thyreoidektomie hypokalzäm wurden (70 von 185 = 37,8%) als Männer (7 von 61 = 11,5%).

5.1.2.3 In den einzelnen Kliniken

In den einzelnen Kliniken gab es keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung (Mantel-Haenszel-Test für zwei Gruppen; $p=0,676$).

Tab. 12: Geschlechterverteilung unter den Kliniken

Klinik	1	2	3	4	5	6
Männer	4	15	10	1	2	29
Frauen	26	27	24	24	5	79

Die klinikspezifische Altersverteilung unterschied sich ebenfalls nicht signifikant (Spearman-Korrelation; $p = 0,109$). Die jeweiligen Untersuchungsgruppen der Kliniken zeigten ebenfalls keinen signifikanten Altersunterschied (Spearman-Korrelation; Kontrollgruppe: $p = 0,403$; Interventionsgruppe: $p = 0,147$). Die Untersuchungsgruppen konnten folglich als homogen betrachtet werden und waren gut vergleichbar.

5.1.3 Operationsindikationen

Die Indikation zur Thyreoidektomie war zu 85,4% ($n= 210$) ein Struma nodosa/multinodosa.

Patienten mit Morbus Basedow bildeten die zweite Indikationsgruppe ($n= 36$). 17,3% ($n= 32$) aller Frauen, die an dieser Studie teilgenommen haben litten am Morbus Basedow. Hingegen lag der Prozentsatz der an Morbus Basedow erkrankten Männer bei nur 6,6% ($n=4$).

Tab. 13: Übersicht der Indikationen zur Thyreoidektomie

OP- Indikation	insgesamt	Männer	Frauen
Struma nodosa /multinodosa	210	57	153
M. Basedow - Struma	36	4	32

Die Indikation zur Operation machte für das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie keinen signifikanten Unterschied (Chi²-Test; p=0,385). In den Untersuchungsgruppen (Chi²-Test, p=0,582) und unter den Geschlechtern (Chi²-Test, p=0,064) gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Bezug zur Operationsindikation.

Hingegen stellte das Alter unter den Gruppen einen signifikanten Unterschied dar (WMW-U-Test; p < 0,001). Die Patienten mit M. Basedow waren signifikant jünger (Median: 35,5 Jahre (22-72)) als die Struma nodosa/multinodosa Patienten (Median: 50 Jahre (22-81)).

Ob eine Hyperthyreose (autoimmun oder nicht) präoperativ vorlag, hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie. Der Vergleich des präoperativen TSH-Wertes mit dem Auftreten einer Hypokalzämie zeigte keine Signifikanz (Zweistichproben-t-Test; p = 0,391).

Eine vorhandene Autonomie, die bei der Start-Visite bekannt war, hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie (Chi²-Test; p= 0,130).

5.1.4 Histologische Befunde

In der Studie traten postoperativ verschiedene histologische Befunde auf, welche in [Tab. 14](#) aufgelistet sind:

Tab. 14: Histologische Befunde

Histologischer Befund	Anzahl
Struma nodosa od. multinodosa	152
Struma nodosa od. multinodosa mit Adenom	34
M. Basedow	37
Schilddrüsenkarzinom pT1	14
Schilddrüsenkarzinom pT2	2
Schilddrüsenkarzinom pT3	1
Sonstige	5
unbekannt (OP-Indikation war Struma multinodosa)	1

Nach Prüfung mit dem Mantel-Haenszel-Zimmermann-Test, konnte zwischen den histologischen Befunden und

- dem Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie ($p=0,822$)
- den Untersuchungsgruppen ($p=0,331$)
- dem Geschlecht ($p=0,325$)

kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Für die Prüfungen wurden die Schilddrüsenkarzinome unabhängig von Ihrer TNM-Einstufung in eine Gruppe zusammengefasst.

Das Alter wurde zu den Gruppen der histologischen Befunde mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen und ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$; mit einer mittleren Effektstärke: $\eta^2 = H/(n-1) = 0,084$). Hierbei stellte sich die Gruppe mit M. Basedow als signifikant jünger heraus (im Median 35 Jahre, entgegen den Medianen von 48 – 53 Jahre in den anderen Gruppen). Führte man den Kruskal-Wallis-Test ohne die M. Basedow-Gruppe aus, so ergab sich kein signifikanter Altersunterschied mehr zwischen den Gruppen ($p = 0,398$).

Teilte man die Patienten nur danach ein, ob sie M. Basedow hatten, trat ebenfalls ein signifikanter Unterschied beim Alter auf (WMW-U-Test; $p < 0,001$). Die M. Basedow-Patienten waren im Median 35 Jahre (Min.: 22 Jahre; Max.: 72 Jahre) und alle anderen Patienten 50 Jahre (Min.: 22 Jahre; Max.: 81 Jahre) alt. Diese beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Auftretens einer postoperativen Hypokalzämie (Chi²-Test; $p=0,724$). Auch wurde der Krankenhausaufenthalt durch die M. Basedow-Erkrankung nicht verlängert (WMW-U-Test; $p = 0,718$).

5.1.5 Zusammenfassung des Kap. 5.1

Nach allen untersuchten Kriterien, wie Alters- und Geschlechtsverteilung, OP-Indikation, histopathologische Ergebnisse und Ausschlussraten, sind die Untersuchungsgruppen ähnlich zusammengesetzt und lassen sich somit gut vergleichen.

Patienten mit M. Basedow waren in dieser Studie signifikant jünger, als die Patienten mit anderen Operationsindikationen.

Unabhängig von den Patienten mit M. Basedow waren allerdings die Patienten, die an einer postoperativen Hypokalzämie erkrankten, signifikant jünger, als die Patienten, die normokalzäm blieben.

Des Weiteren trat bei Frauen signifikant häufiger eine postoperative Hypokalzämie auf, als bei Männern.

5.2 Komplikationen und perioperative Parameter

Um aufgetretene Komplikationen erfassen zu können waren, neben der Dokumentation des stationären Aufenthaltes, auch die Abschlussvisiten nach ca. einem Monat wichtig. In Tab. 15 sind daher nochmal die Raten der erhobenen Abschlussvisiten aufgeführt.

Tab. 15: Relation der durchgeführten Abschlussvisiten zu den rekrutierten Patienten

	alle Kliniken	Klinik Nr. 1	Klinik Nr. 2	Klinik Nr. 3	Klinik Nr. 4	Klinik Nr. 5	Klinik Nr. 6
Rekrutierte Patienten (% von Gesamtzahl)	246	30 (12,2%)	42 (17,1%)	34 (13,8%)	25 (10,2%)	7 (2,8%)	108 (43,9%)
Prozentsatz der durchgeführten Abschlussvisiten	69,5% (n=171)	43,3% (n=13)	26,2% (n=11)	64,7% (n=22)	88% (n=22)	85,7% (n= 6)	89,8% (n=97)

Die Komplikationsraten aller Kliniken stellten sich unterschiedlich dar. Die häufigste Komplikation war die postoperative Hypokalzämie. Insgesamt trat diese bei 31,3% der Patienten auf, wobei sich das Häufigkeitsspektrum von 13,9 – 71,4% erstreckte und damit eine starke Schwankung aufwies. Kribbelparästhesien traten jedoch nur bei 3,3% aller Patienten auf (0 – 7,4% je nach Klinik), wobei einschränkend anzumerken ist, dass Hypokalzämie-Symptome nicht systematisch erfasst wurden.

Ein Absinken des iPTH unter den klinikspezifischen Normbereich wurde bei 16,7% aller Patienten festgestellt (Range: 11,9 – 56%). Allerdings wurden nicht bei allen Patienten die iPTH-Werte gemessen, die Prozentzahlen der iPTH-Werte beziehen sich dennoch

auf die Gesamtzahl der jeweils rekrutierten Patienten (iPTH-Werte werden in dem folgenden Kap. 5.2.1 weiter erläutert).

Nachblutungen lagen bei 2,4% aller Patienten vor (0 - 4,8% in den einzelnen Kliniken) und Recurrensparesen bei 4,5% aller Patienten (0 – 10%). Trotz ausgeschlossener Recurrensparese waren bei 4,9% aller Patienten (0 – 11,1%) Phonations-einschränkungen zum Zeitpunkt der Abschlussvisite vorhanden. Diese könnten durch die intraoperative Intubation ausgelöst worden sein.

Sonstige Komplikationen traten jeweils nur einmalig auf.

Intraoperativ trat ein nur einseitiger Signalverlust des Neuromonitorings ohne folgende Parese oder Minderbeweglichkeit auf, sowie eine fragliche Aspiration mit folgender intraoperativen Bronchoskopie und ein Bronchospasmus mit folgender, erneuter Intubation, woraufhin sich eine Normalisierung einstellte.

Während des stationären Aufenthalts traten eine Laryngitis und eine Sinustachykardie als Komplikation auf.

Andere intraoperative Komplikationen kamen vor, führten aber meist zu einer Beschränkung der Operation auf eine Hemithyreoidektomie und damit zu einem Studienausschluss (siehe Tab. 10 auf Seite 57).

Bei manchen Patienten wurden mehrere Komplikationen festgestellt. Bei insgesamt 44 Patienten trat, abgesehen von einer postoperativen Hypokalzämie oder einem iPTH-Wert unter klinikspezifischer Norm, eine intra- oder postoperative Komplikation auf. In der Kontrollgruppe bei 25 Patienten und in der Interventionsgruppe bei 19 Patienten.

In Tab. 16 sind dann die verschiedenen Komplikations-Raten aufgeführt.

Tab. 16: Raten der verschiedenen Komplikationen aller Kliniken

	alle Kliniken	Wertebereich aller Kliniken
Gesamtzahl der Patienten bei denen Komplikationen auftraten	39,8% (n= 98)	20 – 61,8%
Hypokalzämie (<2,1 mmol/l) [vor Entlassung]	31,3% (n=77)	13,9 – 71,4%
iPTH-Wert unter klinikspez. Norm <i>[gemessen bei ... Patienten]</i>	16,7% (n= 41) [167]	11,9 – 56%
Nachblutung	2,4% (n= 6)	0 – 4,8%
Recurrensparese	4,5% (n=11)	0 – 10 %

Zu den Komplikationen ist zu sagen, dass insgesamt fünf SAEs/AEs gemeldet wurden, die allerdings in keinem kausalen Zusammenhang zur Studienintervention (präoperativen Vitamin D-Medikation) stehen.

Vorfälle die zu einer SAE/AE-Meldung geführt haben waren:

- Nachblutungen am OP-Tag oder am 1. postop. Tag (insges. n=2)
- Re-Intubation nach intraoperativem Abfall der Sauerstoffsättigung (n= 1)
- eine Woche postop. Ertaubung auf dem rechten Ohr und Spontannystagmus nach links (n=1)
- unphysiologisches Neuromonitoring-Signal einseitig mit Abbruch der Operation (nur Hemithyreoidektomie) => Ausschluss von Studie (n=1).

Die statistische Untersuchung der postoperativen Komplikationen ergab im Vergleich zu den Untersuchungsgruppen (Chi²-Test, p=0,985), dem Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie (Chi²-Test, p=0,984) oder den präoperativen Vitamin D₃-Werten (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test; p = 0,173) keinen signifikanten Unterschied.

5.2.1 Postoperativ verminderte iPTH-Werte

Vielen Studien beschäftigen sich mit dem postoperativ verminderten iPTH-Wert (siehe Kapitel 2.5.7 auf Seite 26). Vergleiche mit den in dieser Studie erhobenen iPTH-Werten wurden im Bezug zum Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie, zu den präoperativen Vitamin D-Werten und im Vergleich der Untersuchungsgruppen gezogen.

Die iPTH-Werte, die für die Berechnung hergenommen wurden, wurden aufgrund des multizentrischen Ansatzes der Studie nicht zum gleichen Zeitpunkt (Zeitspanne nach OP) erhoben. Sie wurden im Verlauf des stationären Aufenthaltes gemessen (OP-Tag bis max. zum 5. postop. Tag). Waren mehrere iPTH-Werte beim gleichen Patienten bestimmt worden, wurde der niedrigste Wert in die Vergleiche eingerechnet. Der iPTH Wert sank bei 41 Patienten postoperativ unter die klinikspezifische Norm (siehe [Tab. 16](#)).

Der Vergleich der niedrigsten postoperativen iPTH-Werte zum Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie ergab einen signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test; p < 0,001). Die Patienten, die an einer postoperativen Hypokalzämie litten mit mindestens einem angegebenen postoperativen iPTH-Wert (n=41), hatten einen medianen iPTH-Wert von 7,9 pg/ml (Min.: 3,0 pg/ml, Max.: 35.99 pg/ml). Bei den normokalzämischen Patienten mit mindestens einem angegebenen iPTH-Wert (n=126), lag der Median der niedrigsten iPTH-Werte bei 27,55 pg/ml (Min.: 5,17 pg/ml; Max.: 68,7 pg/ml). Ein niedriger postoperativer iPTH-Wert ging also mit einem geringen Serumkalziumspiegel einher.

Der Vergleich der niedrigsten iPTH-Werte unter den Untersuchungsgruppen sollte zeigen, ob ein Hypoparathyreoidismus häufiger in einer der Gruppen auftrat

(Indikationsgruppe: n= 87; Kontrollgruppe: n= 80). Der Vergleich über den Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test ergab hier allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,142$).

5.2.2 perioperative Parameter

Perioperativ wurden die Schnitt-Naht-Zeit und die erkannten Nebenschilddrüsen (NSDs) erfasst.

5.2.2.1 Schnitt-Naht-Zeit der Thyreoidektomie

Die Schnitt-Naht-Zeit lag in der Interventionsgruppe durchschnittlich bei 120 Minuten (± 51 Minuten) und in der Kontrollgruppe bei 111,7 Minuten (± 45 Minuten). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (WMW-U-Test; $p = 0,247$) zwischen den Untersuchungsgruppen, oder in Bezug auf das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie (WMW-U-Test; $p = 0,306$).

Unter den Kliniken ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Schnitt-Naht-Zeit zwischen den Kliniken (Kruskal-Wallis-Test; $p < 0,001$). Wobei sich im Gruppenvergleich der Kliniken bis auf fünf Kombinationen immer ein signifikanter Unterschied zeigte (Bonferroni-Holm-korrigiert; immer $p < 0,001$). Die fünf nicht signifikant unterschiedlichen Klinik-Kombinationen waren: Klinik Nr. 1 zu Nr. 2, Klinik Nr. 1 zu Nr. 6, Klinik Nr. 2 zu Nr. 6, Klinik Nr. 3 zu Nr. 4, Klinik Nr. 3 zu Nr. 7.

In den Untersuchungsgruppen der einzelnen Kliniken unterschied sich die Schnitt-Naht-Zeit allerdings nicht signifikant. Die p-Werte der Vergleiche unter den Untersuchungsgruppen für jede Klinik und insgesamt finden sich in [Tab. 17](#).

Tab. 17: Schnitt-Naht-Zeit gesamt und in den einzelnen Kliniken (WMW= Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test; ZS-t= Zweistichproben-t-Test)

Schnitt-Naht-Zeit in Minuten	Alle Kliniken	Klinik Nr. 1	Klinik Nr. 2	Klinik Nr. 3	Klinik Nr. 4	Klinik Nr. 5	Klinik Nr. 6
Durchschnitt [SD]	114,2 ± 47	142,7 $\pm 24,4$	155,7 ± 44	90,9 $\pm 21,4$	84,2 $\pm 21,8$	213,9 $\pm 93,5$	97,6 $\pm 34,3$
Median [Min. – Max.]	107 [28-370]	139 [93-186]	148 [92-346]	87,5 [48-138]	83 [54-155]	195 [112-370]	94 [28-179]
p-Wert vom Vergleich der Untersuchungsgruppen	$p = 0,247$ (WMW)	$p = 0,581$ (ZS-t)	$p = 0,623$ (ZS-t)	$p = 0,747$ (ZS-t)	$p = 0,647$ (WMW)	$p = 0,467$ (ZS-t)	$p = 0,368$ (WMW)

5.2.2.2 Intraoperativ erkannte Nebenschilddrüsen

In beiden Untersuchungsgruppen wurden durchschnittlich 3,4 Nebenschilddrüsen intraoperativ erkannt (SD der Interventionsgruppe= 0,76; SD der Kontrollgruppe = 0,80). Bei sechs Patienten der Studie konnte keine Angabe über die intraoperativ erkannten NSDs gemacht werden. Laut WMW-U-Test bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,872$) zwischen den Gruppen.

Die Anzahl der intraoperativ erkannten Nebenschilddrüsen hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie (Mantel-Haenszel-Zimmermann-Test für zwei Gruppen; $p=0,047$).

Tab. 18: intraoperativ erkannte Nebenschilddrüsen (NSDs) bei postoperativ normo- und hypokalzämen Patienten

	1 NSD	2 NSDs	3 NSDs	4NSDs
normokalzäme Pat.	1	35	34	97
hypokalzäme Pat.	0	5	21	47
Gesamt	1	40	55	144

Um eine nähere Abgrenzung der Anzahl an identifizierten NSDs machen zu können, ab der ein signifikanter Unterschied zum Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie zu erkennen ist, wurden NSD-Gruppen eingeteilt: Es zeigten die Gruppen mit jeweils den niedrigsten beiden Anzahlen an NSDs (1+2) und den höchsten beiden Anzahlen an NSDs (3+4) einen signifikanten Unterschied (Chi²-Test; $p=0,009$). Patienten bei denen intraoperativ nur eine oder zwei NSDs identifiziert wurden litten folglich signifikant **seltener** an einer postoperativen Hypokalzämie.

5.2.3 Zusammenfassung des Kap. 5.2

Die häufigste Komplikation war die postoperative Hypokalzämie. Eine Recurrensparese trat in 4,5% und eine Nachblutung in 2,4% der Fälle auf. Alle Komplikationen waren zwischen den Kliniken ähnlich verteilt.

Postoperativ verminderte iPTH-Werte gingen, mit signifikant häufigerem Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie einher.

Die Schnitt-Naht-Zeit variierte signifikant unter den Kliniken und die Gruppe mit wenig erkannten Nebenschilddrüsen (1+2) wies einen signifikant geringen Anteil an hypokalzäm gewordenen Patienten auf, als die NSD-Gruppe mit den beiden höchsten Anzahlen an erkannten NSDs (3+4).

5.3 Hypokalzämie-Raten

In allen Kliniken wurde das Serumkalzium (nicht das ionisierte Kalzium) gemessen. Da eine Angabe des Albumins nicht immer vorhanden war, konnte ein korrigiertes Serumcalcium nicht für alle Patienten errechnet werden.

Eine Übersicht des nominalen Anteils an hypokalzämen Patienten in den einzelnen Kliniken ist in [Abb. 14](#) dargestellt.

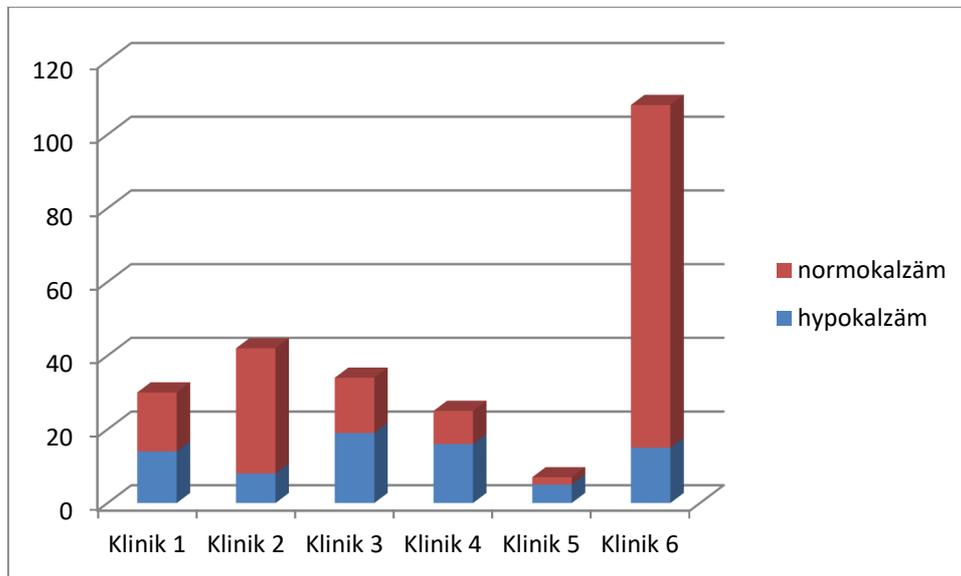


Abb. 14: Übersicht über den Anteil der hypokalzämen Patienten unter den in den Kliniken rekrutierten Patienten (nominal)

5.3.1 Hypokalzämie-Raten unter den Untersuchungsgruppen

Der Unterschied des Auftretens einer postoperativen Hypokalzämie (Ca-Wert unter 2,1 mmol/l) zwischen den Untersuchungsgruppen wurde über einen Chi²-Test ermittelt und ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,546$; Power=8,8%). In der Interventionsgruppe trat bei 38 von 130 (29,2%) Patienten eine postoperative Hypokalzämie auf und in der Kontrollgruppe bei 39 von 116 (33,6%) Patienten.

Da viele Studien einen Serumkalzium-Grenzwert von 2,0 mmol/l statt 2,1 mmol/l (siehe Tab. 3 auf Seite 19) verwenden, wurde auch ein Chi²-Test mit dieser Hypokalzämie-Definition durchgeführt. Allerdings ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,356$).

In der Interventionsgruppe waren die postoperativen Kalziumwerte bei 22 Patienten unter 2,0 mmol/l (16,9%) gesunken und in der Kontrollgruppe bei 26 Patienten (22,4%).

Die primäre Hypothese der Studie (siehe Kapitel 3.3) wurde zusätzlich zur Berechnung mit dem gesamten Patientenkollektiv auch klinikspezifisch mit dem Chi²-Test errechnet

(siehe Tab. 19). Hierfür wurde auch, im Hinblick auf die unterschiedliche Definition der laborchemischen Hypokalzämie, eine Berechnungsreihe mit dem Grenzwert von 2,0 mmol/l durchgeführt.

Tab. 19: Übersicht über das Auftreten der postoperativen Hypokalzämie insgesamt und in den einzelnen Kliniken mit statistischem Vergleich über den Chi²-Test mit zwei verschiedenen Definitionen der laborchemischen postoperativen Hypokalzämie (die p-Werte von Klinik 5 sind wegen der zu geringer Fallzahl in eckigen Klammern)

	Hypokalzämien in der Interventionsgruppe von Patientenzahl in der Gruppe (%)	Hypokalzämien in der Kontrollgruppe von Patientenzahl in der Gruppe (%)	Def. Hypokal. unter 2,1 mmol/l -> Chi ² -Test *unter 2,0 mmol/l
alle Kliniken zusammen	38 von 130 (29,2%)	39 von 116 (33,6%)	p=0,546
	22 von 130* (16,9%)	26 von 116* (22,4%)	p=0,356*
Klinikum Nr. 1	9 von 18 (50%)	5 von 12 (41,7%)	p=0,940
	6 von 18* (33,3%)	2 von 12* (16,7%)	p=0,555*
Klinikum Nr. 2	4 von 22 (18,2%)	4 von 20 (20%)	p=1,000
	3 von 22* (13,6%)	2 von 20* (10%)	p=1,000*
Klinikum Nr. 3	9 von 18 (50%)	10 von 16 (62,5%)	p=0,699
	2 von 18* (11%)	7 von 16* (43,8%)	p=0,078*
Klinikum Nr. 4	6 von 11 (54,5%)	10 von 14 (71,4%)	p=0,650
	5 von 11* (45,5%)	10 von 14* (71,4%)	p=0,366*
Klinikum Nr. 5	3 von 3 (100%)	2 von 4 (50%)	[p=0,546]
	3 von 3* (100%)	2 von 4* (50%)	[p=0,546]*
Klinikum Nr. 6	7 von 58 (12,1%)	8 von 50 (16%)	p=0,757
	3 von 58* (5,2%)	3 von 50* (6%)	p=1,000*

Auffällig in beiden Vergleichen ist der Unterschied von Klinikum Nr.2 und Nr. 6 zu den anderen Kliniken. Bei Klinikum Nr. 3 hätte sich für den Grenzwert von 2,0 mmol/l fast ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergeben (Chi²-Test; p=0,078).

Innerhalb der Kliniken zeigte sich zwischen den Untersuchungsgruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den Hypokalzämie-Raten. Ohne Berücksichtigung von Klinikum Nr.5 (aufgrund der geringen Patientenzahl von nur 7 Patienten) erstreckten sich die klinikspezifischen Hypokalzämieraten in der Interventionsgruppe von 12,1 – 54,5% und in der Kontrollgruppe von 16 – 71,4% (siehe Abb. 15).

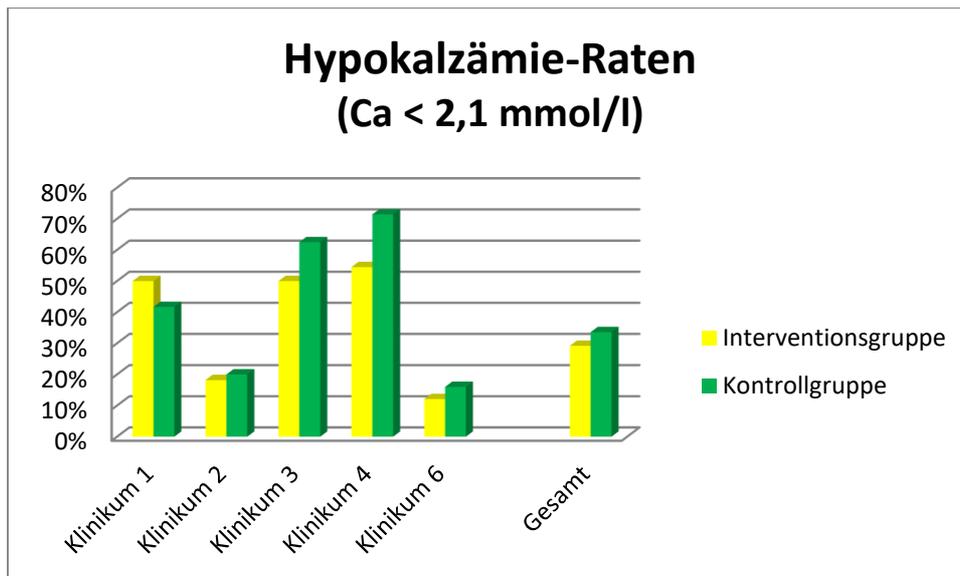


Abb. 15: Darstellung der Hypokalzämieraten der einzelnen Kliniken und insgesamt (wobei Klinikum Nr. 5 hier, wegen zu geringer Patientenzahl, nicht abgebildet ist)

Auch bei einem Absinken des Serumkalzium-Grenzwertes auf 2,0 mmol/l sind die Raten zwischen den Kliniken stark unterschiedlich. In der Interventionsgruppe reichen sie von 5,2 – 45,5 % und in der Kontrollgruppe von 6 – 71,4% (siehe [Abb. 16](#)).

Die genauen Zahlen zu den Berechnungen sind in [Tab. 19](#) zu finden.

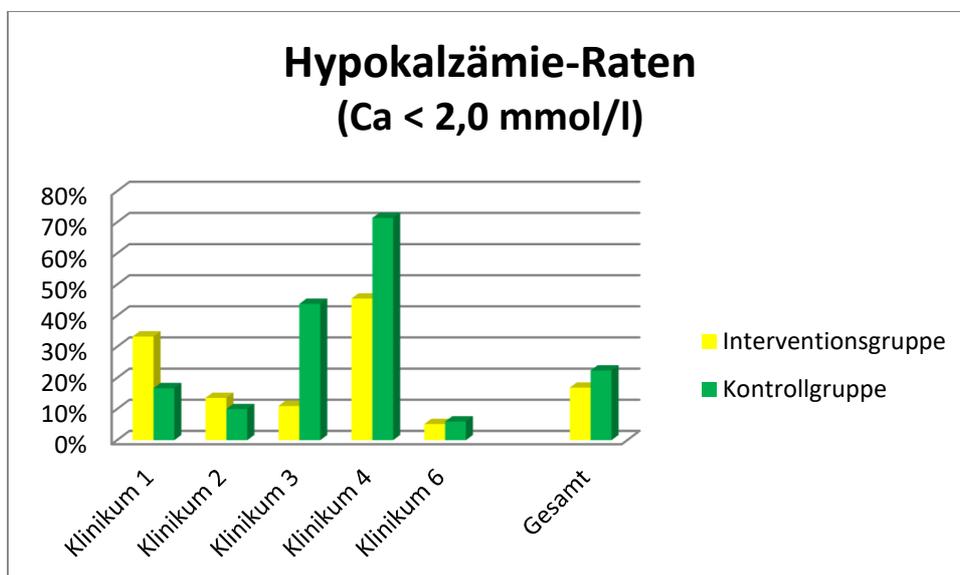


Abb. 16: Darstellung der Hypokalzämieraten der einzelnen Kliniken und insgesamt bei einem Grenzwert von 2,0 mmol/l (hier auch Klinikum Nr. 5 nicht abgebildet)

5.3.2 Hypokalzämie-Raten insgesamt und der einzelnen Kliniken

Zwar stellte sich kein signifikanter Unterschied der Hypokalzämie-Raten zwischen den Untersuchungsgruppen heraus, jedoch zeigten die Kliniken untereinander einen signifikanten Unterschied in ihren Hypokalzämie-Raten (Mantel-Haenszel-Zimmermann-Test für k Gruppen; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse haben sich sowohl für den Calcium-Grenzwert $<2,1$ mmol/l als auch für $<2,0$ mmol/l ergeben. Auch wenn man Klinikum 5 aufgrund der geringen Fallzahl von nur sieben Patienten exkludiert, liegt der p-Wert weiterhin bei unter 0,001.

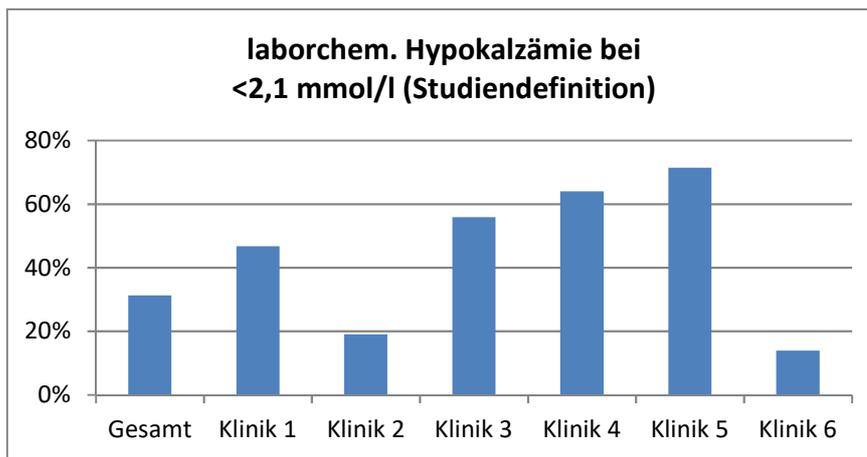


Abb. 17: relative Hypokalzämie-Raten insgesamt und der einzelnen Kliniken bei Hypokalzämie-Definition: Serumcalcium $< 2,1$ mmol/l (laborchem. = laborchemische)

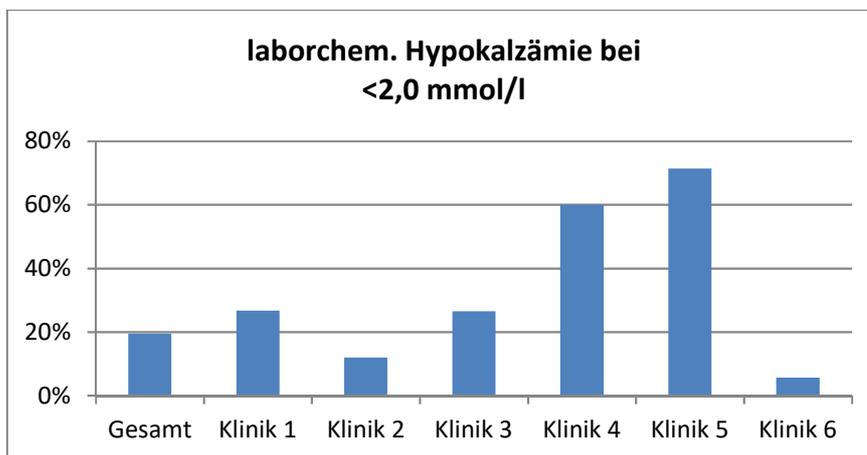


Abb. 18: relative Hypokalzämie-Raten insgesamt und der einzelnen Kliniken bei Hypokalzämie-Definition: Serumcalcium $< 2,0$ mmol/l (laborchem. = laborchemische)

Bei der Abschlussvisite (30 ± 3 Tage nach Thyreoidektomie) waren noch drei Patienten hypokalzäm. In der Kontrollgruppe waren davon 2 Pat. (von 78 vorhandenen Abschlussvisiten in dieser Gruppe) und in der Interventionsgruppe 1 Patient (von 96 vorhandenen Abschlussvisiten in dieser Gruppe).

5.3.3 Hypokalzämie-Raten unter verschiedenen Definitionen

Der Hypoparathyreoidismus und die zu messenden Parameter sind in vielen Studien verschieden definiert (siehe Kap. 2.5.1 auf Seite 17).

Oft wird der Hypoparathyreoidismus über laborchemische Parameter festgelegt. Hierbei sind Kalzium- und/oder iPTH-Werte entscheidend. Bei einigen Studien wird der Hypoparathyreoidismus aber auch durch die klinische Notwendigkeit einer zusätzlichen Medikation (Therapie mit Kalzium und/oder Vitamin D₃), mit und ohne klinische Symptomatik, definiert.

Bei insgesamt 62 Patienten musste eine Hypoparathyreoidismus-Therapie im Laufe des postoperativen stationären Aufenthaltes begonnen werden. In der Interventionsgruppe lag die Anzahl bei 30 (von 130) und in der Kontrollgruppe bei 32 (von 116) Patienten. Zwischen den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Chi²-Test, p= 0,505).

Tab. 20: Aufschlüsselung nach Definition der Hypokalzämie

Definitionen der Hypokalzämie	alle Kliniken	Klinik Nr. 1	Klinik Nr. 2	Klinik Nr. 3	Klinik Nr. 4	Klinik Nr. 5	Klinik Nr.6
biochemisch: Ca <2,1 mmol/l	31,3% (n=77)	46,7% (n=14)	19% (n= 8)	55,9% (n=19)	64% (n=16)	71,4% (n= 5)	13,9% (n=15)
biochemisch: Ca <2,0 mmol/l	19,5% (n=48)	26,7% (n=8)	11,9% (n= 5)	26,5% (n= 9)	60% (n=15)	71,4% (n= 5)	5,6% (n= 6)
lokale Definition (siehe Tab. 6 – S. 39)	21,1% (n=52)	46,7% (n=14)	11,9% (n= 5)	26,5% (n= 9)	60% (n=15)	42,9% (n= 3)	5,6% (n= 6)
symptomatisch (Einleitung einer Therapie)	25,2% (n=62)	36,7% (n=11)	21,4% (n= 9)	17,6% (n= 6)	56% (n=14)	57,1% (n= 4)	16,7% (n=18)

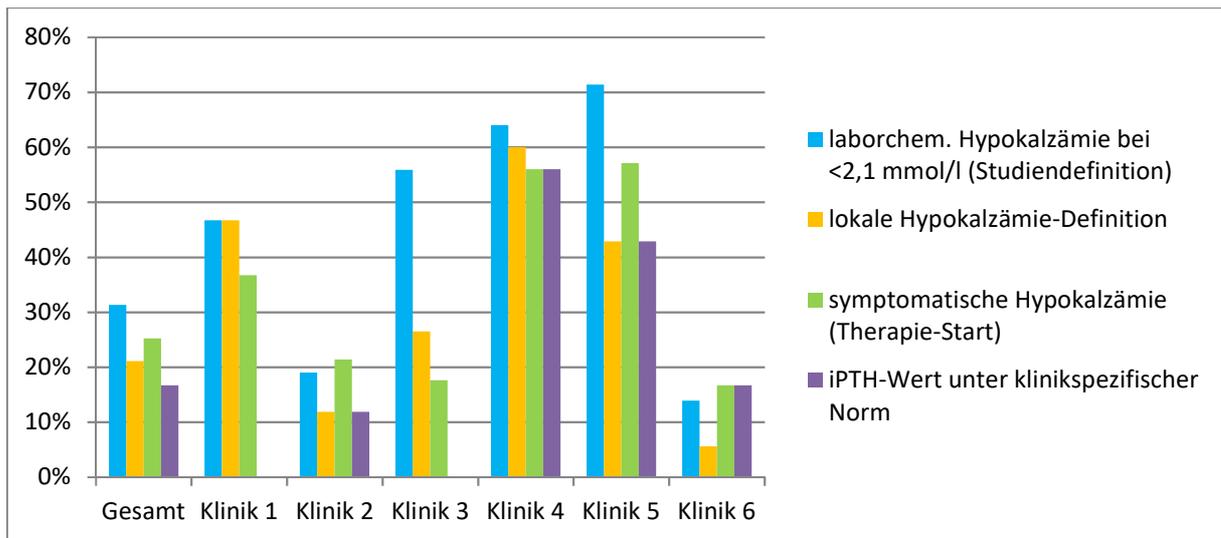


Abb. 19: Prozentuale Raten der verschiedenen Hypokalzämie-Definitionen und der iPTH-Werte unter klinikspezifischer Norm (keine iPTH-Werte bei Klinik 1 und Klinik 3 vorhanden)

Bis auf Ausreißer bei Klinik Nr. 3 und Nr. 5 zeigen sich die Werte in [Abb. 19](#) relational ähnlich. Somit können die prozentualen Raten für die Studiendefinition der Hypokalzämie, die lokale Definition der Hypokalzämie, die symptomatische Hypokalzämie (Therapie-Start war notwendig) und die Rate der Patienten mit iPTH-Werten unter der klinikspezifischen Norm in eine Relation gebracht werden.

5.3.4 Einfluss der präoperativen Vitamin D₃-Werte auf die Hypokalzämie-Raten

Die präoperative Messung der Vitamin D₃-Werte (25-OH-VD) war nicht durch die Studie vorgegeben. Daher wurde nur bei insgesamt 95 Patienten der präoperativ Vitamin D₃-Wert bestimmt. Der Vergleich dieser Werte zum Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie konnte folglich nur mit dieser geringen Fallzahl durchgeführt werden.

Über den Zweistichproben-t-Test konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0,518$) zwischen den Vitamin D₃-Werten der normokalzämischen ($n=79$) und hypokalzämischen ($n=16$) Patienten gefunden werden (siehe [Abb. 20](#)). Und auch die Verteilung von Vitamin D-Defiziten (<25 nmol/l) und -Insuffizienzen (<75 nmol/l) zwischen den Untersuchungsgruppen war homogen (keinen signifikanten Unterschied im Chi²-Test; Vitamin D-Defizit: $p=0,785$; Vitamin D-Insuffizienz: $p=0,600$). Die Vitamin D-Werte wurden bei der Start-Visite erhoben.

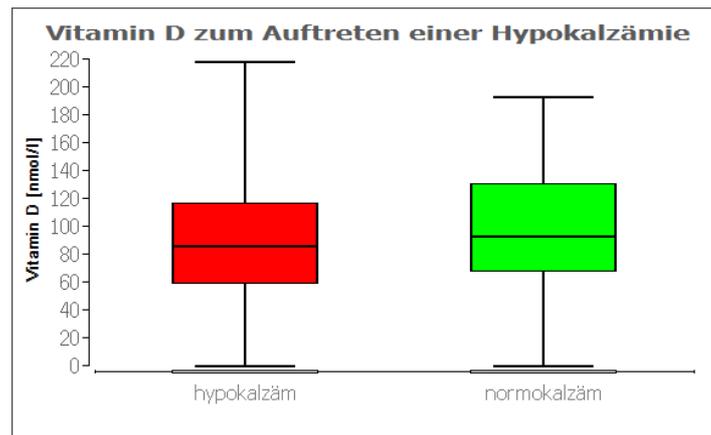


Abb. 20: präop. Vitamin D-Werte der hypo- und normokalzämigen Patienten (mit Median und Quantilen Q1, Q3)

Bei den Patienten mit Vitamin D₃-Defizit (n=6) konnte kein signifikanter Zusammenhang zu dem Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie gefunden werden (Chi²-Test; p = 1,000), was jedoch höchst wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist. Von den sechs Patienten mit Vitamin D-Defizit sind zwei Patienten hypokalzäm geworden. Beide Patienten waren in der Kontrollgruppe. Die vier anderen Patienten waren alle in der Interventionsgruppe, welche eine Vitamin D-Prophylaxe erhielten, und sind daraufhin nicht hypokalzäm geworden.

27 Patienten hatten einen Vitamin D-Wert unter 75 nmol/l und litten somit, zum Zeitpunkt der Start-Visite, an einer Vitamin D- Insuffizienz.

Von diesen Patienten waren elf in der Kontrollgruppe und 16 Patienten in der Interventionsgruppe. Von diesen 27 Patienten sind sieben Patienten hypokalzäm geworden, davon waren sechs in der Kontrollgruppe. Nur einer der Patienten in der Interventionsgruppe ist hypokalzäm geworden. Die statistische Auswertung über den Chi²-Test ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied (p=0,664).

Zum Einfluss des Vitamin D auf die postoperativen Therapie ist zu sagen, dass die Notwendigkeit einer Hypoparathyreoidismus-Therapie keinen signifikanten Zusammenhang zu den präoperativen Vitamin D₃-Werten der Patienten (Zweistichproben-t-Test; p = 0,888) oder zur Intervention (Vergleich zwischen den Untersuchungsgruppen: Chi²-Test: p=0,505) zeigte.

5.3.5 Differenz der Kalzium-Werte

Der Vergleich der präoperativen Serumkalziumwerte mit den niedrigsten postoperativen Serumkalziumwerten der Patienten ergab einen signifikanten Unterschied (Einstichproben-t-Test; $p < 0,001$). Daraufhin wurde die Differenz dieser Kalziumwerte ermittelt und über die Spearman-Korrelation verglichen mit:

- den vorhandenen, präoperativen Vitamin D₃-Werten der Patienten -> es ergab sich keine Korrelation ($p = 0,844$; $\rho = 0,02$)
- den Tagen, die hypokalzämie Patienten benötigten, bis sie die Normokalzämie erreicht haben -> es ergab sich keine Korrelation ($p = 0,089$; $\rho = 0,25$)
- den Tagen bis die Patienten die Arbeit wieder aufnehmen konnten -> es ergab sich keine Korrelation ($p = 0,859$; $\rho = 0,02$)
- der postoperativen Psychologischen Summenskala, die der Patient bei der Beantwortung des SF36-Fragebogens erreichte -> es ergab sich keine Korrelation ($p = 0,418$; $\rho = 0,07$)
- der postoperativen Körperlichen Summenskala, die der Patient bei der Beantwortung des SF36-Fragebogens erreichte -> es ergab sich keine Korrelation ($p = 0,605$; $\rho = 0,04$)
- dem postoperativen Belastungsscore, den der Patient bei der Beantwortung des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens erreichte -> es ergab sich keine Korrelation ($p = 0,871$; $\rho = -0,01$).

Mit dem WMW-U-Test konnte eine Abhängigkeit der Differenz der Kalziumwerte zum Geschlecht festgestellt werden ($p < 0,001$). Bei den Frauen war hier ein größerer Kalziumabfall festzustellen. Der Abfall des Kalziums lag bei den Frauen im Median bei 0,290 mmol/l (-0,2; 1,67) und bei den Männern bei 0,135 mmol/l (-0,1; 0,7).

5.3.6 Zusammenfassung des Kap. 5.3

Die, mit der Studiendefinition gefundenen, Hypokalzämien stehen in einer starken Assoziation zu der lokalen Definition der Hypokalzämie, der symptomatischen Hypokalzämie und zu der Rate der Patienten mit iPTH-Werten unter der klinikspezifischen Norm.

Bezüglich der Hypokalzämie-Raten ließ sich weder insgesamt noch klinikspezifisch ein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen finden. Betrachtete man jedoch die Hypokalzämie-Raten (unabhängig von den Untersuchungsgruppen) zwischen den Kliniken, so ergab sich ein signifikanter Unterschied.

Die präoperativen Vitamin D₃-Werte hatten keinen nachweisbaren Einfluss auf die Notwendigkeit einer postoperativen Hypoparathyreoidismustherapie. Statistisch

konnte auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich des Auftretens von postoperativen Hypokalzämien bei Patienten mit Vitamin D-Defizit oder –Insuffizienz gefunden werden. Jedoch waren Patienten, die bei Start-Visite unter einem Vitamin D-Defizit oder –Insuffizienz litten und postoperativ hypokalzäm wurden, fast ausschließlich in der Kontrollgruppe zu finden. In der Interventionsgruppe wurde lediglich ein Patient mit Vitamin D-Insuffizienz und kein Patient mit Vitamin D-Defizit hypokalzäm.

Die Differenz der präoperativen zu den niedrigsten postoperativen Kalziumwerten zeigte sich bei Frauen signifikant höher, als bei Männern. Allerdings hatte die Kalzium-Differenz keinen Einfluss auf z.B. die Dauer bis zum Erreichen der Normokalzämie nach Auftreten einer sekundären Hypokalzämie.

5.4 Dauer der Behandlung

Ein wichtiger ökonomischer Faktor ist die Behandlungsdauer. So haben längere Krankenhausaufenthalte, eine große Zeitspanne bis zu einer Normalisierung abgesunkener Kalziumwerte und eine verzögerte Wiederaufnahme der Arbeit einen nicht unerheblich wirtschaftlichen Wert.

5.4.1 Abweichungen vom klinikspezifischen Standard des Krankenhausaufenthaltes

Wie schon in Kapitel 4.4.3 (Seite 38) erwähnt, haben die jeweiligen Kliniken einen Standard-Krankenhausaufenthalt von 2-3 Tagen. Eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes konnte z.B. bei anhaltender Hypokalzämie notwendig werden. Für die Vergleiche der Krankenhausaufenthalte wurde jeweils die Differenz der Tage zu dem klinikspezifischen Standardaufenthalt hergenommen.

Der Vergleich der Krankenhausaufenthalte unter den Untersuchungsgruppen ergab keinen signifikanten Unterschied (WMW-U-Test; $p = 0,400$). Der Vergleich zum Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie ergab dagegen einen signifikanten Unterschied (WMW-U-Test; $p < 0,001$). Das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie führte hier zu einer signifikanten Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes.

Die Patienten die hypokalzäm geworden waren blieben durchschnittlich 0,74 Tage länger im Krankenhaus, als der klinikspezifische Standardaufenthalt („Mindestaufenthalt“) dies vorgesehen hatte. Die normokalzämen Patienten blieben nur durchschnittlich 0,18 Tage länger als der jeweilige Standardkrankenhausaufenthalt. Im Vergleich also ein Unterschied von 0,56 Tagen.

Auch der Vergleich unter den Geschlechtern zeigte einen signifikanten Unterschied (WMW-U-Test; $p = 0,006$), bei dem Frauen signifikant länger im Krankenhaus blieben.

Frauen litten in dieser Studie allerdings signifikant häufiger an einer Hypokalzämie (Chi²-Test: $p < 0,001$) und da der Vergleich des Krankenhausaufenthaltes zwischen den hypokalzämischen und den normokalzämischen Frauen ebenfalls signifikant ausfiel (WMW-U-Test: $p < 0,001$), erklärt sich der signifikant längere Krankenhausaufenthalt bei Frauen durch die häufigere Hypokalzämie, nicht durch das Geschlecht.

5.4.2 Anzahl der Tage bis zum Erreichen der Normokalzämie nach Hypokalzämie

Patienten, die postoperativ an einer Hypokalzämie litten, benötigten unterschiedlich lange sich wieder zu erholen. Im Vergleich der Untersuchungsgruppen konnten sich die Patienten der Interventionsgruppe signifikant schneller (im Median doppelt so schnell) von der Hypokalzämie erholen, als die Kontrollgruppe. In [Tab. 21](#) findet man die Daten zu dem Vergleich durch den Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test.

Für die Berechnung waren insgesamt Daten von 77 Patienten vorhanden. In der Interventionsgruppe konnten 38 Patienten und in der Kontrollgruppe von 39 Patienten ausgewertet werden. Bei 28 der 77 hypokalzämischen Patienten konnte nicht nachvollzogen werden, wie lange sie an der Hypokalzämie litten. Zwischen den Untersuchungsgruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied (WMW-U-Test: $p = 0,016$).

Tab. 21: Vergleich der Tage bis zum Erreichen der Normokalzämie nach aufgetretener postop. Hypokalzämie mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (WMW-U-Test)

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert	5,38	9,74
Median	3,5	7
Standardabweichung	5,03	8,57
Minimum- Maximum	1-21	1-35
n (%)	26 (68%)	23 (59%)
p- Wert nach WMW-U-Test	p = 0,016 (Power= 68%)	

Hierbei ist zu beachten, dass die Prozentangabe im Bezug zur Gesamtzahl der hypokalzämischen Patienten der jeweiligen Untersuchungsgruppen (Interventionsgruppe: $n = 38$; Kontrollgruppe: $n = 39$) zu sehen ist.

Zwischen den Kliniken gab es einen signifikanten Unterschied beim Erreichen der Normokalzämie (Kruskal-Wallis-Test; $p = 0,009$; mit hoher Effektstärke: $\eta^2 = 0,32$). Die klinikspezifischen Mediane, Minima und Maxima sind in [Tab. 22](#) angegeben.

Auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Kliniken wird in Kap. 5.6 ab Seite 92 noch genauer eingegangen.

Tab. 22: klinikspezifische Werte der hypokalzämen Patienten bis zum Erreichen der Normokalzämie

Klinikum	Median	Minimum	Maximum	N
Klinikum Nr. 1	5,0	1	13	11
Klinikum Nr. 2	4,5	1	6	6
Klinikum Nr. 3	3,5	1	7	10
Klinikum Nr. 4	13,0	3	18	10
Klinikum Nr. 5	4,5	3	10	4
Klinikum Nr. 6	12,0	2	35	8

Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer bis zum Erreichen der Normokalzämie (WMW-U-Test, $p = 0,891$). Die Indikation zur Operation hatte ebenfalls keinen Einfluss (WMW-U-Test, $p = 0,855$).

Die Korrelation zwischen der Anzahl der Tage bis zum Erreichen der Normokalzämie nach Hypokalzämie und den präoperativen Vitamin D-Werten konnte aufgrund der zu geringen Fallzahl von nur neun Patienten nicht errechnet werden.

5.4.3 Anzahl der Tage bis zur Wiederaufnahme der Arbeit nach Thyreoidektomie

Unter den Patienten, bei denen angegeben wurde wie lange sie bis zur Wiederaufnahme der Arbeit nach Thyreoidektomie benötigten (insges. $n = 113$, in der Interventionsgruppe: $n = 60$; in der Kontrollgruppe: $n = 53$), gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (WMW-U-Test; $p = 0,559$).

Das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie beeinflusste die Wiederaufnahme der Arbeit ebenfalls nicht signifikant (WMW-U-Test; $p = 0,481$).

Die Kliniken unterschieden sich jedoch signifikant (Kruskal-Wallis Test; $p < 0,001$) untereinander.

5.4.4 Zusammenfassung des Kap. 5.4

Der Krankenhausaufenthalt verlängerte sich bei aufgetretener postoperativer Hypokalzämie. Es war allerdings kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen messbar.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich allerdings zwischen den Untersuchungsgruppen bei der Dauer bis zur Erreichung der Normokalzämie nach postoperativer Hypokalzämie. Hier zeigte sich im Median eine doppelt so schnelle Erholung der Patienten. Gleichwohl war ein signifikanter Unterschied zwischen den Kliniken erkennbar.

5.5 Auswertung der Fragebögen

5.5.1 Der SF-36-Fragebogen

Präoperativ haben 191 Patienten (77,6% der Eingeschlossenen) und postoperativ 154 Patienten (62,6%) den SF-36-Fragebogen beantwortet. Bei 145 Patienten (58,9%) waren sowohl präoperativer, als auch postoperativer SF-36-Fragebogen ausgefüllt worden. Die Verteilung in den Gruppen ist in [Tab. 23](#) zu sehen.

Tab. 23: Anzahl ausgefüllter SF-36-Fragebögen

vorhandene SF36- Fragebögen	insgesamt	Interventions- gruppe	Kontrollgruppe
präoperativ	191	103	88
postoperativ	154	83	71
prä- und postoperativ von den selben Patienten	145	78	67

5.5.1.1 *Psychische Summenskala*

Die Psychologische Summenskala des SF-36-Fragebogens setzt sich aus 21 verschiedenen Fragen der Subskalen **Vitalität**, **Soziale Funktion**, **Emotionale Rollenfunktion** und **Psychisches Wohlbefinden** zusammen (siehe Kap. 4.7.1.2 auf Seite 47) und beträgt im Mittel 50.

Der Vergleich der Psychischen Summenskala der präoperativ ausgefüllten SF-36-Fragebögen mit den postoperativ ausgefüllten, ergab einen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen (siehe [Tab. 24](#)) und zeigte somit eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die Thyreoidektomie in beiden Gruppen (siehe [Abb. 21](#)). Der Gruppenvergleich der prä- und postoperativen Psychologischen Summenskalen ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Vergleiche zwischen den prä- und postoperativen Summenskalen wurden mit dem Wilcoxon-matched-pairs-Test (WMP-Test) und die Vergleiche der prä- bzw. postoperativen Summenskalen zu den Untersuchungsgruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. In [Tab. 25](#) finden sich die statistischen Werte (Anzahl, Median, Minimum, Maximum) aufgelistet.

Tab. 24: Vergleich der Psychischen Summenskalen des SF-36-Fragebogens (präop. = präoperativ; postop. = postoperativ; Interv. = Intervention)

Vergleich der **Psychischen Summenskalen** zwischen den Untersuchungsgruppen

	p-Werte
prä- zu postop. – Interventionsgruppe (n= 78) -> WMP-Test	p < 0,001
prä- zu postop. – Kontrollgruppe (n= 67) -> WMP-Test	p = 0,002
präop. - Interv.- (n= 103) zu Kontrollgruppe (n= 88) -> WMW-U-Test	p = 0,501
postop. - Interv.- (n= 83) zu Kontrollgruppe (n= 71) -> WMW-U-Test	p = 0,537

Tab. 25: Statistische Werte der Psychischen Summenskalen des SF-36-Fragebogens (präop. =präoperativ; postop. = postoperativ)

Psychische Summenskala	n	Median	Minimum	Maximum
Interventionsgruppe – präop.	103	49,24	8,29	64,93
Interventionsgruppe – postop.	83	55,39	21,11	73,98
Kontrollgruppe – präop.	88	50,72	14,87	62,74
Kontrollgruppe – postop.	71	55,70	14,84	65,34

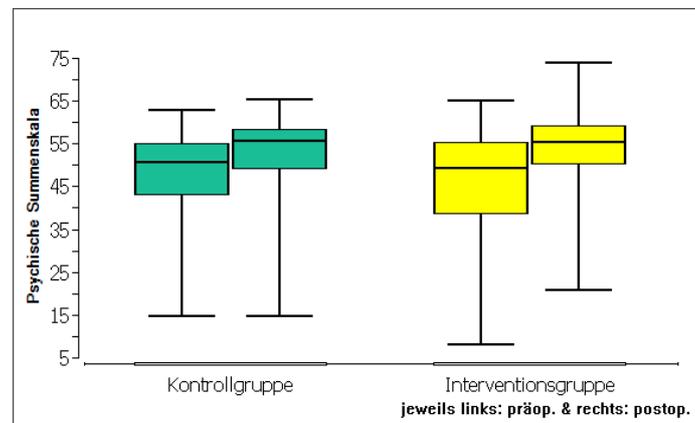


Abb. 21: Psychische Summenskalen mit Medianen und Quantilen Q1, Q3 (jeweils links: präop. & rechts: postop. Werte)

Betrachtet man die Psychischen Summenskalen (PSK) im Geschlechtervergleich, so ergeben sich für die präoperativen sowie die postoperativen Werte keine signifikanten Unterschiede (WMW-U-Test; präop.PSK: p = 0,143; postop. PSK: p = 0,587). Im Vergleich der prä- zu den postoperativen PSK-Werten allerdings zeigt sich nur noch bei den Frauen ein signifikanter Unterschied (WMP-Test; p < 0,001), bei den Männern dagegen ist (knapp) kein signifikanter Unterschied messbar (WMP-Test; p = 0,058).

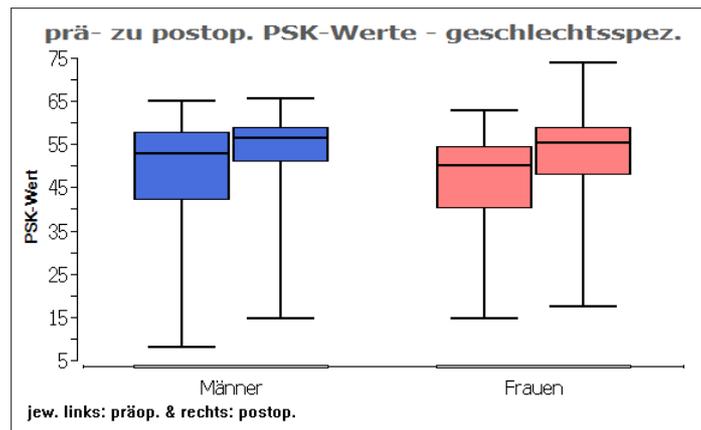


Abb. 22: PSK-Werte bei Männern und Frauen mit Medianen und Quantilen Q1, Q3 (jeweils links: präop. PSK-Werte & rechts: postop. PSK-Werte)

Das Auftreten einer Hypokalzämie beeinflusste die postoperative Psychische Summenskala des SF-36-Fragebogens nicht (kein signifikanter Unterschied: WMW-U-Test; $p = 0,479$).

5.5.1.2 Körperliche Summenskala

Die Körperliche Summenskala des SF-36-Fragebogens setzt sich aus den 14 verschiedenen Fragen der Subskalen **Körperliche Funktionsfähigkeit**, **Körperliche Rollenfunktion**, **Körperliche Schmerzen** und **Allgemeine Gesundheitswahrnehmung** zusammen.

Der Vergleich der prä- zu postoperativen KSK-Werte der Untersuchungsgruppen ergab einen signifikanten Unterschied (WMP-Test; siehe Tab. 26). Die Vergleiche der prä- bzw. postoperativen KSK-Werte zwischen den Untersuchungsgruppen ergaben jedoch keinen signifikanten Unterschied (WMW-U-Test).

Die p-Werte der Körperlichen Summenskalen sind in Tab. 26 und die statistischen Werte (Anzahl, Median, Minimum, Maximum) sind in Tab. 31 aufgelistet.

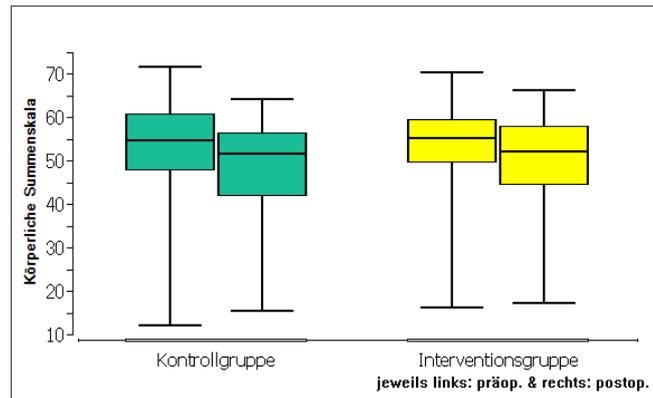
Tab. 26: Vergleich der Körperlichen Summenskalen des SF-36-Fragebogens (präop. = präoperativ; postop. = postoperativ; Interv. = Intervention)

Vergleich der **Körperlichen Summenskalen** zwischen den Untersuchungsgruppen

	p-Werte
prä- zu postop. – Interventionsgruppe (n= 78) -> WMP-Test	p = 0,020
prä- zu postop. – Kontrollgruppe (n= 67) -> WMP-Test	p < 0,001
präop. – Interv.- (n= 103) zu Kontrollgruppe (n= 88) -> WMW-U-Test	p = 0,777
postop. - Interv.- (n= 83) zu Kontrollgruppe (n= 71) -> WMW-U-Test	p = 0,358

Tab. 27: Statistische Werte der Körperlichen Summenskalen des SF-36-Fragebogens

Körperliche Summenskala	n	Median	Minimum	Maximum
Interventionsgruppe - präop.	103	55,29	16,39	70,50
Interventionsgruppe - postop.	83	52,15	17,35	66,35
Kontrollgruppe - präop.	88	54,77	12,20	71,58
Kontrollgruppe - postop.	71	51,57	15,69	64,11

**Abb. 23: Körperliche Summenskalen mit Medianen und Quantilen Q1, Q3 (jeweils links: präoperative Werte & rechts: postoperative Werte)**

Der Vergleich der Körperlichen Summenskala (KSK) unter den Geschlechtern brachte für die präoperativen KSK-Werte keinen signifikanten Unterschied (WMW-Test; $p = 0,791$). Die postoperativen KSK-Werte von Männern und Frauen unterschieden sich dagegen signifikant (WMW-Test; $p = 0,0499$), wobei die Frauen signifikant schlechtere KSK-Werte zeigten. Auch bei dem KSK-Vergleich prä- zu postoperativ grenzten sich die Geschlechter voneinander ab. So konnte bei den Frauen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (WMP-Test, $p < 0,001$) und bei den Männern dagegen keiner (WMP-Test, $p = 0,572$). Die Frauen zeigten prä- zu postoperativ eine Verschlechterung des KSK-Wertes (siehe [Abb. 24](#)).

Tab. 28: Vergleich der KSK-Werte zwischen den Geschlechtern

Vergleich der Körperlichen Summenskalen zwischen den Geschlechtern	p-Werte
prä- zu postop. – Männer (n= 34) -> WMP-Test	$p = 0,572$
prä- zu postop. – Frauen (n= 111) -> WMP-Test	$p < 0,001$
präoperativ – Männer (n= 52) zu Frauen (n= 139) ->WMW-U-Test	$p = 0,791$
postoperativ - Männer (n= 37) zu Frauen (n= 117) ->WMW-U-Test	$p = 0,0499$

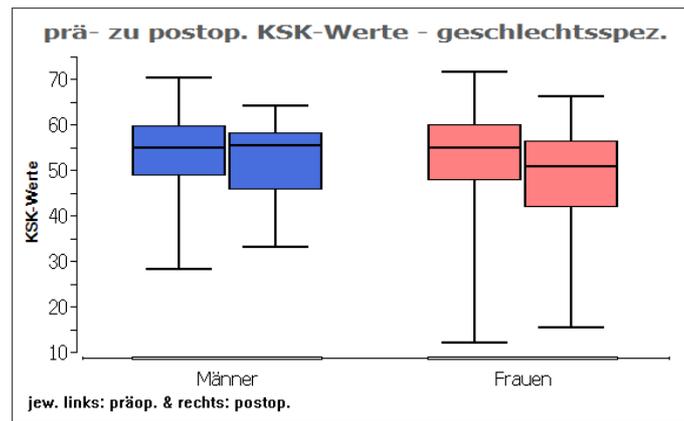


Abb. 24: KSK-Werte bei Männern und Frauen mit Medianen und Quantilen Q1, Q3 (jeweils links: präoperative KSK-Werte & rechts: postoperative KSK-Werte)

Das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie hatte (wie bei der Psychischen Summenskala) keinen Einfluss auf die postoperative Körperliche Summenskala des SF-36-Fragebogens (kein signifikanter Unterschied: WMW-U-Test; $p = 0,813$).

5.5.1.3 Frage Nr. 2 zur Gesundheitsveränderung

Die Frage Nr. 2 im SF-36-Fragebogen dient der Feststellung der subjektiven Veränderung der Gesundheit. Die Patienten sollten hier ihren derzeit empfundenen Gesundheitszustand zu dem Gesundheitszustand vergleichen, den sie **vor einem Jahr** hatten (siehe Anhang 10.2 ab Seite 147).

Die fünf Antwortmöglichkeiten erstrecken sich hier, in einem 25 Punkte-Abstand, von „Derzeit viel besser als vor einem Jahr“ (100 Punkte) bis hin zu „Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr“ (0 Punkte). Zur Auswertung des SF-36-Fragebogens ist eine nähere Beschreibung in Kapitel 4.7.1.3 ab Seite 48 vorhanden.

In beiden Gruppen wurde postoperativ der derzeitige Gesundheitszustand zu dem von vor einem Jahr signifikant schlechter angegeben als präoperativ (WMP-Test; Kontrollgruppe: $p = 0,002$; Interventionsgruppe: $p < 0,001$). Weder die präoperativen (WMW-U-Test; $p = 0,846$) noch die postoperativen Antworten zur Gesundheitsveränderung (WMW-U-Test; $p = 0,063$) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen.

Die Differenz der präoperativen zur postoperativen Antwort auf Frage 2 zeigte auch keinen signifikanten Unterschied zum Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie (WMW-U-Test; $p = 0,383$). Die Antworten auf die Gesundheitsveränderung im Vergleich zum Vorjahr wurden folglich nicht durch eine postoperative Hypokalzämie beeinträchtigt.

Die Interventionsgruppe beantwortete präoperativ die Frage 2 mit einer Durchschnittspunktzahl von 53,64 Punkten (SD: $\pm 20,53$ Punkte) und die Kontrollgruppe mit 53,89 Punkten (SD: $\pm 20,83$ Punkte). Postoperativ lag der Durchschnitt der

Interventionsgruppe bei 31,02 Punkten (SD: $\pm 24,87$ Punkte) und bei der Kontrollgruppe bei 39,78 Punkten (SD: $\pm 29,15$ Punkte).

Die relative Häufigkeit der prä- und postoperativen Antworten im Gruppenvergleich ist in [Abb. 25](#) zu sehen.

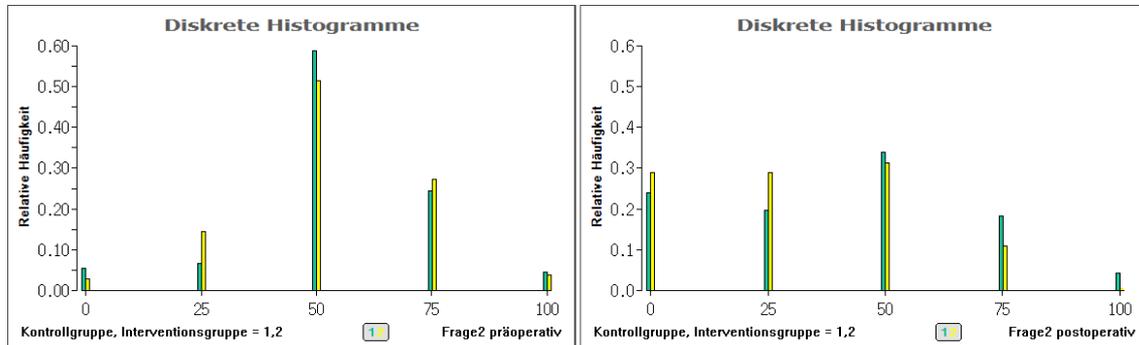


Abb. 25: prä- (links) und postoperative (rechts) Gruppenverteilung der Antworten auf Frage 2 des SF36-Fragebogens (grün= Kontrollgruppe; gelb= Interventionsgruppe)

Im Vergleich der prä- zu den postoperativen Antworten ergab sich bei beiden Geschlechtern ein signifikanter Unterschied (WMP-Test; Männer: $p = 0,003$; Frauen: $p < 0,001$). Hier war folglich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern zu erkennen. Auch wenn man die Fragebögen prä- und postoperativ für sich betrachtete ergab sich kein signifikanter Geschlechterunterschied (WMW-U-Test; präop: $p = 0,648$; postop.: $p = 0,801$). Die präoperativen Antworten der Frauen hatten einen Durchschnittswert von 53,37 Punkten (SD: $\pm 21,39$ Punkte) und bei den Männern von 54,81 Punkte (SD: $\pm 18,55$ Punkte). Postoperativ lagen die Frauen bei einem Durchschnitt von 34,83 Punkten (SD: $\pm 26,86$ Punkte) und die Männer bei 35,81 Punkten (SD: $\pm 28,59$ Punkte). Anschaulich sind die Antworten in ihrer relativen Häufigkeit, verteilt nach Geschlechtern, in [Abb. 26](#) zu sehen.

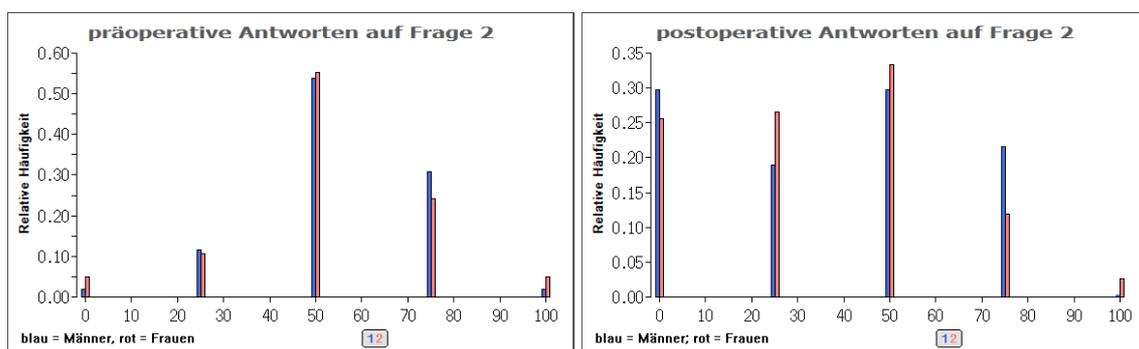


Abb. 26: prä- (links) und postoperative (rechts) Geschlechterverteilung der Antworten auf Frage 2 des SF36-Fragebogens (blau= Männer; rot= Frauen)

5.5.2 Scores des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens

Präoperativ haben 191 (77,6% aller eingeschlossenen Patienten) und postoperativ 153 Patienten (62,2%) den Hypoparathyreoidismus-Fragebogen zur Lebensqualität beantwortet. Bei 143 Patienten (58,1%) waren sowohl präoperativer, als auch postoperativer Hypoparathyreoidismus-Fragebogen ausgefüllt worden. Die Verteilung auf die Gruppen ist in [Tab. 29](#) zu sehen.

Tab. 29: Anzahl ausgefüllter Hypoparathyreoidismus-Fragebögen

vorhandene Hypoparathyreoidismus-Fragebögen	insgesamt	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
präoperativ	191	102	89
postoperativ	153	83	70
prä- und postoperativ von den selben Patienten	143	76	67

5.5.2.1 *Summenscore*

Der Summenscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens nach Bohrer et al. (32) wird durch eine Summation aller Antworten mit „hatte ich und beeinflusst mich...“ ausgewertet. In dieser Studie haben allerdings viele Patienten die Antwort „hatte ich nicht“ mit der Antwort „hatte ich und beeinflusst mich... gar nicht“ verwechselt (siehe [Tab. 9](#) auf Seite 50). Durch diese Verwechslung wurden teilweise unglaublich hohe Summenscore-Werte erreicht. Der Summenscore wurde daher nicht als verlässlich bewertet und von der Auswertung ausgeschlossen.

5.5.2.2 *Belastungsscore*

Bei dem Belastungsscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens nach Bohrer et al. (32) wurde für die Antworten „hatte ich nicht“ und „hatte ich und beeinflusst mich... gar nicht“ der gleiche Punktwert (0 Punkte) angerechnet. Daher wirkte sich eine Verwechslung dieser beiden Antworten nicht auf den Wert des Belastungsscores aus (Auswertung -> siehe Kap. 4.7.2.3 ab Seite 50).

Der Vergleich der prä- zu den postoperativen Belastungsscores (siehe [Abb. 27](#)) ergab bei der Interventionsgruppe einen signifikanten Unterschied (WMP-Test; $p = 0,0002$) und bei der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied (WMP-Test; $p = 0,091$).

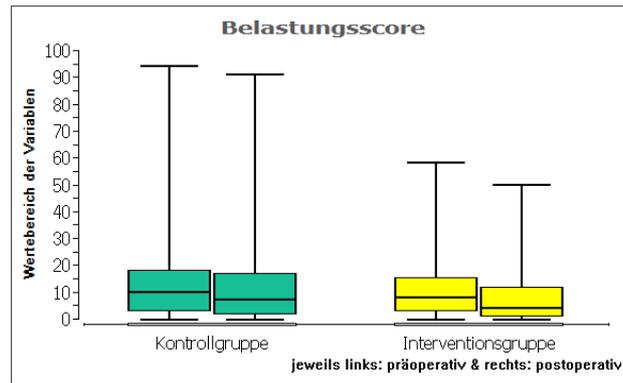


Abb. 27: Belastungsscores (Mediane mit Quantilen Q1, Q3) des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens im Gruppenvergleich (jeweils links: präoperativ & rechts: postoperativ)

Im Vergleich der präoperativen Belastungsscores unter den Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (WMW-U-Test; $p = 0,403$), dagegen war postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (WMW-U-Test; $p = 0,041$) zu messen. Die Belastungsscore-Werte der Interventionsgruppe waren postoperativ signifikant geringer als die der Kontrollgruppe.

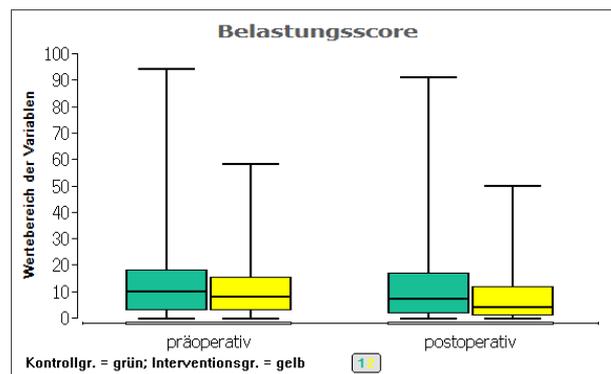


Abb. 28: Belastungsscores (Mediane mit Quantilen Q1, Q3) des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens Vergleich der präoperativen Scores und der postoperativen Scores (grün= Kontrollgruppe; gelb= Interventionsgruppe)

Der Belastungsscore zeigte sich auch geschlechtsabhängig (WMW-U-Test; präop.: $p < 0,001$ und postop.: $p = 0,002$), wobei die Männer signifikant geringere Belastungsscore-Werte (BSc-Werte) erreichten.

Auch bei dem Vergleich der prä- zu den postoperativen BSc-Werten fand sich eine geschlechtsspezifische Differenz. So ist bei den Männern kein signifikanter Unterschied prä- zu postoperativ zu erkennen (WMP-Test; $p = 0,132$), jedoch bei den Frauen schon (WMP; $p < 0,001$).

In der Studie von Bohrer et al (32) erreichten die hypokalzämien Patienten einen durchschnittlichen Belastungsscore von $35,85 \pm 21,6$ Punkte. In dieser Studie erreichten die hypokalzämien Patienten postoperativ $10,42 \pm 12,0$ Punkte und die

normokalzämien $10,98 \pm 16,7$ Punkte. Eine aufgetretene Hypokalzämie hatte folglich in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis des postoperativen Belastungsscores (kein sign. Unterschied: WMW-U-Test; $p = 0,599$).

5.5.2.3 Zusatzfragen des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens

Im Hypoparathyreoidismus-Fragebogen gibt es fünf Zusatzfragen (siehe Anhang 10.3 ab Seite 150):

- **Frage 41:** Gefühl der geistigen Leistungsminderung
- **Frage 42:** Gefühl der körperlichen Leistungsminderung
- **Frage 43:** Niedergeschlagenheit wegen eines oder mehrerer im Fragebogen genannter Symptome
- **Frage 44:** Wenn Sie in dem letzten Monat weitere Beschwerden hatten, geben Sie diese bitte an und beurteilen Sie, wie sehr Sie sich dadurch belastet fühlten
- **Frage 45:** "Ich fühlte mich durch die Therapie optimal eingestellt" - Prozentsatz der Zustimmung soll angegeben werden.

Im Folgenden finden nur die signifikanten Ergebnisse Erwähnung.

Im Vergleich der Altersgruppen ergab sich für die geistige Leistungsminderung (Frage 41) eine signifikant geringere Belastung der älteren Patienten (Spearman-Korrelation: $p = 0,029$; $\rho = -0,15$; $n = 191$), was sich postoperativ allerdings zwischen den Altersgruppen ausglich ($p = 0,180$). Des Weiteren ergab der Vergleich der prä- zu den postoperativen Werten der Frage 41 einen signifikanten Unterschied ($n = 36$; WMP-Test: $p = 0,004$), der sich beim Vergleich der Untersuchungsgruppen auf die Kontrollgruppe zurückführen ließ (WMP-Test: $p = 0,014$). Die Patienten dieser Gruppe fühlten sich postoperativ weniger in ihrer geistigen Leistung gemindert, wobei hier die geringe Fallzahl von nur 19 Fällen zu beachten ist.

Bei der Frage der körperlichen Leistungsminderung (Frage 42) war postoperativ ein signifikanter Alters- (Spearman-Korrelation: $p = 0,045$; $\rho = -0,16$; $n = 150$) als auch Geschlechtsunterschied bemerkbar (WMW-U-Test: $p = 0,007$; Anzahl: 37 Männer und 113 Frauen). Die älteren Patienten und die Männer hatten eine signifikant geringe Belastung postoperativ angegeben. Vergleicht man die Antworten auf Frage 42 jedoch nur bei den Männern so ergibt sich kein signifikanter Unterschied der postoperativen zur präoperativen Einschätzung (WMP-Test; $p = 0,278$). Hingegen zeigen die Frauen einen signifikanten Unterschied (WMP-Test; $n = 53$; $p = 0,022$). Die Frauen fühlten sich folglich postoperativ stärker körperlich in ihrer Leistung gemindert als präoperativ (siehe [Abb. 29](#)).

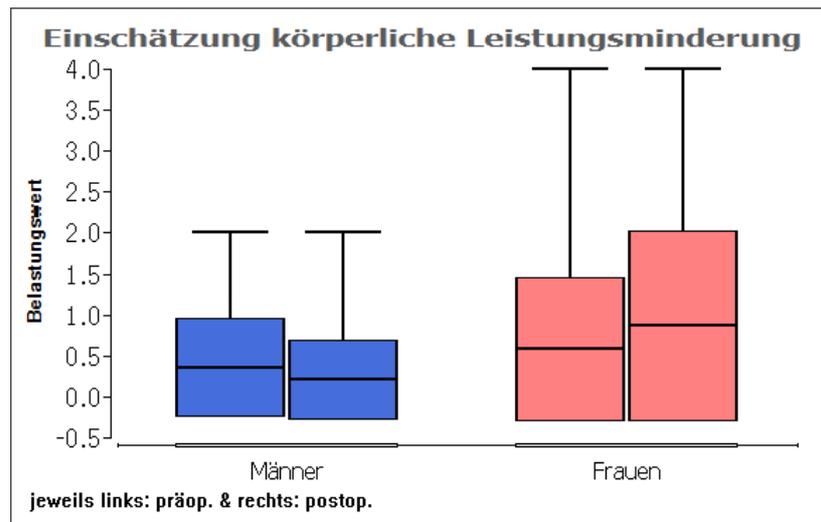


Abb. 29: Vergleich der prä- und postoperativen Einschätzung der körperlichen Leistungsminderung nach Geschlechtern (Durchschnittswerte mit Standardabweichung)

Bei der Frage 43 zur Niedergeschlagenheit, wegen eines oder mehrerer im Fragebogen genannter Symptome, zeigte sich nur im Alter ein signifikanter Unterschied. Sowohl prä- (Spearman-Korrelation: $p = 0,003$; $\rho = -0,21$; $n = 191$) als auch postoperativ (Spearman-Korrelation: $p = 0,003$; $\rho = -0,24$; $n = 150$) zeigten hier die älteren Patienten eine geringere Niedergeschlagenheit. Wie bereits erwähnt empfanden die älteren Patienten postoperativ gleichzeitig eine geringe Minderung der körperlichen Leistung (Frage 42) als die jüngeren Patienten, was hier höchstwahrscheinlich zu einer geringeren Niedergeschlagenheit geführt hat.

Frage 44:

Da von den Patienten bei Frage 44 oft nur Symptome eingetragen wurden, die in den ersten 40 Fragen schon eingeschlossen waren, flossen diese nicht in die Auswertung ein (konform mit Bohrer et al. (32) (2) (155)). Diese Antworten hatten allerdings einen Mehrwert für den behandelnden Arzt, da die beschriebenen Symptome nochmals durch den Patienten betont werden konnten und der Leidensdruck der Patienten damit Ausdruck finden konnte.

Frage 45:

Die Patienten konnten bei Frage 45 eine Prozentzahl (in 10%-Schritten) angeben, wie gut sie sich postoperativ eingestellt fühlten. Wobei, nach Bohrer et al (32), Prozentzahlen unter 60% als „ungenügend“ und Prozentzahlen über 70% als „gut bzw. optimal“ angesehen werden sollten. Die Prozentangaben 60% und 70% wurden in dieser Studie als „mittelmäßig“ bewertet. In Tab. 30 ist die Häufigkeit der Antworten, unterteilt nach Untersuchungsgruppen bzw. Geschlecht, aufgeführt.

Tab. 30: Verteilung der subjektiven Patientenbewertung

subjektive Patientenbewertung der therapeutischen Einstellung (insgesamt n= 143)	Anzahl der Patienten, deren Bewertung < 60% lag = „ungenügend“	Anzahl der Patienten, deren Bewertung bei 60 – 70% lag = „mittelmäßig“	Anzahl der Patienten, deren Bewertung > 70% lag = „gut bzw. optimal“
Kontrollgruppe (n=66)	21	7	38
Interventionsgruppe (n=77)	14	9	54
Männer (n=35)	8	4	23
Frauen (n=108)	27	12	69

Der Vergleich der subjektiven Beurteilung nach deren Gruppen („ungenügend“, „mittelmäßig“, „gut bzw. optimal“) mit den Untersuchungsgruppen ergab keinen signifikanten Unterschied (Mantel-Haenszel-Test nach k-Gruppen; $p=0,068$). Auch die Berechnung ohne Gruppeneinteilung der subjektiven Beurteilung, sondern mit den absoluten Prozentwerten, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (WMW-U-Test; $p = 0,089$).

Das Geschlecht der Patienten hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die subjektive Beurteilung der therapeutischen Einstellung (Mantel-Haenszel-Test: $p=0,812$; gerechnet mit den absoluten Prozentwerten: WMW-U-Test: $p = 0,088$).

5.5.3 Vergleichbarkeit der beiden Fragebögen

Über die Spearman-Korrelation wurden alle drei Fragebogen-Scores (prä- und postoperativ) für beide Untersuchungsgruppen verglichen und es konnte bei allen prä- bzw. postoperativen Scores eine Korrelation zwischen den Scores des SF-36-Fragebogens nach Bullinger et al (1) und dem Belastungsscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens nach Bohrer et al (32) gefunden werden (siehe Tab. 31).

Tab. 31: Prüfung auf Korrelation der Fragebögen-Scores untereinander mit der Spearman-Korrelation (PSK = Psychische Summenskala; KSK = Körperliche Summenskala; präop. = präoperativ; postop. = postoperativ)

Untersuchungsgruppe	Hypoparathyreoidismus-Fragebogen	SF-36-Fragebogen	p-Wert	Korrelationskoeffizient rho
Intervention	Belastungsscore präop.	PSK präop.	p < 0,001	-0,46
		KSK präop.	p < 0,001	-0,39
	Belastungsscore postop.	PSK postop.	p < 0,001	-0,43
		KSK postop.	p < 0,001	-0,55
Kontrolle	Belastungsscore präop.	PSK präop.	p < 0,001	-0,44
		KSK präop.	p < 0,001	-0,58
	Belastungsscore postop.	PSK postop.	p = 0,047	-0,24
		KSK postop.	p < 0,001	-0,61

Wie in Tab. 31 zu erkennen ist, korrelieren die Werte der beiden Fragebögen untereinander (p-Werte der Berechnungen mit der Spearman-Korrelation unter 0,05). Für die Vergleichbarkeit der Fragebögen müssen sich diese allerdings zusätzlich ähneln. Um festzustellen, ob die Fragebögen sich neben der Korrelation **ähneln** wird zusätzlich die prozentuale Differenz der prä- zu postoperativen Scores über den WMP-Test verglichen. Hierbei dürfen sich **keine** signifikanten Unterschiede der prozentualen Fragebogenwerte ergeben (p-Wert muss über 0,05 sein). Um den WMP-Test auf die Fragebogenwerte anwenden zu können muss die „prozentuale Differenz“ berechnet werden. Hiermit ist gemeint, dass die Punktwerte der jeweiligen Score-Differenz durch die maximal mögliche Punktzahl der Scores (beim PSK und KSK: max. 100 Punkte möglich; beim Belastungsscore: max. 160 Punkte möglich) geteilt werden. So konnte der prozentuale Anstieg oder Abfall der Scores der verschiedenen Fragebögen im Verhältnis zu ihrer Spannweite verglichen werden (siehe Tab. 32).

Tab. 32: Vergleich der prozentualen (proz.) Differenz (Diff.) der Fragebögen-Scores untereinander mit dem Wilcoxon-matched-pairs-Test (PSK = Psychische Summenskala; KSK = Körperliche Summenskala; präop. = präoperativ; postop. = postoperativ)

Untersuchungsgruppe	Hypoparathyreoidismus-Fragebogen	SF-36-Fragebogen	p-Wert
<u>beide Gruppen</u>	prozentuale Diff. des Belastungsscores prä- zu postoperativ	proz. Diff. PSK prä- zu postop	p = 0,002
		proz. Diff. KSK prä- zu postop.	p = 0,181
Intervention	prozentuale Diff. des Belastungsscores prä- zu postoperativ	proz. Diff. PSK prä- zu postop.	p = 0,005
		proz. Diff. KSK prä- zu postop.	p = 0,903
Kontrolle	prozentuale Diff. des Belastungsscores prä- zu postoperativ	proz. Diff. PSK prä- zu postop.	p = 0,163
		proz. Diff. KSK prä- zu postop.	p = 0,061

Die Differenz des Belastungsscores des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens zeigt hier keinen signifikanten Unterschied zur Körperlichen Summenskala des SF-36-Fragebogens. Somit können diese beiden Scores als vergleichbar angesehen werden und sich gegenseitig ersetzen.

Die Psychische Summenskala des SF-36-Fragebogens kann dagegen nicht durch den Belastungsscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens ersetzt werden (signifikante Unterschiede im WMP-Test = keine Ähnlichkeit der Fragebogen-Werte).

5.5.4 Zusammenfassung des Kap. 5.5

In beiden Fragebögen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, die postoperativ hypokalzäm geworden sind, und den Patienten, die normokalzäm geblieben sind. Den Fragebögen fehlt daher die diskriminatorische Stärke für das Auftreten einer Hypokalzämie und die Nützlichkeit für diesen Untersuchungszweck ist daher fraglich.

Bei Frauen lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Psychischen und Körperlichen Summenskalen des SF-36-Fragebogens und zwischen dem prä- und postoperativen Belastungsscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens finden. Hier stellte sich für den PSK-Wert (SF-36-Fragebogen) und den Belastungsscore (Hypoparathyreoidismus-Fragebogen) eine signifikante Verbesserung und für den KSK-Wert (SF-36-Fragebogen) eine signifikante Verschlechterung für die Frauen dar.

Eine signifikante Verbesserung des Belastungsscores zeigte sich, im Vergleich der Untersuchungsgruppen, für die Interventionsgruppe, jedoch nicht für die Kontrollgruppe.

Die Zusatzfragen des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens ergaben ergänzend, dass sich Frauen und jüngere Patienten postoperativ stärker in ihrer körperlichen Leistung eingeschränkt fühlen.

Beim Vergleich der beiden Fragebögen untereinander stellte sich eine Gleichartigkeit von Körperlicher Summenskala des SF-36-Fragebogens und Belastungsscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens heraus.

5.6 Klinischer Nutzen

In Bezug auf den signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bei der Dauer bis zum Erreichen der Normokalzämie nach postoperativ aufgetretener Hypokalzämie wurde die Number needed to treat (NNT) berechnet. Hierbei wurden die Patienten betrachtet, die nach drei Tagen noch hypokalzäm waren, oder schon wieder normokalzäm geworden waren.

Die NNT beantwortet hierbei die Frage „Wie viele Patienten müssen behandelt werden, damit ein Patient mehr nach drei Tagen wieder normokalzäm ist?“

Um die NNT zu berechnen wurde zunächst die absolute Risikoreduktion für alle Kliniken benötigt. Als Bezug für die Hypokalzämie-Rate wurde die Rate der Kontrollgruppe hergenommen.

Klinikum Nr. 5 wurde aufgrund der geringen Patientenzahl (n=7) ausgeschlossen.

Tab. 33: Überblick über die Daten zur Berechnung der NNT der einzelnen Kliniken

	Hypokalzämie-Rate der Kontrollgruppe (< 2,1 mmol/l)	Prozentsatz normokalzämer Patienten der Kontrollgruppe 3 Tage postop.	Prozentsatz normokalzämer Patienten der Indikationsgruppe 3 Tage postop.	absolute Risiko-reduktion	NNT
Gesamtzahl der Patienten	33,6%	81%	89%	8%	12,5
Klinik Nr. 1	41,5%	90%	70,6%	-19,4%	-5,2
Klinik Nr. 2	20 %	84%	90%	6,3%	16
Klinik Nr. 3	62,5%	60%	93,3%	33,3%	3
Klinik Nr. 4	71,4%	40%	66,7%	26,7%	3,8
Klinik Nr. 6	16%	91%	98,1%	6,7%	15

Für Klinikum Nr. 1 stellte sich ein negativer Wert für die NNT dar und zeigte somit, dass hier die Kontrollgruppe schneller die Normokalzämie erreichte. Da dieses Ergebnis nicht mit den Ergebnissen der anderen Kliniken übereinstimmt, konnte Klinikum Nr. 1 für die folgenden Berechnungen nicht mit einbezogen.

Unter den Kliniken Nr.2-4 und Nr. 6, kristallisieren sich 2 Gruppen heraus, solche mit hoher Hypokalzämie-Rate (Kontrollgruppe) und einer geringen NNT (Klinik Nr. 3 und Nr. 4), und solche mit einer geringen Hypokalzämie-Rate (Kontrollgruppe) und einer hohen NNT (Klinik Nr.2 und Nr. 6).

Um eine Skala für die Hypokalzämie-Rate erstellen zu können, die eine grobe Aussage zur annehmbaren NNT machen kann, wurden die Mittelwerte innerhalb der beiden Gruppen gebildet:

Tab. 34: Gruppe „hohe Hypokalzämie-Rate“

Klinik Nr. 3	62,5%	60%	93,3%	33,3%	3
Klinik Nr. 4	71,4%	40%	66,7%	26,7%	3,8
Gruppe „hohe Hypokalzämie-Rate“	Summe/2 = 67%				Summe/2 =3,4

Tab. 35: Gruppe „niedrige Hypokalzämie-Rate“

Klinik Nr. 2	20 %	84%	90%	6,3%	16
Klinik Nr. 6	16%	91%	98,1%	6,7%	15
Gr. „niedrige Hypokalzämie-Rate“	Summe/2 = 18%				Summe/2 =15,5

Um die Schritte der Skala (10%-Schritte) zu errechnen wurde nun die Differenz der beiden Gruppen errechnet:

Hypokalzämie-Rate: $67\% - 18\% = 49\%$

NNT: $15,5 \text{ Pat.} - 3,4 \text{ Pat.} = 12,1 \text{ Pat.}$

daraus folgt: $12,1 \text{ Pat.} / 49\% = 0,247 \text{ Pat.} / 1\% = 2,47 \text{ Pat.} / 10\% \Rightarrow \approx 2,5 \text{ Pat.} / 10\%$

mit dem Ergebnis von Klinikum Nr. 2 (Hypokalzämie-Rate = 20%; NNT = 16 Patienten) als Ausgangspunkt lässt sich dann folgende Skala erstellen:

Tab. 36: NNT-Skala für verschiedene Hypokalzämie-Raten

Hypokalzämie-Rate	<u>NNT</u>
-------------------	------------

(< 2,1 mmol/l)	[Patienten]
10%	18,5
20%	16
30%	13,5
40%	11
50%	8,5
60%	6
70%	3,5
80%	1

Es kann folglich abgeleitet werden, dass ab einer Hypokalzämie-Rate von 80% eines Klinikums, sich die Intervention ab dem ersten Patienten lohnen würde.

Mit dieser Skala ist erkennbar, dass Kliniken, die eine hohe Hypokalzämie-Rate haben, mehr von der Intervention profitieren könnten, als Kliniken, deren Hypokalzämie-Rate gering ist.

Eine fiktive Klinik mit einer Hypokalzämie-Rate von x %, könnte den Nutzen dieser Intervention folgendermaßen für sich herausfinden:

- man nehme aus der Skala den geringeren Zehner-Wert von x :
z.B. bei einem Hypokalzämie-Rate von 68% den NNT-Wert für 60% => 6 Pat.
- dann multipliziere man die noch fehlenden Prozentpunkte zu vollen Summe von x mit 0,25:
z.B. $8 \times 0,25 \text{ Pat.} = 2 \text{ Pat.}$
- letztlich muss dann nur noch das Ergebnis von Punkt 2 von dem Ergebnis von Punkt 1 subtrahiert werden:
z.B. $6 \text{ Pat.} - 2 \text{ Pat.} = 4 \text{ Pat.}$

So ergibt sich für ein fiktives Klinikum mit einer Hypokalzämie-Rate von 68% eine NNT von 4 Patienten.

5.7 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse im Überblick

- Die häufigste Komplikation war die postoperative Hypokalzämie.
- Unabhängig von den Patienten mit M. Basedow waren die Patienten mit einer postoperativen Hypokalzämie, durchschnittlich signifikant jünger, als die Patienten, die normokalzäm blieben.
- Neben dem Alter stellte sich auch das Geschlecht als signifikanter Parameter heraus. So trat bei Frauen signifikant häufiger eine postoperative Hypokalzämie auf, als bei Männern.
- Wurden intraoperativ nur eine oder zwei NSDs erkannt, so trat signifikant seltener eine postoperative Hypokalzämie auf, als wenn drei oder vier NSDs erkannt wurden.
- Die, mit der Studiendefinition gefundenen, Hypokalzämien stehen in einer starken Assoziation zu der lokalen Definition der Hypokalzämie, der symptomatischen Hypokalzämie (Therapie-Start war notwendig) und zu der Rate der Patienten mit iPTH-Werten unter der klinikspezifischen Norm.
- Die Hypokalzämie-Raten (unabhängig von den Untersuchungsgruppen) zwischen den Kliniken sind signifikant unterschiedlich.
- Die gemessenen präoperativen Vitamin D₃-Werte hatten keinen nachweisbaren Einfluss auf relevante Parameter.
- Die Dauer bis zum Erreichender Normokalzämie nach postoperativer Hypokalzämie war zwischen den Untersuchungsgruppen signifikant unterschiedlich. Hier zeigte sich im Median eine doppelt so schnelle Erholung der Patienten in der Interventionsgruppe, gegenüber der Kontrollgruppe. Gleichwohl war ein signifikanter Unterschied zwischen den Kliniken erkennbar.
- Die Nützlichkeit der Intervention für jedes Klinikum (in Bezug auf die schnellere Erreichung der Normokalzämie nach postoperativer Hypokalzämie) hängt von dessen Hypokalzämie-Rate ab. Kliniken mit einer hohen Hypokalzämie-Rate profitieren stärker von der Intervention.
- In beiden Fragebögen stellten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den hypokalzäm gewordenen Patienten und den normokalzäm gebliebenen Patienten heraus. Den Fragebögen fehlt daher die diskriminatorische Stärke für das Auftreten einer Hypokalzämie und die Nützlichkeit für diesen Untersuchungszweck ist daher fraglich.
- Unabhängig von dem Auftreten einer Hypokalzämie stellte sich postoperativ eine signifikante Verbesserung des Belastungsscores des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens für die Interventionsgruppe dar. Insbesondere die Frauen zeigten hier eine Signifikanz.

6 Diskussion

6.1 Stand der Forschung und Studienziel

In Deutschland hat die Anzahl der durchgeführten totalen Thyreoidektomien in den letzten Jahren zugenommen. Inzwischen ist sie eine der am häufigsten durchgeführten allgemeinchirurgischen Prozeduren in Deutschland (54) (55). Als präferierte Behandlungsmethode bei multinodularer Struma und M. Basedow (56) (57) stellte sie 2014 ungefähr die Hälfte der operativen Eingriffe an der Schilddrüse dar (5).

Die häufigste Komplikation der Thyreoidektomie ist die transiente Hypokalzämie (63) (28) (64) (65) (66) (67), deren Früherkennung und Prophylaxe ein bedeutendes Forschungsfeld darstellt.

Bei auftretender Hypokalzämie wird nicht nur die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigt, es verlängert sich auch meist der Krankenhausaufenthalt (18) (158) (159) und eine Rehospitalisierung wird wahrscheinlicher. Des Weiteren erhöht sich die benötigte Anzahl an Labortests und Medikamenten (160). Insgesamt ist folglich, neben dem Patientenwohl, auch das wirtschaftliche Interesse an wirksamen prophylaktischen Maßnahmen hoch.

Die postoperative Hypokalzämie wird meist durch einen temporär „gestörten“ Nebenschilddrüsen-Metabolismus hervorgerufen, den sekundären Hypoparathyreoidismus. Funktionell betrachtet ist der Hypoparathyreoidismus eine unzureichende Freisetzung von Parathormon durch die Nebenschilddrüsen, bei einer bestehenden Hypokalzämie. Neben der Hypokalzämie und dem verminderten iPTH-Wert zeichnen sich teilweise spezielle Symptome ab (wie z.B. Kribbelparästhesien). Meist erholen sich die Patienten nach ungefähr zwei Wochen wieder und nur 1,4 - 2,75% der Fälle weisen einen permanenten Hypoparathyreoidismus auf (12) (13) (14). Als Risikofaktor für den postoperativen transienten Hypoparathyreoidismus wird die Verletzung oder Ischämie der Nebenschilddrüsen, während der Thyreoidektomie, angesehen. Allerdings haben sich in vielen Studien auch andere Faktoren, wie eine M. Basedow-Erkrankung, das Geschlecht, die Anzahl der intraoperativ erkannten NSDs etc., herausgestellt (siehe Kap. 2.5.4 auf Seite 20). Unter anderem konnte in neueren Studien ein präoperatives Vitamin D₃-Defizit als Risikofaktor identifiziert werden (17) (93) (94) (95) (136).

Da das Parathormon der Nebenschilddrüsen erst in Kombination mit der aktiven Vitamin D₃-Form seine Wirkung an der Niere entfalten kann, kommt es bei Mangel zu verringerter Reabsorption von Kalzium in der Niere und verminderter Aufnahme von Kalzium aus dem Darm (siehe Kap. 2.3.2 auf Seite 14). Resultierend sinkt der Serumkalziumspiegel. Der Körper versucht dies über eine Erhöhung des Parathormon-Spiegels auszugleichen und bedient sich so der Kalziumspeicher im Knochen. Daraus kann eine Knochenerweichung resultieren.

In einer Studie von Docimo et al (161) konnte eine Vitamin D₃- und Calciumgabe drei Tage präoperativ und 14 Tage postoperativ (2g/d Calcium und 880 U.I./d Vitamin D₃) den Abfall des Kalziumspiegels signifikant verringern. Allerdings wurden bei Docimo et al nur 50 Thyreoidektomie-Patienten untersucht und es gab keine Kontrollgruppe.

In der vorliegenden minimalinterventionellen klinischen Prüfung sollte die Wirkung einer prophylaktischen, präoperativen Vitamin D₃-Gabe (Calcitriol; drei Tage lang) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne prophylaktische Vitamin D Gabe, klären, ob eine Reduktion der postoperativen Hypokalzämieraten erreicht werden kann. Um eine möglichst allgemeingültige Aussage treffen zu können wurden mehrere Untersuchungszentren einbezogen.

6.2 Studiendesign

Bei einer Reihe von Möglichkeiten des Studiendesigns für die Untersuchung des Hypoparathyreoidismus und dessen Auswirkungen wurde ein praxistaugliches Design gewählt. Den verschiedenen Untersuchungszentren sollte somit ermöglicht werden im Klinikalltag die Studie umstandsarm durchzuführen. Das Studiendesign wurde daher 2013 als Anwendungsbeobachtungsstudie angelegt, was nach der EU-Verordnung Nr. 536/2014 vom 16.04.2014 (141) heute einer minimalinterventionellen klinischen Prüfung entspricht.

Im Gegensatz zur klinischen Prüfung besteht bei der minimalinterventionellen klinischen Prüfung nur ein minimales zusätzliches Risiko (141). Außerdem sind die Präparate (in dieser Studie das Rocaltrol® mit 0,5µg Calcitriol) in diesen Studien bereits zugelassen und werden gemäß den Zulassungsbedingungen verwendet oder die Verwendungsart wird aufgrund „veröffentliche[r] wissenschaftliche[r] Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit“ (141) bekräftigt. Im Vergleich zur standardmäßigen klinischen Praxis, dürfen bei einer minimalinterventionellen klinischen Studie die, für die Studie ergänzend durchgeführten, diagnostischen oder/und überwachenden Maßnahmen nur ein minimales Zusatzrisiko bzw. eine minimale Zusatzbelastung darstellen. Ein Vorteil der minimalinterventionellen klinischen Prüfung ist daher auch, dass keine Patientenversicherung benötigt wird.

Diese Studie griff, außer durch die Intervention selbst (drei Tage präoperative Gabe von Calcitriol), nicht in die standardmäßige Behandlung des jeweiligen Untersuchungszentrums ein. Es wurden keine zusätzlichen Blutabnahmen, oder andere Untersuchungsmaßnahmen nötig.

Das Patientenkollektiv konnte durch die Auswahl qualifizierter Untersuchungszentren, die Ein- und Ausschlusskriterien und die Beschränkung der Operationsmethode auf eine reine Thyreoidektomie (ohne karzinombedingte Ausweitung, oder Reoperation), bei vorwiegend benignen Schilddrüsenerkrankungen, begrenzt gehalten werden.

Lediglich die Verteilung unter den Geschlechtern zeigte einen wesentlich höheren Frauenanteil, welcher allerdings bei allen vergleichbaren Untersuchungen zu finden ist (70) (24) (127). Die Verteilung auf die Interventions- und Kontrollgruppe erwies sich als durchgängig homogen und konnte so im statischen Vergleich ausgewertet werden.

Das adaptive Studiendesign sah eine Zwischenanalyse vor, im Zuge derer eine Fallzahlneuberechnung durchgeführt wurde, dass eine vorzeitige Beendigung dieser Studie als sinnvoll zu erachten war. Diese Fallzahlneuberechnung ergab eine nahezu viermal so hohe Fallzahl (ca. 2800 Fäll), wie ursprünglich kalkuliert waren (700 Fälle). Desweiteren zeigte sich ein starker klinikspezifischer Einfluss auf das Primärziel (siehe Kap. 6.2.2). Dieser Einfluss sollte vorzugsweise bei einem neuen Studiendesign berücksichtigt werden. Die vorliegende Studie wurde, im Rahmen des adaptiven Designs, daher vorzeitig beendet.

6.2.1 Studien-Definition Hypoparathyreoidismus

Die Feststellung einer Hypoparathyreoidismus-Definition wurde in dieser Studie auf das Leitsymptom der laborchemischen Hypokalzämie beschränkt. Keine zusätzliche Symptomatik oder iPTH-Werte wurden für das Primärziel aufgenommen. Die postoperative Kalziummessung ist Teil der AWMF-Leitlinie (59) für die operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen und konnte daher in jedem Untersuchungszentrum als Standard vorausgesetzt werden.

Die postoperative Parathormon-Messung hat sich noch nicht in allen Kliniken durchgesetzt und stellt auch einen erhöhten Kostenfaktor dar, weshalb von einer Einbeziehung des postoperativen Parathormon-Wertes in die Hypoparathyreoidismus-Definition der Studie abgesehen wurde. Dies führt natürlich dazu, dass nicht eindeutig bei allen hypokalzämen Patienten auch von einem Hypoparathyreoidismus ausgegangen werden kann. Auftretende **hohe** Parathormon-Werte in Kombination mit einer Hypokalzämie können auch auf einen Vitamin D-Mangel hinweisen, der zumindest in der Kontrollgruppe vorgekommen sein könnte (hohe iPTH-Werte bei vorhandener Niereninsuffizienz hätten allerdings bereits beim Screening zu einem Ausschluss geführt). Da der Zusammenhang zwischen den gemessenen iPTH-Werten und der auftretenden Hypokalzämie in dieser Studie jedoch signifikant ist (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,001$), kann bei den Patienten mit Hypokalzämie, ohne vorhandenen iPTH-Wert, größtenteils davon ausgegangen werden, dass es sich um sekundäre Hypoparathyreoidismen handelte.

Die Hypokalzämie wurde bei einem postoperativen Wert unter 2,1mmol/l festgelegt. Da in manchen Studien (siehe [Tab. 3](#) auf Seite 19) der Grenzwert mit 2,0 mmol/l definiert wurde, fand auch eine zusätzliche Auswertung der Ergebnisse mit diesem Grenzwert statt. Für die Sicherheit der Patienten war der höhere Grenzwert während

der Studie vorzuziehen und die Ergebnisse lassen auch durchaus eine starke Assoziation zwischen der gewählten Studiendefinition der Hypokalzämie und

- der lokalen Definition der Hypokalzämie,
- der symptomatischen Hypokalzämie (Therapie-Start war notwendig) und
- der Rate der Patienten mit iPTH-Werten unter der klinikspezifischen Norm

zu.

6.2.2 Unterschiede der Untersuchungszentren

Die Untersuchungszentren glichen sich bei den Konditionen für einen Start einer Hypoparathyreoidismus-Therapie, der Art dieser Therapie (siehe Kap. 4.4.5 auf Seite 39) und dem postoperativem Standard-Krankenhausaufenthalt (siehe Tab. 4 auf Seite 38). Lediglich die Referenzbereiche der Labore unterschieden sich etwas, wobei der geringste Grenzwert zu einer Hypokalzämie bei 2,0 mmol/l lag (eine zusätzliche Testung des Primärzieles mit diesem Grenzwert wurde ebenfalls durchgeführt).

Ein Klinikum (Nr. 3) unterschied sich von den anderen Kliniken insofern es schon standardmäßig seinen Thyreoidektomie-Patienten Calcitriol-Tabletten (Rocaltrol 0,5µg, Roche SpA, Mailand, Italien) begleitend zur Operation verabreichte (am Tag vor der Operation und während ges. Klinikaufenthaltes, jeweils 1x morgens). Diese Calcitriol-Gabe hatte aber offenbar keine ausgleichende Wirkung auf die Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe. Dieses Klinikum war schließlich das einzige, welches nahe an einen signifikanten Unterschied der Untersuchungsgruppen, im Bezug zu aufgetretenen, postoperativen Hypokalzämien, gekommen ist (Chi²-Test: p=0,078 bei einem Hypokalzämie-Grenzwert von 2,0 mmol/l). Zudem stellte sich, bei allen statistischen Tests, das Klinikums Nr. 3 nicht als abweichend heraus.

Unterschiede zwischen den Kliniken fanden sich ebenso in Bezug auf die Häufigkeit der postoperativen Serumcalcium-Bestimmung. Bei 98 Patienten wurde nur einmal postoperativ (am Tag nach der Thyreoidektomie) der Calcium-Wert gemessen. Eventuell könnte der Calcium-Spiegel bei dieser Messung noch im Prozess des Absinkens gewesen sein. Nach Bischoff (124) „[...] beginnt der Kalziumabfall am 1. oder 2. postoperativen Tag und erreicht zwischen dem 2. und 4. Tag sein Maximum.“. Genser et al (142) stellte bei Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus einen größeren Calciumabfall am zweiten postoperativen Tag fest. Edefe et al (162) stellte ein Defizit der Hypokalzämie-Rate um 6,3% fest, wenn man nur die Messung des ersten postoperativen Tages berücksichtigte.

Andererseits berichtete Nahas et al (163) dass der Kalziumspiegel während den ersten sechs Stunden nach der Thyreoidektomie dazu tendiert abzusinken, aber sich 12 Stunden nach der Operation wieder normalisiert. Auch laut Kara et al (95) kann der Kalziumspiegel 12 Stunden postoperativ eine Hypokalzämie mit einer Sensitivität von

97,3% und einer Spezifität von 98,4% voraussagen. Demgegenüber stehen wiederum Aussagen über die oft erst 24 Stunden postoperativ abklingende Hämodilution (18). Zusammenfassend kann wohl am ehesten mit der folgenden Aussage ein Konsens gefunden werden:

Bei einer ausgeprägten transienten Hypokalzämie treten meist innerhalb der ersten 48 Stunden klinische Symptome auf (142) und können sich nur selten bis zum vierten postoperativen Tag verspäten (130).

In der vorliegenden Studie war ein Drittel der erkannten laborchemischen Hypokalzämien (26 von 77) erst am zweiten postoperativen Tag diagnostiziert worden. Unter den betreffenden 98 Patienten ohne zweite Messung wäre daher unentdeckte postoperative Hypokalzämien denkbar. Die 98 Patienten wurden jedoch erst am zweiten oder dritten postoperativen Tag entlassen. Da man davon ausgehen kann, dass bei beklagten Symptomen eine zweite Messung veranlasst worden wäre, kann daher von einer guten Sicherheit für die Patienten ausgegangen werden.

Ein multizentrischer Ansatz birgt natürlich immer die Gefahr, dass sich die klinikspezifischen Ergebnisse in der Gesamtrechnung überlagern. Daher wurde zusätzlich eine statistische Prüfung des primären Zieles für jede einzelne Klinik vorgenommen. Allerdings konnte für die einzelnen Kliniken, wie auch für alle Kliniken zusammen, kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie festgestellt werden.

6.2.3 Kontrollgruppe ohne Placebo

In dieser Studie wurde für die Kontrollgruppe kein Placebo verwendet. Laut verschiedenen Artikeln (164) (165), u.a. aus dem Deutschen Ärzteblatt (166), beeinflusst eine Anwendung von Placebo die Resultate einer kontrollierten Studie allerdings nicht. In einer Metaanalyse wurden 114 klinische Studien nachuntersucht und dabei herausgefunden, dass es fast immer keinen Ergebnisunterschied zwischen unbehandelten Patienten und Patienten mit Placebo-Gabe auszumachen war (167). Ein Unterschied war lediglich bei subjektiver Bewertung des Ergebnisses durch die Patienten in Langzeitstudien zu erkennen, die eine kontinuierliche Verbesserung bewirken sollten.

Ohne Placebo wussten die Patienten der Kontrollgruppe jedoch, dass sie kein Vitamin D₃-Präparat erhielten und hätten, nach der Aufklärung über die Studie, selbstständig Vitamin D₃ einnehmen können. Das freiverkäufliche Cholecalciferol hat allerdings eine Onset-Zeit von 10-14 Tagen und das, der Interventionsgruppe gegebene, Calcitriol nur eine Onset-Zeit von 2-3 Tagen (168). Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass die Patienten durch eigenständige Vitamin D₃-Einnahme die Studienergebnisse beeinflusst haben.

6.3 Einfluss von Alter und Geschlecht

In vielen Studien zum sekundären Hypoparathyreoidismus wird das Alter als Risikofaktor angegeben. Wobei meist ein Alter über 50 Jahren als Risiko betrachtet wird (17) (96). In dieser Studie zeigte sich ein anderes Bild. Die „jüngeren“ Patienten (Durchschnittsalter: $44,7 \pm 10,6$ Jahre) waren signifikant häufiger hypokalzäm (Zweistichproben-t-Test; $p < 0,001$), als die „älteren“ Patienten (Durchschnittsalter: $50,5 \pm 12$ Jahre). Auch Cho et al (169) stellte ein jüngeres Alter als Risikofaktor für eine transiente Hypokalzämie fest (Durchschnittsalter: $49,5 \pm 12,2$ Jahre im Gegensatz zu $52,4$ Jahren $\pm 12,4$ bei den normokalzämen Patienten). Bei anderen Studien hatte das Durchschnittsalter keinen Einfluss auf das Auftreten einer Hypokalzämie (18) (79). Insgesamt kann daher keine eindeutige Aussage gemacht werden. Es kann aber für diese Studie vermutet werden, dass die Frauen, die wesentlich früher an Schilddrüsenbeschwerden leiden und bei denen daher in einem jüngeren Alter eine Thyreoidektomie durchgeführt wird (Durchschnittsalter: $47,99$ Jahre $\pm 12,04$ Jahre), mit ihrer höheren Anfälligkeit für das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie (Chi²-Test; $p < 0,001$; bei den Frauen 37,8% hypokalzäm, bei den Männern 11,5%), stark zu dem Ergebnis geführt haben, dass „jüngere“ Patienten signifikant häufiger hypokalzäm geworden sind. Unterstützend zu dieser Annahme kommt hinzu, dass das Durchschnittsalter der Männer ($50,8 \pm 11,18$ Jahre) stark dem Durchschnittsalter der „älteren“ Patienten ($50,5 \pm 12$ Jahre) ähnelt.

Darüber hinaus hatten die („jüngeren“) M. Basedow-Patienten keinen Einfluss auf den Unterschied des Altersvergleichs. Ein weiterer Zweistichproben-t-Test ohne die M. Basedow-Patienten erbrachte ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen und dem Auftreten der Hypokalzämie ($p < 0,001$). Auch hier waren die „jüngeren“ Patienten eher hypokalzäm geworden.

Der Geschlechterunterschied zeigte sich gleichermaßen in vergleichbaren Studien (18) (116). In multivariaten Analysen zeigte sich der Geschlechtsunterschied allerdings nicht mehr signifikant (18) (135).

Ein Grund für die höhere Hypokalzämie-Häufigkeitsrate bei Frauen, könnte die höhere Anfälligkeit für hormonell bedingte Krankheiten, wie Menopausen-Syndrom oder Osteoporose, sein, welche Serumkalzium- oder Vitamin D (25-OH-VD) -Werte beeinflussen können. Um diese störenden Faktoren ausmachen zu können, müsste man die Knochenmineraldichte, den Menstruations-Status und verschiedene Hormonspiegel (z.B. Progesteron- und Östrogen-Werte) messen. In dieser Studie wurden diese Faktoren nicht gemessen und in vergleichbaren Studien wurden diese Messungen ebenfalls nicht vorgenommen. Eine Einnahme von Östrogenen war jedoch von vornherein ein Ausschlusskriterium.

6.4 Auftreten postoperativer Hypokalzämien

Die Untersuchung des Auftretens einer postoperativen Hypokalzämie im Vergleich der Interventionsgruppe zur Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Unterschied (Chi²-Test; $p=0,546$). Auch die Testung der einzelnen Kliniken ergab keine Signifikanz. Dieses Ergebnis änderte sich auch nicht mit der Herabsetzung des Hypokalzämie-Grenzwertes auf 2,0 mmol/l.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in den Untersuchungszentren dieser Studie können eventuell auch die Diversität der Ergebnisse anderer Studien erklären, die nur Patienten aus einer Klinik untersucht haben. In der aktuellen Literatur konnte zum Vergleich allerdings keine weitere multizentrische Studie zum Thema des sekundären Hypoparathyreoidismus oder der transienten Hypokalzämie nach Thyreoidektomie gefunden werden, bei der eine Aussage über die klinikspezifischen Hypokalzämieraten gemacht wird.

Die unterschiedlichen Hypokalzämieraten der Kliniken in der vorliegenden Studie sind unabhängig von der Intervention und auch bei anderen gemessenen Parametern (z.B. andere Komplikationen) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kliniken gefunden werden. Verbleibend scheint die lokale Operationstechnik der Kliniken einen starken Einfluss auf die Hypokalzämierate zu haben, die einen Effekt der Intervention überlagert haben könnte.

Zum generellen Abfall des Serumkalziumspiegels nach Thyreoidektomie (Vergleich der präoperativen Serumcalcium-Werte zu den niedrigsten postoperativen Werten), ist zu erwähnen, dass dieser Abfall auch in allen vergleichbaren Studien festgestellt wurde und gemeinhin ein multifaktorielles Geschehen vermutet wird (u.a. Kalziumeinbau in den Knochen und höhere Kalzium-Ausscheidungsrate in der Niere). Zumindest teilweise scheint dabei die Hämodilution eine Rolle zu spielen (31) (170) (171).

Die postoperative Hämodilution wird in vielen Studien als Cofaktor für die Hypokalzämie erwähnt (18) (171) (144). Verursacht wird die Hämodilution durch die Gabe von Infusionslösung während der Operation und durch die osmotische Wirkung dieser Lösung. Durch die Hämodilution wird das Blutvolumen gesteigert und der Anteil des Serumcalciums pro Liter sinkt. Auch die Pufferkapazität des Blutes nimmt ab und es findet eine Elektrolytverschiebung statt. Durch diesen Effekt ist das gemessene Serumcalcium, auch ohne das Auftreten eines transienten Hypoparathyreoidismus, vermindert. Diese Verminderung tritt meist innerhalb der ersten 12 Stunden postoperativ auf, ist moderat, symptomlos und klingt spontan nach 24 Stunden ab. Schon Regensburger (172) stellte 1976 fest, dass bei Perfusionsbeginn (bei Bypass-Operation) ein starker Abfall der Gesamt-Calcium-Konzentration (auf ca. 3,4 mval/l = 1,7 mmol/l) zu bemerken war. Dies führte er auf den niedrigen Calcium-Gehalt der Perfusionslösung zurück.

Um die Beeinträchtigung der Calcium-Messung durch die Hämodilution zu vermeiden

müsste das ionisierte Kalzium gemessen werden, das durch die Perfusionslösung weitgehend unbeeinträchtigt bleibt (172), oder das korrigierte Serumcalcium, mit Hilfe des Albumin-Spiegels, errechnet werden (Formel nach Payne: $\text{Calcium}_{\text{korrigiert}} [\text{mmol/l}] = \text{Calcium}_{\text{gemessen}} [\text{mmol/l}] - 0,025 \times \text{Albumin} [\text{g/l}] + 1$ (173)). Da in dieser Studie jedoch nur von wenigen Patienten der postoperative Albumin-Wert bestimmt wurde, hätte das korrigierte Serumkalzium nur bei diesen wenigen Patienten berechnet und verglichen werden können.

Zusammenfassend kann daher für zukünftige Studien zum Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie empfohlen werden, dass diese multizentrisch durchgeführt werden sollten, um valide Ergebnisse ermitteln zu können, die dann auch in verschiedenen Kliniken angewendet werden können. Außerdem sollte das chirurgische Vorgehen mit in die Studien einbezogen werden, da dieser Parameter einen starken Einfluss zu haben scheint, und zusätzlich der Albumin-Wert prä- und postoperativ gemessen werden.

6.5 Einfluss des präoperativen Vitamin D(25-OH-VD) - Spiegels und des prophylaktischen Ausgleichs eines Vitamin D-Defizites durch die Intervention

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem präoperativen 25-OH-VD-Spiegel und dem Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie festgestellt werden. Allerdings ist hier zu erwähnen, dass in dieser Studie hauptsächlich die **generelle Vitamin D₃-Prophylaxe** beobachtet werden sollte. Es wurde zwar die 25-OH-VD-Wert-Bestimmung empfohlen, sie war aber nicht zwingend notwendig. Wurde die 25-OH-VD-Wert-Bestimmung durchgeführt, so fand sie bei der Start-Visite statt, welche ungefähr 1-2 Wochen vor der Operation durchgeführt wurde. Nur bei einer geringen Patientenzahl (n= 95) wurde der präoperative 25-OH-VD-Wert gemessen. Bei 151 Patienten fehlten daher Informationen zu einem eventuell vorhandenen Vitamin D-Defizit.

In vielen Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem präoperativen 25-OH-VD-Defizit und einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie nachgewiesen werden (115) (116) (174) (142) (175) (176) (135). Einen signifikanten Abfall des postoperativen Kalziumspiegels konnte Tripathi et al (115) bei den Patienten mit einem Vitamin D-Defizit (<20 ng/ml) feststellen. Die Patienten mit einem Vitamin D-Wert über 20 ng/ml zeigten diesen signifikanten Unterschied nicht. In der vorliegenden Studie wurden sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe (mit Vitamin D-Gabe) signifikante Unterschiede der prä- zu den postoperativen Serumkalziumwerten gefunden.

Bei Al-Khatib et al (116) konnte bei einem 25-OH-VD-Defizit unter 25 nmol/l ein signifikanter Unterschied des Auftretens einer postoperativen Hypokalzämie nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie konnte dies nicht bestätigt werden (Chi²-Test; p= 1,000). Wobei anzumerken ist, dass ein 25-OH-VD-Defizit von unter 25 nmol/l nur bei sechs Patienten der vorliegenden Studie vorhanden war.

Bei Kirkby-Bott et al (24) wurde bei allen Patienten der präoperative 25-OH-VD-Spiegel bestimmt und nach diesem Spiegel wurden die Patienten in drei Gruppen (Gr.1: <25 nmol/l; Gr. 2: 25-50 nmol/l; Gr. 3: >50 nmol/l) eingeteilt. Die Häufigkeit der Hypokalzämien waren in den Gruppen unterschiedlich ausgeprägt (Gr.1: 32%; Gr. 2: 24%; Gr. 3: 13%) und nach einer Umgruppierung aller Patienten in nur zwei Gruppen mit dem Grenzwert von 35 nmol/l war ein signifikanter Unterschied (p = 0,014) in beiden Gruppen erkennbar (24). Dieser signifikante Unterschied zeichnete sich in der vorhandenen Studie nicht ab (Vitamin D-Wert <35nmol/l bei neuen Patienten; chi²-Test: p=0,816).

Kim et al (23) berichtet ebenfalls über einen Zusammenhang eines präoperativen Vitamin D-Defizits bei Thyreoidektomie (mit *zentraler compartement Neckdissection*) und schlussfolgerte, dass ein Vitamin D-Defizit signifikant mit dem Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie korreliert. Des Weiteren ist laut Kurukahvecioglu et al (177) eine routinemäßige Gabe von Vitamin D und Calcium nach einer totalen Thyreoidektomie empfehlenswert.

Ein Grund für diese heterogenen Studienergebnisse könnte sein, dass einerseits angenommen wird, dass aufgrund der verringerten Parathormonsekretion beim Hypoparathyreoidismus der Großteil der Kalziumhomöostase (besonders die Aufnahme aus dem Darm) vom Vitamin D₃-Spiegel abhängt und bei Patienten mit einem Vitamin D₃-Defizit dieser Mechanismus nicht genutzt werden kann. Woraufhin eine Hypokalzämie schneller eintritt. Andererseits hemmt das Vitamin D₃ die Produktion von Parathormon in den Nebenschilddrüsen.

Unter den Untersuchungsgruppen konnte allerdings keine Beeinflussung des Parathormon-Wertes durch die präoperative Vitamin D₃-Gabe festgestellt werden (WMW-U-Test; p = 0,142).

Eine Vitamin D₃-Gabe (Calcitriol) soll, als temporärer Ersatz für das verminderte Parathormon, die Kalziumaufnahme im Darm steigern bis die NSDs sich vom operativen Trauma erholt haben.

Ein signifikanter Effekt der präoperativen Vitamin D₃-Prophylaxe konnte in dieser Studie im Zusammenhang mit der Dauer bis zum Erreichen der Normokalzämie nach postoperativ aufgetretener Hypokalzämie nachgewiesen werden (WMW-U-Test; p = 0,016). Eine prophylaktische Vitamin D₃-Gabe beschleunigte die Normalisierung des Calcium-Haushaltes signifikant. Im Median waren die Patienten der Interventions-

gruppe (3,5 Tage; Min.: 1; Max.: 21) doppelt so schnell wieder normokalzäm, wie die Patienten der Kontrollgruppe (7 Tage; Min.: 1; Max.: 35).

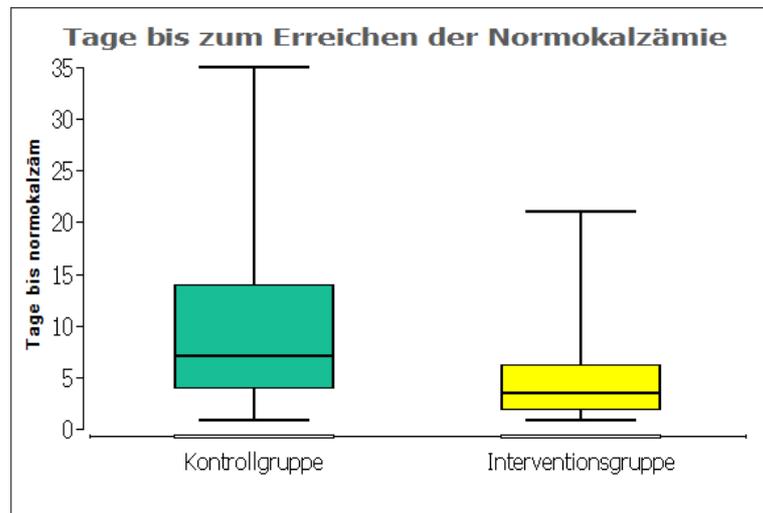


Abb. 30: Tage bis zum Erreichen der Normokalzämie nach aufgetretener postoperativer Hypokalzämie mit Medianen und Quantilen Q1, Q3

Übereinstimmend dazu stellte Cherian et al (178) 2016 in seiner Studie eine längere Dauer der transienten Hypokalzämie bei Patienten mit einem Vitamin-D-Defizit fest ($p=0,02$) und auch bei Genser et al (142) konnte eine schnellere Erholung des Calcium-Spiegels durch die Gabe von Vitamin D (einen Tag präop. bis zu 8 Tagen postop.) beobachtet werden.

Einen ebenfalls signifikanten Einfluss hatte die Intervention auf die postoperativ empfundene Belastung der Patienten. So konnte beim Belastungsscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens nach Bohrer et al (32) ein signifikanter Unterschied in den postoperativen Scores der Untersuchungsgruppen festgestellt werden (WMW-U-Test; $p=0,041$). Die Interventionsgruppe schnitt hier mit einem wesentlich geringeren Belastungsscore ab. Woraufhin auch nur in der Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen dem präoperativen und postoperativen Belastungsscore festzustellen war (WMW-U-Test; $p=0,041$).

Hierbei ist allerdings zu sagen, dass dieser Unterschied sich bei der Geschlechtertrennung als hauptsächlich weiblicher Unterschied herausstellte (WMP-Test; $p < 0,001$). Bei den Männern war in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativem Hypoparathyreoidismus-Fragebogen zu erkennen (WMP-Test; $p=0,132$). Die Frauen der Interventionsgruppe empfanden folglich postoperativ signifikant weniger Belastung durch Hypoparathyreoidismus-Symptome als die Frauen der Kontrollgruppe.

Ursächlich für diese geringer empfundene Belastung durch Hypoparathyreoidismus-Symptome ist wahrscheinlich der, durch die Intervention, temporär ausgeglichene Vitamin-D-Haushalt. Dadurch könnten die Symptome, die besonders in den ersten

Tagen nach der Thyreoidektomie, ausbalanciert worden sein und einer Adaptation des Körpers, an die Situation ohne Schilddrüse, mehr Zeit gegeben worden sein. Ein Placebo-Effekt durch die Vitamin-D-Gabe ist zwar nicht auszuschließen, scheint aber eher unwahrscheinlich (siehe Kap. 6.2.3 auf Seite 100).

6.6 Einfluss des Parathormon-Spiegels

In verschiedenen Studien wurde perioperativ der Parathormon(iPTH)-Spiegel bestimmt, um eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Hypokalzämie machen zu können. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass sowohl der absolute iPTH-Wert (gemessen Minuten bis zu wenigen Stunden postoperativ), als auch die Höhe des iPTH-Abfalls, eine akkurate Vorhersage des postoperativen Serumcalciums zulassen (128) (179) (159). Die postoperativen iPTH-Werte sind jedoch nicht immer verlässlich (180) (130) (128). So treten bei $\leq 18\%$ der Patienten mit normalem Parathormon-Spiegel dennoch postoperative Hypokalzämien auf (128) (181) (182) (135). Raffaelli et al (135) empfahl daher bei Patienten mit normwertigen, postoperativen iPTH-Wert trotzdem den prozentualen Abfall des iPTHs (präoperatives iPTH im Vergleich zum 4 Stunden postoperativ ermittelten iPTH) näher zu betrachten und bei einem Abfall um $\geq 50\%$ eine Supplementierung mit Calcium (ohne Vitamin D-Derivat) zu beginnen.

In der vorliegenden Studie ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den iPTH-Werten prä- und postoperativ bei den postoperativ hypokalzämischen Patienten (WMW-U-Test; $p < 0,001$). Der postoperative, mediane iPTH-Wert dieser Patienten betrug 7,9 pg/ml (Min.: 3,0 pg/ml, Max.: 35,99 pg/ml). Bei den normokalzämischen Patienten lag der Median der postoperativ niedrigsten iPTH-Werte bei 27,55 pg/ml (Min.: 5,17 pg/ml; Max.: 68,7 pg/ml). Folglich ging auch in dieser Studie ein verringerter iPTH-Wert mit einem erhöhten Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie einher. Da diese Studie eine Anwendungsbeobachtung war, wurden keine Vorgaben zu einer iPTH-Messung gemacht, weshalb iPTH-Messungen, wenn stattgefunden, nicht homogen zu den gleichen Zeitpunkten erhoben wurden. Teilweise wurden die postoperativen iPTH-Werte erst am zweiten oder dritten postoperativen Tag gemessen. Bei einem postoperativ niedrigen iPTH-Wert und einer aufgetretenen Hypokalzämie kann hier nur von einem nachgewiesenen sekundären Hypoparathyreoidismus ausgegangen werden. Eine Aussage zur Vorhersagekraft des iPTH-Wertes zu einem bestimmten Zeitpunkt kann nicht gemacht werden.

Unter den Untersuchungsgruppen unterschieden sich die postoperativen iPTH-Werte nicht signifikant (WMW-U-Test, $p = 0,142$), weshalb hier von keiner Beeinflussung der iPTH-Werte durch Calcitriol ausgegangen wird.

6.7 Einfluss der Art der Schilddrüsenerkrankung

Um eine gute Homogenität des Patientenkollektivs zu generieren, wurden hauptsächlich Patienten in die Studie aufgenommen, die sich aufgrund einer benignen Schilddrüsenerkrankung einer Thyreoidektomie unterziehen mussten. Nur 5,7% der Patienten (n= 14) litten an einer malignen Schilddrüsenerkrankung, die allerdings nicht zu einer Reintervention oder Reoperation führte.

Für die Auswertung wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen (für OP-Indikation und den postop. histopathologischen Befund) unterteilt: Struma nodosa/multinodosa (da oft unentdeckt: mit und ohne Hashimoto-Thyreoiditis) und M. Basedow-Struma. Die Indikationen für die Thyreoidektomie und histopathologischen Befunde postoperativ waren gleichmäßig auf die Untersuchungsgruppen verteilt. Auch zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied, obwohl nur ca. 7% der Männer (OP-Indikation: n=4; postop. histopath. Befund: n=5) und dagegen 17,3% (n=32) der Frauen an M. Basedow litten. Das hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, ist sehr wahrscheinlich auf die geringe Anzahl an M. Basedow-Patienten zurück zu führen. In der Literatur sind Frauen ungefähr achtmal häufiger an M. Basedow erkrankt als Männer (183).

Im Vergleich der Operationsindikationen und der histologischen Befunde war das Alter der M. Basedow-Patienten signifikant geringer als bei den Struma nodosa / multinodosa – Patienten (WMW-Test; $p < 0,001$). Im Median lag das Alter der M. Basedow-Patienten bei 35 Jahren (Min.: 22 Jahre; Max.: 72 Jahre) und das aller anderer Patienten lag im Median bei 50 Jahren (Min.: 22 Jahre; Max.: 81 Jahre). Diese Verteilung ist den Werten von Hallgrimsson et al (91) sehr ähnlich. Bei ihm waren M. Basedow-Patienten im Median ebenfalls 35 Jahre und die anderen Patienten (benigne Schilddrüsenerkrankungen) im Median 51 Jahre alt.

Die Altersdiskrepanz scheint nachvollziehbar, da die Autoimmunkrankheit M. Basedow wesentlich früher zu Beschwerden führt und der Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt (183).

Ein Einfluss einer Autonomie oder präoperativen Hyperthyreose (autoimmun oder nicht) konnte nicht festgestellt werden. Ein Vergleich der präoperativen TSH- Werte zum Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie erbrachte keinen signifikanten Unterschied (Zweistichproben-t-Test; $p = 0,391$).

Die Häufigkeit einer postoperativen Hypokalzämie (Chi²-Test; $p=0,724$) und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (WMW-U-Test; $p = 0,718$) stiegen nicht mit einer M. Basedow-Erkrankung an. Auch das Erreichen der Normokalzämie nach aufgetretener postoperativer Hypokalzämie erwies sich bei den M. Basedow-Patienten nicht als verlängert (WMW-U-Test, $p = 0,855$). Im Gegensatz zu anderen Studien (70) (74), ergab sich M. Basedow folglich nicht als Risikofaktor.

6.8 Einfluss der Operationsparameter

Zur Operation wurden verschiedene Parameter, wie z.B. die Dauer (Schnitt-Naht-Zeit) und die intraoperativ entdeckten NSDs, ausgewertet. Die Schnitt-Naht-Zeit hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie (WMW-U-Test; $p = 0,306$). Allerdings konnte bei den intraoperativ identifizierten NSDs eine Korrelation zur postoperativen Hypokalzämie aufgezeigt werden (Mantel-Haenszel-Zimmermann-Test für zwei Gruppen; $p=0,047$). Um diese Erkenntnis näher abzugrenzen, wurden zwei Gruppen aus den entdeckten NSDs gebildet: „1 NSD“ + „2 NSDs“ und „3 NSDs“ + „4 NSDs“. Diese Gruppen unterschieden sich signifikant (Chi²-Test; $p=0,009$). Bei mindestens drei entdeckten NSDs trat die postoperative Hypokalzämie signifikant häufiger auf, als bei nur einer oder zwei identifizierten NSDs. Dieses Ergebnis geht konform mit Praženica et al (184), der die gleiche Gruppeneinteilung vornahm.

Sheahan et al (185) fand bei der klinischen Hypokalzämie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der gefundenen NSDs und den klinisch (symptomatisch) aufgetretenen Hypokalzämien. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zeigte sich hier ebenfalls bei einer Identifizierung von 3 oder 4 NSDs im Gegensatz zu 0-2 identifizierten NSDs. Jedoch zeigte sich bei Sheahan et al zwischen den gefundenen NSDs und einer biochemischen Hypokalzämie ($<2,0$ mmol/l) kein Zusammenhang.

Bei Sousa Ade et al (186) stellte sich weder für die laborchemische noch für die klinische (symptomatische) Hypokalzämie ein signifikanter Zusammenhang zu den identifizierten Nebenschilddrüsen dar.

Zu einem, dem Studienergebnis widersprechenden, Ergebnis kamen Rimpl et al (104) und Pauly et al (187). Hier zeigte sich ein Absinken der Hypokalzämie-Rate mit dem Anstieg der Anzahl an entdeckten NSDs. Lorente-Poch et al (188) untersuchte die Anzahl der in situ belassenen NSDs (Autotransplantationen wurden nicht mit einberechnet) und stellte ebenfalls fest, dass eine hohe Anzahl an in situ entdeckten und erhaltenen NSDs zu geringeren Hypokalzämie-Raten führte. Als Grund für diese Ergebnisse wird oft auf die Möglichkeit der besonderen Schonung der NSDs bei Identifikation hingewiesen.

Eine fehlende Identifikation könnte jedoch aufgrund einer atypischen Lage der NSDs (besonders die der Unteren) vorgekommen sein und wenn dann auch nicht exzessiv nach diesen gesucht wurde, könnte dies eine traumaprotective Wirkung gehabt haben. So könnte die, in den vorliegenden Studienergebnissen, auftretende Aussage, der indirekten Proportionalität der Anzahl der NSDs zur Hypokalzämie-Rate, zumindest teilweise begründet sein. Weiterführend zu bedenken ist, dass bei dieser Studie Autotransplantationen der NSDs und die Operationsmethode nicht erfasst wurden.

Zwar ergibt sich nach Tartaglia et al (189) für die Serumkalzium-Messung der ersten drei postoperativen Tage keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und

Patienten ohne Autotransplantation, allerdings zeigen andere Studien durchaus einen Einfluss durch autotransplantierte NSDs. So wird eine geringere Rate an permanenten Hypokalzämien bei Patienten mit mind. einer autotransplantierten NSD berichtet (190) (191) (12). Andererseits scheinen die Raten einer postoperativen, transienten Hypokalzämie durch die NSD-Autotransplantation erhöht zu werden (12) (191).

Ebenfalls resultierten verschiedene Operationsmethoden in einigen Studien in einer unterschiedlichen Hypokalzämie-Rate (99) (192). Folglich ist in zukünftigen (besonders multizentrischen) Studien zu empfehlen, dass die Autotransplantationen und die Operationsmethoden ebenfalls dokumentiert werden.

6.9 Dauer des Krankenhausaufenthaltes und bis zur Wiederaufnahme der Arbeit

Signifikant beeinflusst wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes durch die Notwendigkeit einer postoperativen Hypoparathyreoidismus-Therapie (WMW-U-Test; $p < 0,001$). Eine Therapienotwendigkeit führte zu einer signifikanten Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes.

Einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt hatten Frauen gegenüber den Männern (WMW-U-Test; $p = 0,006$). Dies hängt allerdings mit dem signifikant häufigeren Auftreten der Hypokalzämie bei den Frauen zusammen (Chi²-Test; $p < 0,001$) und nicht mit dem Geschlecht. Die hypokalzämischen Patientinnen waren signifikant länger im Krankenhaus, als die normokalzämischen Patientinnen (WMW-U-Test; $p < 0,001$).

Nach der Erkenntnis, dass in dieser Studie die Interventionsgruppe signifikant schneller die Normokalzämie erreichen konnte (siehe Kap. 6.5 ab Seite 103) könnte man annehmen, dass dies auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes beeinflusst hat. Jedoch ergab sich zwischen den Untersuchungsgruppen diesbezüglich kein signifikanter Unterschied (WMW-U-Test; $p = 0,400$).

Bezüglich der Dauer bis zur Wiederaufnahme der Arbeit ist anzumerken, dass viele Patienten nicht berufstätig waren und bei einigen Berufstätigen nicht angegeben wurde, wie lange sie bis zur Wiederaufnahme der Arbeit benötigten. Daher sind nur von 113 Patienten die Daten bekannt. Festgestellt werden konnte, dass weder die prophylaktische Vitamin D₃-Gabe in der Interventionsgruppe (WMW-U-Test; $p=0,559$), noch das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie (WMW-U-Test; $p=0,481$) zu einer signifikanten Veränderung führte.

Eine aufgetretene postoperative Hypokalzämie verlängerte folglich den Krankenhausaufenthalt, aber nicht die Dauer bis zur Wiederaufnahme der Arbeit. Erklären lässt sich dies vermutlich damit, dass die meisten berufstätigen Patienten zwei bis drei Wochen postoperativ krankgeschrieben werden und sich gleichzeitig die

meisten Patienten nach zwei Wochen (mit einer Kalzium- und Vitamin D₃-Substitution) wieder von einem transienten Hypoparathyreoidismus erholen (12) (13) (14).

6.10 Fragebögen

6.10.1 SF-36-Fragebogen

Der SF-36-Fragebogen nach Bullinger et al (1) ist ein international gut vergleichbares Instrument, um die empfundene, gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten einschätzen zu können. In dieser Studie ergab sich in beiden Untersuchungsgruppen eine signifikante **Veränderung** der empfundenen Lebensqualität durch die Thyreoid-ektomie. In beiden Untersuchungsgruppe verbesserte sich der PSK-Wert (WMP-Test; Interventionsgruppe: $p < 0,001$; Kontrollgruppe: $p = 0,002$) und verschlechterte sich der KSK-Wert (WMP-Test; Interventionsgruppe: $p = 0,020$; Kontrollgruppe: $p < 0,001$). Zwischen den Untersuchungsgruppen ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied und auch das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie beeinflusste die Ergebnisse der postoperativen SF-36-Summenskalen nicht (WMW-U-Test → PSK: $p = 0,479$; KSK: $p = 0,813$). Daraus lässt sich folgern, dass die Thyreoid-ektomie zwar zu einer Veränderung der empfundenen Lebensqualität führte, aber das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie keinen Einfluss auf die empfundene Lebensqualität hatte.

Beim Vergleich der prä- zu den postoperativen Fragebögen fiel eine Geschlechterabhängigkeit auf. So zeigten die Männer hier keinen signifikanten Unterschied (WMP-Test → PSK: $p = 0,058$; KSK: $p = 0,572$), die **Frauen** jedoch eine signifikante Veränderung (WMP-Test → PSK: $p < 0,001$; KSK: $p < 0,001$). Der PSK verbesserte und der KSK verschlechterte sich signifikant bei den Frauen. Bei genauerer Betrachtung des Geschlechterunterschiedes, fiel besonders der signifikante Unterschied der postoperativen KSK-Werte auf (WMW-U-Test; $p = 0,0499$). Die prä- bzw. postoperativen PSK-Werte unterschieden sich unter den Geschlechtern nicht. Die Einschätzung des psychischen Gesundheitszustandes war unter den Geschlechtern folglich ähnlich. Insgesamt könnte darauf geschlossen werden, dass eine Differenz der Geschlechter vornehmlich auf der etwas schlechteren postoperativen Einschätzung der **körperlichen** Lebensqualität der Frauen beruht.

Bei Frage 2 des SF-36-Fragebogens zur Gesundheitsveränderung ließ sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen feststellen. In beiden Gruppen wurde postoperativ der derzeitige Gesundheitszustand, zu dem vor einem Jahr, signifikant schlechter eingeschätzt (WMP-Test; Kontrollgruppe: $p = 0,002$; Interventionsgruppe: $p < 0,001$). Diese Aussage steht im Widerspruch zu den Vergleichen der PSK und KSK prä- zu postoperativ, die eine Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zumindest bei den Frauen, anzeigte. Hier spielt der Zeitraum sicher eine entscheidende Rolle, da die Einschätzung zum „vergangenen Jahr“ (Frage 2) gegenüber den „vergangenen 4 Wochen“ (PSK und KSK) steht (siehe SF-36-Fragebogen im Anhang 10.2 ab Seite 147).

Man kann insgesamt schlussfolgern, dass die weiblichen Patienten nach der Thyreoidektomie ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität psychisch verbessert und körperlich verschlechtert gegenüber der Situation vor der Operation ansehen und ihren Zustand von vor einem Jahr als gesünder in Erinnerung haben.

6.10.2 Hypoparathyreoidismus-Fragebogen

Durch diesen Fragebogen konnten verschiedene Symptome des Hypoparathyreoidismus abgefragt und von den Patienten bezüglich ihrer Beeinträchtigungsstärke bewertet werden.

Der Belastungsscore wies einen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen auf. So konnte nur in der Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Belastungsscores gemessen werden (WMP-Test; $p < 0,001$). Dieser Unterschied war hauptsächlich durch die stark voneinander abweichenden, postoperativen Belastungsscores der Gruppen bedingt (WMW-U-Test; $p = 0,041$). Die Vitamin D₃-Gabe hatte demnach eine signifikant geringere postoperative Belastung durch Hypoparathyreoidismus-Symptome zur Folge.

Trennte man auch hier wieder das Patientenkollektiv nach Geschlechtern, so ergab sich, genau wie beim SF-36-Fragebogen, ein rein weiblicher Signifikanzeinfluss. Die Männer zeigen signifikant geringere Belastungsscore-Werte (WMW-U-Test; präop.: $p < 0,001$ und postop.: $p = 0,002$) als die Frauen. Vergleich man lediglich die prä- zu den postoperativen Fragebögen der Männer, so ließ dies keinen Schluss auf eine signifikante Veränderung zu (WMP-Test; $p = 0,132$).

Das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie hatte keinen signifikanten Einfluss auf den postoperativen Belastungsscore (WMW-U-Test; $p = 0,599$). Wobei hier zu sagen ist, dass die hypokalzämischen Patienten dieser Studie einen wesentlich geringeren Score erreichten ($10,42 \pm 12,0$ Punkte) als die hypokalzämischen Patienten in der Studie von Bohrer et al (32) ($35,85 \pm 21,6$ Punkte). Es stellte sich somit heraus, dass der Hypoparathyreoidismus-Fragebogen, genau wie der SF-36-Fragebogen, keine diskriminatorische Stärke für das Auftreten einer Hypokalzämie hat und somit für diesen Untersuchungszweck ungeeignet ist.

Für die Zusatzfragen des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens ergab sich ein Altersunterschied: Die **älteren** Patienten wurden signifikant geringer durch eine präoperative geistige oder postoperative körperliche Leistungsminderung beeinflusst. Auch zeigen diese Patienten eine geringere Niedergeschlagenheit aufgrund von

Symptomen. Einen Einfluss auf dieses Ergebnis könnte gehabt haben, dass die Gruppe der jüngeren Patienten in dieser Studie signifikant häufiger an einer postoperativen Hypokalzämie erkrankten.

Im Geschlechtervergleich der Zusatzfragen gaben die Männer präoperativ eine geringe körperliche Leistungsminderung an und hielten diesen Stand auch postoperativ. Bei den Frauen hingegen verschlechterte sich die körperliche Leistungsfähigkeit, woraufhin sich ein signifikanter Unterschied zu den Männern postoperativ darstellte. Hier hatte sicher auch die höhere Hypokalzämierate der Frauen einen Einfluss.

6.10.3 Korrelation der beiden Fragebögen

Viele Patienten empfanden die beiden Fragebögen der Studie als zu aufwändig, weshalb sich die Frage stellt, ob die Fragebögen nicht ähnliche Aussagen treffen und sich eventuell das Fragen-Pensum für die Patienten verringern ließe. Die Skalen der Fragebögen wurden daher auf Zusammenhang geprüft.

Alle Tests auf (Spearman-) Korrelation des SF-36-Fragebogens mit dem Hypoparathyreoidismus-Fragebogen erreichten einen signifikanten p-Wert und standen somit in einem klaren Zusammenhang. Nach dem WMP-Test sind aber nur die Körperliche ($p=0,268$) und nicht die Psychische ($p=0,003$) Summenskala des SF-36-Fragebogens mit dem Belastungsscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens vergleichbar. Für den speziellen Fall der Patienten, die sich einer Thyreoidektomie unterziehen müssen, wäre es folglich möglich, über eine Beantwortung des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens, auch eine Aussage über die empfundene körperliche Lebensqualität zu machen.

Für eine Aussage über die empfundene psychische Lebensqualität wäre weiterhin die Beantwortung der 21 psychologischen Fragen des SF-36-Fragebogens notwendig.

6.10.4 Mögliche Beeinflussung des Patienten bei der Beantwortung der Fragebögen

6.10.4.1 *Alter / Multimorbidität*

Der Altersdurchschnitt des Patientenkollektivs lag bei 48,7 Jahren und damit in einer Altersgruppe, in der einige Patienten schon mehrere Medikamente nehmen, oder durch Verletzung, Unfall oder frühere Operationen eingeschränkt sind. Dass diese Vorbelastungen Einfluss auf die Beantwortung der Fragebögen gehabt haben können, ist nicht auszuschließen.

6.10.4.2 *Geschlecht*

Wie in der Auswertung der Fragebögen zu sehen war, haben Männer in keinem der prä- zu postoperativ-Vergleiche einen signifikanten Unterschied gezeigt. Dies mag zum Teil daran liegen, dass Männer dazu neigen körperliche und vor allem psychische

Beschwerden zu bagatellisieren. Dagegen neigen manche Frauen eher zur Hypersensibilität.

6.10.4.3 **Confirmation Bias**

Die Patienten neigen dazu ihre Erwartungen zu bestätigen. Bei der Beantwortung von Fragebögen, die nach dem subjektiven Empfinden fragen, kann, je nach Erwartung des Patienten, die Operation stärker positiv oder negativ ausgelegt worden sein. Auch können Patienten unterbewusst versucht haben die Erwartungen der sie betreuenden Ärzte nicht zu enttäuschen.

6.11 Klinischer Nutzen

Zwischen den Kliniken stellte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Hypokalzämie-Raten und der Dauer bis zum Erreichen der Normokalzämie heraus. Hierzu wurde für jedes Klinikum die Number needed to treat (NNT) berechnet.

Aufgrund des multizentrischen Ansatzes und der erkennbaren Gruppierung von Zentren in Kliniken mit hohen und niedrigen Hypokalzämie-Raten war eine Skalierung möglich. Mit Hilfe dieser Skala (Tab. 36 auf Seite 93) kann jedes Klinikum anhand seiner Hypokalzämie-Rate den Nutzen der Intervention für sich berechnen (Kap 5.6 ab Seite 92).

Gut erkennbar war, dass für die Kliniken mit einer hohen Hypokalzämie-Rate ein wesentlich größerer Nutzen durch die Intervention vorhanden war, als für die Kliniken, die nur eine geringe Hypokalzämie-Rate aufwiesen. Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich auf ein bereits gut balanciertes Konzept zur Vermeidung von Hypokalzämien in den Kliniken mit niedrigen Hypokalzämie-Raten, bei denen dann nur noch geringes Verbesserungspotential vorhanden ist.

Die lokale Operationstechnik scheint der stärkste Einflussfaktor für das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie zu sein, der die stark unterschiedlichen Hypokalzämieraten der Kliniken erklären kann. Dieser Faktor hat wahrscheinlich die Feststellung eines deutlicheren Effektes durch die Intervention überlagert.

6.12 Ausblick

In dieser Studie konnten verschiedene Erkenntnisse für den Aufbau weiterer Studien gewonnen werden, die im Folgenden aufgeführt werden:

Da die vorliegende Studie eine minimalinterventionelle klinische Prüfung darstellt und nicht in den klinikspezifischen Standard der Behandlung eingreifen wollte, konnten nur wenige präoperativen Vitamin D (25-OH-VD) -Werte für Vergleiche herangezogen werden. Die routinemäßige Erhebung dieser Werte ist in Deutschland noch nicht üblich, wahrscheinlich auch im Hinblick auf die nicht unerheblichen Kosten der

Bestimmung.

Die Erhebung der Vitamin D-Werte dieser Studie war daher inhomogen. Meist wurden die Werte kurz vor der Operation erhoben, aber nicht durchgängig. Um weitere Erkenntnisse über den Einfluss eines Vitamin D-Mangels zu erhalten (z.B. im Bezug zum Hypoparathyreoidismus-Fragebogen) wäre eine Untersuchung nötig, die nicht als Anwendungsbeobachtung angelegt ist und kurz vor der Operation eine Blutabnahme mit Vitamin D-Wert-Bestimmung beinhaltet, wie bei Kirkby-Bott et al (24) und Lang et al (193). Die Referenzwerte und Messverfahren der Labore für die Vitamin D- und Serumcalcium-Messung sollten dann bei multizentrischen Studien untereinander abgestimmt werden.

Zukünftige Studien sollten die Autotransplantationen und die Operationsmethoden mit in die Erhebung einbeziehen, da diese einen Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie haben können.

Für zukünftige Studien könnte eine Placebo-Gabe überlegt werden, da sich die Patienten der Kontrollgruppe dann nicht auf eine selbstständige Vitamin D-Einnahme zurückgreifen könnten.

Eventuell wäre die Errechnung des korrigierten Serumkalziums günstig gewesen, um den Calcium-Wert postoperativ, unabhängig von der Erhöhung des Blutvolumens nach Gabe der Perfusionslösung (172), genauer abbilden zu können. Dies war aufgrund der fehlenden Albumin-Werte in dieser Studie nicht möglich.

Um den Summenscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens mit in die Auswertung nehmen zu können, sollten die Patienten während des Ausfüllens des Fragebogens betreut werden, damit keine Missverständnisse auftreten.

Nach neuerer Literatur kann ein funktioneller Hypoparathyreoidismus auch durch einen Mangel an Magnesium hervorgerufen werden (194) (20). Durch den Magnesiummangel werden das Parathormon und dessen Wirkung in zweierlei Hinsicht erschwert. Einerseits wird die Freisetzung des Parathormons gehemmt und andererseits an den Zielorganen die Aktivierung des Rezeptors für das Parathormon behindert.

Wird Magnesium verabreicht normalisiert sich der Parathormon- und Kalziumspiegel wieder. Auch bei Patienten, die im Blutbild keinen Magnesiummangel haben, wird mitunter auf eine Magnesiumgabe bei Hypokalzämie mit einer Verbesserung des Serumkalziumwertes reagiert. Es wird in diesen Fällen von einem intrazellulären Mangel an Magnesium ausgegangen. Die zukünftige Erhebung des Magnesiumspiegels bei Untersuchungen zum sekundären Hypoparathyreoidismus könnte daher eine aufschlussreiche Ergänzung darstellen.

7 Literaturverzeichnis

1. **Bullinger M, Kirchberger I.** *SF36. Fragebogen zum Gesundheitszustand.* Göttingen: Hoegrefe-Verlag, 1998.
2. **Bohrer T, Pasteur IP, Lyutkevych OV et al.** Permanent postoperative hypoparathyroidism - an epidemiological clinical study using a new questionnaire instrument. *J Ukrainian Acad Sci.* 2003, 9(3): 476 - 494.
3. **Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA.** The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf.).* 1977, 7;841.
4. **Annual report of the Statistisches Bundesamt, Germany [Federa] Office of Statistics of Federal Republic of.** Wiesbaden: s.n., 1998.
5. **Statistisches Bundesamt, Deutschland.** DESTATIS - Statistisches Bundesamt. *Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten der Krankenhäuser (4-Steller) - 2014.* Wiesbaden: s.n., 28.. Sept 2015.
6. **Efremidou EI, Pagageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ.** The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg .* 2009, 52 (1): 39 – 45.
7. **Woenckhaus U, Büttner R, Bollheimer LC.** Surgical resection of the thyroid and parathyroid glands. *Internist.* 2007, 48: 569 - 577.
8. **Watson CG, Steed DL, Robinson AG, Deftos LJ.** The role of calcitonin and parathyroid hormone in the pathogenesis of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Metabolism.* 1981, 30: 588 - 589.
9. **McLeod IK, et al.** The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 2006, 16: 259 - 365.
10. **Khan MI, Waguespack SG, Hu MI.** Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 2011, 17: 18 - 25.
11. **Schwartz AE, Clark OH, Ituarte P, Lo Gerfo P.** Therapeutic controversy: Thyroid surgery - the choice. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83: 1097 - 1105.
12. **Trupka A, Siemel W.** [Autotransplantation of at least one parathyroid gland during thyroidectomy in benign thyroid disease minimizes the risk of permanent hypoparathyroidism]. *Zentralbl Chir.* 2002, 127: 439 - 442.

13. **Sywak MS, Yeh MW, Sidhu SB et al.** New surgical consultants: is there a learning curve? *ANZ J Surg.* 2006, 76: 1081-1084.
14. **Page C, Strunski V.** Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goiter: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol.* 2007, 121:237-241.
15. **Emre AU, Cammak GK, Tascilar O et al.** Complications of total thyroidectomy performed by surgical residents versus specialist surgeons. *Surg Today.* 2008, 38: 879 - 885.
16. **Reeve T, Thompson NW.** Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000. 24: 971-975.
17. **Erbil Y, Barbaros U, Temel B et al.** The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2009, 197: 439-446.
18. **Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F.** Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg.* 2002, 195: 456 - 461.
19. **Niar CG, Babu MJ, Menon R, Jacob P.** Hypocalcemia following total thyroidectomy: an analysis of 806 patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013, Vol 17, Issue 2: 298 - 303.
20. **Garrahy A, Murphy MS, Sheahan P.** Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Head Neck Surg.* 2016 Apr, 38 (4): 613 - 619.
21. **Tredici P, Grosso E, Gibelli B et al.** Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011, 31: 144 - 148.
22. **Kirkby-Bott J, El-Khatib Z, Soudan B et al.** 25-hydroxy vitamin D deficiency causes parathyroid incidentalomas. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Sep, 395(7): 919-924.
23. **Kim WW, Chung SH, Ban EJ et al.** Is preoperative vitamin D deficiency a risk factor for postoperative symptomatic hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection? *Thyroid.* 2015 Aug, 25(8): 911-918.
24. **Kirkby-Bott J, Haridimos M et al.** Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2011, 35: 324-330.

25. **Moore, Jr FD.** Oral calcium supplements to enhance early hospital discharge after bilateral surgical treatment of the thyroid gland or exploration of the parathyroid glands. *J Am Coll Surg.* 1994, 178: 11 - 16.
26. **Abboud B, Sleilaty G, Zeineddine S, et al.** Is therapy with calcium and vitamin D and parathyroid autotransplantation useful in total thyroidectomy for preventing hypocalcemia? *Head Neck.* 2008 Sep, 30(9): 1148-1154.
27. **Roth JL, Park CI.** Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck.* 2006 Nov, 28(11): 990 - 997.
28. **Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M et al.** Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2005, 190: 424-429.
29. **Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M et al.** Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Presented at the 23rd Annual Meeting of the American Association of Endocrine Surgeons, Banff, Alberta, Canada.* 2002 April 7-9.
30. **Pisaniello D, Parmeggiani D, Piatto A et al.** Which therapy to prevent post-thyroidectomy hypocalcemia? *G Chir.* 2005, 26: 357 - 361.
31. **Roh JL, Park CI.** Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2006, 192: 675 - 678.
32. **Boher T, Fleischmann P, Tersteegen A, Hasse C.** Das weitgehend unbekannte Krankheitsbild des postoperativen Hypoparathyreoidismus Konzeption und Validierung eines innovativen Fragebogeninstrumentes. *Zentralbl Chir.* 2005, 130: 440-448.
33. **Schiebler, Theodor H. (Hrs.).** *Anatomie (9. Auflage).* Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2005. ISBN 3-540-21966-8.
34. **Ulrike Bommas-Ebert, Philipp Teubner, Rainer Voß.** *Kurzlehrbuch Anatomie: und Embryologie.* Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2011. ISBN 978-3-13-135533-1.
35. **Jauch K-W, Mutschler W, Hoffmann JN, Kanz K-G (Hrsg.).** *Chirurgie Basisweiterbildung: In 100 Schritten durch den Common Trunk.(Seite 810).* Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2013. ISBN-13 978-3-642-23803-1.
36. **Wolf, G.** Chirurgie der Schilddrüse: Das "wünschenswerte postoperative Ergebnis" aus chirurgischer, endokrinologischer und nuklearmedizinischer Sicht. Plädoyer für eine befundadaptierte individualisierte Strategie. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010, 3 (2), 14-18.

37. **Fritz Spelsberg, Thomas Neglele, Michael M. Ritter.** *Die Schilddrüse in Klinik und Praxis (1. Auflage)*. München : Johann Ambrosius Barth Verlag, 2000. ISBN 3-8304-5013-3.
38. **Statistisches Bundesamt.** *www.destatis.de - Bundesländer mit Hauptstädten nach Fläche, Bevölkerung und Bevölkerungsdichte am 31.12.2014*. [Online] 17. 12 2015. [Zitat vom: 08. Aug 2016.]
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/LaenderRegionen/Regionales/Gemeindeverzeichnis/Administrativ/Aktuell/02Bundeslaender.html>.
39. **Gesundheitsberichterstattung des Bundes – gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS.** *www.gbe-bund.de*. [Online] 2011. [Zitat vom: 08. Aug 2016.] Diagnosedaten der Krankenhäuser: Schilddrüse - http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OINDEX=2&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.001=1000001&D.946=12588&D.011=44302.
40. **Vauth Chr, Greiner W, Graf von der Schulenburg J.-M.** Erste Ergebnisse einer pharmakoökonomischen Studie zu Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. [Buchverf.] Schicha H Dietlein M. *Schilddrüse 2003: Zufallsbefund Schilddrüsenknoten, Latente Schilddrüsenfunktionsstörungen*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2004.
41. **Hörmann, Rudolf.** *Schilddrüsenkrankheiten: Leitfaden für Praxis und Klinik*. (Tab. 1 Seite 16). Berlin : ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2005. IBAN 3-936072-27-2.
42. **Arbeitskreis Jodmangel.** *www.jodmangel.de*. [Online] Januar 2013. [Zitat vom: 09. August 2016.]
http://jodmangel.de/broschuerenbestellung/pdf/Fachbroschuere_Jodmangel.pdf.
43. **Bergenfelz, A.** Nebenschilddrüsen (S. 219 Abb. 3.6.). [Buchverf.] Siewert JR, Harder F Rothmund M (Bandherausgeber). *Praxis der Visceralchirurgie: Endocrine Chirurgie*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2000.
44. **Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P.** Eponym : de Quervain thyroiditis. *Eur J Pediatr*. 2011 Apr, 170(4): 427-431.
45. **Cuello C, Correa P, Eisenberg H.** Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer*. 1969, 23: 230 - 239.
46. **Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W.** Thyroid cancer in a iodide rich area: histopathologic study. *Cancer*. 1977, 39: 215 - 222.

- 47. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H.** Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol.* 1986, 10: 246 - 255.
- 48. Goretzki P, Dotzenrath C, Witte J et al.** Struma maligna. *Onkologe.* 1999, 2/5: 108.
- 49. Goretzki P, Dotzenrath C, Simon D, Röhrer HD.** Studies of oncogenes and tumor suppressor genes in human thyroid carcinomas and their clinical implications. *Langenbecks Arch Chir.* 1999, 384: in press.
- 50. Gilmour JR, Martin WJ.** The weight of the parathyroid glands. *Journal of Pathology & Bacteriology.* 1937, Vol. 44 Issue 2, p431-462, 32p.
- 51. Schendel, Volker H.** *Orthomolekulare Medizin - Vitamin D3 - Vitamin K2 -Eine Anthologie.* Norderstedt : Books on Demand (BoD), 2015. ISBN-13: 978-3734764509.
- 52. Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, et al.** Vitamin D status and health correlates among German adults. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2007, 62(9): 1079-1089.
- 53. Nygren P, Larsson R, Johansson H, et al.** 1,25(OH)2D3 inhibits hormone secretion and proliferation but not functional dedifferentiation of cultured bovine parathyroid cells. *Calcif Tissue Int.* 1988 Oct, 43(4): 213-218.
- 54. Harnes JK, Fung L, Thompson NW et al.** Total thyroidectomy: complications and technique. *World J Surg.* 1986, 10: 781 – 785.
- 55. Foster, RS Jr.** Morbidity and mortality after thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978, 146: 423 - 429.
- 56. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A et al.** Total thyroidectomy: the preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg.* 1987, 206: 782 - 785.
- 57. Thomusch O, Sekulla C, Dralle H.** Rolle der totalen Thyreoidektomie im primären Therapiekonzept der benignen Knotenstruma. *Der Chirurg.* 2003, 74: 437 - 443.
- 58. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV).** Leitlinie "Benigne Schilddrüsenerkrankungen, operative Therapie". [Online] 3. Oktober 2015. [Zitat vom: 28. März 2016.] <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/088-007.html>.
- 59. Leitlinie auf der Webseite der AWMF - Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie.** www.awmf.org. [Online] 3. Okt. 2015. [Zitat vom: 18. Mai 2016.] <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/088-007.html>.

- 60. Agarwal G, Aggarwal V.** Is total thyroidectomy the surgical procedures of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. *World J Surg.* 2008, 32: 1313 - 1324.
- 61. Stalberg P, Svensson A, Hessman O et al.** Surgical treatment of Grave's disease: evidence-based approach. *World J Surg.* 2008, 32: 1269 - 1277.
- 62. Wilhelm SM, McHenry CR.** Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World J Surg.* 2010 Jun, 34(6): 1261 - 1264.
- 63. Aluffi P, Aina E, Bagnati T et al.** Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorrinalaringol Esp.* 2008, 59: 321 - 324.
- 64. McHenry, CR.** Patient volumes and complications in thyroid surgery. *Br J Surg.* 2002, 89: 821 - 823.
- 65. Alia P, Moreno P, Rigo R et al.** Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Clin Pathol.* 2007, 127: 592 - 597.
- 66. Bures C, Klatter T, Friedrich G et al.** Guidelines for complications after thyroid surgery: pitfalls in diagnosis and advices of continuous quality improvement. *Eur Surg.* 2014, 46: 38 - 47.
- 67. Pattou F, Combermale F, Fabre S et al.** Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg.* 1998, 22: 718 - 724.
- 68. Joosten U, Brune E, Kersting U, Hohlbach.** Risikofaktoren und Verlauf von Recurrensparesen nach Erstoperationen benigner Schilddrüsenerkrankungen. Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung von 1556 Patienten. *Zentralbl Chir.* 1997, 122: 236 -245.
- 69. Baldassarre RL, Chang DC, Brumund KT, Bouvet M.** Predictors of hypocalcemia after thyroidectomy: results from the nationwide in patient sample. *ISRN Surg.* 2012, 2012: 838614. Epub 2012 Jul 15.
- 70. Thomusch O, Machens A, Sekulla C et al.** Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg.* 2000, 24: 1335-1341.
- 71. Felix R, Langer R, Langer M.** Hypoparathyroidismus.(S. 280). [Buchverf.] Langer R, Langer M (Hrsg) Felix R. *Klinische Radiologie.* Berlin : De Gruyter, 1992.

- 72. Kruse H, Kuhlencordt F.** Hypoparathyreoidismus (S. 883 - 887). [Buchverf.] Schölmerich P, Gerok W (Hrsg) Gross R. *Innere Medizin*. Stuttgart : Schattauer, 1994.
- 73. Rosato L, Avenia N, Bernante P et al.** Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004 Mar, 28(3): 271-276.
- 74. Palazzo FF, Sywak MS, Sidhu SB et al.** Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy - does the number of glands transplanted affect outcome? *World J Surg*. 2005 Apr, 29: 629 - 631.
- 75. Asari R, Passler C, Kaczirek K, et al.** Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg*. 2008, 143 (2): 132-137.
- 76. Walker Harris V, Jan De Beur S.** Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid*. 2009 Sep, 19(9): 967-973.
- 77. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A et al.** Five-year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular nontoxic goiter. *World J Surg*. 2010 Jun, 34(6): 1203-1213.
- 78. Digonnet A, Willemse E, Dekeyser C et al.** Near total thyroidectomy is an optimal treatment for graves' disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010, 267: 955 - 960.
- 79. Franzke T, Frömke C, Jähne J.** Postoperativer Hypoparathyreoidismus: Risikofaktoren und ambulante Nachsorge nach Schilddrüsenresektionen. *Chir*. 2010, 81: 909 - 914.
- 80. Lee YS, Nam KH, Chung WY et al.** Postoperative complications of thyroid cancer in a single center experience. *J Korean Med Sci*. 2010, 25: 541 - 545.
- 81. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M et al.** Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2010 Nov, 97(11): 1687 - 1695.
- 82. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H.** Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res*. 2010 Sep, 163(1): 69-71.
- 83. De Pasquale L, Sartori PV, Vicentini L, Beretta E et al.** Necessity of therapy for post-thyroidectomy hypocalcaemia: a multi-centre experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2015 Apr, 400(3): 319 - 324.
- 84. Seo ST, Chang JW, Jin J.** Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery*. 2015 Dec, 158(6): 1492-1499.

- 85. Marx, SJ.** Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.* 2000, 343: 1863–1875.
- 86. Shoback, D.** Hypoparathyroidism. *N engl J Med.* 2008, 359: 391-403.
- 87. Cooper MS, Gittoes NJL.** Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 2008, 336: 1298–1302.
- 88. Bohrer T, Hagemeister M, Elert O.** A clinical chameleon: postoperative hypoparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges f Chir.* 2007, 392: 423–426 .
- 89. Mrowka M, Knake S, Klinge H, et al.** Hypocalcemic generalised seizures as a manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epileptic Disord Int Epilepsy J.* 2004, Videotape 6: 85–87 .
- 90. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U et al.** Original research—head and neck cancer: Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: A prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Oct, 137(4): 654-658.
- 91. Hallgrimsson P, Nordenström E, Bergenfelz A, et al.** Hypocalcaemia after total thyroidectomy for Graves' disease and for benign atoxic multinodular goitre. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Oct, 397(7):1133-1137.
- 92. Annerbo M, Hultin H, Stålberg P, et al.** Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb, 99(2): 545-551.
- 93. Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N et al.** Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcaemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg.* 2007, 142: 1182 - 1187.
- 94. Edafe O, Antakia R, Laskar N et al.** Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014 Mar, 101(4): 307-320.
- 95. Kara M, Tellioglu G, Krand O et al.** Predictors of hypocalcemia occurring after a total/ near total thyroidectomy. *Surg Today.* 2009, 39: 752 - 757.
- 96. Tolone S, Ruggiero R et al.** The impact of age and oral calcium and vitamin D supplements on postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy: a prospective study. *BMC Surgery.* 2013, 13(Suppl 2):S.11.
- 97. Milone M, Musella M et al.** Thyroidectomy in high body mass index patients: A single center experience. *Int J Surg.* 2016 Apr;28 Suppl 1:S38-41. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.12.054. Epub 2015 Dec 18.

- 98. D'Ajello F, Cirocchi R, Docimo G, et al.** Thyroidectomy with ultrasonic dissector: a multicentric experience. *G Chir.* 2010, 31: 289 - 292.
- 99. Parmeggiani D, De Falco M, Avenia N, et al.** Nerve sparing sutureless total thyroidectomy. Preliminary study. *Ann Ital Chir.* 2012, 83: 91 - 96.
- 100. Dralle, H.** Die Recurrens- und Nebenschilddrüsendarstellung in der Schilddrüsenchirurgie. Stellungnahme zur Frage der sogenannten Zielleistung. s.l. : H. Dralle für die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), 2009.
- 101. Shindo ML, Sinha UK, Rice DH.** Safety of thyroidectomy in residency: a review of 186 consecutive cases. *Laryngoscope.* 1995, 105: 1173.
- 102. Reeve TS, Curtin A et al.** Can total thyroidectomy be performed as safely by general surgeons in provincial centers as by surgeons in specialized endocrine surgical units? *Arch Surg.* 1994, 129: 834.
- 103. Weitenfelder W, Lexer G et al.** Die passagere und permanente Rekurrensparese nach Schilddrüsenoperationen: Beeinflussende Faktoren: der Ausbildungsstand des Chirurgen. *Zentralbl Chir.* 1989, 114: 583.
- 104. Rimpl I, Wahl RA.** Surger of nodular goiter: postoperative hypocalcemia in relation to extent of resection and manipulation of parathyroid glands. *Langenbecks Arch Chir Suppl.* 1998, 115: 1063.
- 105. Bergenfelz A, Jansson S, Kristofferson A et al.** Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2008, *Langenbecks Arch Surg* (2008) 393: 667 - 673.
- 106. Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, et al.** Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy. *World J Surg.* 2005, 29: 1539 - 1543.
- 107. Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, et al.** Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: the incidence of a complication of thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2006, 391: 557-560.
- 108. Sasson AR, Pingpank JF Jr, Wetherington RW, et al.** Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001, 127: 304 - 308.
- 109. Lin DT, Patel SG, Shaha AR, et al.** Incidence of inadvertent parathyroid removal during thyroidectomy. *Laryngoscope.* 2002, 112: 608 - 611.

- 110. Ozogul B, Akcay MN, Akcay G, Bulut OH.** Factors affecting hypocalcaemia following total thyroidectomy: a prospective study. *Eurasian J Med.* 2014 Feb, 46(1): 15-21.
- 111. Pelizzo MR, Bernante P et al.** Hypoparathyroidism after thyroidectomy: analysis of a consecutive, recent series. *Minerva Chir.* 1998, 53: 239.
- 112. Miccoli P, Vitti P et al.** Surgical treatment of Graves' disease: subtotal versus total thyroidectomy? *Surgery.* 1996, 120: 1020.
- 113. Brasier AR, Nussbaum SR.** Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1988 Apr, 84(4): 654-660.
- 114. Erbil Y, Ozbey NC, Sari S et al.** Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2011, 201: 685 - 691.
- 115. Tripathi M, Karwasra RK, Parshad S.** Effect of preoperative vitamin D deficiency on postoperative hypocalcemia after thyroid surgery. *Thyroid Res.* 2014, 7: 8.
- 116. Al-Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A et al.** Severe vitamin D deficiency: a significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015, 152: 424 -431.
- 117. Yamashita H, Noguchi S, Murakami T et al.** Predictive risk factors for postoperative tetany in female patients with Graves' disease. *J Am Coll Surg.* 2001, 192: 465-468.
- 118. McLean FC, Hastings AB.** Clinical estimation and significance of calcium ion in the blood. *Am J Med Sci.* 1935, 189: 601 -612.
- 119. Daniel Scheidegger, Lambertus J. Drop.** *Ionisiertes Kalzium: Seine Messungen und seine kardiovaskulären Auswirkungen.* Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1984. Print ISBN 978-3-540-13567-8.
- 120. Ziegler, R.** Hypoparathyreoidismus. S 122 - 131. [Buchverf.] Nowakowski H (Hrsg) Jores A. *Praktische Endokrinologie.* Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 1976.
- 121. Burnstock G, Holman ME, Prosser CL.** Electrophysiology of smooth muscle. *Physiol Rev.* 1963, 43: 482 - 527.
- 122. Keck E, Kuhlencordt F.** Krankheiten der Nebenschilddrüsen. S 479 - 486. [Buchverf.] Kaufmann W, Siegenthaler W (Hrsg) Hornbostel H. *Innere Medizin in Praxis und Klinik.* Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag, 1992.

- 123. Dralle, H.** Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenchirurgie (S 169). [Buchverf.] Hünermund J, Purr J (Hrsg.) Korenkov M. *Allgemeinchirurgische Patienten in der Hausarztpraxis: Allgemeinärztliche Betreuung vor und nach Operationen*. Berlin Heidelberg : Springer Verlag, 2016.
- 124. Bischoff, Angelika.** Hyper- und Hypoparathyreoidismus: Kleine Drüsen mit großem Effekt. *MMW - Fortschritte der Medizin*. 2015, 15/2015 (157): 32 - 33.
- 125. Schäffler, Andreas.** Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Dtsch Ärztebl Int*. 2010, 107 (47): 827 - 834.
- 126. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B.** Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery*. 2015, 157: 349 - 353.
- 127. Puzziello A, Gervasi R, Orlando G et al.** Hypocalcemia after total thyroidectomy: Could intact parathyroid hormone be a predictive factor for transient postoperative hypocalcemia? *Surgery*. 2015, Feb 157(2):344 - 348 .
- 128. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P et al.** Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004 Dec, 136(6):1236 - 1241.
- 129. Barczynski M, Cichon S, Konturek A et al.** Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg*. 2007, 392: 693 - 698.
- 130. Grodski S, Serpell J.** Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcaemia. *World J Surg*. 2008, 32: 1367 - 1373.
- 131. Chia SH, Weismann RA, Tieu D et al.** Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006, 132: 41 - 45.
- 132. Roh JL, Park CI.** Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck*. 2006 Nov, 28(11): 990 - 997.
- 133. Cote V, Sands N, Hier MP et al.** Cost savings associated with post-thyroidectomy parathyroid hormone levels. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Feb, 138(2): 204 - 208.
- 134. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H.** Postoperative parathyroid hormone testing decreases symptomatic hypocalcemia and associated emergency room visits after total thyroidectomy. *Surgery*. 2010 Oct, 148(4): 841 - 844.

- 135. Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G.** Thyroid Clinical: Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery*. January 2016, 159(1):78-85.
- 136. Pradeep PV, Ramalingam K.** Postoperativ PTH measurement is not a reliable predictor for hypocalcemia after total thyroidectomy in vitamin D deficiency: prospective study of 203 cases. *World J Surg*. 2014, 38: 564 - 567.
- 137. Sam AH, Dhillon WS, Donaldson M et al.** Serum parathyroid hormone is not an accurate predictor of postthyroidectomy hypocalcemia in vitamin D-deficient patients: a pilot study. *Clin Chem*. 2011, 57: 1206 - 1207.
- 138. Wolak S, Scheunchen M, Holzer K, Busch M, Trumpf E, Zielke A.** Impact of preoperative Vitamin D3 administration on postoperative hypocalcaemia in patients undergoing total thyroidectomy (HypoCalViD): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016 Feb, 17(1): 101 DOI 10.1186/s13063-016-1216-5.
- 139. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A et al.** Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg*. 2011 Feb, 35(2): 324-330.
- 140. Quinn EM, Neary PM, O'Connor OJ et al.** Routine calcium measurement is not necessary after most thyroid surgeries: a prospective clinical study. *Clin Otolaryngol*. 2010 Dez, 35(6): 468-473; DOI: 10.1111/j.1749-4486.2010.02222.x.
- 141. REGULATION (EU), Nr. 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL.** *on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC*. 16 April 2014.
- 142. Genser L, Trésallet C, Godiris-Petit G et al.** Randomized controlled trial of alfacalcidol supplementation for the reduction of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2014 Jan, 207(1): 39 - 45.
- 143. Balesaria S, Sangha S, Walters JRF.** Human duodenum responses to vitamin D metabolites of TRPV6 and other genes involved in calcium absorption. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol*. 2009, 297 (6): 1193 - 1197.
- 144. Zahn A, Groß M, Kußmann J.** Störung der Nebenschilddrüsenfunktion nach totaler Thyreoidektomie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. *Viszeralchir*. 2005, 40: 195 - 199.
- 145. Moe S, Wazny LD, Martin JE.** Oral calcitriol versus oral alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: a randomized, crossover trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2008 Winter, 15(1):e36-43.

146. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, et al. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2011 Mar, 16(3): 277-284.

147. Lavin, Norman. *Manual of Endocrinology and Metabolism - 4th Edition (Table 25.8., page 361)*. Baltimore, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2009. ISBN 978-0-7817-6886-3.

148. Vieth, R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999, 60: 842 - 856.

149. Bullinger, M. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2000, 43(3): 190-197. doi:10.1007/s001030050034.

150. Ware JE, Kosinski M, Keller S. *SF-36 (R) Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual*. Boston, MA: The Health Institute : s.n., 1994.

151. Bullinger M, Kirchberger I. *Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion*. Göttingen : Hoegrefe-Verlag, 1997.

152. Bullinger M, Ravens-Sieberer U, Siegrist J. Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin - Eine Einführung. (S 11 - 21). *Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und soziologischer Perspektive*. Göttingen : Hoegrefe-Verlag, 2000.

153. Ellert U, Mellbach MB. Der SF-36-Bundesgesundheitsurvey - Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Gesundheitswesen*. 1999, 61 Sonderheft 2: 184-190.

154. Bellach BM, Ellert U, Radoschewski M. Der SF-36 im Bundesgesundheitsurvey: Erste Ergebnisse und neue Fragen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2000, Springer-Verlag; 43: 210 - 216.

155. Bohrer T, Pasteur IP, Lyutkevych OV et al. Permanenter Hypoparathyroidismus nach Schilddrüsenkarzinomoperation post-Chernobyl in der Ukraine. *Dt Med Wschr*. 2005, 130: 2501 - 2506.

156. Bohrer T, Paul J, Krannich H et al. The Wuerzburg scale: A new classification system for permanent postoperative hypoparathyroidism. *Eur Surg*. 2007, Springer-Verlag; 39/1: 39-44.

157. González-Sánchez C, Franch-Arcas G, Gómez-Alonso A. Morbidity following thyroid surgery: does surgeon volume matter? *Langenbecks Arch Surg /Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2014 Mar, Vol. 398(3): 419 -422.

158. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg.* 1998, 176: 71 - 75.

159. Jumaily JS, Noordzij JP, Dukas AG et al. Prediction of hypocalcemia after using 1- to 6-hour postoperative parathyroid hormone and calcium levels: an analysis of pooled individual patient data from 3 observational studies. *Head Neck.* 2010, 32: 427 - 434.

160. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002, 128: 389-392.

161. Docimo G, Tolone S, Pasquali D, et al. Role of pre and post-operative oral calcium and vitamin D supplements in prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *G Chir.* 2012 Nov-Dec, 33(11-12): 374 - 378.

162. Edafe O, Prasad P, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Incidence and predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia in a tertiary endocrine surgical unit. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014 Apr, 96(3): 219–223.

163. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR et al. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope.* 2006, 116: 906 - 910.

164. Kienle GS, Kienle H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol.* 1997 Dec, 50(12): 1311-1318.

165. Kienle GS, Kienle H. Placebo effect and placebo concept: a critical methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect. *Altern Ther Health Med.* 1996 Nov, 2(6): 39-54.

166. Hróbjartsson, A. Placebo: (meist) ineffektiv. *Dt Ärzteblatt.* 2001, 98: A 2437 [Heft 38].

167. Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? *N Eng J Med.* 2001, 344: 1594 - 1602.

168. Loriaux, Lynn. *Endocrine Emergencies: Recognition and Treatment (Table 15.3; p 157).* New York : Springer Science + Business Media, 2014. ISBN 978-1-62703-696-2.

169. Cho JN, Park WS, Min SY. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Int J Surg.* 2016 Oct, 34: 47 - 52.

170. Hermann M, Ott J, Promberger R, et al. Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *Br J Surg* 2008. 95: 1480-1487.

171. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J et al. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg.* 1992, 127: 854 - 858.

- 172. Regensburger, D.** *Myokarddurchblutung und Stoffwechselfparameter im arteriellen Blut bei Hämodilutionsperfusion; S. 51-52.* Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 1976. ISBN-13:978-3-540-07877-7.
- 173. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR.** Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J.* 1973, 4: 643–646.
- 174. Alkhalili E, Ehrhart MD, Ayoubieh H et al.** Does pre-operative Vitamin D deficiency predict postoperative hypocalcemia after thyroidectomy? *Endocr Pract.* 2017 Jan, 23(1): 5-9.
- 175. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD et al.** Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg.* 2012 Dec, 204(6): 888-893.
- 176. Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P.** Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Apr, 140(4): 346 - 351.
- 177. Kurukahvecioglu O, Karamercan A, Akin M et al.** Potential benefit of oral calcium/vitamin D administration for prevention of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Endocr Regul.* 2007 Mar, 41(1): 35-39.
- 178. Cherian AJ, Ponraj S, Gowri S M et al.** The role of vitamin D in post-thyroidectomy hypocalcemia: still an enigma. *Surgery.* 2016 Feb, 159(2): 532-538.
- 179. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ et al.** Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg.* 2007, 205: 748 -754.
- 180. Dralle, H.** Hohe Hypokalzämiefrequenz nach totaler Thyreoidektomie: Sind präoperativ erniedrigte Vitamin D-Spiegel verantwortlich? *Chirurg.* 2012, 83: 71.
- 181. Raffaelli M, De Crea C, Carrozza C, et al.** Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. *World J Surg.* 2012 Jun, 36(6): 1307-1313.
- 182. AES Guidelines 06/01 Group.** Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg.* 2007 Apr, 77(4): 199-202.
- 183. Giatgen A. Spinaz, Stefan Fischli.** *Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt.* Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2001. ISBN 978-3-13-127192-8.

- 184. Praženica P, O'Keeffe L, Holý R.** Dissection and identification of parathyroid glands during thyroidectomy: association with hypocalcemia. *Head Neck*. 2015 Mar, 37(3): 393-399.
- 185. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS.** Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: a prospective study. *Laryngoscope*. 2013 Sep, 123(9): 2324-2328.
- 186. Sousa Ade A, Salles JM, Soares JM, et al.** Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Rev Col Bras Cir*. 2012 Dec, 39(6): 476-482.
- 187. Pauly TJ, Santhosh PV, Santhosh TV, Vinodh M.** A retrospective study on the incidence of hypocalcemia and number of parathyroid glands identified and preserved during thyroid surgeries. *Int J Res Med Sci*. 2016 Nov, 4(11): 4848-4851.
- 188. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A.** Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2015 Mar, 102(4): 359-367.
- 189. Tartaglia F, Blasi S, Giuliani A et al.** Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy. Results of a retrospective study. *Int J Surg*. 2016 Apr, 28 Suppl 1: 79-83.
- 190. Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L.** Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *Aust N Z J Surg*. 1999 Nov, 69(11): 794 -797.
- 191. Lo CY, Lam KY.** Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery*. 1998, 124: 1081 -1087.
- 192. Zhang L, Li N, Yang X, Chen J.** A meta-analysis comparing the outcomes of LigaSure Small Jaw versus clamp-and-tie technique or Harmonic Focus Scalpel in thyroidectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar, 96(11):e6141.
- 193. Lang BH, Wong KP, Cheung CY et al.** Does preoperative 25-hydroxyvitamin D status significantly affect the calcium kinetics after total thyroidectomy? *World J Surg* . 2013 Jul, 37(7): 1592-1598.
- 194. Meienberg F, Siegenthaler J, Kränzlin M.** Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperation: Management des postoperativen Hypoparathyreoidismus. *Schweiz Med Forum*. 2011, (37): 627 - 631.
- 195. Dittgen, Lars.** Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Hypophyse, Nebenniere. [Buchverf.] Christian Prinz. *Basiswissen Innere Medizin*. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2012.

196. Tillmann, Bernhard N. Hals. *Atlas der Anatomie des Menschen*. Berlin Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2005.

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Wirkung der Schilddrüsenhormone:	6
Tab. 2: Wirkung der Hormone der Kalziumhomöostase.....	15
Tab. 3: Verschiedene Hypoparathyreoidismus-Definitionen.....	19
Tab. 4: Klinikspezifischer postop. Standard-Aufenthalt nach TT.....	38
Tab. 5: Unterschiedliche Referenzbereiche der Labore der Kliniken.....	38
Tab. 6: Klinikspezifische Indikation zur Hypoparathyreoidismus-Therapie (iPTH = Parathormon (intakt); Ca = Serumcalcium).....	39
Tab. 7: Klinikspezifische Standard-Hypoparathyreoidismus-Therapie	40
Tab. 8: Acht Dimensionen und Summenskalen des SF-36-Fragebogens	47
Tab. 9: Antwortmöglichkeiten des Hypoparathyreoidismus- Fragebogens nach Bohrer et al (32) mit Punktwerten	50
Tab. 10: Klinikspezifische Verteilung der Patienten auf die Untersuchungsgruppen....	58
Tab. 11: Quantitative Geschlechterverteilung auf die Gruppen.....	60
Tab. 12: Geschlechterverteilung unter den Kliniken.....	60
Tab. 13: Übersicht der Indikationen zur Thyreoidektomie	61
Tab. 14: Histologische Befunde	62
Tab. 15: Relation der durchgeführten Abschlussvisiten zu den rekrutierten Patienten	63
Tab. 16: Raten der verschiedenen Komplikationen aller Kliniken	64
Tab. 17: Schnitt-Naht-Zeit gesamt und in den einzelnen Kliniken (WMW= Wilcoxon- Mann-Whitney-U-Test; ZS-t= Zweistichproben-t-Test).....	66
Tab. 18: intraoperativ erkannte Nebenschilddrüsen (NSDs) bei postoperativ normo- und hypokalzämen Patienten.....	67
Tab. 19: Übersicht über das Auftreten der postoperativen Hypokalzämie insgesamt und in den einzelnen Kliniken mit statistischem Vergleich über den Chi ² -Test mit zwei verschiedenen Definitionen der laborchemischen postoperativen Hypokalzämie (die p- Werte von Klinik 5 sind wegen der zu geringer Fallzahl in eckigen Klammern)	69
Tab. 20: Aufschlüsselung nach Definition der Hypokalzämie	72
Tab. 21: Vergleich der Tage bis zum Erreichen der Normokalzämie nach aufgetretener postop. Hypokalzämie mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (WMW-U-Test)	77
Tab. 22: klinikspezifische Werte der hypokalzämen Patienten bis zum Erreichen der Normokalzämie.....	78
Tab. 23: Anzahl ausgefüllter SF-36-Fragebögen.....	79
Tab. 24: Vergleich der Psychischen Summenskalen des SF-36-Fragebogens (präop. = präoperativ; postop. = postoperativ; Interv. = Intervention).....	80
Tab. 25: Statistische Werte der Psychischen Summenskalen des SF-36-Fragebogens (präop. =präoperativ; postop. = postoperativ)	80
Tab. 26: Vergleich der Körperlichen Summenskalen des SF-36-Fragebogens (präop. = präoperativ; postop. = postoperativ; Interv. = Intervention).....	81
Tab. 27: Statistische Werte der Körperlichen Summenskalen des SF-36-Fragebogens	82

Tab. 28: Vergleich der KSK-Werte zwischen den Geschlechtern	82
Tab. 29: Anzahl ausgefüllter Hypoparathyreoidismus-Fragebögen.....	85
Tab. 30: Verteilung der subjektiven Patientenbewertung.....	89
Tab. 31: Prüfung auf Korrelation der Fragebögen-Scores untereinander mit der Spearman-Korrelation (PSK = Psychische Summenskala; KSK = Körperliche Summenskala; präop. = präoperativ; postop. = postoperativ)	90
Tab. 32: Vergleich der prozentualen (proz.) Differenz (Diff.) der Fragebögen-Scores untereinander mit dem Wilcoxon-matched-pairs-Test (PSK = Psychische Summenskala; KSK = Körperliche Summenskala; präop. = präoperativ; postop. = postoperativ).....	91
Tab. 33: Überblick über die Daten zur Berechnung der NNT der einzelnen Kliniken	92
Tab. 34: Gruppe „hohe Hypokalzämie-Rate“	93
Tab. 35: Gruppe „niedrige Hypokalzämie-Rate“	93
Tab. 36: NNT-Skala für verschiedene Hypokalzämie-Raten	93

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schilddrüse von ventral (aus Schiebler 2005 (33))	3
Abb. 2: Schilddrüsenregelkreis (aus Prinz 2012 (192))	5
Abb. 3: Patienten mit der Diagnose Schilddrüsenerkrankung im Krankenhaus pro 10.000 Einwohner; nach Bundesländern; absteigende Häufigkeit	7
Abb. 4: Ansicht der Schilddrüse (rosa) und Oesophagus von dorsal mit normaler Lage der Nebenschilddrüsen (nach Tillmann 2005 (193)) → hier allerdings nur 3 NSDs zu sehen (weiße Pfeile); die 4. NSD liegt normal symmetrisch zur kontralateralen unteren NSD	12
Abb. 5: Calcium-Regulation durch Calcitonin, PTH und Vitamin D ₃	12
Abb. 6: Vitamin D ₃ - Synthese	13
Abb. 7: Flow Chart zur HypoCalViD-Studie	33
Abb. 8: Randomisierungsblätter	44
Abb. 9: Anzahl rekrutierter (links) und eingeschlossener (rechts) Patienten der einzelnen Kliniken und Gesamtzahl (über den Säulen).....	56
Abb. 10: CONSORT-Flow-Chart der ein- und ausgeschlossenen Patienten im Verlauf der Studie	57
Abb. 11: Altersverteilung nach Geschlechtern geordnet (Durchschnittswerte mit Standardabweichung).....	58
Abb. 12: Altersverteilung der Untersuchungsgruppen nach Männern (blau) und Frauen (rot) aufgeteilt – mit Durchschnittswerten und Standardabweichung.....	59
Abb. 13: Altersverteilung der hypo- und normokalzämien Patienten (Durchschnittswerte mit Standardabweichung)	59
Abb. 14: Übersicht über den Anteil der hypokalzämien Patienten unter den in den Kliniken rekrutierten Patienten (nominal)	68
Abb. 15: Darstellung der Hypokalzämieraten der einzelnen Kliniken und insgesamt (wobei Klinikum Nr. 5 hier, wegen zu geringer Patientenzahl, nicht abgebildet ist). 70	
Abb. 16: Darstellung der Hypokalzämieraten der einzelnen Kliniken und insgesamt bei einem Grenzwert von 2,0 mmol/l (hier auch Klinikum Nr. 5 nicht abgebildet).....	70
Abb. 17: relative Hypokalzämie-Raten insgesamt und der einzelnen Kliniken bei Hypokalzämie-Definition: Serumcalcium < 2,1 mmol/l (laborchem. = laborchemische)	71
Abb. 18: relative Hypokalzämie-Raten insgesamt und der einzelnen Kliniken bei Hypokalzämie-Definition: Serumcalcium < 2,0 mmol/l (laborchem. = laborchemische)	71
Abb. 19: Prozentuale Raten der verschiedenen Hypokalzämie-Definitionen und der iPTH-Werte unter klinikspezifischer Norm (keine iPTH-Werte bei Klinik 1 und Klinik 3 vorhanden)	73
Abb. 20: präop. Vitamin D-Werte der hypo- und normokalzämien Patienten (mit Median und Quartilen Q1,Q3).....	74

Abb. 21: Psychische Summenskalen mit Medianen und Quartilen Q1, Q3 (jeweils links: präop. & rechts: postop. Werte)	80
Abb. 22: PSK-Werte bei Männern und Frauen mit Medianen und Quartilen Q1, Q3 (jeweils links: präop. PSK-Werte & rechts: postop. PSK-Werte).....	81
Abb. 23: Körperliche Summenskalen mit Medianen und Quartilen Q1, Q3 (jeweils links: präoperative Werte & rechts: postoperative Werte)	82
Abb. 24: KSK-Werte bei Männern und Frauen mit Medianen und Quartilen Q1, Q3 (jeweils links: präoperative KSK-Werte & rechts: postoperative KSK-Werte)	83
Abb. 25: prä- (links) und postoperative (rechts) Gruppenverteilung der Antworten auf Frage 2 des SF36-Fragebogens (grün= Kontrollgruppe; gelb= Interventionsgruppe)....	84
Abb. 26: prä- (links) und postoperative (rechts) Geschlechterverteilung der Antworten auf Frage 2 des SF36-Fragebogens (blau= Männer; rot= Frauen).....	84
Abb. 27: Belastungsscores (Mediane mit Quartilen Q1, Q3) des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens im Gruppenvergleich (jeweils links: präoperativ & rechts: postoperativ).....	86
Abb. 28: Belastungsscores (Mediane mit Quartilen Q1, Q3) des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens Vergleich der präoperativen Scores und der postoperativen Scores (grün= Kontrollgruppe; gelb= Interventionsgruppe).....	86
Abb. 29: Vergleich der prä- und postoperativen Einschätzung der körperlichen Leistungsminderung nach Geschlechtern (Durchschnittswerte mit Standardabweichung).....	88
Abb. 30: Tage bis zum Erreichen der Normokalzämie nach aufgetretener postoperativer Hypokalzämie mit Medianen und Quartilen Q1, Q3	105

10 Anhang

10.1 CRF

HypoCalVID

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Screening

Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien:		Trifft zu?	
Benigne Schilddrüsenerkrankung	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Elektive Thyreoidektomie geplant	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Fähigkeit, den Studienaufbau und die individuellen Konsequenzen zu erfassen	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Einverständniserklärung liegt schriftlich vor	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Alter \geq 18 Jahre	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Keine Medikation, die Calciumhaushalt beeinflusst (z.B. HCT, Vitamin D, Calcium, Östrogene, Herzglykoside)	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Keine muskuloskeletale Erkrankung	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Keine maligne Erkrankung	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Keine Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Keine Incompliance / Alkohol- oder Drogenabhängigkeit	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Keine Teilnahme an einer anderen Studie	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>
Keine früheren Schilddrüsen- oder Hals-Operationen	<input type="checkbox"/>	Ja	<input type="checkbox"/>

HypoCaViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Start Visite (drei Tage preop.)

Einschluss-/Ausschlusskriterien geprüft und wurden erfüllt	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Schriftliche Einverständniserklärung liegt vor, das Original wurde in den Study-Site-Ordner abgeheftet und eine Kopie wurde in die Akte gelegt.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Patient im Patienten log im Study site Ordner gelistet	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ergebnis der Randomisation (bitte Zahl eintragen) 0 = Intervention, der Patient/die Patientin erhält drei Tage vor der Operation jeweils zweimal pro Tag 0,5 µg Calcitriol p.o. 1 = keine Intervention, der Patient/die Patientin erhält präoperativ keine spezifische Medikation		
Geburtsdatum -bitte eintragen tt/mm/jjjj		
Geschlecht	<input type="checkbox"/> w	<input type="checkbox"/> m
Relevante Vorerkrankungen (falls ja, auf der Folgeseite bitte auflühren)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Dauermedikation (falls ja, bitte auf der Folgeseite bitte auflühren)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Erkrankung, die zur Operation führt –bitte Schlagwort eintragen, z.B. M. Basedow, Struma multinodosa		
Laborparameter	Datum:	Uhrzeit:
- Serumcalcium		
- TSH T3 T4		
- Albumin		
- Kreatinin		
- Vitamin D		
- Calcitonin		
- iPTH		
Arbeitsstatus		

HypoCaViD

Patientencode: 07-_____

Datum:_____

Wohnort	
---------	--

Relevante Vorerkrankungen:

Dauermedikation:

(Medikament-Dosis-Applikationsart-Applikationszeitpunkte, z.B. Torasemid 10 mg oral 1-0-0)

HypoCaViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

preoperative Visite (OP-Tag oder ein Tag preop.)

Laborparameter (falls erhoben)	Datum:	Uhrzeit:	
- Serumcalcium			
- TSH T3 T4			
- Albumin			
- Kreatinin			
- Vitamin D			
- Calcitonin			
- IPTH			
SF 36 Fragebogen ausgefüllt (separates Dokument, das nach Ausfüllen bitte an die CRF angeheftet wird)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Hypoparafragebogen ausgefüllt (separates Dokument, das nach Ausfüllen bitte an die CRF angeheftet wird)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

HypoCaViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Operationstag

Laborparameter postoperativ	Datum:	Uhrzeit:	
- Serumcalcium			
- Parathormon			
Start einer Therapie bei Hypoparathyreoidismus (falls ja, bitte Therapie unten detailliert angeben)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Operation	Datum:	Uhrzeit:	
- Schnitt-Naht-Zeit (in Minuten)			
- Intraoperative Komplikationen (falls ja, bitte unter Anlagen weiter ausführen)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
- Nachweis wie vieler Nebenschilddrüsen (Anzahl)			
Postoperative Komplikationen/ Reinterventionen (falls ja, bitte unten weiter ausführen)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Adverse Event, Serious Adverse Event, oder Unexpected Adverse Event aufgetreten? (im Zweifel jedes Ereignis) (falls ja, bitte den Bogen „Adverse Event Log“ ausfüllen und weiter ausführen)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Ggf. Therapie des Hypoparathyreoidismus, CoMedikation (Calcium, Vitamin D, Schmerztherapie):

(Medikament-Dosis-Applikationsart-Applikationszeitpunkt)

Ggf. postoperative Komplikationen/Reinterventionen:

HypoCalViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Postoperativer Tag 1

Laborparameter postoperativ vom	Datum:	Uhrzeit:	
- Serumcalcium			
- Parathormon			
- Ggf. Weitere (auffällige Werte)			
Neustart einer Therapie bei Hypoparathyreoidismus (falls ja, bitte Therapie unten detailliert angeben)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
Beenden einer Hypoparatherapie bei Normokalzämie	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
Postoperative Komplikationen/ Reinterventionen (falls ja, bitte unten weiter ausführen)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
Adverse Event, Serious Adverse Event, oder Unexpected Adverse Event? (im Zweifel jedes Ereignis) (falls ja, bitte den Bogen „Adverse Event Log“ ausfüllen und weiter ausführen)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	

Ggf. Therapie des Hypoparathyreoidismus, CoMedikation (Calcium, Vitamin D, Schmerztherapie):

(Medikament-Dosis-Applikationsart-Applikationszeitpunkte)

Ggf. postoperative Komplikationen/Reinterventionen:

HypoCaViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Postoperativer Tag 2

Laborparameter postoperativ vom	Datum	Uhrzeit	
- Serumcalcium			
- Parathormon			
- Ggf. Weitere (auffällige Werte)			
Neustart einer Therapie bei Hypoparathyreoidismus (falls ja, bitte Therapie unten detailliert angeben)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Beenden einer Hypoparatherapie bei Normokalzämie		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Postoperative Komplikationen/ Reinterventionen (falls ja, bitte unten weiter ausführen)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Adverse Event, Serious Adverse Event, oder Unexpected Adverse Event? (im Zweifel jedes Ereignis) (falls ja, bitte den Bogen „Adverse Event Log“ ausfüllen und weiter ausführen)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Ggf. Therapie des Hypoparathyreoidismus, CoMedikation (Calcium, Vitamin D, Schmerztherapie):

(Medikament-Dosis-Applikationsart-Applikationszeitpunkte)

Ggf. postoperative Komplikationen/Reinterventionen:

HypoCaViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Krankenhausentlassung

Entlassung am wievielten postop. Tag (bitte Zahl eintragen)		
Histologischer Befund (bitte Schlagwörter wie M. Basedow, Struma colloidosa, Adenom... eintragen)		
Laborparameter postoperativ	Datum:	Uhrzeit:
- Serumcalcium		
- Parathormon		
Neustart einer Therapie bei Hypoparathyreoidismus (falls ja, bitte Therapie unten detailliert angeben)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Beenden einer Hypoparatherapie bei Normokalzämie	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ergebnis Laryngoskopie (o.p.B = ohne pathologischen Befund oder p.B. = pathologischer Befund → hier bitte Befundbeschreibung auf Folgeseite)	<input type="checkbox"/> o.p.B.	<input type="checkbox"/> p.B.
Ergebnis Wundkontrolle (o.p.B.= ohne pathologischen Befund oder p.B.= pathologischer Befund → hier bitte Befundbeschreibung auf Folgeseite)	<input type="checkbox"/> o.p.B.	<input type="checkbox"/> p.B.
Postoperative Komplikationen/ Reinterventionen (falls ja, bitte auf Folgeseite weiter ausführen)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Adverse Event, Serious Adverse Event, oder Unexpected Adverse Event aufgetreten? (im Zweifel jedes Ereignis) (falls ja, bitte den Bogen „Adverse Event Log“ ausfüllen und weiter ausführen)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Ggf. Therapie des Hypoparathyreoidismus, CoMedikation (Calcium, Vitamin D, Schmerztherapie):

(Medikament-Dosis-Applikationsart-Applikationszeitpunkte)

HypoCaVID

Patientencode: 07- _____

Datum: _____

Ggf. postoperative Komplikationen/Reinterventionen:

Ggf. Beschreibung eines pathologischen Laryngoskopie-Befundes:

Ggf. Beschreibung eines pathologischen Wundkontroll-Befundes:

HypoCalViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Abschlussvisite (30 +/- 3 Tage postoperativ)

Laborparameter postoperativ	Datum:	Uhrzeit:	
- Serumcalcium			
- Parathormon			
- Ggf. Weitere (auffällige Werte)			
Beenden einer Hypoparatherapie bei Normokalzämie		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Falls Ja → Dauer bis zum Erreichen der Normokalzämie (Angabe in Tagen)			
SF 36 Fragebogen ausgefüllt (separates Dokument, das nach Ausfüllen bitte an die CRF angeheftet wird)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Hypopara.-Fragebogen ausgefüllt (separates Dokument, das nach Ausfüllen bitte an die CRF angeheftet wird)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Postoperative Komplikationen/ Reinterventionen/Rehospitalisationen (falls ja, bitte auf Folgeseite weiter ausführen)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Dauer bis zur Wiederaufnahme der Arbeit (Angabe in Tagen)			
Adverse Event, Serious Adverse Event, oder Unexpected Adverse Event aufgetreten? (im Zweifel jedes Ereignis) (falls ja, bitte den Bogen „Adverse Event Log“ ausfüllen und weiter ausführen)		<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Ggf. Therapie des Hypoparathyreoidismus, CoMedikation (Calcium, Vitamin D, Schmerztherapie):

(Medikament-Dosis-Applikationsart-Applikationszeitpunkte)

HypoCaViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Ggf. postoperative Komplikationen / Reinterventionen / Rehospitalisationen:

10.2 SF-36-Fragebogen

HypoCalViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

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

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet..... 1
 Sehr gut..... 2
 Gut..... 3
 Weniger gut..... 4
 Schlecht..... 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr..... 1
 Derzeit etwas besser als vor einem Jahr..... 2
 Etwa so wie vor einem Jahr..... 3
 Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr..... 4
 Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr..... 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt ? Wenn ja, wie stark ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

HypoCalViD

Patientencode: 07- _____

Datum: _____

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Etwas..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen vier Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1
 Sehr leicht 2
 Leicht..... 3
 Mäßig..... 4
 Stark..... 5
 Sehr stark..... 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Ein bisschen..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

HypoCalViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen vier Wochen gegangen ist.
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte ?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i. ...müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Immer..... 1
 Meistens..... 2
 Manchmal..... 3
 Selten..... 4
 Nie..... 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

10.3 Hypoparathyreoidismus-Fragebogen

HypoCaViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Hypoparathyroidismus-Fragebogen

Sehr geehrte/r Patient/in,

Sie nehmen an einer Studie zur Prophylaxe des Hypoparathyreoidismus teil. Dieser Fragebogen dient dazu, Ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand in Bezug auf die Nebenschilddrüsenfunktion zu beurteilen.

Im Folgenden sind Beschwerden aufgeführt, die im Zusammenhang mit Ihrer Erkrankung oder deren Behandlung auftreten können.

Bitte beurteilen Sie bei jeder Frage, ob Sie die genannten Beschwerden in den letzten vier Wochen hatten oder inwieweit Sie sich dadurch belastet fühlten.

Bei Beschwerden, die bei Ihnen nicht aufgetreten sind, kreuzen Sie bitte „hatte ich nicht“ an.

Wie sehr fühlten Sie sich in den letzten vier Wochen von folgenden Symptomen / Beschwerden beeinträchtigt?	hatte ich nicht	hatte ich und beeinfluss mich ...				
		gar nicht	etwas	mäßig	stark	sehr stark
1. Schmerzhafte Krämpfe in Fingern und/ oder Füßen						
2. Kribbeln in den Fingern und/ oder Füßen						
3. Kribbeln um den Mund						
4. Verkrampfungen um den Mund						
5. krampfartige Bauchschmerzen						
6. Kurzatmigkeit						
7. Atemnot						
8. Schwere-/ Schwächegefühl in den Muskeln						
9. Muskelschmerzen						
10. Verkrampfungen der Muskeln						
11. Kältegefühl der Hände und/ oder Füße						
12. Gelenkschmerzen						
13. Knochenschmerzen						
Ist bei Ihnen Osteoporose ärztlicherseits bekannt?					<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

HypoCaVID

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Wie sehr fühlten Sie sich in den letzten vier Wochen von folgenden Symptomen / Beschwerden beeinträchtigt?	hatte ich nicht	hatte ich und beeinfluss mich ...				
		gar nicht	etwas	mäßig	stark	sehr stark
14. Kopfschmerzen						
15. Durchfall						
16. Verstopfung						
17. Herzschmerzen						
18. nächtliches Wasserlassen						
Ist bei Ihnen eine Herzschwäche ärztlicherseits bekannt?					<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
19. Schwellungen/ Wassereinlagerungen der Knöchel und Beine						
20. Zittern der Hände						
21. Unsicherheit beim Gehen						
Ist bei Ihnen eine Parkinson'sche Erkrankung ärztlicherseits bekannt?					<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
22. Vergesslichkeit						
23. Schwierigkeiten beim Sprechen						
24. Krampfleiden (Epilepsie)						
25. Verschlechterung der Sehkraft („grauer Star“)						
26. trockene, schuppige Beschaffenheit der Haut						
27. derbe, raue Beschaffenheit der Haut						
28. Haarausfall						
29. brüchige Beschaffenheit der Nägel						
30. Pilzbefall des Körpers						
falls Sie unter Pilzbefall leiden / litten, geben Sie bitte die Körperstelle des Befalls an:						
31. Zahnlockerung / Zahnausfall						
32. Verlust des Zahnschmelzes (Zähne empfindlicher auf Kälte?)						
33. schlechteres (nachlassendes) Hörvermögen						
34. Konzentrationsschwierigkeiten						
35. gedrückte, traurige Stimmung						
36. Depressionen						
37. Ängstlichkeit (ohne konkreten Grund)						
38. innere Unruhe						

HypoCalViD

Patientencode: 07-_____

Datum: _____

Wie sehr fühlten Sie sich in den letzten vier Wochen von folgenden Symptomen / Beschwerden beeinträchtigt?		hatte ich nicht	hatte ich und beeinfluss mich ...								
			gar nicht	etwas	mäßig	stark	sehr stark				
39.	Reizbarkeit										
40.	Sinneseindrücke, die nicht im Einklang mit der Wirklichkeit sind („Halluzinationen“)										
41.	Gefühl der geistigen Leistungsminderung										
42.	Gefühl der körperlichen Leistungsminderung										
43.	Niedergeschlagenheit wegen eines oder mehrerer der oben genannten Symptome										
44.	Wenn Sie in dem letzten Monat weitere Beschwerden hatten, geben Sie diese bitte an und beurteilen Sie, wie sehr Sie sich dadurch belastet fühlten:										
	Beschwerde:										
	Beschwerde:										
	Beschwerde:										
45.	„Ich fühlte mich durch die Therapie optimal eingestellt.“ (bitte kreuzen Sie an, zu wieviel % diese Aussage für Sie zutrifft)										
	0 %	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

Vielen Dank für Ihre freundliche Mithilfe!