Fakultät für Gesundheit und Gesundheitswissenschaften
der Universität Oldenburg

Aus der Universitätsklinik für Viszeralchirurgie des Pius Hospitals Oldenburg
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Dirk Weyhe

Einfluss einer präoperativen Kalzium- und Magnesiumsupplementation auf die postoperative Hypokalzämie und Lebensqualität nach Thyreoidektomie - Eine prospektiv-randomisierte Studie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin (Dr. med.)
durch die Fakultät für Gesundheit und Gesundheitswissenschaften
der Universität Oldenburg

vorgelegt von
Dennis Fried
aus Edewecht

Oldenburg, 2024

Betreut durch:

PD Dr. med. Navid Tabriz

Oberarzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

- Universitätsklinik für Viszeralchirurgie -

Pius Hospital Oldenburg

Georgstraße 12, 26121 Oldenburg

Telefonnummer: 0441 229 1493

E-Mail: navid.tabriz@pius-hospital.de

Zweitbetreuerin:

Dr. rer. nat. Verena Uslar (Dipl.-Biol., M.Sc.)

Wissenschaftliche Leiterin der Forschungsabteilung der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinik für Viszeralchirurgie

Pius-Hospital Oldenburg

Georgstraße 12, 26121 Oldenburg

Telefonnummer: 0441 229 1490

E-Mail: verena.uslar@pius-hospital.de

Tag der Disputation: 29.05.2024

Für meine Familie.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS I

I ABBILDUNGSVERZEICHNIS IV

II TABELLENVERZEICHNIS VI

III ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS VII

1 EINLEITUNG 1

1.1 Die Schilddrüse - Anatomie und Funktion 4

1.2 Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland 5

1.3 Indikation zur operativen Therapie bei Schilddrüsenerkrankungen 6

1.3.1 Struma 6

1.3.2 Hyperthyreose 7

1.3.3 Maligne Schilddrüsenerkrankungen 8

1.3.4 Generelle Anmerkungen zur Indikation der operativen Therapie 9

1.4 Die Nebenschilddrüsen-Anatomie und Funktion 9

1.4.1 Das Parathormon 10

1.4.2 Vitamin D 12

1.5 Der Hypoparathyreoidismus 13

1.5.1 Epidemiologie und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidimus 14

1.6 Definition von Lebensqualität 16

1.6.1 Messung der Lebensqualität 16

1.7 Zielsetzung 17

2 MATERIAL UND METHODEN 18

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien 18

2.2 Ethik 18

2.3 Datenerhebung / Studienablauf 19

2.4 Fragebögen zur Lebensqualität 22
2.4.1 Euro-Qol-5D 22
2.4.2 ThyPro 39 (Thyroid-specific Patient-Reported Outcome) 24

2.5 Statistik 25

3 ERGEBNISSE 27

3.1 Biometrische Daten 27

3.2 Operations-Indikationen und -Verfahren 29
3.2.1 Operateure 30

3.3 Messung der Lebensqualität und der Laborparameter 31
3.3.1 EuroQol-5D (EQ-5D) 31
3.3.2 ThyPRO39de Composite Score 37
3.3.3 Subdomänen ThyPro39de 41

3.4 Laborwerte-Deskriptive Ergebnisse 46
3.4.1 Messung des Kalziums 47
3.4.2 Messung des Parathormons 50
3.4.3 Messung des Magnesiums 52
3.4.4 Messung des 25-OH-Vitamin D3 54
3.4.5 Vorliegen einer Hypokalzämiesymptomatik 56
3.4.6 Vorliegen eines Hypoparathyreoidismus 58

3.5 Post-hoc Powerberechnung 59

4 DISKUSSION 60

4.1 Interpretation der Lebensqualität 63
4.1.1 Interpretation der Lebensqualität anhand des EQ-5D-Fragebogens 63
4.1.2 Interpretation der Lebensqualität anhand des ThyPro-Fragebogens 65

4.2 Interpretation der Laborwerte 68
4.2.1 Interpretation des Kalziums im Studienverlauf 68
4.2.2 Interpretation des Parathormons im Studienverlauf 69
4.2.3 Interpretation des Magnesiums im Studienverlauf 71
4.2.4 Interpretation des 25-OH-Vitamin D 72
4.2.5 Limitationen der Studie 74

4.3 Schlussfolgerung der Studie 75

5 ZUSAMMENFASSUNG 76

6 SUMMARY 78

7 LITERATURVERZEICHNIS 80

8 ANHANG 89

8.1 Fragebögen, die in dieser Dissertation verwendet wurden 89

8.2 Zusätzliche Grafiken der Subdomänen des Thypro39de 99

8.3 Zusätzliche Tabellen mit allen Ergebnissen 119

8.3.1 Ergebnisse ThyPro39de 2 Wochen präoperativ (T_1) 119

8.3.2 Ergebnisse ThyPRO39de präoperativ (T_2) 120

8.3.3 Ergebnisse ThyPro39de postoperativ (T_3) 121

8.3.4 Ergebnisse ThyPro39de 6 Wochen poststationär (T_4) 122

8.4 Publikationen 123

8.5 Danksagung 124

8.6 Erklärung 125

I ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Übersicht zur Wirkungsweise des Parathormons. 11
Abbildung 2: Studienablauf 21
Abbildung 3: Zusammensetzung der auswertbaren Studienpatienten 28
Abbildung 4: Lebensqualität EQ-5D-Fragebogen Gesamtkollektiv alle Zeitpunkte 31
Abbildung 5: Lebensqualität EQ-5D- Fragebogen im Gruppenvergleich 32
Abbildung 6: Lebensqualität EQ-5D- Fragebogen im Subgruppenvergleich 33
Abbildung 7: Lebensqualität EQ-5D/Skala Gesundheit Gesamtkollektiv 34
Abbildung 8: Lebensqualität EQ-5D/Skala Gesundheit Gruppen und Subgruppen 37
Abbildung 9: ThyPro Composite Score Analyse Gesamtkollektiv 38
Abbildung 10: ThyPro Composite Score Gruppenanalyse 39
Abbildung 11: ThyPro Composite Score Subgruppenanalyse 40
Abbildung 12: Netzplots für den ThyPro39de 41
Abbildung 13: Kalzium im Gruppenvergleich 48
Abbildung 14: Kalzium unterschieden nach Diagnose 49
Abbildung 15: Kalzium im Gruppen- und Subgruppenvergleich 50
Abbildung 16: Parathormon im Gruppenvergleich 51
Abbildung 17: Parathormon im Gruppen- und Subgruppenvergleich 52
Abbildung 18: Magnesium im Gruppenvergleich 53
Abbildung 19: Magnesium im Gruppen- und Subgruppenvergleich 54
Abbildung 20: 25-OH Vitamin D3 im Gruppenvergleich 55
Abbildung 21: 25-OH Vitamin D3 im Gruppen- und Subgruppenvergleich 56
Abbildung 22: Patienten mit postoperativer klinischer Hypokalzämiesymptomatik 57
Abbildung 23: Verteilung der postoperativen symptomatischen Patienten nach Diagnose 57
Abbildung 24: Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus 59
Abbildung 25: Kropfsymptome im Gruppenvergleich 99
Abbildung 26: Kropfsymptome im Subgruppenvergleich 100
Abbildung 27: Kropfsymptome im Gruppenvergleich 101
Abbildung 28: Hyperthyreose-Symptomatik im Gesamtkollektiv 102
Abbildung 29: Hyperthyreose-Symptome nach Diagnose 103
Abbildung 30: Hypothyreose-Symptome im Gesamtkollektiv 104
Abbildung 31: Hypothyreose-Symptome im Gruppenvergleich 105
Abbildung 32: Augen-Symptome im Gesamtkollektiv 106

Abbildung 33: Augen-Symptome im Gruppenvergleich 107
Abbildung 34: Augen-Symptome im Subgruppenvergleich 108
Abbildung 35: Müdigkeits-Symptome im Subgruppenvergleich 109
Abbildung 36: Kognitive Beeinträchtigungen im Subgruppenvergleich 110
Abbildung 37: Angst-Symptome im Subgruppenvergleich 111
Abbildung 38: Depressions-Symptome im Gesamtkollektiv 112
Abbildung 39: Depressions-Symptome im Gruppenvergleich 113
Abbildung 40: Emotionale Anfälligkeit im Gesamtkollektiv 114
Abbildung 41: Emotionale Anfälligkeit im Gruppenvergleich 115
Abbildung 42: Emotionale Anfälligkeit im Subgruppenvergleich 116
Abbildung 43: Beeinträchtigung im sozialen Leben im Gesamtkollektiv 117
Abbildung 44: Beeinträchtigung im sozialen Leben im Gruppenvergleich 118

II TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Substitutionsschema zur Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus 21
Tabelle 2: Biometrische Daten und Diagnosen der Studienpatienten 29
Tabelle 3: Details der Operation 29
Tabelle 4: Symptomentwicklung bei postoperativem Hypoparathyreoidismus 58
Tabelle 5: Ergebnisse ThyPro39de 2 Wochen präoperativ (T_1) 119
Tabelle 6: Ergebnisse ThyPro39de präoperativ (T_2) 120
Tabelle 7: Ergebnisse ThyPro39de 2 Wochen postoperativ (T_3) 121
Tabelle 8: Ergebnisse ThyPro39de 6 Wochen poststationär (T_4) 122

III ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Aa	Arteriae
ANOVA	analysis of variance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAETS	British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
CAEK	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie
COVID	Corona virus disease
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
etc.	et cetera
EU-TIRADS	European Thyroid Imaging and Reporting Data System
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
ggf.	gegebenenfalls
IgG	Immunglobulin G
Ligg.	Liggamenti
LOFU	Loss of follow up
LOS	Loss of signal
MB-A	Morbus Basedow Interventionsgruppe A
MB-B	Morbus Basedow Kontrollgruppe B
Mg	Magnesium
Mm	Musculi
n	Anzahl
NSD	Nebenschilddrüse
NVS	Nationale Verzehrstudie
o.g.	oben genannte
PONV	postoperative nausea and vomiting
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REPLACE	Placebo-kontrollierten REPLACE-Studie
rhPTH	rekombinanten Parathormons
SN-A	Struma (multi-)nodosa Interventionsgruppe A
SN-B	Struma (multi-)nodosa Kontrollgruppe B
SOP	Standard operating procedure
StuDoQ	Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TGF-α	Transforming Growth Factor Alpha
ThyPro	Thyroid-specific Patient-Reported Outcome
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-(Auto)antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyroidea-stimulierenden-Hormons

TTO-Score	time trade off-Score
u.a.	unter anderem
V.	Vena
v.a.	vor allem
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
β	Beta
η	Eta
25-OH Vit D	25-Hydroxy-Vitamin D3

1 EINLEITUNG

Schilddrüsenoperationen gehören trotz insgesamt sinkender Tendenz mit ca. 60.000 in Deutschland nach wie vor zu den häufigsten operativen Eingriffen [1, 2]. Zu den wichtigsten Komplikationen zählen die postoperative Recurrensparese sowie die symptomatische Hypokalzämie als Zeichen eines Hypoparathyreoidismus. Die Inzidenz des Hypoparathyreoidismus bei der Thyreoidektomie wird in der Literatur von 0,3 bis 49% angegeben [2, 3].

Die Symptome der postoperativen Hypokalzämie reichen von milden Parästhesien und muskulären Krämpfen bis hin zu Laryngospasmen und lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen [4]. Sie können sowohl zu einem längeren Krankenhausaufenthalt führen als auch die Lebensqualität der Patienten deutlich reduzieren [5, 6].

Da die Halbwertszeit des Parathormons (PTH) mit 3-5 Minuten relativ kurz ist, kann die frühzeitige postoperative Hormon-Bestimmung helfen, einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu erkennen. Parathormonwerte von < 15 pg/ml, die mindestens 20 Minuten oder länger nach einer Thyreoidektomie gemessen werden, können dabei helfen, einen möglicherweise therapierelevanten Hypoparathyreoidismus vorherzusagen [7, 8]. Bashir et al. konnten in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2021 aufzeigen, dass ein PTH-Schwellenwert von > 19,5 pg/ml in der unmittelbaren postoperativen Phase als Marker für eine sichere frühzeitige Entlassung ohne Kalzium- und Vitamin D-Supplementierung genutzt werden kann [9]. Daher wird heutzutage im postoperativen Management routinemäßig der Serumkalzium- und auch der Parathormonwert bestimmt und bedarfsgerecht eine Kalzium- und ggf. auch Vitamin D-Substitution durchgeführt. Trotz dieses klinisch gängigen Therapieablaufs existiert bis heute in der Literatur keine allgemeingültige Empfehlung in der Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus.

Eine aktuelle Metaanalyse bestätigte die Wirksamkeit der postoperativen Kalzium- und Vitamin D-Supplementation bei der Vorbeugung der Hypokalzämie-assoziierten Symptome. Allerdings kann eine routinemäßige Nahrungsergänzung selbst bei Patienten mit normalen Serumkalziumspiegeln zu einer Überbehandlung führen [10].

In einer der wenigen Studien zur präventiven präoperativen Kalziumsupplementation vor Thyreoidektomie, die ausschließlich mit Morbus Basedow Patienten durchgeführt wurde, zeigte sich, dass eine prophylaktische präoperative Einnahme eine effektive Wirkung auf die Reduktion der postoperativen symptomatischen Hypokalzämie hat [11].

Weiterhin gibt es Hinweise dafür, dass eine Thyreoidektomie eine signifikante Hypomagnesiämie bewirken kann, welche mit der Entwicklung und Dauer einer Hypokalzämie korrelieren kann [12-15].

Es stellt sich somit die Frage, ob neben einer nebenschilddrüsenschonenden Operationstechnik, eine prophylaktische präoperative Kalzium- und Magnesiumgabe vor einer Thyreoidektomie das Outcome bzgl. der postoperativen Hypokalzämie positiv beeinflusst und so möglicherweise die für den Patienten belastenden Symptome, wie Parästhesien und Krampfneigung, reduzieren kann. Dadurch könnte möglicherweise die Krankenhausverweildauer reduziert und Krankheitskosten gesenkt werden.

Indikationen zur Thyreoidektomie sind unter anderem die gutartigen Schilddrüsenerkrankungen wie der Morbus Basedow oder die nichttoxische Knotenstruma (Struma nodosa). Da der Morbus Basedow an sich bereits einen Risikofaktor zur Entstehung einer postoperativen Hypokalzämie/Hypoparathyreoidismus darstellt, sollten beide Krankheitsentitäten (Struma nodosa/Morbus Basedow) gesondert auf das Outcome bzgl. der postoperativen Hypokalzämie untersucht werden [16, 17].

Der Mensch sollte in der modernen Medizin möglichst ganzheitlich betrachtet und nicht ausschließlich auf eine Erkrankung reduziert werden. So ist in den vergangenen Jahren die Lebensqualität immer mehr in den Fokus der Forschung gerückt. Insbesondere bei Erkrankungen des endokrinen Systems und den damit häufig assoziierten Hormonschwankungen hat die Lebensqualität einen besonderen Stellenwert eingenommen und gehört heutzutage ebenso zum Behandlungsregime, wie die Therapie der somatischen Grunderkrankung [18-22]. Die benignen Schilddrüsenerkrankungen sind selten lebensbedrohlich, weshalb hier vor allem die Symptomreduktion zwecks Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund der Behandlung steht. Die spezifischen Symptome, die zur Einschränkung der Lebensqualität führen, sind meist abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Patienten mit einer Hypothyreose leiden beispielsweise insbesondere an Müdigkeit, Angst, Kälteintoleranz, Gewichtszunahme, Sexualstörungen oder einer allgemeinen Leistungsminderung, während Patienten mit einer Hyperthyreose eher Symptome wie Wärmeintoleranz, Hyperhidrosis, Diarrhoen,

Palpitationen, Tremor, Übelkeit und Erbrechen, Hyperaktivität oder Nervosität entwickeln. Patienten mit einer Struma (multi-)nodosa berichten am häufigsten über Globus- und Fremdkörpergefühl im und am Hals und damit verbundener Dysphagie oder Dyspnoe, welche zu Schlafstörungen führen können. Ein weiterer wichtiger Faktor im Rahmen der Lebensqualität ist v.a. bei der Struma der kosmetische Aspekt [18].

Um die Lebensqualität zu erfassen und möglichst gut abzubilden, wurden in den vergangenen Jahren viele Lebensqualitätsfragebögen entwickelt. Für diese Arbeit nutzten wir sowohl einen Fragebogen, der das allgemeine Gesundheitsbefinden abbildet, als auch einen schilddrüsenspezifischen Fragenbogen, der sich vor allem auf die Symptome der benignen Schilddrüsenerkrankungen fokussiert. Während generische Fragebögen meist einen Vergleich zwischen Krankheiten und Behandlungen mit Vergleich-Scores aus der Allgemeinbevölkerung messen, sind krankheitsspezifische Messungen besser geeignet, um die Auswirkung der untersuchten Erkrankungen auf die Lebensqualität zu untersuchen. Die Kombination aus beiden Fragebögen wird bevorzugt und empfohlen, da beide komplementäre Informationen liefern [23, 24]. Vergleichende Studien mit Anwendung mehrerer Fragebögen in einem Patientenkollektiv bei Schilddrüsenerkrankungen liegen nicht vor.

Ein generischer und international angewandter Bogen ist der EuroQol-Fragebogen (EQ-5D), der bereits seit 1987 Anwendung findet und auch in unserer Arbeit zur Abbildung des allgemeinen Gesundheitsbefindens der Studienpatienten dient [25].

Ein weiterer, schilddrüsenspezifischer Fragebogen, der in dieser Arbeit genutzt wird ist der ThyPro39de. Er wurde ursprünglich von Torquil Watt et al., einem dänischen Endokrinologen, entwickelt und findet ebenfalls internationale Anwendung [26, 27].

Ein Endpunkt dieser Arbeit ist die Messung der Lebensqualität der Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung vor und nach elektiver Thyreoidektomie. Die Messungen sollen von Studieneinschluss über die Operation bis zur Verlaufskontrolle 6 Wochen poststationär erfolgen und verglichen werden.

1.1 Die Schilddrüse - Anatomie und Funktion

Die Schilddrüse (Glandula thyroidea) ist ein paariges, schmetterlingsförmiges endokrines Organ. Sie befindet sich knapp unterhalb des Kehlkopfes, der Trachea aufliegend und ist über die Ligg. thyroideae mit ihr verbunden, was dem Organ eine Schluckverschieblichkeit ermöglicht. Es gliedert sich anatomisch in einen rechten und einen linken Schilddrüsenlappen. Beide Lappen werden durch eine parenchymatöse „Brücke“, dem Isthmus glandulae thyroideae, miteinander verbunden. In etwa 30-50% der Fälle findet sich anatomisch ein weiterer kleiner Schilddrüsenlappen, der Lobus pyramidalis, der sich vom Isthmus aus nach kranial erstreckt. Nach ventral ist das Organ durch die Mm. sternothyroidei, sternohyoidei und omohyodei begrenzt [28].

Die arterielle Versorgung erfolgt im oberen Schilddrüsenteil über die A. thyroidea superior, ein direkter Abgang der A. carotis externa. Der untere Anteil wird über die A. thyroidea inferior versorgt, welche aus dem Truncus thyreocervicalis entspringt. In etwa 5% der Fälle verläuft eine zusätzliche Arterie als A. thyroidea ima aus dem Truncus brachiocephalicus [29].

Der venöse Abfluss erfolgt über die V. thyroidea superior et media, die jeweils in die V. jugularis externa münden und über die V. thyroidea inferior, die in die V. brachiocephalica mündet [30].

Physiologisch hat die Schilddrüse ein Durchschnittsgewicht von etwa < 18 g bei Frauen und < 25 g bei Männern. Die Schilddrüse ist von einer zweischichtigen Kapsel umgeben, der Capsula externa und Capsula interna. Das Schilddrüsenparenchym besteht aus Schilddrüsenfollikeln mit einem von Follikelepithel ausgekleidetem zentralen Lumen. Aus funktioneller Sicht liegen zwei verschiedene Zelltypen vor: die Thyreozyten, die für die Hormonsynthese von Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) verantwortlich sind sowie die Calcitonin-produzierenden C-Zellen. Das normale Schilddrüsenvolumen reicht bei Männern von 15-25 ml und bei Frauen von 10-18 ml.

Die freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 wirken sowohl anabol als auch katabol. Der höchste Einfluss besteht jedoch im Bereich des Sauerstoff- und Energieverbrauchs von Geweben sowie der Thermogenese. Das wirkungsärmere fT4 wird zunächst durch das Enzym Deiodase in das potentere fT3 umgewandelt. Es erfolgt die Bindung an spezifische Schilddrüsenrezeptoren, die in nahezu allen Organen vorhanden sind. Durch die Bindung entsteht ein Hormon-Rezeptor-Komplex, der die Transkription verschiedener Gene einleitet. So können, je nach Wirkungsort bzw. Zielorgan, spezifische

Prozesse in Gang gesetzt werden. Am Herzen werden beispielsweise kardiale ß-Rezeptoren exprimiert, die zur Steigerung der Herzfrequenz führen. In der Lunge wird über die Schilddrüsenhormone das Atemzentrum stimuliert und hierdurch die Oxygenierung durch gesteigerte Lungendurchblutung erreicht. An der Skelettmuskulatur erfolgt ein vermehrter Aufbau von Typ-II-Muskelfasern, die vor allem zur Kraftsteigerung befähigen. Weiterhin werden bei Kindern Skelettwachstum und somit das Körperwachstum und die Reifung des Nervensystems positiv stimuliert. Insgesamt erhöhen die Schilddrüsenhormone den Stoffwechsel eines Organismus, in dem sie den Grundumsatz durch Sauerstoffverbrauch und Erhöhung der Körpertemperatur steigern.
Der Regelkreislauf wird über den Hypothalamus und die Hypophyse gesteuert. Im Hypothalamus wird das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) gebildet. Durch Reize wie Kälte, Stress oder körperliche Belastung gelangt das TRH über das Portalgefäßsystem in den Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse). Hier stimuliert es die Ausschüttung des Thyroidea-stimulierenden-Hormons (TSH). TSH wiederum stimuliert die Synthese und Ausschüttung von Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) in den Thyreozyten der Schilddrüse. Ein negatives Feedback erfolgt durch erhöhte Konzentration von fT4 im Blut, was zur Hemmung der TRH Sekretion im Hypothalamus führt und somit den Regelkreislauf schließt.

1.2 Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland

Benigne Schilddrüsenerkrankungen stellen in Deutschland nach wie vor eine Volkskrankheit dar, die meist auf einen chronischen Jodmangel zurückzuführen ist. Dazu zählen vor allem Strumen mit und ohne Knoten [31].
Die Jodversorgung ist dabei nicht nur regional unterschiedlich, sondern auch durch bestimmte Lebensphasen, wie z.B. Schwangerschaft oder Stillzeit geprägt. In einem Artikel des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft von September 2023 wird die Bundesrepublik Deutschland weiterhin als Jodmangelgebiet eingestuft und bleibt somit hinter der WHO-Empfehlung einer täglichen Jodaufnahme von 150-300 µg [32-34]. Aus einer großen Studie der Papillon-Schilddrüseninitiative zur Einschätzung der Häufigkeit und des Auftretens von Schilddrüsenveränderungen geht hervor, dass ein Drittel der arbeitenden Bevölkerung in Deutschland Strumen mit und ohne Knoten aufweist, ohne sich dessen bewusst zu sein [35].

1.3 Indikation zur operativen Therapie bei Schilddrüsenerkrankungen

Eine Vergrößerung der Schilddrüse kann multifaktoriell entstehen. Ferner kann es zu Über- oder Unterfunktionen des Schilddrüsengewebes oder auch zu maligner Entartung kommen. Operationswürdige Indikationen bestehen laut aktuellster AWMF-Leitlinie bei Lokalbeschwerden durch eine Struma (multi-)nodosa, bei Rezidivstruma, bei Malignitätsverdacht, dystoper Lage oder bei therapierefraktärer Hyperthyreose [36].
Je nach Ätiologie unterscheidet man folgende Entitäten:

1.3.1 Struma

Als Struma bezeichnet man eine Vergrößerung der Schilddrüse über die Obergrenzen des alters- und geschlechtsspezifischen Volumens. Man kann die Struma nach ihrer Binnenstruktur einteilen in (Einteilung nach WHO):

- Struma diffusa (gleichmäßige Struktur)
- Struma (multi-)nodosa (knotige/solide Raumforderungen)
- Struma cystica (liquide Raumforderungen)
- Struma nodosa et cystica (solide und liquide Raumforderungen)

Einen elementaren Teil der Basisdiagnostik stellt die Schilddrüsensonographie dar [37]. Zur standardisierten Beurteilung wurden verschiedene Kriterien definiert, die mit einer Malignitätswahrscheinlichkeit von Schilddrüsenknoten einhergehen können. Diese sonomorphologischen Kriterien werden in unterschiedlichen Klassifizierungssystemen zusammengefasst und beeinflussen die weitere diagnostische Vorgehensweise. In Europa wird meist zur sonographischen Beurteilung von Schilddrüsenknoten die EU-TIRADS-Klassifikation (European Thyroid Imaging and Reporting Data System) verwendet [38]:

- EU-TIRADS 1: kein Knoten, kein Malignitätsrisiko
- EU-TIRADS 2: benigne, kein Malignitätsrisiko
- EU-TIRADS 3: oval, glatte Begrenzung, iso-/hyperechogen, keine Risikofaktoren, Malignitätsrisiko 2-4%
- EU-TIRADS 4: oval, glatte Begrenzung, leicht hypoechogen, keine Risikofaktoren, Malignitätsrisiko 6-17%
- EU-TIRADS 5: mindestens ein Risikofaktor (nicht ovalär, irreguläre Begrenzung, Mikrokalzifizierungen, stark hypoechogen), Malignitätsrisiko 26-87%

1.3.2 Hyperthyreose

Die häufigste Ursache einer Hyperthyreose stellt in Deutschland die Schilddrüsenautonomie dar. Aufgrund des chronischen Jodmangels kommt es zu einer Bildung von thyreoidalen Wachstumsfaktoren und zur dauerhaften Aktivierung des TSH-Rezeptors. Hierbei zeigt rund ein Drittel eine unifokale Autonomie, ca. 50% eine multifokale Autonomie und der Rest eine disseminierte Autonomie.

Die zweithäufigste Ursache einer Hyperthyreose ist mit einer Prävalenz von etwa 0,5-2% der Morbus Basedow [39]. Beim Morbus Basedow handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, deren Ursache letztlich ungeklärt ist. Aufgrund familiärer Häufungen wird eine genetische Disposition angenommen. Außerdem ist der Morbus Basedow mit anderen Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise dem Diabetes mellitus Typ I, chronischer Polyarthritis oder dem Morbus Addison assoziiert. Es bilden sich Autoantikörper vom IgG-Typ, die sich gegen die TSH Rezeptoren der Thyreozyten (TRAK) richten. Dadurch kommt zu einer Dauerstimulation, was sowohl zu einem Wachstum (Struma) der Schilddrüse führt, als auch zur permanenten Produktion und Sekretion von T3 und T4 in den Thyreozyten. Unbehandelt würde der Morbus Basedow letztlich zu einer akut lebensbedrohlichen thyreotoxischen Krise führen. Frauen erkranken hier etwa fünfmal häufiger als Männer. Die Indikation zur operativen Therapie der Morbus Basedow Hyperthyreose ergibt sich u.a. bei Rezidivhyperthyreose nach konservativer medikamentöser Therapie [36].

Dabei ist die Hyperthyreose keine Seltenheit. In einer Studie im Bundesland Mecklenburg-Vorpommern wurden insgesamt 3.941 Probanden im Alter von 20-79 Jahren untersucht. Bei 1,8% wurde eine latente, bei 0,4% sogar eine manifeste Hyperthyreose nachgewiesen [40]. Berglund et al. stellten bereits 1990 fest, dass eine Hyperthyreose in Gebieten mit guter Jodversorgung mit etwa 15-20 Fällen/100.000 Einwohner häufiger vom Typ Morbus Basedow verursacht werden als durch eine Autonomie [41]. Eine weitere Arbeit von Carle et al. aus dem Jahre 2011 zeigte, dass der Morbus Basedow in milden bis moderaten Jodmangel-Gebieten sogar für 38% der verursachten Hyperthyreosen verantwortlich ist [42].

Eine mögliche Alternative zur Thyreoidektomie stellt die Radiojodtherapie dar, in der man sich die Fähigkeit der Jodaufnahme der Schilddrüse zu Nutzen macht. Es erfolgt die systemische Gabe von radioaktiven Isotopen (Iod-131), die durch die Thyreozyten aufgenommen werden und die Schilddrüsen von „innen“ bestrahlen und damit zerstören.

Folgen sind die Funktionseinschränkung, der Verlust der Regenerationsfähigkeit und schließlich der Tod der Zelle.

Indikationen für eine Radiojodtherapie sind nach aktuellster AWMF-Leitlinie die manifeste Hyperthyreose bei Autonomie sowie der Morbus Basedow, die latente Hyperthyreose bei Autonomie, die Struma (multi-)nodosa mit oder ohne funktionelle Autonomie sowie Rezidivstrumen mit oder ohne funktionelle Autonomie [35, 36, 43-46].

1.3.3 Maligne Schilddrüsenerkrankungen

Eine weitere Gruppe von Schilddrüsenerkrankungen, die mit einer Operationsindikation einhergehen kann, bilden die malignen Schilddrüsenerkrankungen. Sie lassen sich in verschiedene Subtypen einteilen, die sich in Pathogenese, Behandlungspfad, Metastasierungswegen und Prognosen deutlich voneinander unterscheiden. Man unterscheidet Karzinome, die sich aus den Thyreozyten bilden, wie die differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die sich wiederum in eine papilläre (60-85%) und eine follikuläre Variante (10-30%) unterteilen lassen. Medulläre Schilddrüsenkarzinome entstehen aus den Calcitonin-produzierenden Zellen (C-Zellen). Die anaplastischen Schilddrüsenkarzinome zählen zu den sogenannten gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und weisen insgesamt die schlechteste Prognose auf. Die medulläre und anaplastische Variante ist mit einer Häufigkeit von ca. 2-5% selten [47, 48]. Nach aktuellen Daten und Prognosen des Robert Koch Institutes steigt die Tendenz der Schilddrüsenkarzinome stetig an [49]. So erkrankten im Jahr 2017 etwa 4.970 Frauen und 2.100 Männer, das mittlere Erkrankungsalter lag bei Frauen bei 52 Jahren, bei Männern bei 55 Jahren. Im Aufzeichnungszeitraum 1999 bis 2016 sank die Sterblichkeitsrate unter den an Schilddrüsenkarzinomen erkrankten Personen, wozu ausschließlich die prognostisch günstigen papillären Schilddrüsenkarzinome beitrugen. Gleichzeitig stiegen die altersstandardisierten Erkrankungsraten im o.g. Zeitraum an, vor allem bei Erwachsenen bis zu einem Alter von 60 Jahren. Dies ist am ehesten auf die Zunahme der bildgebenden Diagnostik mit verbesserten Untersuchungsmethoden zurückzuführen, als auch auf die Detektion von sogenannten Mikrokarzinomen, die eine exzellente Prognose haben. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2021 in Deutschland knapp 60.000 Schilddrüsenoperationen durchgeführt [50]. Dabei waren mit einem Anteil von 72,9% Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer. Der Großteil der Indikation zur Operation waren benigne Schilddrüsenerkrankungen, lediglich bei 9% der Eingriffe lag ein Schilddrüsenkarzinom vor.

1.3.4 Generelle Anmerkungen zur Indikation der operativen Therapie

Aktuelle Daten von Bartsch et al. zeigen in einer retrospektiven Analyse von Versicherungsdaten, dass ein Großteil der Ärzteschaft die in den aktuellen Leitlinien formulierten Empfehlungen zur präoperativen Diagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen nicht vollständig umsetzt. Es werden beispielsweise nur bei 9% der Patienten mit Schilddrüsenresektionen ein präoperatives Calcitonin-Screening durchgeführt. Zudem hat sich eine standardisierte sonographische Beurteilung von Schilddrüsenknoten, z. B. nach den o. g. TIRADS-Kriterien noch nicht durchgesetzt. Daher wird heutzutage weiterhin die Operation als diagnostisches Instrument zu häufig eingesetzt. Außerdem konnte anhand der Daten aufgezeigt werden, dass sich das operative Therapieregime zwischen den Jahren 2005 und 2011 von schilddrüsenerhaltenden Verfahren wie der subtotalen Thyreoidektomie zur radikaleren Thyreoidektomie entwickelt hat [51]. Anstelle der routinemäßigen Thyreoidektomie raten einige Experten jedoch eher wieder zu einer individualisierten Resektion der endemischen Struma [52].

Zusammenfassend sollte die präoperative Diagnostik anhand der aktuellen Leitlinien zunächst ausgeschöpft werden, um den Patienten möglicherweise eine invasive Therapie in Form einer Operation zu ersparen. Außerdem können und sollten alternative Behandlungsmöglichkeiten wie beispielsweise die Radiojodtherapie, vor allem in Bezug auf Risikoabwägung, in Betracht gezogen werden.

1.4 Die Nebenschilddrüsen-Anatomie und Funktion

Die Nebenschilddrüsen (Glandula parathyroidea) sind etwa linsengroße, paarige, endokrine Organe, die den Schilddrüsenlappen anhängen. Je Seite findet man eine obere und eine untere Nebenschilddrüse. Die Epithelkörperchen haben ein Eigengewicht von ungefähr 20-40 mg.

Die genaue Lokalisation variiert sehr häufig, was durch den Deszensus im Rahmen der Embryonalanlage bedingt ist. Aus den dorsalen Anteilen der vierten Schlundtasche formen sich zusammen mit dem Pharynx die oberen Nebenschilddrüsen. Sie deszendieren gemeinsam mit der lateralen Schilddrüse, weshalb die Epithelkörperchen auch in 80% der Fälle relativ konstant dort zu finden sind.

Die unteren Nebenschilddrüsen entstehen aus dorsalen Anteilen der dritten Schlundtasche. Im Deszensus folgen die unteren Nebenschilddrüsen dem Thymus, der sich ebenfalls aus der dritten Schlundtasche bildet. Aus diesem Grund kann bei einem

gestörten Deszensus in seltenen Fällen auch eine mediastinale, retroösophageale oder sogar intrathorakale Lage vorliegen, was die intraoperative Identifikation der Nebenschilddrüsen deutlich erschweren und iatrogene Verletzungen oder sogar akzidentelle Parathyreoidektomien bedingen kann [53-55]. Ferner kommt erschwerend hinzu, dass sich die meist gelb- bis rot-bräunlichen Nebenschilddrüsen makroskopisch nur schwer vom umgebenen Gewebe abgrenzen lassen [56].

Es finden sich mindestens 4 Nebenschilddrüsen bei jedem Menschen. In seltenen Fällen wurden weniger als 4 Drüsen identifiziert, hier sprach jedoch das Gewicht der individuellen Nebenschilddrüsen eher dafür, dass die fehlende Drüse einfach nicht identifiziert wurde und somit letztlich eher keine verminderte Anzahl vorlag. Ca. 2-13% aller Menschen besitzen wiederum mehr als 4 Nebenschilddrüsen. Die überzähligen Epithelkörperchen sind dann jedoch meist im Thymus und weniger an den Schilddrüsenlappen zu erwarten [57].

Die arterielle Versorgung der Nebenschilddrüsen erfolgt zu 80% aus Ästen der A. thyroidea inferior, der Rest erfolgt über Äste der A. thyroidea superior und Ästen, die aus den Anastomosen zwischen beiden Aa. thyroidea superiores et inferiores hervorgehen. Liegen ektope Nebenschilddrüsen vor, so werden diese meist aus Ästen der ösophagealen oder pharyngealen Arterien mitversorgt. Der venöse Abfluss wird über die V. thyroidea superior et inferior gewährleistet. Der Lymphabfluss fließt über die Nodi lymphatici paratracheales et cervicales profundi. Die Glandulae parathyroidea bestehen histologisch aus hellen und dunklen Hauptzellen, die jeweils das Parathormon synthetisieren.

1.4.1 Das Parathormon

Die Funktion der Nebenschilddrüse besteht hauptsächlich in der Steuerung des Kalzium-Phosphat-Haushalts. Dies geschieht durch Bildung des Parathormons (PTH), ein Polypeptid aus 84 Aminosäuren. Das Parathormon wirkt vor allem an den Nieren und am Darm durch Erhöhung der Reabsorption von Kalzium, Ausscheidung bzw. Reabsorption von Phosphat sowie Mobilisation von Kalzium und Phosphat aus den Knochen. Dabei wird die Freisetzung von PTH hauptsächlich durch die Höhe des Serumkalziumspiegels bestimmt, welche an den Nebenschilddrüsen durch extrazelluläre Kalziumrezeptoren (calcium-sensing-receptor) gemessen wird. Auch ein erniedrigtes Vitamin D hat Einfluss auf die Ausschüttung des Parathormons [58, 59]. Durch das Parathormon wird in der Niere die Hydroxylierung von 25-Cholecalciferol (25-hydroxy Vitamin D) in 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol), dem aktiven Vitamin D3-Metaboliten, gesteuert.

Das Calcitriol wiederum reguliert die intestinale Aufnahme von Kalzium und Phosphat. [60, 61].

Durch Aktivierung der Osteoklasten und Osteoblasten im Rahmen des Knochenabbaus bzw. der Mineralisierung, hat das Parathormon auch direkten Einfluss auf die Serumspiegel von Phosphat und Magnesium.

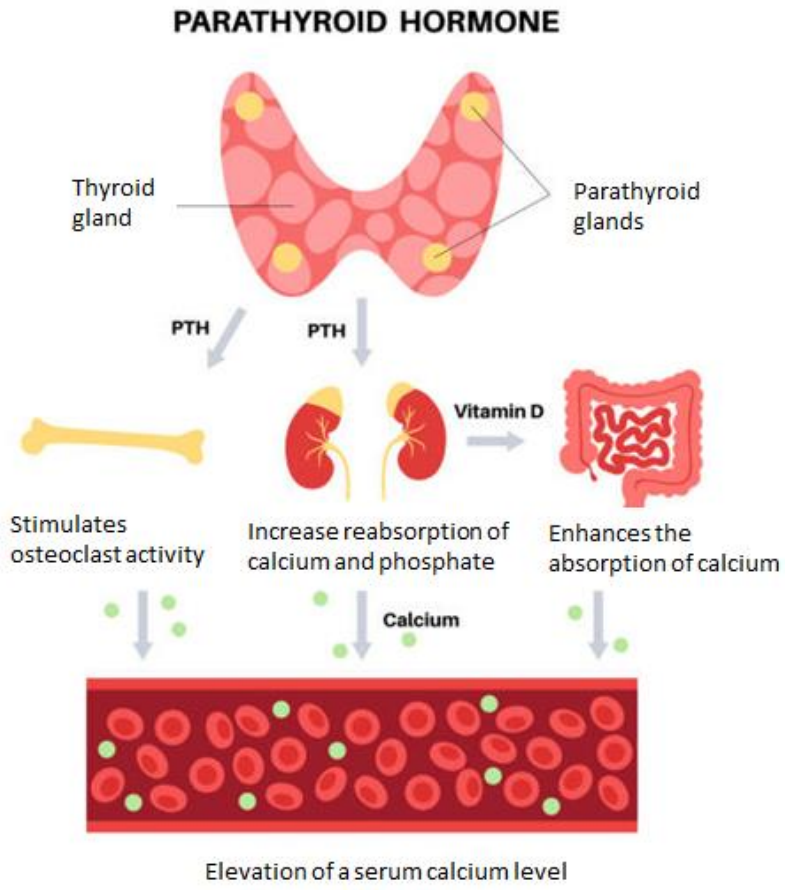


Abbildung 1: Schematische Übersicht zur Wirkungsweise des Parathormons.

Das Parathormon (PTH) wird in den Nebenschilddrüsen synthetisiert, fördert am Knochen die Freisetzung von Kalzium durch Osteoklastenaktivität, an der Niere die Rückresorption von Kalzium und Phosphat sowie die enterale Aufnahme von Kalzium, was zur Erhöhung des Serumkalziums führt.

Abbildung modifiziert nach www.parathyroid.com.

Neben den bisher bekannten Wirkungsmechanismen des Parathormons deuten sich in diversen Studien weitere, bisher unbekannte Effekte, beispielsweise auf die Nebennierenrinde oder aber auch auf die Entstehung einer Depression an [62, 63].

Albumin, ein in der Leber gebildetes Plasmaprotein, dient als Transportprotein und bindet den Großteil des Kalziums (ca. 80%). Lediglich der freie Teil jedoch, das sogenannte ionisierende Kalzium, ist von physiologischer Bedeutung.

Der Abbau des Parathormons und seiner Spaltprodukte erfolgt über die Nieren [64].

Eine weitere wichtige Funktion in der Kalziumhomöostase hat das aus 32 Aminosäuren bestehende Polypeptid Calcitonin. Es wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und wirkt als direkter Antagonist des Parathormons, in dem es durch Hemmung der Osteoklastenaktivität und die Förderung der Kalziumausscheidung den Serumkalziumspiegel senkt [65].
Sekretionsreiz für das Calcitonin sind ein hoher Serumkalziumspiegel sowie durch gastrointestinale Peptide wie beispielsweise das Pentagastrin.

1.4.2 VITAMIN D

Vitamine gehören zu den lebenswichtigen organischen Stoffen, die viele verschiedene Funktionen im Organismus übernehmen. Der menschliche Körper ist in der Lage einen Teil der benötigten Vitamine selbst herzustellen, der Großteil muss jedoch als essenzieller Nahrungsbestandteil von außen zugeführt werden. Das Vitamin D nimmt ebenso wie das Parathormon eine wichtige Rolle im Kalzium-Phosphat-Haushalt ein. Entgegen seines Namens wird es jedoch eher zu den Steroid-Hormonen als zu den Vitaminen gezählt und steht als Vitamin D3 (Cholecalciferol) und Vitamin D2 (Ergocalciferol) zu Verfügung [66, 67].Vitamin D sorgt unter anderem für die intestinale Kalziumresorption und fördert den Einbau von Kalzium in den Knochen. Es wirkt konträr zum Parathormon und hat somit eine anabole Wirkung durch gesteigerte Mineralisierung und Umbau des Knochens [60, 61]. Neben den bekannten Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel werden immer mehr Erkenntnisse über die weiteren Wirkmechanismen, beispielsweise im Immunsystem, gewonnen [68]. Ein Mangel an Vitamin D kann mit einer erhöhten Autoimmunität und damit einhergehender Infektanfälligkeit assoziiert sein. Dies konnte auch in Querschnittsstudien gezeigt werden, wo niedrigere Inzidenzen einer Influenza-Grippe und respiratorischer Infektionskrankheiten mit einer guten Vitamin D-Versorgung assoziiert werden konnten [69, 70]. Folglich kann eine Supplementation mit Vitamin D zur Stärkung des Immunsystems beitragen [69, 71].
Aufgrund zu geringer Evidenz besteht heute jedoch noch keine anerkannte Empfehlung zur prophylaktischen oder therapeutischen Einnahme von Vitamin D-Präparaten vor bzw. bei Infektionen [68, 69, 71]. Am Darm steigert Calcitriol die Aufnahme von Kalzium und Phosphat aus der Nahrung [72]. Analog hierzu führt ein Vitamin D-Mangel zu einer verminderten Kalzium- und Phosphatresorption [71]. Vitamin D hat auch positive Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System [66, 68]. Über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist es an der Blutdruck-Regulation beteiligt.

An der Nebenschilddrüse hemmt ein erhöhter Vitamin D-Spiegel die Synthese und Sekretion des Parathormons. Ein erniedrigter Vitamin D-Spiegel wiederum führt zu einer Hypokalzämie, was zu einer gesteigerten Parathormon-Synthese und Hyperplasie der Nebenschilddrüsen durch erhöhte TGF-α- und EGFR-Spiegel resultiert [66]. Dies wird auch als sekundärer Hypoparathyreoidismus bezeichnet.
In nahezu allen menschlichen Zellen finden sich spezifische Calcitriol-Rezeptoren, wodurch das Vitamin D ein zentrales Verbindungsglied in der intestinalen, skelettalen, renalen und parathyreoidalen Integrität ist und so gemeinsam mit dem Parathormon einen stabilen Kalzium-Phosphat-Haushalt gewährleistet.

1.5 Der Hypoparathyreoidismus

Definiert wird der Hypoparathyreoidismus grundsätzlich durch eine verminderte Parathormon-Produktion durch die Nebenschilddrüsen und damit einhergehender Hypokalzämie sowie möglicher kompensatorischer Hyperphosphatämie im Blut. Die Grenzwerte liegen definitionsgemäß für das Parathormon bei < 15 pg/ml und für das Kalzium bei < 2,1 mmol/l [73-76].
Unterschieden werden mehrere Varianten, wobei die häufigste Form der iatrogene postoperative Hypoparathyreoidismus darstellt. Idiopathische Ursachen können in Autoimmunerkrankungen, Malformationen der Schlundtaschen im Rahmen der Embryogenese oder familiären Erkrankungen liegen.
Ein Vergleich nach den in dieser Arbeit zugrundeliegenden Erkrankungen, Morbus Basedow und Struma (multi-)nodosa, bzgl. der Häufigkeit eines postoperativen Hypoparathyreoidismus existiert in der aktuellen Literatur leider nicht. In einer 2011 erschienenen Arbeit von Welch et al. wurde jedoch das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie nach beiden Grunderkrankungen untersucht. Es zeigte sich, dass nach Thyreoidektomie von Morbus Basedow-Patienten signifikant häufiger postoperative Hypokalzämien auftraten, als bei Patienten mit nichttoxischer Knotenstruma [77].
Weitere Ursachen für einen Hypoparathyreoidismus sind Organschäden in Folge einer Metastasierung, einer Bestrahlungstherapie oder durch Schwermetalle induzierte Formen, sowie Störungen der Parathormonsekretion bzw. -funktion durch Hypo- oder Hypermagnesiämien. Auch kongenitale Formen wie beispielsweise das DiGeorge-Syndrom oder Mitochondriopathien sind bekannt.

1.5.1 Epidemiologie und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidimus

Der postoperative Hypoparathyreoidismus mit einhergehender Hypokalzämie stellt eine der häufigsten Komplikation nach Thyreoidektomie dar. Die chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) gibt eine passagere Hypoparathyreoidismus-Rate nach Thyreoidektomie bei der Struma (multi-)nodosa von 15% und bei Morbus Basedow von bis zu 30% in Deutschland in zertifizierten Zentren für Schilddrüsenchirurgie an. Die permanente Rate an postoperativem Hypoparathyreoidismus (> 6 Monate) wird zwischen 1,5-3% beschrieben [51].

Dies bedeutet, dass neben der Expertise des Chirurgen insbesondere die zugrundliegende Erkrankung einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus hat. So konnte auch bereits im Jahr 2005 in einer von Goretzki et al. veröffentlichten Studie mit 2.143 Patienten gezeigt werden, dass bei Vorliegen eines Morbus Basedow die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Hypokalzämie oder klinisch schweren Hypokalzämie etwa doppelt so hoch ist, wie bei Patienten ohne diese Erkrankung, z.B. bei einer Struma (multi)nodosa [78]. Eine weitere Studie von Khairy et al. beschrieb das Risiko der akzidentellen Entfernung einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen mit bis zu 16,4% [79]. In einer Metaanalyse wurde bei insgesamt 115 Studien aus den Jahren 1990 bis 2012 beobachtet, dass neben der akzidentellen Entfernung und dem Morbus Basedow auch das weibliche Geschlecht und die Autotransplantation von Nebenschilddrüsen als Risikofaktoren der postoperativen Hypokalzämie anzusehen sind [16]. Ein weiteres Review von Edafe et al. aus dem Jahr 2014 bestimmte darüber hinaus die Rezidiv-Struma sowie postoperative Nachblutungen als klinische Prädiktoren für eine postoperative Hypokalzämie [80].

In einer englischen Registerstudie aus dem Jahr 2017 von Chadwick et al. wurden im Zeitraum Juli 2010 bis Juni 2015 Daten zu über 90.000 endokrinen Operationen im Rahmen des BAETS-Registers (British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons) gesammelt. 23,6% aller Thyreoidektomien entwickelten am ersten postoperativen Tag eine Hypokalzämie. Die Ergebnisse bestätigten auch hier den Morbus Basedow als Risikofaktor, weiterhin wurden das Vorliegen einer malignen Schilddrüsenerkrankung und die chirurgische Expertise des Operateurs genannt [17]. Auch in der bereits zitierten Arbeit von Dralle et al. war die Rate des postoperativen Hypoparathyreoidismus bei Patienten mit einem Morbus Basedow signifikant höher als bei Patienten mit einer Struma (multi-)nodosa [52].

Inwiefern ein präoperativ erniedrigter Vitamin D-Spiegel Einfluss auf die Entstehung der postoperativen Hypokalzämie hat, wird derzeit in der Literatur kontrovers diskutiert. Während Kirkby-Bott et al. eine signifikante Erhöhung der postoperativen Hypokalzämierate bei präoperativem Vitamin D-Mangel feststellten, konnten Lang et al. diese Ergebnisse in ihrer Studie nicht bestätigen [81, 82]. Auch eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2023 konnte keinen Zusammenhang zwischen präoperativem Vitamin D-Mangel und Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus feststellen [83].

Am relevantesten bleibt jedoch die chirurgische Expertise sowie genaue anatomische Kenntnisse über die Schilddrüse und Nebenschilddrüsen, um Organverletzungen oder versehentlichen Parathyreoidektomien vorzubeugen oder Schäden an den Nebenschilddrüsen zu vermeiden [84].

Laborchemisch definiert sich der postoperative Hypoparathyreoidismus durch ein erniedrigtes Parathormon und eine begleitende Hypokalzämie.

Bei betroffenen Patienten reichen die Symptome von Parästhesien in den Extremitäten und im Gesicht, Angstzuständen, erhöhter Reizbarkeit, einem positiven Chvostek-Zeichen, Muskelkrämpfen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und Dyspnoe aufgrund Bronchialspasmen bis hin zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus kann außerdem zu weiteren Spätfolgen führen. So können betroffene Patienten einen Katarakt entwickeln, Verkalkungen von Basalganglien mit einhergehenden extrapyramidal motorischen Störungen, Taubheit, Nierenfunktionsstörungen mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate, eine Hyperkalzurie oder auch an Herzinsuffizienzen erkranken [85, 86].

Die Standardtherapie des Hypoparathyreoidismus umfasst die Kalzium-Substitution mit Zielwerten im unteren Normbereich. Je nach Schweregrad liegt die Dosis zunächst bei 1000-2000 mg Kalzium pro Tag. Optional besteht auch Möglichkeit der zusätzlichen Therapie mit Alphacalcidiol 0,25-2,0 µg. Das Alphacalcidiol hat den Vorteil bereits in der aktiven Form vorzuliegen, so dass es nicht über Haut und Niere vorverstoffwechselt werden muss.

Trotz möglicher Therapie mit hochdosiertem Kalzium und aktiven Vitamin D-Präparaten berichten Patienten teilweise über eine fortbestehende Minderung der Lebensqualität vor allem in Bereichen der körperlichen und kognitiven Funktionsfähigkeit [5].

In der doppelblind randomisierten und Placebo-kontrollierten REPLACE-Studie wurden die Auswirkungen durch Gabe eines rekombinanten Parathormons (rhPTH) auf die Dosis einer bestehenden Therapie von Kalzium und Vitamin D bei chronischem

Hypoparathyreoidismus bei insgesamt 124 Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass durch das rhPTH eine signifikante Reduktion um mindestens 50% sowohl der Kalzium- als auch des Vitamin D-Dosierung erreicht werden konnte [87].

1.6 Definition von Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht nur ein Konstrukt aus medizinischer Behandlung bzw. medizinischem Erfolg (Operation, Intervention, konservative Behandlung), sondern bezieht auch Faktoren wie psychische und soziale Aspekte mit ein. Maßgebliche Orientierung ist hierbei jedoch die subjektive Wahrnehmung des Patienten. Historisch betrachtet wurde in den vergangenen Jahrzehnten die Relevanz einer Erkrankung in einer Bevölkerung überwiegend anhand von Mortalitätsdaten gemessen. Heutzutage wird mit zunehmender Lebenserwartung und wissenschaftlichem medizinischen Fortschritt mit entsprechenden Behandlungserfolgen und der damit einhergehenden Erhöhung der Lebenserwartung zunehmend die Morbiditätsrate als Messgröße verwendet [88].

Die Lebensqualität eines Menschen wird als multidimensionales Konstrukt verstanden, welches körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit einbezieht. So ist der medizinische Gesundheitszustand nicht nur vom Behandlungserfolg abhängig, sondern auch von der subjektiven Sichtweise des Betroffenen hinsichtlich körperlicher Funktionsfähigkeit und des psychischen Wohlergehens [89-91].

1.6.1 Messung der Lebensqualität

In der Forschung hat die Messung der Lebensqualität in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen. Es wurden verschiedene Instrumente für die Messung entwickelt, um in Studien nicht nur die reine Datenlage, sondern ein ganzheitliches Bild der Patienten abzubilden.

Durch geeignete Lebensqualitäts-Fragebögen können grundlegende Informationen zu physischer, psychischer und sozialer Gesundheit gesammelt und abgebildet werden. Führt man Ergebnisse von Lebensqualitätsbefragungen mit einer spezifischen Datenlage zusammen, können sich hieraus völlig neue Ansichten vor allem bei der Entscheidungsfindung von medizinischen Behandlungsstrategien ergeben [92, 93].

Es existiert bis heute leider kein allgemeingültiger Standard zur Verwendung von Lebensqualitätsbögen in Studien. In dieser Arbeit verwenden wir zwei häufig genutzte Fragebögen: den Euro-Qol-5D sowie den ThyPro39de. Beim Euro-Qol handelt es sich um einen allgemeinen Gesundheitsfragebogen, in der der Patient anhand weniger Fragen sowie einer visuellen Gesundheitsskala den aktuellen Gesundheitszustand abbildet. Beim ThyPro-Fragebogen handelt es sich um einen schilddrüsenspezifischen Fragebogen, der explizit auf gesundheitsbezogene Probleme durch eine Schilddrüsenerkrankung eingeht. Auf beide Fragebögen wird im weiteren Verlauf dieser Dissertation noch näher eingegangen.

1.7 Zielsetzung

Die postoperative Hypokalzämie bzw. der postoperative Hypoparathyreoidismus stellen die häufigste Komplikation nach Thyreoidektomie dar. Betroffene Patienten leiden nicht nur an den durch eine Hypokalzämie resultierenden Symptomen, sondern sind auch in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt.

Ziel und primärer Endpunkt dieser Dissertation war die Untersuchung, ob eine präoperative Supplementation mit Kalzium und Magnesium einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten hat, die sich aufgrund einer benignen Schilddrüsenerkrankung (Morbus Basedow, Struma nodosa) einer Thyreoidektomie unterzogen. Die Messungen wurden, wie bereits erwähnt, anhand eines allgemeinen (EuroQol) sowie eines schilddrüsenspezifischen Fragebogens (ThyPro-39de) erhoben.

Als sekundärer Endpunkt wurde untersucht, ob die Supplementation einen positiven Effekt auf die Reduktion einer postoperativen Hypokalzämie hat und, ob Unterschiede zwischen den beiden Kohorten mit den Diagnosen Morbus Basedow und Struma nodosa vorliegen.

Das langfristige Ziel war, eine positive Konsequenz aus der präoperativen Supplementation aufzuzeigen und möglicherweise eine Empfehlung für ein zukünftiges präoperatives Management geben zu können.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Eingeschlossen wurden Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr, bei denen eine Thyreoidektomie im DGAV (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie) zertifizierten Kompetenzzentrum für Schilddrüsenchirurgie im Pius-Hospital Oldenburg vorgesehen war. Die Diagnose beinhaltete dabei ausschließlich benigne Schilddrüsenerkrankungen, wie Struma (multi-)nodosa oder den Morbus Basedow.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren, mangelnde Deutschkenntnisse aufwiesen, eine Incompliance bzgl. der randomisierten Einnahme von Kalzium und Magnesium zeigten sowie Patienten mit Rezidiveingriffen, Autotransplantationen von Nebenschilddrüsengewebe oder Signalverlust des N. vagus bzw. N. laryngeus recurrens im Rahmen des intraoperativen Neuromonitorings. Ferner ausgeschlossen wurden Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder einem bereits vorbestehenden Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie sowie Patienten, die im Rahmen der Supplementation Nebenwirkungen (z.B. Diarrhoen) aufwiesen.

2.2 ETHIK

Das Studienvorhaben wurde der medizinischen Ethikkommission der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg vorgelegt und durch diese bewilligt. Die Nummer des Ethik-Votums ist 2017-105. Die Durchführung ist in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig, alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden ausführlich informiert und willigten schriftlich in die Durchführung ein.

2.3 DATENERHEBUNG / STUDIENABLAUF

Die Patienten wurden ausführlich über die Studienteilnahme sowie das operative Procedere aufgeklärt und erteilten anschließend schriftlich die Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen geteilt: Eine Interventionsgruppe, die 2 Wochen präoperativ mit der Substitution von Kalzium (Calcium-D-gluconat-Calciumlactat-Gemisch, Calciumcarbonat-Calcium Sandoz®) und Magnesium (Magnetrans direkt 375 mg Magnesium Granulat, STADA®) beginnen sollte (**Interventionsgruppe A**), sowie eine Kontrollgruppe ohne Einnahme von Kalzium und Magnesium (**Kontrollgruppe B**). Die Dosierung umfasste jeweils morgens, mittags und abends eine Kalzium-Brausetablette in der Stärke 500 mg sowie zusätzlich abends die Einnahme von Magnesium-Pulver in der Stärke 375 mg.
Die Patienten erhielten nach Studieneinschluss eine fortlaufende Nummer. Die Gruppen-Aufteilung erfolgte zuvor über ein computergeneriertes Randomisierungsverfahren, in der jeder Nummer eine Gruppe zugelost wurde.
Nach Einteilung in eine Gruppe erfolgte die Datenerfassung, sowie die erste Blutentnahme (Zeitpunkt T_1). Insgesamt wurden folgende Parameter erfasst:

- Biometrische Daten: Körpergröße, Gewicht, BMI
- Laborparameter: TSH, fT3, fT4, Kalzium, Magnesium, Phosphat
- Vitamin D, Parathormon
- Diagnostik: Sonographie der Schilddrüse: Volumen in ml
- Diagnose: Morbus Basedow, Struma (multi-)nodosa

Weiterhin wurde die Lebensqualität der Studienpatienten via Fragebögen erfasst. Zum einen handelte es sich um einen eigens entwickelten schilddrüsenspezifischen Fragebogen (ThyPro), zum anderen um einen standardisierten, validierten Fragebogen (EQ-5D) zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
Die Erfassung der Laborparameter und der Lebensqualität sollten im Studienverlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten ermittelt werden:

- Zum Zeitpunkt der Rekrutierung (T_1)
- Zum Zeitpunkt der prästationären Aufnahme (T_2)
- Vor Entlassung aus der stationären Behandlung (T_3)
- 6 Wochen poststationär (T_4)

Den Patienten der Interventionsgruppe A wurde bei Studieneinschluss Kalzium und Magnesium in passender Menge ausgehändigt, mit der Einnahme sollte 2 Wochen vor geplanter Thyreoidektomie begonnen werden.

Bei diesen Patienten erfolgte 7 Tage nach Supplementationsbeginn ein Anruf, um Nebenwirkungen durch die Einnahme auszuschließen und die Korrektheit der Einnahme zu überprüfen. Wurden Fehler im Einnahmeschema begangen oder traten Nebenwirkungen wie etwa Diarrhoen auf, führte dies zum Ausschluss aus der Studie.

In der Regel erfolgte die prästationäre Aufnahme einen Tag vor geplanter Operation. Fiel der OP-Tag auf einen Montag, so erfolgte die prästationäre Aufnahme entsprechend am Freitag der Vorwoche. Es erfolgte an diesem Termin (Zeitpunkt T_2) eine erneute Blutentnahme mit der Bestimmung des Parathormons sowie des Kalziums und eine erneute Erhebung der Lebensqualitätsfragebögen (EQ-5D und ThyPro).

In einem Zeitraum von 4-6 Stunden postoperativ (Zeitpunkt T_3) erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung des postoperativen PTH auf der Intermediate-Care-Station, auf der alle thyreoidektomierten Patienten bis zum 1. postoperativen Tag überwacht wurden, bevor sie auf die periphere Normalstation verlegt wurden. Im Rahmen des postoperativen Aufenthalts (2. bis 3. postoperativer Tag) wurde der dritte Fragebogen erhoben, ferner erfolgte am 2. postoperativen Tag eine erneute Laborkontrolle, in der insbesondere der Kalziumspiegel im Serum (ionisiertes Kalzium) mit Hinblick auf eine (a)symptomatische Hypokalzämie kontrolliert wurde (Zeitpunkt T_3). Weiterhin erfolgte ebenfalls am 2. postoperativen Tag eine postoperative Laryngoskopie, in der Regel konsiliarisch durch die Kollegen der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde zum Ausschluss einer postoperativen Recurrensparese. Bei laryngoskopischem Nachweis einer Stimmbandminderbeweglichkeit/- parese wurde logopädisches Training verordnet und ein Kontrolltermin in sechs bis acht Wochen über unsere viszeralchirurgische Ambulanz vereinbart.

Alle Patienten wurden regelmäßig nach Kribbelparästhesien gefragt und angewiesen sich bei Auftreten von Parästhesien und/oder Krämpfen unverzüglich beim Pflegepersonal zu melden. Im Falle eines postoprativen Hypoparathyreoidismus erfolgte eine Kalzium/Magnesium- und ggf. Vitamin D Substitution nach dem in der Tabelle 1 aufgeführten Schema. Bei persistierender Substitution von Kalzium und Vitamin D über sechs Monate hinaus und entsprechender Symptomatik wurde definitionsgemäß ein permanenter Hypoparathyreoidismus diagnostiziert.

Tabelle 1: Substitutionsschema zur Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus

	PTH < 15 µg/ml	PTH 15-30 µg/ml	PTH 30-65 µg/ml	PTH > 65 µg/ml
Calcitriol oder Alphacalcidol (EinsAlpha)	0,5 µg 2x tgl. oder 1 µg 2x tgl. (20 Trpf. = 1ml)	Nein	Nein	Nein
Calciumcarbonat	2-3 x 1 g	2 x 1 g	bei Bedarf	bei Bedarf
Magnesiumcarbonat	2 x 300 mg	300 mg	Nein	Nein

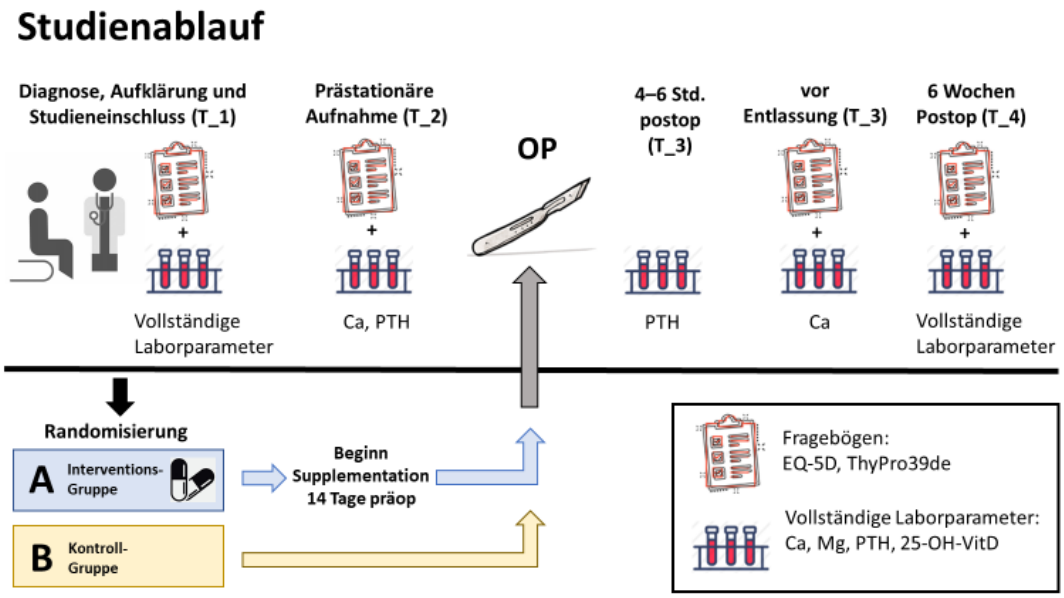


Abbildung 2: Studienablauf

Der Eingriff selbst wurde von einem Fach- oder Oberarzt mit langjähriger Erfahrung in der Schilddrüsenchirurgie durchgeführt. Intraoperativ wurde nach Hausstandard ein intermittierendes Neuromonitoring des N. Vagus und des N. laryngeus recurrens genutzt, um postoperative Komplikationen in Form von Nervenparesen und damit verbundener Heiserkeit und/oder Atemdepression zu minimieren.

Nach Eingang der Histologie und Sicherung eines benignen Befundes wurde mit der Substitution von Schilddrüsenhormonen in Form von L-Thyroxin per os begonnen (1,5 µg/kg Körpergewicht). Bei unkompliziertem Verlauf, klinischer Beschwerdefreiheit des Patienten und Vorliegen des histologischen Befundes erfolgte am dritten postoperativen Tag schließlich die Entlassung aus der stationären Behandlung.

Eine Verlaufskontrolle der Schilddrüsenhormone mit ggf. Dosisanpassung der L-Thyroxin-Medikation sollte 6-8 Wochen postoperativ erfolgen, in der Regel durch den Hausarzt oder den niedergelassenen Endokrinologen. Als Zielbereich wurde ein niedrig normaler TSH-Wert von 1-2 mlU/l empfohlen.

Der Patient erhielt im Entlassungsbrief im Rahmen der Studie einen Termin zur Wiedervorstellung 6 Wochen poststationär in unserer viszeralchirurgischen Ambulanz. An diesem Termin (Zeitpunkt T_4) wurden schließlich ein letztes Mal die Fragebögen ausgehändigt und vom Patienten vor Ort ausgefüllt. Des Weiteren erfolgte eine finale Blutentnahme, kontrolliert wurden folgende Parameter:

- Kalzium, Magnesium, Phosphat
- TSH, fT3, fT4
- Vitamin D
- Parathormon

Das Studienprotokoll dieser Arbeit wurde bereits in „Frontiers in surgery“ publiziert [94].

2.4 Fragebögen zur Lebensqualität

2.4.1 Euro-Qol-5D

Der Euro-Qol-5D (EQ-5D) ist ein zur Messung der Lebensqualität entwickelter Gesundheits-Fragebogen. Er findet weltweit Anwendung. Die Ursprungsform wurde im Jahr 1987 von der Euro-Qol-Gruppe entwickelt und in englischer Sprache veröffentlicht. Mittlerweile wurde der Gesundheits-Fragebogen in mehr als 70 Sprachen übersetzt [25]. Die Euro-Qol-Gruppe besteht aus einer Reihe von Wissenschaftlern unterschiedlicher Fachdisziplinen und Nationalitäten, deren Forschungsgebiet die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst. Bis heute unterliegt diese Gruppe einem stetigen Wachstum und beinhaltet Mitglieder nahezu aller Staaten Europas sowie den USA, Kanada, Südafrika, Australien und Neuseeland.

Der Fragebogen ist praktisch selbsterklärend und kurzgefasst, so dass eine Kombination mit weiteren krankheitsspezifischen Instrumenten zur Messung der Lebensqualität von Patienten ohne Probleme akzeptiert wird. Die Beantwortung des Bogens nimmt im Durchschnitt eine Zeit von 5-10 Minuten in Anspruch. Der EQ-5D besteht aus einem

deskriptiven Teil sowie einer visuellen Analogskala (EQ VAS). Der deskriptive Teil besteht aus 5 Fragen:

1. Fragen zu Beweglichkeit / Mobilität
2. Fragen zur selbstständigen Versorgung
3. Fragen zu alltäglichen Tätigkeiten
4. Fragen zu Schmerzen / körperlichen Beschwerden
5. Fragen zu Angst / Niedergeschlagenheit

Jede Frage ist mit fünf ordinalskalierten Antwortmöglichkeiten versehen, die jeweils angekreuzt werden konnte:

1. keine Probleme bzw. keine Schmerzen / Beschwerden bzw. nicht ängstlich / deprimiert
2. leichte Probleme bzw. leichte Schmerzen / Beschwerden bzw. wenig ängstlich / deprimiert
3. mäßige Probleme bzw. mäßige Schmerzen / Beschwerden bzw. mäßig ängstlich / deprimiert
4. große Probleme bzw. starke Schmerzen / Beschwerden bzw. sehr ängstlich / deprimiert
5. nicht in der Lage bzw. extreme Schmerzen / Beschwerden bzw. extrem ängstlich / deprimiert

Aus den 5 Antwortmöglichkeiten wird anschließend für jeden Patienten im Rahmen der Score-Berechnung ein fünfstelliger Code notiert, der mittels Calculator in einen TTO-Score (time trade off-Score) umgerechnet wird. Der Höchstscore für beste Gesundheit nach TTO liegt somit bei 1,000 (11111) und für das schlechteste Wohlbefinden bei -0,205 (55555).

Die visuelle Analogskala (VAS) ist als Standardlayout einer vertikalen Linie von 20 cm Länge abgebildet und beinhaltet eine numerische Skala von 0-100. Anhand dieser Skala soll eine Selbsteinschätzung bzgl. des aktuellen Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Erhebung vorgenommen und markiert werden. Unterschieden wird hier zwischen dem „denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“ (0) und dem „denkbar besten Gesundheitszustand“ (100).

2.4.2 THYPRO 39 (THYROID-SPECIFIC PATIENT-REPORTED OUTCOME)

Der ThyPro39de dient als gut validierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität durch krankheitsspezifische Fragen bei Schilddrüsenerkrankungen und findet internationale Anwendung. Entwickelt wurde er von Watt et al. an der Copenhagen University Hospital Rigshospitalet in Dänemark [26, 27]. Er wurde zur einfacheren klinischen Verwendung aus der ursprünglichen Langfassung mit 85 Fragen auf eine Kurzversion mit 39 Fragen gekürzt. Der Fragebogen wurde in mehrere Sprachen übersetzt. Der ThyPro39de ist der am besten ausgewertete Fragebogen für benigne Schilddrüsenerkrankungen [95]. Die deutsche Version dieses Fragebogens wurde von uns validiert [96].

Der erste Abschnitt des Fragebogens bezieht sich auf die Fragen nach:

- generellen Symptomen
- Ermüdung
- Vitalität
- Erinnerung und Konzentrationsfähigkeit
- Nervosität und Anspannung
- Gefühlsleben
- Stimmungsschwankungen

Der zweite Teil des Fragebogens bezieht sich auf den Einfluss auf die unterschiedlichen Seiten des Lebens durch die Schilddrüsenerkrankung und besteht insgesamt aus 5 Fragen. Hierzu zählen:

- Beziehungen mit anderen Menschen
- tägliche Aktivitäten
- Beeinflussung auf das Äußere
- Einfluss der Schilddrüsenerkrankung innerhalb der letzten 4 Wochen

Der Patient soll die jeweils zutreffendste Antwort ankreuzen:

1. gar nicht
2. ein bisschen
3. etwas
4. viel
5. sehr viel

Der Fragebogen umfasst insgesamt 12 Symptom-Kategorien:

- Kropfsymptome (Goitre)
- Symptome einer Hyperthyreose (Hyper)
- Symptome einer Hypothyreose (Hypo)
- Augensymptome (Eye)
- Müdigkeit (Tired)
- Kognitive Beeinträchtigungen (Cognition)
- Angstzustände (Anxiety)
- Depressionssymptome (Depress)
- Emotionale Anfälligkeit (Suspect)
- Beeinträchtigungen im sozialen Leben (Social)
- Beeinträchtigungen im täglichen Leben (Daylife)
- Kosmetische Beschwerden (Cosmetic)

Die Antworten werden schließlich in einer von Torquil Watt bereitgestellten Tabelle zusammengefasst und nach einem vorgegebenen Algorithmus in eine Skala von 0-100 übersetzt, um ihn mit der ursprünglichen 85-Punkte-Version des ThyPro vergleichbar zu machen. Bei den Fragen 3b, 6g und 7h handelt es sich um inversive Fragen, die entsprechend in der Auswertung berücksichtigt werden müssen, wenn die Original-Tabellenkalkulation für die Berechnung der Punktzahlen oder das Skript für SPSS nicht verwendet wird. Generell verschlechtern sich die Symptome mit steigenden Werten und deuten auf eine sinkende Lebensqualität hin.

Der Gesamtscore (Composite) setzt sich aus allen Kategorien, außer den symptomspezifischen Kategorien (Kropfsymptome, Hyper- und Hypothyreose-symptome, Augensymptome), zusammen.

2.5 STATISTIK

Zur Erfassung der Datensätze wurde mit Microsoft Excel 2019 in der Version 1808 gearbeitet. Statistische Auswertungen und graphische Darstellungen wurden mit der Statistiksoftware SPSS erstellt, die graphische Umsetzung erfolgte in dem Programm Origin in der Version 2021b.

Der EQ-5D und ThyPro39de Fragebogen wurden gemäß den bisherigen Empfehlungen ausgewertet. Patientenmerkmale, QoL-Fragebogenwerte und Laborbefunde wurden deskriptiv, getrennt nach Intervention und Nachbeobachtungszeit analysiert. Für alle kategorialen Variablen wurden Anzahlen und prozentuale Häufigkeiten genutzt. Für metrische Variablen wurden Mittelwerte, 95%-Konfidenzintervalle des Mittelwerts, Mediane, Interquartilsabstände, sowie Boxplots im Bereich von 25-75% genutzt. Das Patientenalter wurde neben dem Mittelwert mit Minimal- und Maximalwert angegeben.

Die interferentielle Statistik wurde unter Verwendung einer ANOVA mit wiederholten Messungen zwischen den Faktoren (d.h. Supplementierung oder nicht) für den primären Endpunkt QoL über die Zeit, gemessen mit dem ThyPro39de, durchgeführt.

Für folgende Outcome-Variablen wurde eine „Repeated measures Analyse“ verwendet:

- Laborwerte (Ca, Mg, PTH, 25-OH Vit D)
- Fragebogen EQ-5D
- Fragebogen ThyPro39de

Es erfolgte im Rahmen der Repeated measure Analyse eine Differenzierung zwischen der Interventionsgruppe A und der Kontrollgruppe B. Ferner erfolgte eine weitere Differenzierung in Subgruppen nach der zugrundeliegenden Erkrankung Morbus Basedow oder Struma (multi-)nodosa. Zudem wurden für die o.g. Variablen Boxplots erstellt.

Der Chi-Quadrat-Test oder Fischers-Exact-Test wurde für die Bestimmung der Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Entwicklung einer postoperativen klinischen Hypokalzämie verwendet. Für alle Tests wurde ein p-Wert $< 0,05$ als Maß für die statistische Signifikanz verwendet.

Die Fallzahl von ca. 90 Personen wurde für die Validierung des ThyPro39de Fragebogens kalkuliert. Dies beruhte auf der für die Validierung von Fragebögen üblichen Kennzahlen. Für die Messung der Lebensqualität konnte aufgrund des explorativen Charakters der Studie und fehlender Vergleichswerte keine Fallzahl-Berechnung durchgeführt werden. Die Power-Berechnung erfolgte daher retrospektiv über die Website www.statistikguru.de [97].

3 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertungen dieser Dissertation präsentiert. Die deskriptive Statistik stützt sich dabei hauptsächlich auf die Studienpatienten mit vollständigen Datensätzen. Aufgrund der Corona-Pandemie und der damit verbundenen Reduzierung elektiver Operationen verlängerte sich die Studiendauer leider erheblich. Letztlich konnten jedoch insgesamt 90 Patienten eingeschlossen werden, von denen 85 operiert wurden. Im Studienverlauf schieden einige dieser Patienten nach den Vorgaben des Studienprotokolls aus und wurden fortan nicht weiterverfolgt.

3.1 BIOMETRISCHE DATEN

Die Datenerfassung erfolgte über den Zeitraum März 2019 bis Mai 2022. Von den eingeschlossenen 90 Studienpatienten wurden in diesem Zeitraum insgesamt 85 (94,4%) operiert. Von 5 Patienten wurde die Operation nach der ersten Datenerhebung abgesagt. Die Gründe hierfür waren Schwangerschaft (n=1), private sonstige Gründe (n=3) sowie eine Absage aufgrund eines direkten Kontakts (K1) zu einer COVID-positiven Person (n=1). Abbildung 3 stellt den zeitlichen Ablauf der Studienrekrutierung und die Ausschlussgründe dar. 8 Patienten mussten aufgrund eines intraoperativen „Loss of signal (LOS)“, dem intraoperativen Signalverlustes des N. laryngeus recurrens im Rahmen des intraoperativen Neuromonitorings, und der damit einhergehenden frühzeitigen Beendigung der Operation als Hemithyreoidektomie vorzeitig aus dem weiteren Studienverlauf ausgeschlossen werden. Bei weiteren 8 Patienten erfolgte der Ausschluss aufgrund eines „Loss of follow up (LOFU)“. Weitere 7 standen poststationär für einen letzten Termin zwecks Erhebung der Labor- und Lebensqualitätsdaten nicht mehr zur Verfügung.

Die finale Auswertung der vollständigen Datensätze konnte bei 62 Patienten (68,89%) erfolgen. Insgesamt 28 Patienten (31,12%) wurden nach Vorgabe des Studienprotokolls im Verlauf der Studienteilnahme ausgeschlossen.

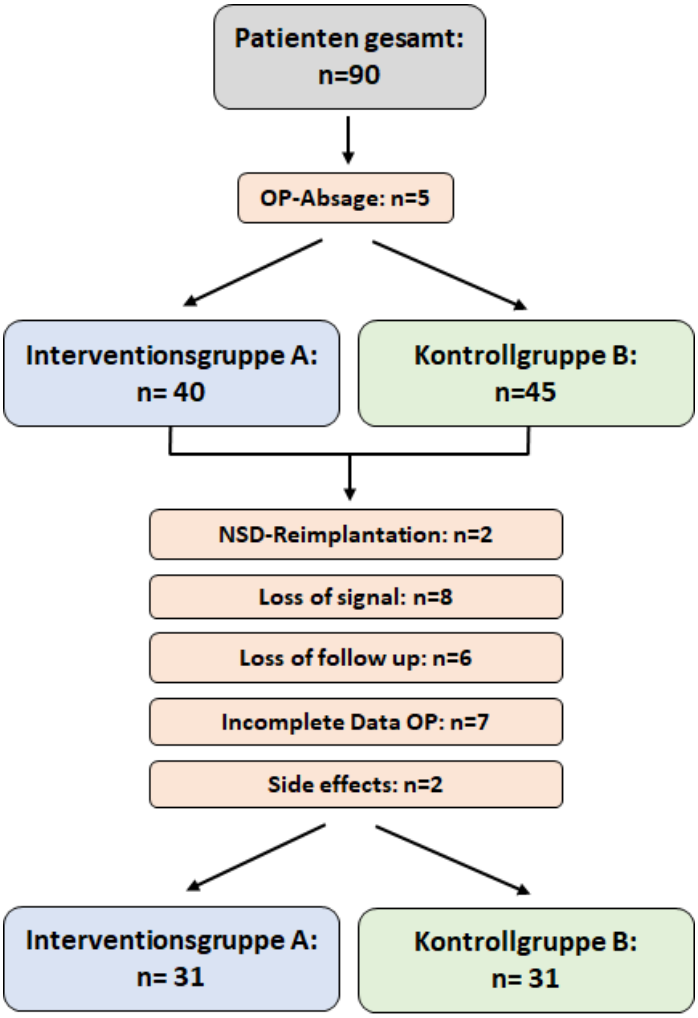


Abbildung 3: Zusammensetzung der auswertbaren Studienpatienten

Von den 62 ausgewerteten Patienten waren 49 weiblich und 13 männlich. Frauen waren in der Studie mit einem Anteil von 79,03% somit deutlich häufiger vertreten als Männer. Das durchschnittliche Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation betrug 48 Jahre. Die jüngste weibliche Person war 18 Jahre jung, die älteste weibliche Person 71 Jahre bei einem Altersdurchschnitt von 48,6 Jahren. Im männlichen Patientenkollektiv war der jüngste Teilnehmer 24 Jahre, der älteste Studienteilnehmer 70 Jahre alt, bei einem Durchschnitt von 45,8 Jahren.

In der Interventionsgruppe A nahmen von den 62 ausgewerteten Patienten 21 weibliche und 10 männliche teil (50%), in der Kontrollgruppe B 28 weibliche und 3 männliche Patienten (50%). Patienten mit einem Morbus Basedow waren in Interventionsgruppe A 16mal vertreten (25,8%), ebenso wie in Kontrollgruppe B (25,8%). Eine Struma nodosa kam in Gruppe A und B jeweils 15mal (je 24,2%) vor.

Beide Gruppen waren hinsichtlich ähnlicher Alters- und Gewichtsverteilung sowie vorliegender Grunderkrankung vergleichbar.

Tabelle 2: Biometrische Daten und Diagnosen der Studienpatienten

	Interventionsgruppe A	Kontrollgruppe B	Gesamtkollektiv
männlich (n/%)	10/16	3/5	13/21
weiblich (n/%)	21/34	28/45	49/79
Morbus Basedow (n/%)	16/26	16/26	32/52
Struma nodosa (n/%)	15/24	15/24	30/48
Durchschnittsalter in Jahren (min/max)	47 (20-70)	49 (20-72)	48 (20-72)
Durchschnitts-BMI (min/max)	32 (22-45)	28 (20-48)	30 (20-48)

3.2 Operations-Indikationen und -Verfahren

Bei 52,38% (n=33) der Patienten war die Indikation zur operativen Therapie ein Morbus Basedow. Bei 47,62% (n=30) bestand eine symptomatische Struma (multi-)nodosa. Die größte Struma wurde sonographisch mit einem Volumen von über 1000 ml gemessen, die kleinste lag bei einem Volumen von 13,1 ml. Das Durchschnittsvolumen lag bei 72,8 ml.

Operationsverfahren

Im Zeitraum März 2019 bis Mai 2022 wurden im Rahmen der Studie insgesamt 85 Schilddrüsenoperationen durchgeführt (n=13; 15,3% einseitige und n=72; 84,7% beidseitige Eingriffe):

Tabelle 3: Details der Operation
Patienten mit einseitiger Operation wurden nach Studienprotokoll ausgeschlossen. NSD=Nebenschilddrüsen

	Operationsverfahren	**n (%)**	**Re-Implantation NSD, n (%)**
einseitige OP n=13 (15,3%)	Einseitige subtotale Resektion links	1 (1,2)	0
	Hemithyreoidektomie	12 (14,1)	0
beidseitige OP n=72 (84,7%)	Thyreoidektomie	72 (84,7)	2 (2,8)

Einseitige subtotale Resektion

Eine einseitige subtotale Resektion wurde bei lediglich einem Patienten (n=1; 1,2%) durchgeführt. Bei diesem Patienten zeigte sich ein lateralseitig gut zugänglicher Knoten ohne Malignitätskriterien. Nach den Vorgaben des Studienprotokolls erfolgte bei diesem Patienten der Ausschluss der weiteren Studienteilnahme.

Hemithyreoidektomie

Eine Hemithyreoidektomie erfolgte bei 12 Patienten. Dies stellt einen prozentualen Anteil von 14,1% des Gesamtvolumens dar. Gründe für die halbseitige Resektion war in jedem Fall ein intraoperativer Signalverlust des N. vagus und der damit nach hausinternem Standard operating procedure (SOP) zwingend notwendige Abbruch der Operation, um einer beidseitigen Recurrensparese und eventuell resultierender Atemdepression vorzubeugen. Nach den Vorgaben des Studienprotokolls erfolgte bei diesen Patienten ebenso der Ausschluss der weiteren Studienteilnahme.

Thyreoidektomie

Wie im Studienprotokoll vorgesehen, wurde bei dem Großteil des Patientenkollektivs die vollständige Schilddrüse entfernt. Insgesamt erfolgte die Thyreoidektomie bei 72 Patienten, was einen Anteil von 84,7% ausmacht.

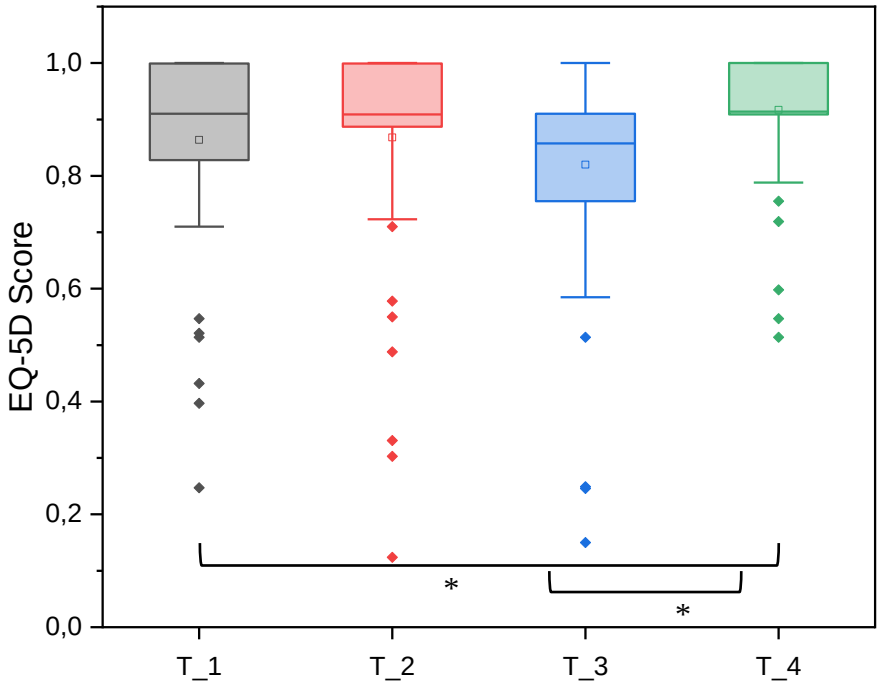
3.2.1 OPERATEURE

Alle Operationen (100%) erfolgten im DGAV zertifizierten Kompetenzzentrum für Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenchirurgie des Pius Hospitals Oldenburg. Die Operateure erfüllten dabei alle notwendigen Zentrums-Anforderungen und besaßen umfassende Erfahrung und Expertise in der endokrinen Chirurgie (mindestens 50 Schilddrüseneingriffe im Jahr).

3.3 Messung der Lebensqualität und der Laborparameter

3.3.1 EuroQol-5D (EQ-5D)

Gemessen wurde die Lebensqualität des Kollektivs mit vollständig vorliegendem Datensatz (n=54). In der Messung mit dem EQ-5D-Fragebogen konnten wir im ausgewerteten Gesamtkollektiv eine signifikante Steigerung der Lebensqualität zwischen Studieneinschluss (T_1) mit einem mittleren Score von 0,86 und letzter Messung (T_4) mit einem Score von 0,92 (p=0,04; 95% KI: 0,02-0,11) nachweisen. Da unmittelbar nach der Operation (T_3) die Lebensqualität im Gesamtkollektiv am stärksten sank (0,82) und einen höchsten Wert zur poststationären Messung (T_4) aufwies, konnte der größte Unterschied zwischen T_3 und T_4 erreicht werden (p=<0,001; 95% KI: 0,03-0,17).



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär

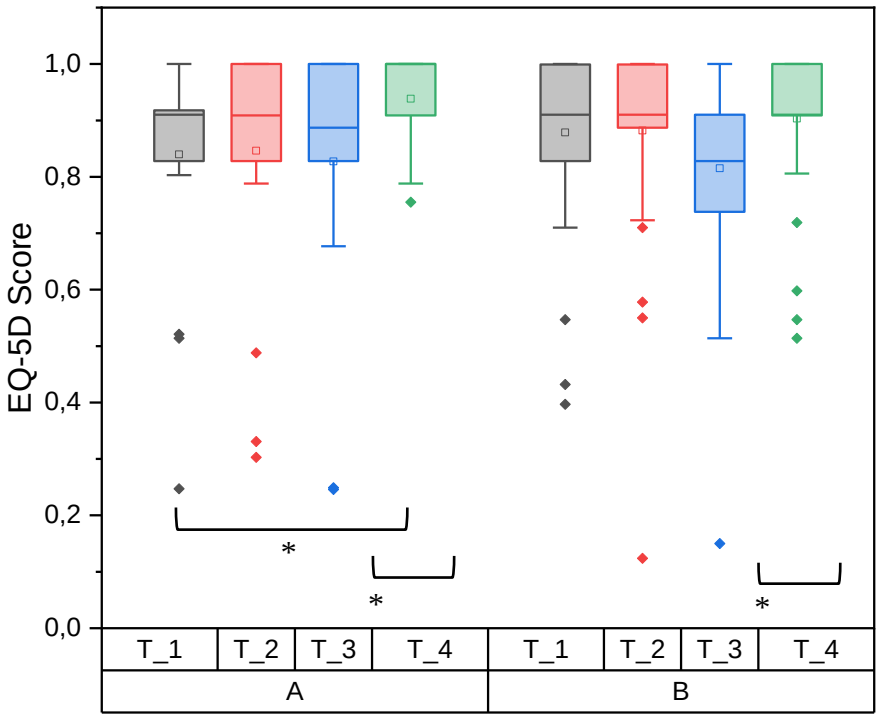
Abbildung 4: Lebensqualität EQ-5D-Fragebogen Gesamtkollektiv alle Zeitpunkte
(Score 0 = schlechteste Lebensqualität, Score 1 = beste Lebensqualität); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

Dieser Unterschied konnte auch innerhalb der Gruppen A und B nachvollzogen werden. In Gruppe A lag das Signifikanzniveau allerdings zwischen erster und letzter Messung mit p=0,003 (95% KI: 0,03-0,18) am höchsten und ergab somit eine deutliche

Verbesserung der Lebensqualität. Auch zwischen postoperativer und poststationärer Messung (T_3 und T_4) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Auswertung der Lebensqualität (p=0,25; 95% KI: 0,009-0,21).

In Gruppe B zeigte sich analog zum Gesamtkollektiv im Kohortenvergleich ein signifikanter Unterschied der Lebensqualität nach dem EQ-5D-Fragebogen zwischen T_3 und T_4 von p=0,03 (95% KI: 0,01-0,17).

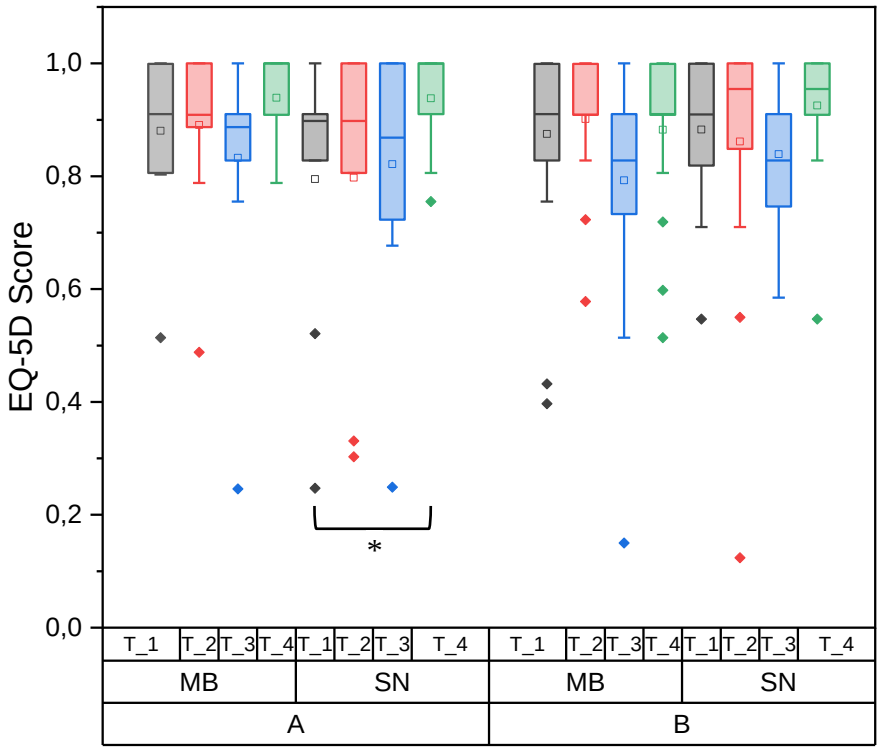
Zwischen der Interventionsgruppe A und der Kontrollgruppe B konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe

Abbildung 5: Lebensqualität EQ-5D- Fragebogen im Gruppenvergleich
(Score 0 = schlechteste Lebensqualität, Score 1 = beste Lebensqualität); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

Innerhalb der Subgruppen konnte nur in der Subgruppe SN-A eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zwischen erster und letzter Messung erreicht werden. So lag der mittlere Score bei Studieneinschluss (T_1) bei 0,8 und stieg bis zur erneuten Erhebung 6 Wochen poststationär (T_4) auf 0,94 an (p=0,004; 95% KI: 0,035-0,25).

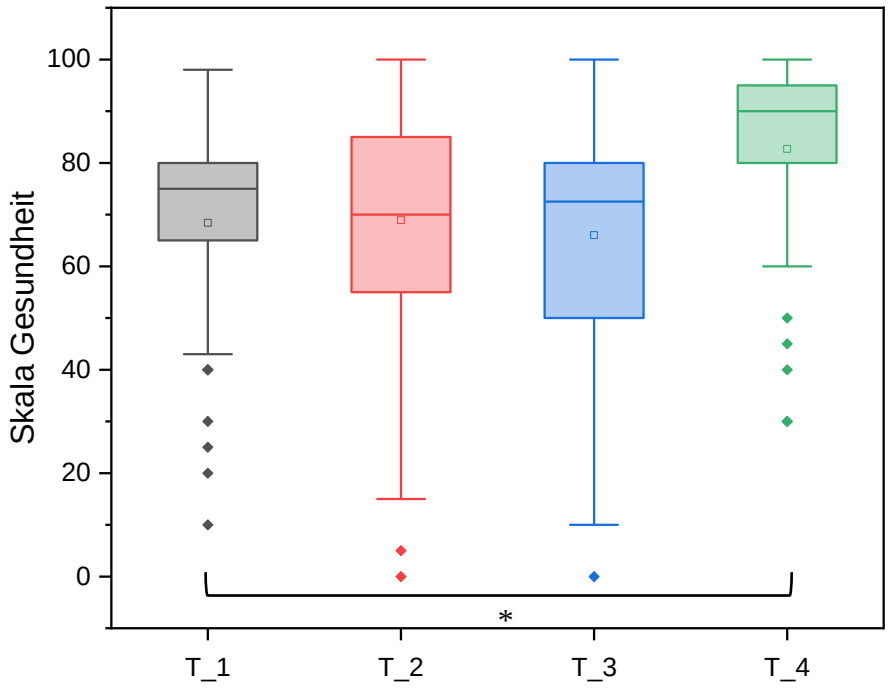


T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 6: Lebensqualität EQ-5D- Fragebogen im Subgruppenvergleich
(Score 0 = schlechteste Lebensqualität, Score 1 = beste Lebensqualität); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

Die letzte Frage im EQ-5D bezieht sich auf die Einschätzung der aktuell bestehenden Gesundheit in Form einer visuellen Analogskala (VAS). Die Gesundheit wird an einem Strahl mit 0 für die „schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ und 100 für die „beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ angegeben. Auf dem Strahl soll der zutreffende Bereich markiert und anschließend als Summe in einem Kästchen eingetragen werden. In der visuellen Analogskala zur Messung der jeweils aktuellen

Gesundheit konnte ebenfalls im ausgewerteten Gesamtkollektiv eine Signifikanz zwischen erster und letzter Messung erreicht werden (p= <0,001; 95% KI: 9,6-21,73).



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ, T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär

Abbildung 7: Lebensqualität EQ-5D/Skala Gesundheit Gesamtkollektiv
(Score 0 = schlechteste Gesundheit, Score 100 = beste Gesundheit); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

In beiden Gruppen (A und B) zeigten sich signifikante Verbesserungen des subjektiven Gesundheitsempfindens der Studienpatienten zu allen Zeitpunkten.

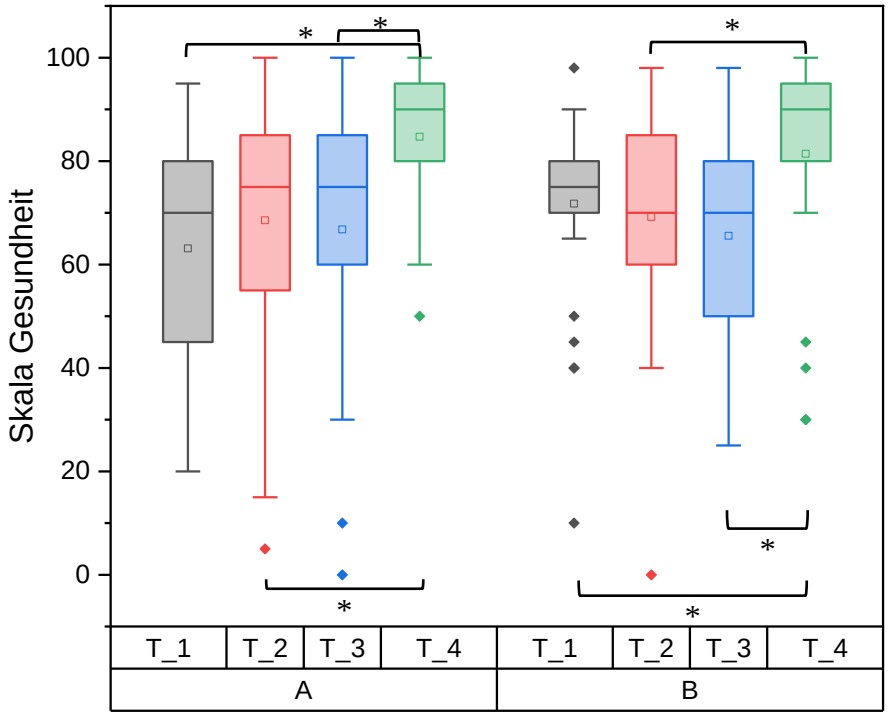
In Gruppe A konnte von Studienbeginn (T_1) zu postoperativer Messung (T_4) ein signifikanter Anstieg der subjektiven Gesundheit der Studienpatienten gemessen werden, das Signifikanzniveau lag bei p<0,001 (95% KI: 12,22-30,39).

Gruppe B zeigte ebenfalls einen signifikanten Anstieg der subjektiven Gesundheit zwischen erster und letzter Messung (p=0,005; 95% KI: 2,25-17,03).

Zwischen präoperativer und poststationärer Messung (T_2 zu T_4) bestand in Gruppe A ein signifikanter Unterschied von p=0,007 (95% KI: 3,14-27,56), in Gruppe B von p=0,008 (95% KI: 2,42-22,3).

Während in Gruppe A das subjektive Gesundheitsempfinden bei Studieneinschluss (T_1) am niedrigsten war und entsprechend der größte Unterschied zwischen T_1 und T_4 gemessen wurde (Mittelwert 63,07), lag der niedrigste Wert in Gruppe B zum postoperativen Zeitpunkt T_3 vor (Mittelwert 65,53). Somit wurde auch der größte Unterschied in Gruppe B zwischen T_3 und T_4 mit einem Signifikanzniveau von p<0,001 gemessen (95% KI: 5,52-26,31). Gruppe A zeigte in dieser Messung ebenfalls einen signifikanten Unterschied (p=0,007; 95% KI: 3,14-27,56).

Zwischen Interventionsgruppe A und Kontrollgruppe B zeigte sich innerhalb der Studie kein signifikanter Unterschied.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe

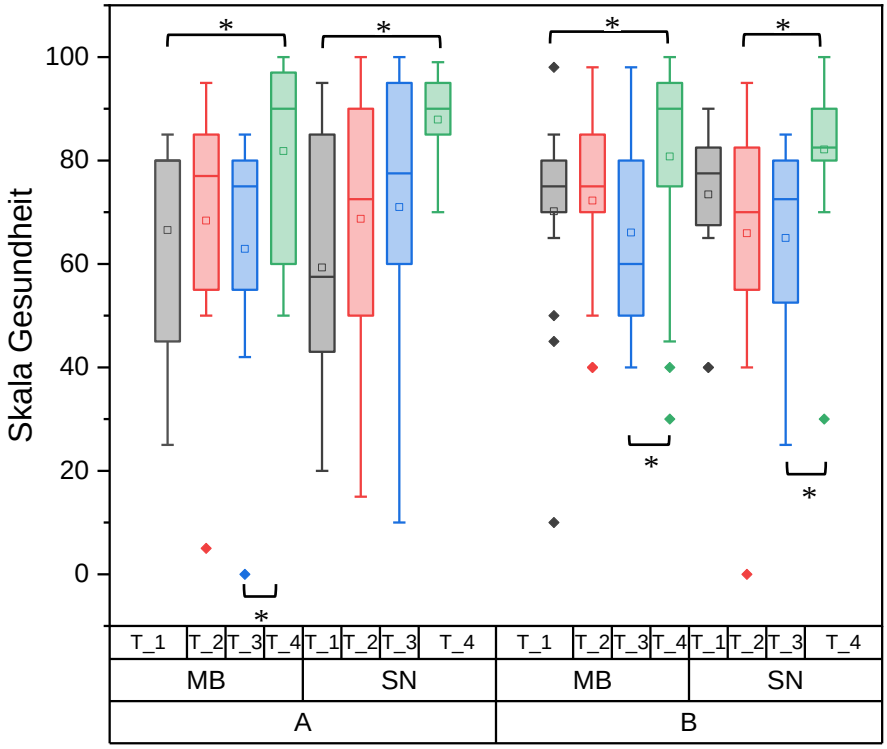
Abbildung 8: Lebensqualität nach dem EQ-5D- Fragebogen in Skala Gesundheit im Gruppenvergleich
(Score 0 = schlechteste Gesundheit, Score 100 = beste Gesundheit); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

In den Subgruppen zeigte sich vor allem in der Interventionsgruppe A ein Unterschied. Bei der ersten Messung (T_1) lag die mittlere Gesundheit bei den an Morbus Basedow erkrankten Studienpatienten (MB-A) bei 66,83 (95% KI: 55,43-78,24), zum letzten Zeitpunkt (T_4) konnte ein Anstieg auf 80,83 verzeichnet werden (95% KI: 70,74-90,93). Somit ergab sich in dieser Subgruppe ein signifikanter Unterschied der mittleren Gesundheit von p=0,017 (95% KI: 1,75-26,25). Zwischen postoperativer und poststationärer Messung (T_3 zu T_4) ergab sich ein signifikanter Unterschied von p=0,028 (95% KI: 1,36-35,81).

Auch in der Struma (multi-)nodosa Subgruppe (SN-A) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Beginn und Ende der Studie festgestellt werden (p<0,001; 95% KI: 15,81-42,02). So lag die mittlere Gesundheit bei Einschluss (T_1) bei 59,3 (95% KI: 46,81-71,8) und bei der letzten Messung (T_4) bei 87,9 (95% KI: 76,84-98,96).

In Subgruppe MB-B konnten etwas geringere, jedoch ebenso signifikante Unterschiede zwischen T_1 und T_4 (p=0,04; 95% KI: 0,3-20,88) sowie zwischen postoperativer und letzter Messung (T_3 zu T_4) ermittelt werden.

In der SN-B Subgruppe bestand zwischen Studienbeginn (T_1) und -ende (T_4) kein signifikanter Unterschied in der mittleren Gesundheit. In dieser Subgruppe lag die mittlere Gesundheit bei Studieneinschluss mit 73,44 insgesamt am höchsten (95% KI: 63,56-83,32). Präoperativ (T_2) sank der Gesundheits-Score auf einen Mittelwert von 65,94 (95% KI: 54,67-77,2). Zwischen präoperativer und poststationärer Messung (T_2 zu T_4) konnte ein Signifikanzniveau von p=0,018 (95% KI: 1,93-30,45) sowie zwischen postoperativer und poststationärer Messung (T_3 zu T_4) von p=0,016 (95% KI: 2,21-32,05) bestimmt werden.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa, A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe

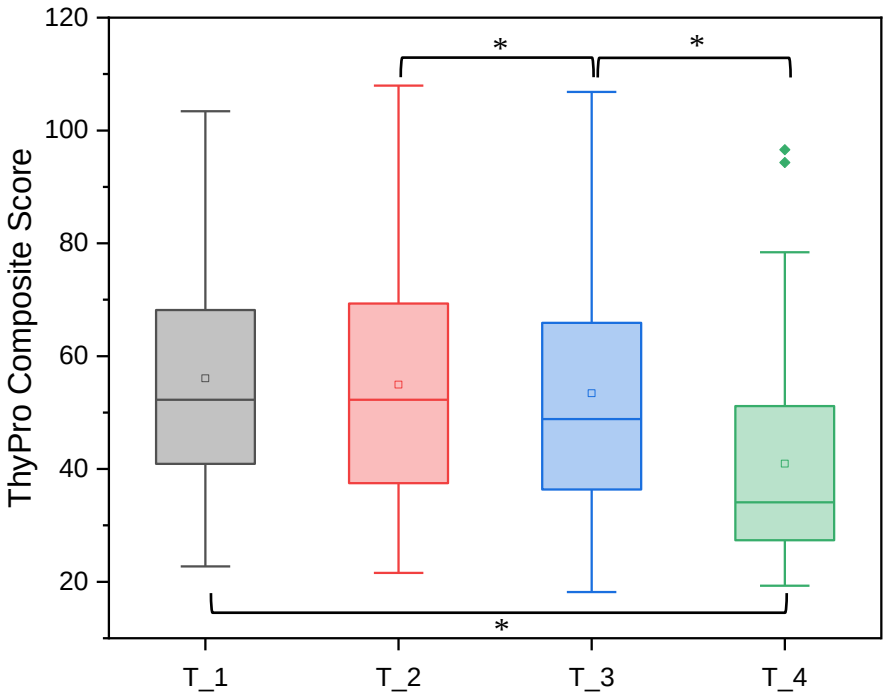
Abbildung 8: Lebensqualität EQ-5D/Skala Gesundheit Gruppen und Subgruppen
(Score 0 = schlechteste Gesundheit, Score 100 = beste Gesundheit); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

3.3.2 THYPRO39DE COMPOSITE SCORE

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Mittelwerte der zusammengesetzten Punktzahl (Composite) durch die vorgegebene Algorithmus-Berechnung von Torquil Watt präsentiert. Es erfolgte eine Auswertung der vollständigen Datensätze von insgesamt 54 Studienpatienten. Die Daten der einzelnen Patienten finden sich im Anhang (Abschnitte 8.3.1 bis 8.3.4).

Analog zur Datenerhebung durch den EQ-5D erfolgte auch die Messung der Lebensqualität durch den ThyPro-Fragebogen zu allen Zeitpunkten (T_1 bis T_4). Da dieser Fragebogen spezifischer auf die Schilddrüsenerkrankung und deren Symptome eingeht, ergab sich verglichen mit dem EQ-5D-Fragebogen eine größere Varianz der Composite-Scores.

Im gesamten Patientenkollektiv konnte im Studienverlauf eine signifikante Verbesserung der mittleren Lebensqualität nach dem ThyPro-Fragebogen errechnet werden. Bei Studieneinschluss (T_1) lag der Mittelwert bei 57,5 (95% KI: 51,35-63,7), in der letzten Messung (T_4) verbesserte sich dieser Wert auf 41 (95% KI: 35,81-46,18). Zwischen erster und letzter Messung zeigte sich ein Signifikanzniveau von p<0,001 (95% KI: 8,87-24,2). Zwischen prästationärer und poststationärer Messung (T_2 zu T_4) lag das Signifikanzniveau ebenfalls bei p<0,001 (95% KI: 5,91-23,32) sowie zwischen postoperativer und poststationärer Messung bei p=0,001 (95% KI: 3,76-20,34).



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär

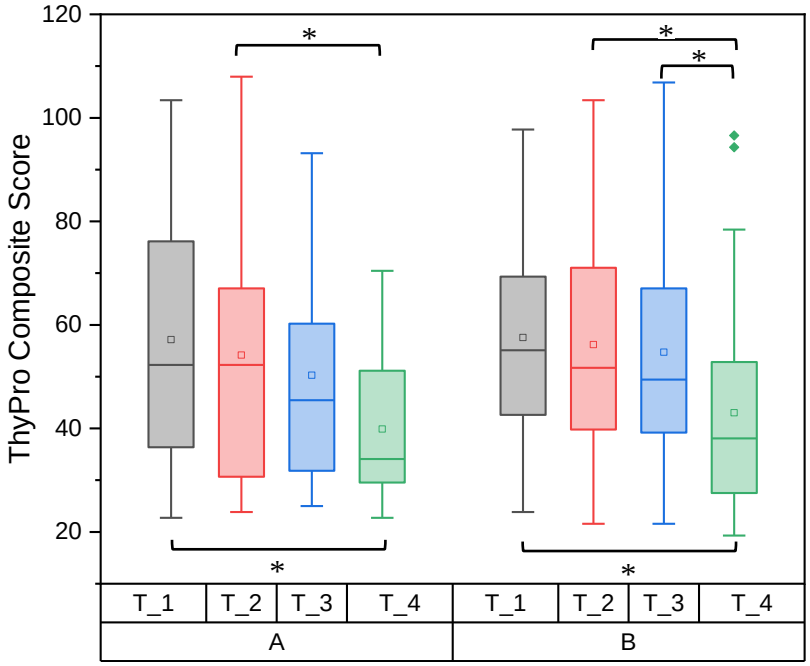
Abbildung 9: ThyPro Composite Score Analyse Gesamtkollektiv
(Score 0 = beste Lebensqualität, Score 100 = schlechteste Lebensqualität); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

Während beide Gruppen nahezu identische Ausgangswerte zu Studienbeginn (T_1) aufwiesen (Interventionsgruppe A: 57,6; Kontrollgruppe B: 57,4), verbesserte sich in der letzten Messung (T_4) der Composite-Score in Gruppe A signifikant auf 39,4 (p<0,001; 95% KI: 6,13-30,31) und in Gruppe B auf 42,6 (p<0,001; 95% KI: 5,44-24,25).

In Gruppe A und B bestanden des Weiteren signifikante Unterschiede zwischen prästationärer und poststationärer Messung (p=0,016; 95% KI: 2,08-29,57 bzw. p=0,007;

95% KI: 2,71-24,1) sowie in Gruppe B auch zwischen postoperativer und poststationärer Messung (T_3 zu T_4) (p=0,015; 95% KI: 1,64-22).

Zwischen Gruppe A und B zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe

Abbildung 10: ThyPro Composite Score Gruppenanalyse
(Score 0 = beste Lebensqualität, Score 100 = schlechteste Lebensqualität); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

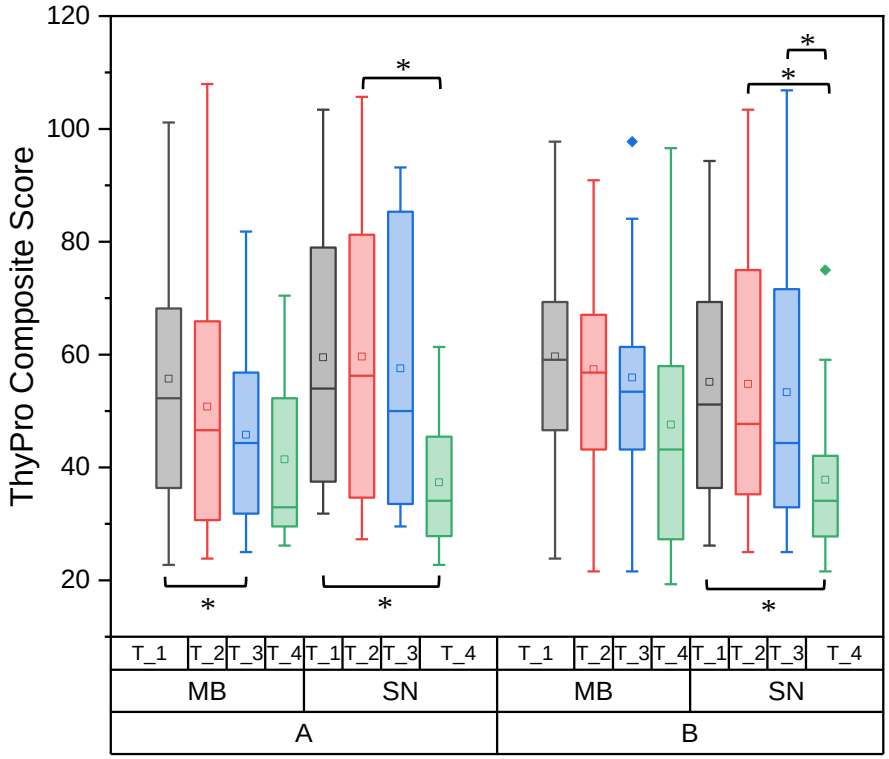
Innerhalb der Subgruppe MB-A verbesserte sich die Lebensqualität von Studieneinschluss (T_1) mit einem mittleren Score von 55,72 (95% KI: 43,68-67,76) zur postoperativen Messung (T_3) mit 45,8 (95% KI: 33,51-58,09) signifikant (p=0,031; 95% KI: 0,59-19,25). Poststationär (T_4) setzte sich diese Entwicklung fort, wenn auch nicht statistisch signifikant. So erreichte die MB-A Gruppe bei der letzten Messung einen mittleren Score von 41,44 (p=1; 95% KI: -11,79-20,51).

Eine ähnliche Steigerung der Lebensqualität konnte innerhalb der Subgruppen SN-A und SN-B nachgewiesen werden. Es zeigte sich in beiden Subgruppen eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Lebensqualität von Studieneinschluss (T_1) zu

poststationärer Messung (T_4) (p=0,014; 95% KI: 3,13-41,18 bzw. p=0,007; 95% KI 3,42-31,21).

Innerhalb der Subgruppe MB-B ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Zwischen der Interventionsgruppe A und Kontrollgruppe B konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezogen auf die durchschnittliche Lebensqualität nach Thyreoidektomie ausgemacht werden. Auch zwischen den Subgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 11: ThyPro Composite Score Subgruppenanalyse
(Score 0 = beste Lebensqualität, Score 100 = schlechteste Lebensqualität); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

Der Composite Score setzt sich aus allen Kategorien zusammen. Die schilddrüsenspezifischen Symptome (Kropfsymptome, Hyper- und Hypothyreose-symptome, Augensymptome etc.) werden nicht eingerechnet, so dass wir diese gesondert

auswerteten. Aufgrund der Vollständigkeit werden im Folgenden auch die Ergebnisse der übrigen Subkategorien dargestellt.

3.3.3 SUBDOMÄNEN THYPRO39DE

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Subdomänen des ThyPro39de-Fragebogens beschrieben. In Abbildung 12 sind die Ergebnisse graphisch als Netzplots dargestellt. Abgebildet sind die Gruppenvergleiche im Gesamtkollektiv (a) sowie unterschieden nach den Diagnosen Morbus Basedow (b) und Struma (multi-)nodosa (c). Im Anhang finden sich zusätzlich die Ergebnisse als Boxplots (Abschnitt 8.1).

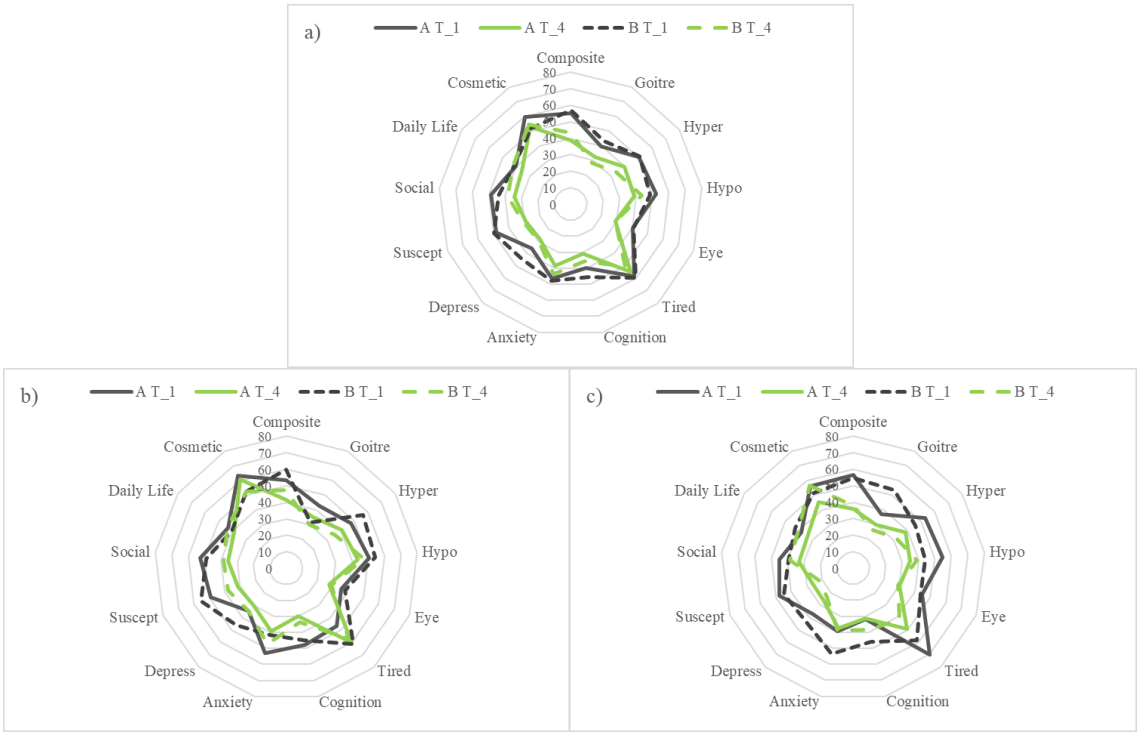


Abbildung 12: Netzplots für den ThyPro39de
Abgebildet sind die Mittelwerte für alle Subdomänen und den Composite Score der Messzeitpunkte T_1 und T_4. a) Gruppe A vs. Gruppe B; b) Morbus Basedow: Gruppe A vs. Gruppe B; c) Struma Nodosa: Gruppe A vs. Gruppe B; niedrigere Werte indizieren bessere Lebensqualität.

<u>Kropfsymptome (Goitre symptoms)</u>

Es zeigte sich im Gesamtkollektiv von Studieneinschluss (T_1) zu poststationärer Messung (T_4) keine signifikante Verbesserung der Kropfsymptome (p=0,057; 95% KI: -0,21-22,68).

Die Kontrollgruppe B konnte im Vergleich zur Interventionsgruppe A eine signifikante Verbesserung der Symptomatik sowohl von Studieneinschluss (T_1) zu Studienende

(T_4) (p=0,009; 95% KI: 3,19-31,3) als auch vom postoperativen Messzeitpunkt (T_3) zu Studienende (T_4) erzielen (p=0,024; 95% KI: 1,17-24,72).

Die Patienten, die an einer Struma (multi-)nodosa operiert wurden wiesen eine signifikante Verbesserung der Symptomatik von Studieneinschluss (T_1) bis Studienende (T_4) in der poststationären Messung auf (p=0,042; 95% KI: 0,43-35,63).

Diese Verbesserung zeigte sich v.a. bei den Struma (multi-)nodosa Patienten der Gruppe B (SN-B) zwischen den Zeitpunkten T_1 und T_4 (p<0,001, 95% KI: 12,17-53,67) sowie T_1 und T_2 (p=0,035, 95% KI: 0,9-37,1) aber auch zwischen der postoperativen und poststationären Messung (T_3 zu T_4) mit p=0,014 (95% KI: 2,94-37,73). Jedoch war auch der Ausgangsscore in dieser Subgruppe mit 58,8 (95% KI: 46,56-71,04) im Gesamten am niedrigsten.

In den übrigen Subgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe sowie den Subgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Hyperthyreosesymptomatik (Hyperthyroid symptoms)

Es zeigte sich im gesamten Patientenkollektiv eine signifikante Verbesserung der Symptomatik von Studieneinschluss zu Studienende (p<0,001, 95% KI: 6,16-24,66).

Zwischen der Interventionsgruppe A und der Kontrollgruppe B konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Innerhalb der Interventionsgruppe A konnte ab dem präoperativen Messzeitpunkt (T_2) eine jeweils signifikante Verbesserung zu Studienende (T_4) aufgezeigt werden (T_2 zu T_4: p<0,001; 95% KI: 7,12-27,39 und T3 zu T4: p=0,031; 95% KI: 0,79-25,84).

In der Interventionsgruppe zeigte sich vom präoperativen Messzeitpunkt (T_2) zur letzten Messung (T_4) eine signifikante Verbesserung in beiden Subgruppen (MB-A: p=0,016; 95% KI: 1,88-26,9 und SN-A: p=0,007; 95% KI: 4,18-36,07).

Innerhalb der MB-B Subgruppe konnte von allen Messzeitpunkten (T_1 bis T_3) zu Studienende (T_4) eine signifikante Verbesserung ermittelt werden (p=0,003; 95% KI: 5,62-36,27 und p<0,001; 95% KI: 7,6-28,85 sowie p=0,041; 95% KI: 0,36-26,64).

In der Subgruppe SN-B bestand zwischen präoperativer und poststationärer Messung ein signifikanter Unterschied (p<0,001; 95% KI: 5,62-28,91).

Hypothyreosesymptomatik (Hypothyorid symptoms)

Das gesamte Studienkollektiv wies eine signifikante Verbesserung der Hypothyreosesymptome von Studieneinschluss (T_1) zu poststationärer Messung (T_4) auf (p<0,001; 95% KI: 4,53-19,28).

Zwischen der Interventionsgruppe A und der Kontrollgruppe B konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (p=>0,05).

Innerhalb der Interventionsgruppe A zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Symptomatik von erster zu letzter Messung (T_1 zu T_4 mit p=0,003; 95% KI: 4,07-27,36). In Kontrollgruppe B konnten keine signifikanten Verbesserungen festgestellt werden.

Zwischen der Interventionsgruppe A und der Kontrollgruppe B konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden.

In der Subgruppe MB-A verbesserten sich die Werte von Studieneinschluss (T_1) und präoperativer Messung (T_2) jeweils zur postoperativen Messung (T_3) signifikant (p=0,049; 95% KI: 0,03-23,04 bzw. p=0,025; 95% KI: 0,89-20,27).

In Subgruppe MB-B zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der Struma (multi-)nodosa Interventionsgruppe (SN-A) wurde eine signifikante Verbesserung der Hypothyreosesymptomatik von erster zu letzter Messung (T_1 zu T_4) nachgewiesen (p=0,004; 95% KI: 5,9-42,54), in Subgruppe SN-B bestanden keine Signifikanzen.

Zwischen den Subgruppen konnte zu keinem Messzeitpunkt ein Signifikanzniveau ermittelt werden.

Augensymptomatik (Eye symptoms)

Es zeigte sich bei allen Studienpatienten eine signifikante Verbesserung der Augensymptomatik von Studieneinschluss (T_1) zu letzter Messung (T_4) (p=<0,001; 95% KI: 4,71-16,72).

Die Interventionsgruppe A wies im Mittel eine signifikante Verbesserung von erster zu letzter Messung (T_1 zu T_4) auf (p=0,017; 95% KI: 1,39-20,34).

Die Kontrollgruppe B zeigte signifikante Verbesserungen von jedem Messzeitpunkt bezogen auf die letzte Messung (T_4) (T_1: p=0,002; 95% KI: 3,2-17,94 und T_2: p=0,003; 95% KI: 3,59-23,2 sowie T_3: p=0,045; 95% KI: 0,15-19,32).

Signifikante Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe A und der Kontrollgruppe B bestanden nicht.

Im Subgruppenvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der Interventionsgruppe A zwischen Morbus Basedow- und Struma-Patienten zugunsten der Subgruppe MB-A in der postoperativen Messung (T_3) (p=0,032; 95% KI: -34,3 - -1,64). In der poststationären Messung (T_4) bestand dieser Unterschied nicht mehr.

Innerhalb der SN-A Subgruppe zeigte sich eine Besserung von erster zu letzter Messung (T_1 zu T_4) mit einem Signifikanzniveau von p=0,013 (95% KI: 2,59-32,41).

In SN-B konnten Signifikanzen von Studieneinschluss (T_1) und präoperativer Messung (T_2) zu letzter Messung (T_4) festgestellt werden (p=0,017; 95% KI: 1,58-23,36 bzw. p=0,022; 95% KI: 1,58-30,56). Zwischen postoperativer (T_3) und poststationärer Messung (T_4) bestand keine signifikante Verbesserung mehr (p=0,071; 95% KI: 0,69-27,62).

Müdigkeitssymptome (Tiredness)

Weder im Gesamtkollektiv noch zwischen der Interventionsgruppe A und der Kontrollgruppe B zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Müdigkeitssymptome.

Allerdings konnten in den Interventions-Subgruppen (MB-A und SN-A) signifikante Unterschiede zu den Messzeitpunkten T_1 und T_3 zugunsten der MB-A Subgruppe festgestellt werden (p=0,013; 95% KI: 6,6-53,8 bzw. p=0,026; 95% KI: 3-45,05).

Kognitive Beeinträchtigungen (cognition complaints)

Im Gesamtkollektiv zeigte sich keine statistisch signifikante Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigungen (p=0,058; 95% KI: 0,21-20,54).

Ebenso bestand kein Unterschied zwischen den zugrundeliegenden Erkrankungen Morbus Basedow und Struma (multi-)nodosa.

In der Subgruppe MB-A zeigte sich eine Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigungen mit einem Signifikanzniveau von p=0,04 (95% KI: 0,63-40,76) von Studieneinschluss (T_1) zu Studienende (T_4).

In den übrigen Subgruppen (MB-B, SN-A und SN-B) konnte dieser Unterschied nicht festgestellt werden.

Ängste (Anxiety)

Es zeigten sich weder im Gesamtkollektiv noch zwischen den Gruppen und Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Ängste der Patienten.

Depression (Depressivity)

Das Gesamtkollektiv zeigte eine signifikante Besserung der Symptome (p=0,005; 95% KI: 2,85-22,24).

Innerhalb der Kontrollgruppe B konnte bei allen Messungen (T_1 bis T_3) verglichen mit der letzten Messung (T_4) eine signifikante Verbesserung erzielt werden (T_1: p=0,002; 95% KI: 4,86-28,66 und T_2: p=0,003; 95% KI: 4-27,67 sowie T_3: p=0,008; 95% KI: 2,81-26,14). Signifikanzen im Vergleich zur Interventionsgruppe A bestanden zu keinem Zeitpunkt.

Emotionale Anfälligkeit (Emotional suspectibility)

Es bestand eine signifikante Verbesserung der Symptome im gesamten Studienpatientenkollektiv (p<0,001; 95% KI: 12,37-29,5) von erster zur letzten Messung (T_1 bis T_4).

Zwischen Interventionsgruppe A und Kontrollgruppe B konnte kein signifikanter Unterschied gemessen werden (p>0,05). Innerhalb beider Gruppen bestand jedoch von erster zu letzter Messung (T_1 zu T_4) jeweils eine signifikante Verbesserung (Interventionsgruppe A: p<0,001; 95% KI: 7,05-34,1 und Kontrollgruppe B: p<0,001; 95% KI: 10,77-31,82).

Innerhalb der Subgruppen MB-B und SN-B konnte ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt T_4 zugunsten der SN-B Gruppe gemessen werden (p=0,021; 95% KI: 2,57-29,92).

Beeinträchtigungen im sozialen Leben (Impaired social life)

Das gesamte Patientenkollektiv wies eine signifikante Verbesserung nach erfolgter Thyreoidektomie zum poststationären Zeitpunkt auf (p=0,02; 95% KI: 1,27-22,21).

Die Interventionsgruppe A zeigte eine signifikante Verbesserung von Studieneinschluss (T_1) zu letzter Messung (T_4) (p=0,035; 95% KI: 0,79-33,83).

In der Kontrollgruppe B konnte kein Signifikanzniveau ermittelt werden. Zwischen den Gruppen- und Subgruppenvergleichen bestanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben (Impaired daily life)

Es zeigten sich weder signifikante Verbesserungen im Gesamtkollektiv, noch innerhalb der Subgruppen.

Kosmetische Beschwerden (Cosmetic complaints/appearance)

Im gesamten Studienkollektiv konnten weder in den Gruppen noch in den Subgruppen signifikante Verbesserungen festgestellt werden.

3.4 Laborwerte-Deskriptive Ergebnisse

Im Rahmen der Erhebung der Laborparameter zur Detektion und zum Screening einer Hypokalzämie bzw. eines Hypoparathyreoidismus wurden mehrere Werte bestimmt (s.o.). Aufgrund der Datenfülle werden analog zur Fragestellung dieser Arbeit im Ergebnisteil die relevantesten Daten (Ca, Mg, PTH und 25-OH-Vit-D3) vorgestellt. Der vollständige Datensatz wird dem Anhang zur Einsicht beigefügt. Es wird zwischen Gruppe A und B sowie den zugrundeliegenden Erkrankungen Morbus Basedow und Struma (multi-)nodosa unterschieden und jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichungen präsentiert. Ein vollständiger Datensatz lag hier bei 62 Patienten vor.

3.4.1 MESSUNG DES KALZIUMS

Die Laborwerte wurden, wie bereits aufgezeigt, zu 4 unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Die dritte Kalzium-Messung erfolgte, anders als bei den übrigen Parametern, erst am 2. postoperativen Tag, da sich Symptome einer Hypokalzämie i.d.R. erst 24-48 Stunden nach einer Operation als Folge eines erniedrigten Parathormons und nicht unmittelbar postoperativ bemerkbar machen. Das Kalzium konnte bei insgesamt 62 Patienten ausgewertet werden, 31 Patienten davon in der Subgruppe Morbus Basedow (MB) und 31 in der Struma nodosa-Subgruppe (SN). Werte von < 2,1 mmol/l wurden dabei als Hypokalzämie bewertet.

Bei Studieneinschluss (T_1) zeigten sich in den Gruppen A und B sowie den beiden Subgruppen nahezu identische Kalzium-Werte von ca. 2,4 mmol/l. Signifikante Unterschiede bestanden nicht. Auch zum zweiten Messzeitpunkt (T_2) unmittelbar präoperativ blieb das Kalzium aller Gruppen relativ konstant zum Vorniveau und ohne Signifikanz zum ersten Messzeitpunkt (T_1). Zwei Tage postoperativ (T_3-Ca) erfolgte die erneute Messung des Kalziums bei allen thyreoidektomierten Patienten. Es zeigte sich nun ein signifikanter Abfall sowohl in den Gruppen A und B als auch in den Subgruppen MB und SN ($p<0,001$).

In der Interventionsgruppe A wurde ein mittleres Kalzium von 2,12 mmol/l gemessen (95% KI: 2,06-2,19), was somit im unteren Normbereich liegt (Norm: 2,1-2,5 mmol/l).

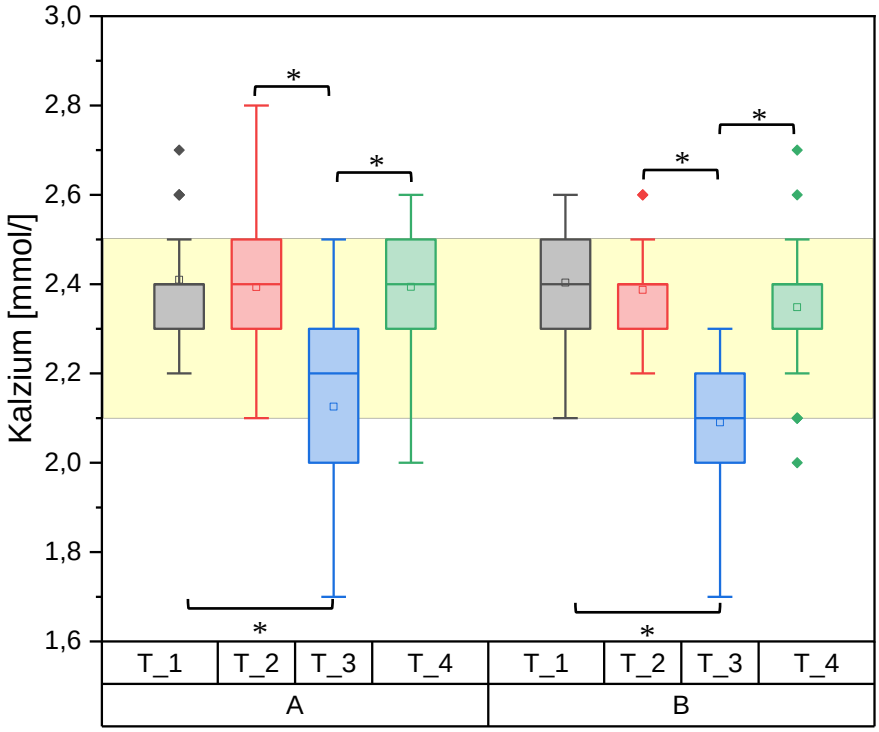
In der Kontrollgruppe B konnte ein höherer Abfall mit einem Mittelwert von 2,09 mmol/l (95% KI: 2,03-2,15) gemessen werden, demnach bestand in diesem Patientenkollektiv definitionsgemäß eine postoperative laborchemische Hypokalzämie.

In der Subgruppe MB-B konnte zum Zeitpunkt T_3 der größte Abfall auf ein mittleres Kalzium von 2,08 mmol/l beobachtet werden (95% KI: 1,99-2,16). Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen MB-A und MB-B bestanden zu keinem Zeitpunkt.

Auch zwischen den Morbus Basedow- und Struma (multi-)nodosa-Subgruppen A und B konnte kein signifikanter Abfall gemessen werden ($p=0,362$ bzw. $p=0,661$).

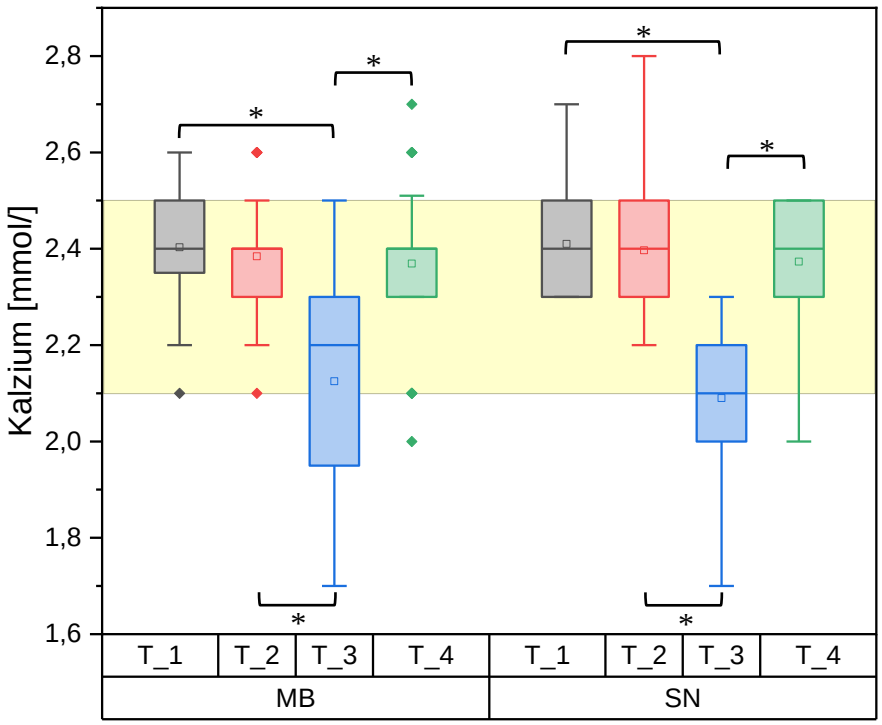
Eine reine postoperative Hypokalzämie bei normwertigem Parathormon lag bei 10 Patienten vor, zur Interventionsgruppe A gehörten davon 3 Patienten (MB-A=1; SN-A=2), zur Kontrollgruppe B 7 Patienten (MB-B=2; SN-B=5). 5 der Patienten (MB-A=1; MB-B=1; SN-B=3) gaben trotz bestehender Hypokalzämie keine Symptome an, eine

Substitution mit Kalzium erfolgte bei diesen Patienten dennoch zur Prophylaxe von möglicherweise später auftretenden Symptomen.



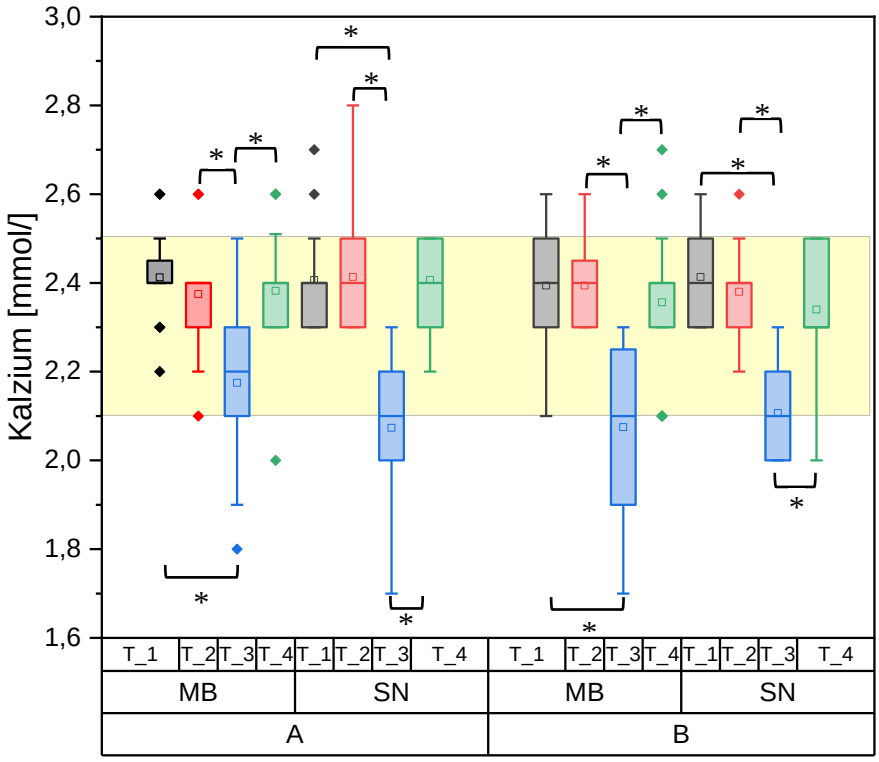
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3=2 Tage postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, gelb markierter Bereich=Normwert Kalzium

Abbildung 13: Kalzium im Gruppenvergleich
Abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3=2 Tage postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa, gelb markierter Bereich=Normwert Kalzium

Abbildung 14: Kalzium unterschieden nach Diagnose
abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3=2 Tage postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa, A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, gelb markierter Bereich=Normwert Kalzium

Abbildung 15: Kalzium im Gruppen- und Subgruppenvergleich
abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

3.4.2 Messung des Parathormons

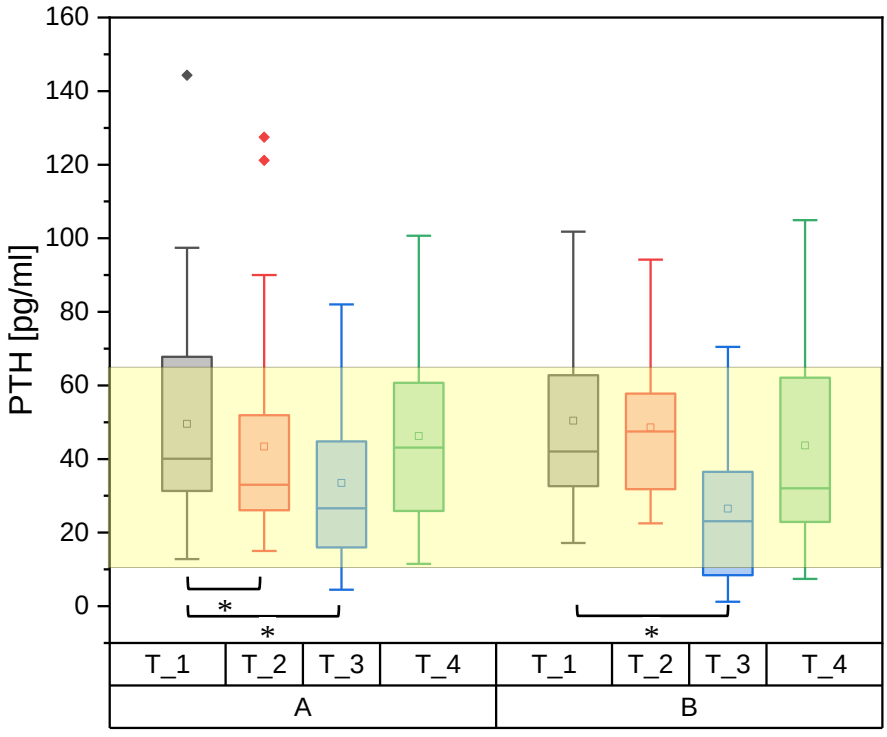
Das Parathormon konnte bei insgesamt 57 Patienten ausgewertet werden. Die zweite Labormessung erfolgte i.d.R. einen Tag vor geplanter Operation. In der Interventionsgruppe A wurde zu diesem Zeitpunkt bereits die Supplementation mit Kalzium und Magnesium über einen Zeitraum von 2 Wochen durchgeführt. In der präoperativen Messung (T_2) wurden zum Verlaufs-Screening eines Hypoparathyreoidismus das Kalzium (Ca) und das Parathormon (PTH) bestimmt.

In Gruppe A zeigte sich bereits ein signifikanter Unterschied in der Messung des Parathormons zwischen Studieneinschluss (T_1) und unmittelbar präoperativer Messung (T_2) (p=0,042; 95% KI: 0,15-12,79). Im weiteren Studienverlauf sank das Parathormon in dieser Gruppe postoperativ auf 32,8 pg/ml ab (95% KI: 24,57-41,03). Die Messung

(T_3) ergab ein Signifikanzlevel von p=0,028 (95% KI: 1,16-31,61) verglichen mit den Ausgangswerten zu Studieneinschluss (T_1).

In Gruppe B wurde ebenfalls postoperativ (T_3) der niedrigste Parathormonwert gemessen. Hier sank der Mittelwert im Patientenkollektiv signifikant von 50,81 pg/ml (95% KI: 41,16-60,46) bei Studieneinschluss (T_1) auf 26,66 pg/ml (p<0,001; 95% KI: 18,88-32,43) unmittelbar postoperativ (T_3). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B bestanden nicht.

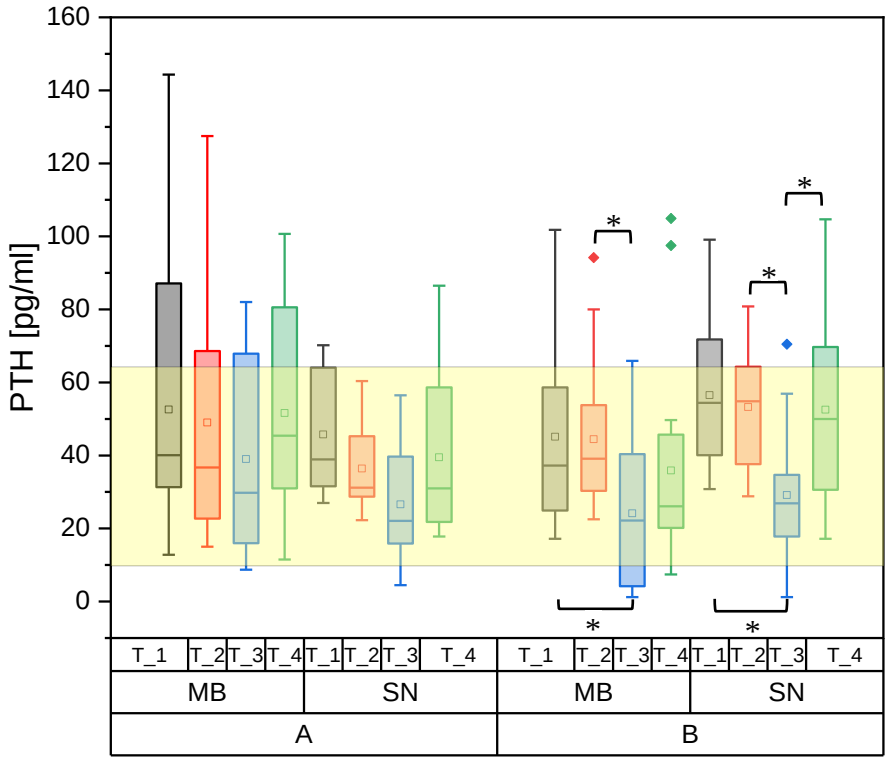
In der Subgruppe MB-B wurde der niedrigste Parathormonwert mit 24,18 pg/ml (95% KI: 13,55-34,8) gemessen. Zwischen den Subgruppen bestand kein signifikanter Unterschied.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, gelb markierter Bereich=Normwert Parathormon

Abbildung 16: Parathormon im Gruppenvergleich
abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

Abbildung 17 zeigt, dass innerhalb der Subgruppen über den gesamten Studienverlauf Schwankungen des Parathormons bestehen, wobei der größte Abfall jeweils unmittelbar postoperativ (T_3) zu verzeichnen war.



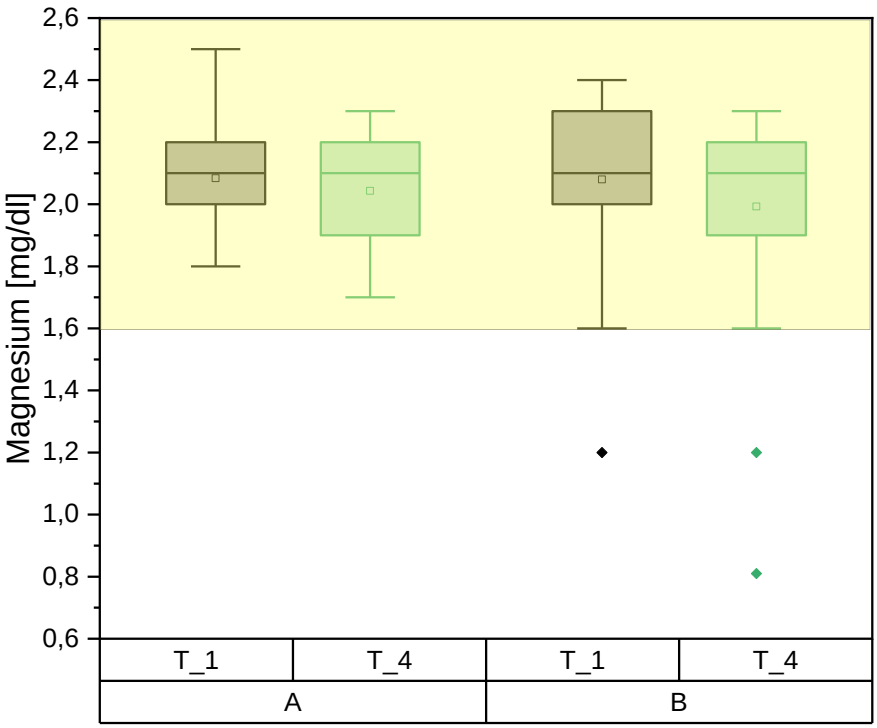
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa, gelb markierter Bereich=Normwert Parathormon

Abbildung 17: Parathormon im Gruppen- und Subgruppenvergleich
abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

3.4.3 Messung des Magnesiums

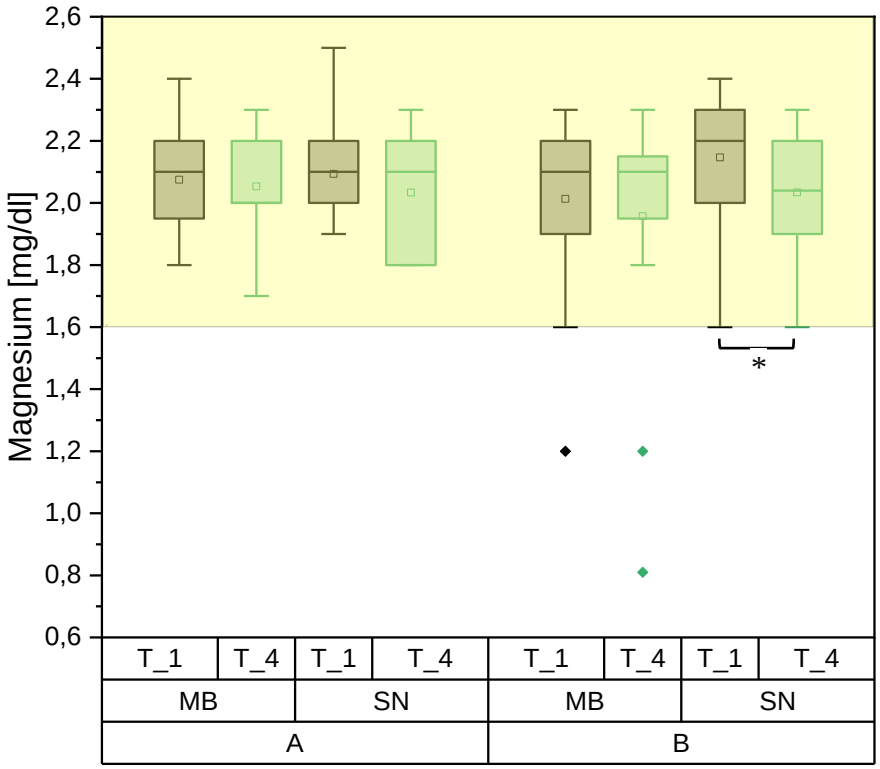
Da die Supplementationsgruppe sowohl Kalzium als auch Magnesium erhielt, wurde das Magnesium im Rahmen der Laborkontrollen zu den Zeitpunkten T_1 und T_4 gemessen. 60 Patienten konnten in der Auswertung berücksichtigt werden. Es zeigten sich sowohl in der Interventionsgruppe A als auch in der Kontrollgruppe B Werte im mittleren Normbereich. Eine asymptomatische Hypomagnesiämie trat lediglich bei einem Patienten zum Messzeitpunkt T_1 und bei 2 Patienten zum Messzeitpunkt T_4 auf. Alle drei Patienten waren der Gruppe MB-B angehörig.

Es zeigte sich zu allen Zeitpunkten ein relativ konstanter Mittelwert im mittleren Normbereich (1,6-2,6 mg/dl) in beiden Gruppen um 2,06 mg/dl ohne signifikante Abweichungen in eine Hyper- oder Hypomagnesiämie. In Gruppe SN-B bestand ein signifikanter Unterschied zwischen T_1 und T_4 (p=0,028; 95% KI: 0,1-0,18), jedoch ohne klinisch signifikantes Korrelat. In den übrigen Gruppen- und Subgruppen-Vergleichen konnte kein Signifikanzlevel erreicht werden. Insbesondere zeigte sich kein Unterschied zwischen der Supplementationsgruppe A und der Kontrollgruppe B.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, gelb markierter Bereich=Normwert Magnesium

Abbildung 18: Magnesium im Gruppenvergleich
abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands.

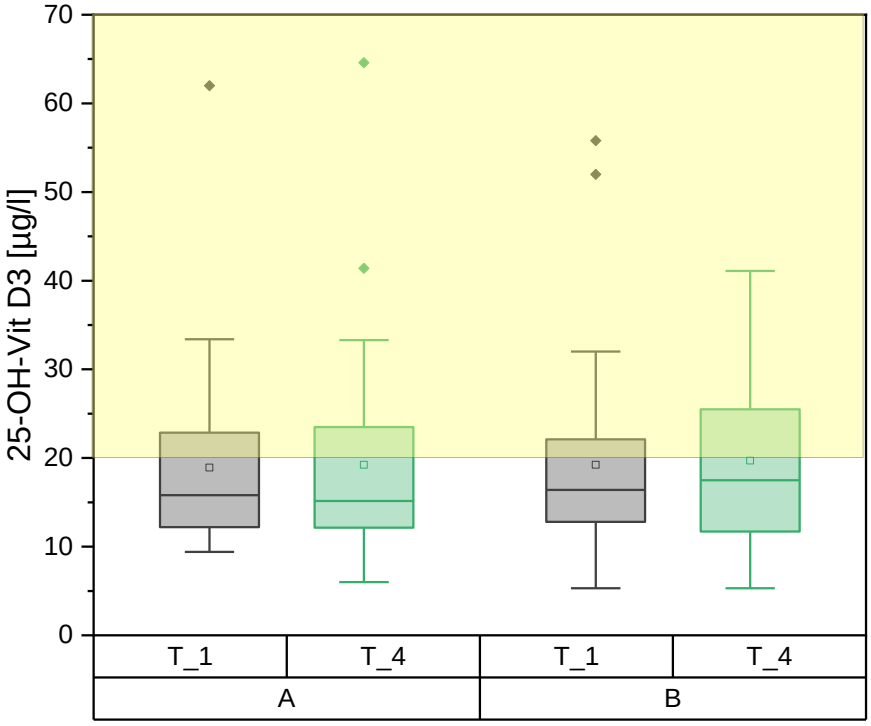


T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_4=6 Wochen poststationär, A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa, gelb markierter Bereich=Normwert Magnesium

Abbildung 19: Magnesium im Gruppen- und Subgruppenvergleich
abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

3.4.4 Messung des 25-OH-Vitamin D3

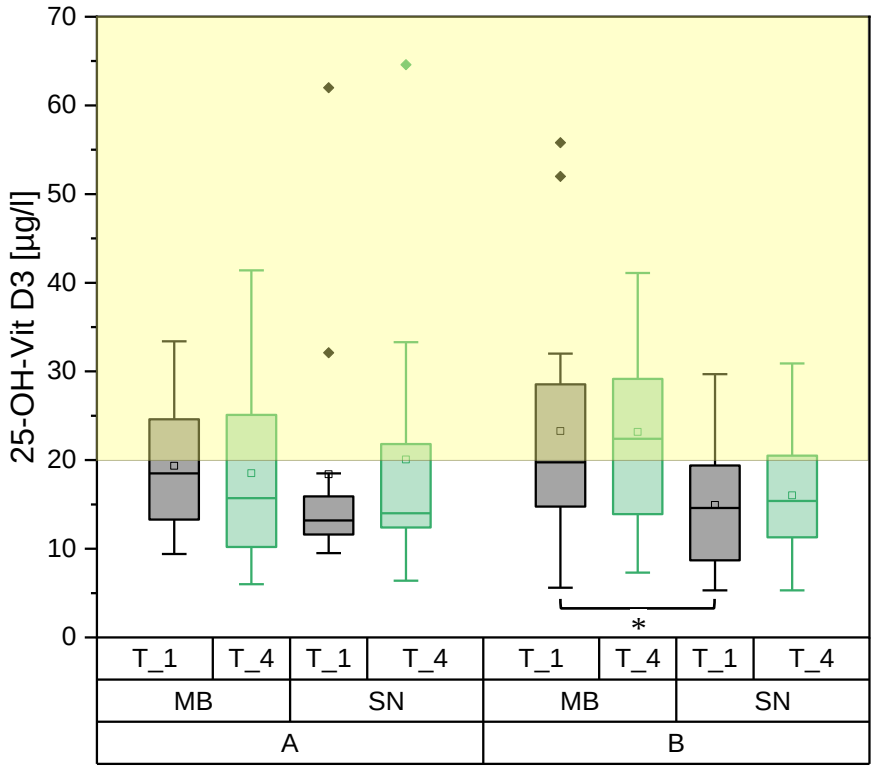
Die Messung des 25OH-Vitamin D3 wurde zum Studieneinschluss (T_1) sowie 6 Wochen poststationär (T_4) durchgeführt. Ein vollständiger Datensatz lag hier bei 60 Patienten vor. Zum Studieneinschluss (T_1) wiesen bereits insgesamt 40 der ausgewerteten 60 Patienten einen Vitamin D-Mangel auf (66,7%). Von den 40 Patienten mit Vitamin D-Mangel waren zuvor per Randomisierung letztlich 20 der Interventionsgruppe A und 20 der Kontrollgruppe B zugewiesen. In der Auswertung zeigte sich in beiden Gruppen zu beiden Messzeitpunkten im Mittel ein Vitamin D-Mangel. So lag in Gruppe A der mittlere Wert zum Studieneinschluss (T_1) bei 18,52 µg/l (95% KI: 14,4-22,63) und bei der poststationären Messung bei 18,97 µg/l (95% KI: 14,95-23). In Gruppe B wurde zum Zeitpunkt T_1 ein Mittelwert von 19,1 µg/l (95% KI: 15,12-23,08) und zum Ende der Studie (T_4) ein Vitamin D von 19,6 µg/l (95% KI: 15,71-23,5). Signifikante Unterschiede bestanden nicht.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_4=6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, gelb markierter Bereich=Normwert 25-OH-Vitamin D3

Abbildung 20: 25-OH Vitamin D3 im Gruppenvergleich
abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands.

Zwischen den Subgruppen bestand innerhalb der Kontrollgruppe B zum ersten Messzeitpunkt (T_1) ein signifikanter Unterschied (p=0,04; 95% KI: 0,38-16,3). Gruppe MB-B lag im Mittel bei 23,27 µg/l (95% KI: 17,73-28,8) und wies damit als einzige Subgruppe im Gesamtkollektiv keinen Vitamin D-Mangel auf, während Gruppe SN-B einen Wert von 14,93 µg/l (95% KI: 9,21-20,64) erreichte. In der poststationären Messung (T_4) konnte diese Signifikanz nicht mehr nachgewiesen werden (p=0,72; 95% KI: 0,65-14,92), Subgruppe MB-B lag jedoch auch in dieser Messung als einzige Subgruppe innerhalb des definierten Normbereiches (Mittelwert 23,1 µg/l).



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_4=6 Wochen poststationär, A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa, gelb markierter Bereich=Normwert 25-OH-Vitamin D3

Abbildung 21: 25-OH Vitamin D3 im Gruppen- und Subgruppenvergleich
abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands.

3.4.5 Vorliegen einer Hypokalzämiesymptomatik

Im gesamten Patientenkollektiv entwickelten insgesamt 23 Patienten postoperativ (T_3) subjektive Hypokalzämie-Symptome (37,1%). Die Symptome beschränkten sich ausschließlich auf Kribbelparästhesien, vor allem in den distalen Extremitäten (Hände, Füße) sowie perioral. Von diesen 23 Patienten gehörten 9 (14,5%) der Interventionsgruppe A und 14 (22,6%) der Kontrollgruppe B an.

Eine laborchemische Hypokalzämie bestand bei 14 der 23 Patienten (60,9%), 6 gehörten der Gruppe A (42,9%) und 8 der Gruppe B (57,1%) an. Ein zusätzlicher Hypoparathyreoidismus lag bei 10 der 14 Patienten (71,4%) vor, von denen 4 der Interventionsgruppe A (40%) und 6 der Kontrollgruppe B (60%) angehörten. Bei 9 Patienten (39,1%) bestand zum Zeitpunkt der Messung ein normwertiges Kalzium von ≥ 2,1 mmol/ml und somit definitionsgemäß keine laborchemische Hypokalzämie.

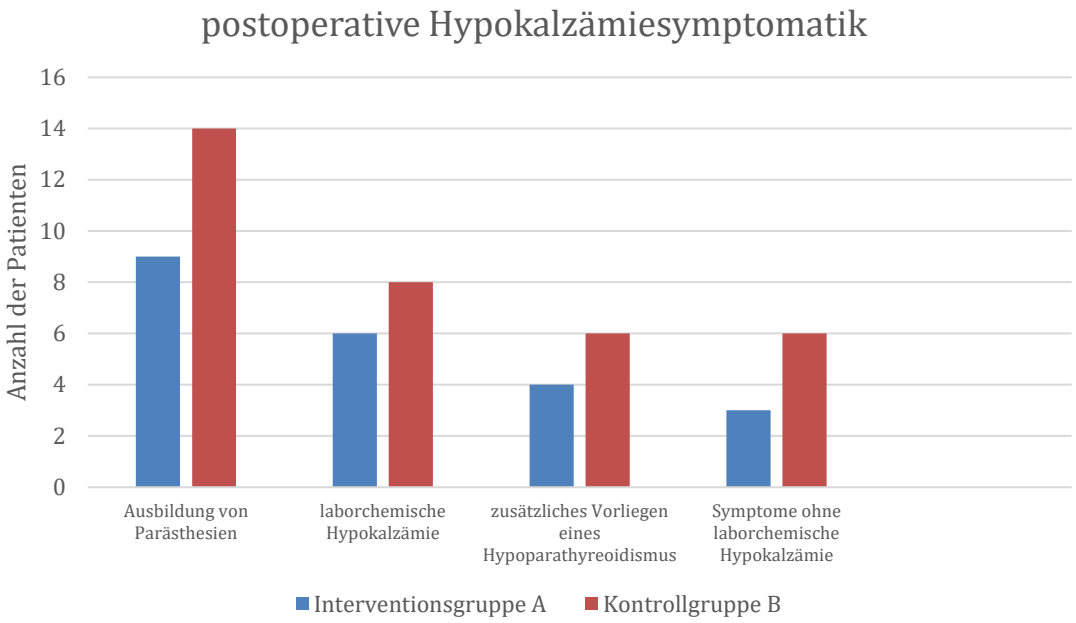


Abbildung 22: Patienten mit postoperativer klinischer Hypokalzämiesymptomatik

Von den 23 Patienten mit einer Hypokalzämiesymptomatik lag bei 13 als Grunderkrankung der Morbus Basedow vor (56,5%), 4 waren der Subgruppe MB-A und 9 der Subgruppe MB-B angehörig.

10 Patienten (43,5%) hatten eine Struma (multi-)nodosa, von denen jeweils 5 Patienten der Gruppe A bzw. B angehörten.

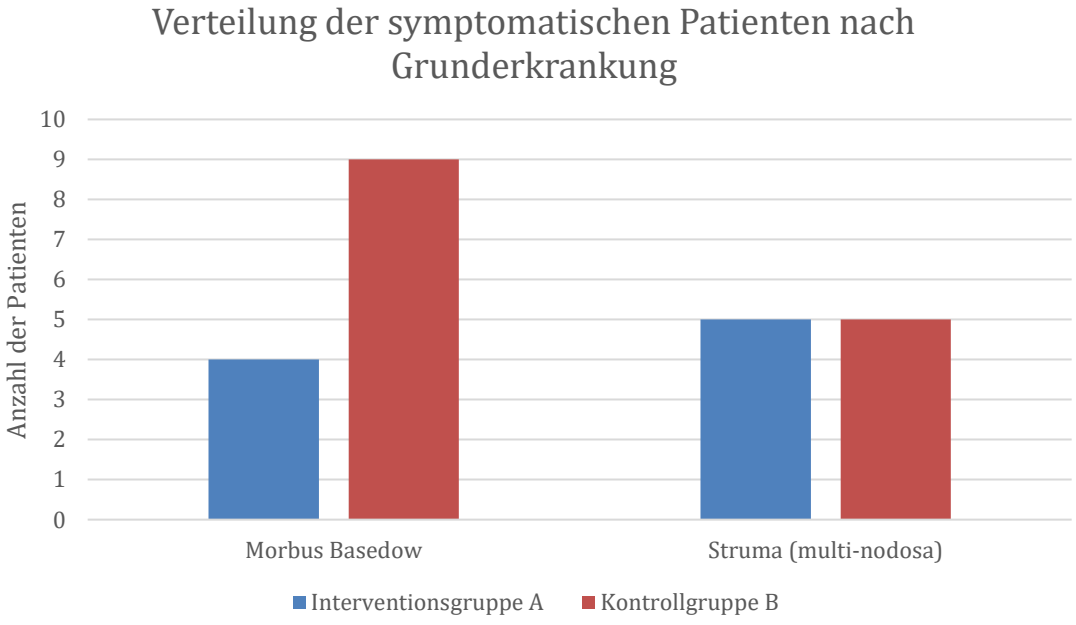


Abbildung 23: Verteilung der postoperativen symptomatischen Patienten nach Diagnose

3.4.6 VORLIEGEN EINES HYPOPARATHYREOIDISMUS

Zum präoperativen Messzeitpunkt (T_2) lag bei allen Studienpatienten das Parathormon im Normbereich bzw. oberhalb der Grenze von 15 pg/ml.

Im gesamten Studienkollektiv entwickelten insgesamt 12 Patienten (19,4%) einen postoperativen Hypoparathyreoidismus. 5 Patienten gehörten zur Interventionsgruppe A, davon 2 Patienten aus Gruppe MB-A und 3 Patienten der Gruppe SN-A. In Gruppe B entwickelten folglich insgesamt 7 Patienten einen postoperativen Hypoparathyreoidismus, davon zählten 5 zur Morbus Basedow- und 2 zur Struma (multi-)nodosa-Gruppe. Bei lediglich 2 der 12 Patienten mit einem postoperativen Hypoparathyreoidismus blieb die Hypokalzämie asymptomatisch, davon gehörte ein Patient der Subgruppe SN-A und ein Patient der Gruppe MB-B an. 10 Patienten aus diesem Kollektiv waren unter dem postoperativen Hypoparathyreoidismus symptomatisch, es zeigten sich jedoch lediglich Kribbelparästhesien vor allem in den Händen und Füßen sowie perioral.

Tabelle 4: Symptomentwicklung bei postoperativem Hypoparathyreoidismus

	MB-A (n/%)	MB-B (n/%)	SN-A (n/%)	SN-B (n/%)
Postoperativer Hypoparathyreoidismus	2 /3,2	5 / 8,1	3 / 4,8	2 / 3,2
Parästhesien	2 / 3,2	4 / 6,5	2 / 3,2	2 /3,2
asymptomatisch	0 / 0	1 / 1,6	1 / 1,6	0 / 0

Postoperativ (T_3) entwickelten insgesamt 12 Patienten (19,35%) einen Hypoparathyreoidismus mit einhergehender Hypokalzämie. 2 der 12 Patienten blieben asymptomatisch. Zwei Patienten (3,2%) litten an einer symptomatischen Struma auf dem Boden eines Morbus Basedow und gehörten der Interventionsgruppe A (MB-A) an. Aus der Struma (multi-)nodosa-Gruppe A (SN-A) zeigte sich bei insgesamt 3 Patienten (1 männlich, 2 weiblich) (4,8%) ein postoperativer Hypoparathyreoidismus.

In der Kontrollgruppe B entwickelten 5 weibliche Patienten (8,1%) mit einem Morbus Basedow einen Hypoparathyreoidismus sowie 2 Weitere (3,2%) mit einer symptomatischen Struma (multi-)nodosa. Die Symptome aller betroffenen Patienten bewegten sich dabei ebenfalls im Spektrum von Parästhesien in den Extremitäten (v.a. Hände, Füße) und perioral.

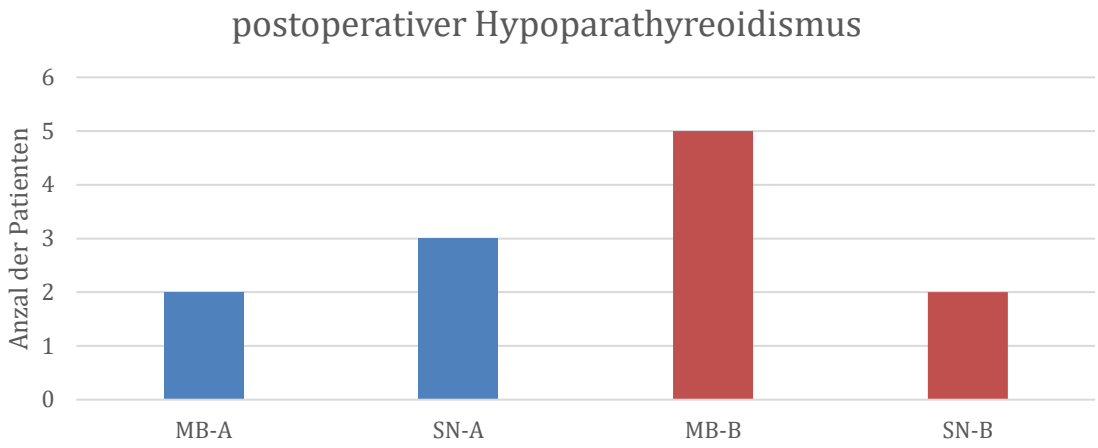


Abbildung 24: Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus

6 Wochen nach Entlassung aus der stationären Behandlung zeigte sich nur noch bei einer Patientin eine Hypokalzämie auf dem Boden eines grenzwertigen Hypoparathyreoidismus (PTH 14,7 pg/ml; Ca 2,0), die jedoch klinisch asymptomatisch verlief. Bei dieser Patientin lag bereits zum postoperativen Messzeitpunkt (T_3) eine asymptomatische Hypokalzämie vor. Das Parathormon lag zu diesem Zeitpunkt noch im unteren Normbereich mit 15,5 pg/ml, so dass per definitionem kein postoperativer Hypoparathyreoidismus bestand.

3.5 Post-hoc Powerberechnung

Da aufgrund des explorativen Charakters keine Fallzahlenberechnung durchgeführt werden konnte, erfolgte eine retrospektive Powerberechnung für die beiden Endpunkte Lebensqualität nach EQ-5D und ThyPro39de.

Für die Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D müssten bei einer Effektstärke von $\eta^2p=0{,}105$ (entspricht einem f von etwa 0,343) und einer Power von 0,8 insgesamt 96 Versuchspersonen eingeschlossen werden, um einen signifikanten Interaktionseffekt mit einer mixed ANOVA mit 2 Gruppen und 4 Messungen ($\alpha=0{,}05$) zu erhalten.

Für die Lebensqualität gemessen mit dem ThyPro39de müssten bei einer Effektstärke von $\eta^2p=0{,}264$ (entspricht einem f von etwa 0,599) und einer Power von 0,8 insgesamt 32 Versuchspersonen benötigen, um einen signifikanten Interaktionseffekt mit einer mixed ANOVA mit 2 Gruppen und 4 Messungen ($\alpha=0{,}05$) zu erhalten.

4 DISKUSSION

Die Thyreoidektomie ist nach wie vor fester Therapiebestandteil der Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow oder einer symptomatischen Struma (multi-)nodosa. Die häufigste postoperative Komplikation einer Thyreoidektomie ist die Hypokalzämie bzw. der postoperative Hypoparathyreoidismus. Die Symptome betroffener Patienten reichen von milden Ausprägungen wie Parästhesien oder Bauchschmerzen bis hin zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen und beeinflussen negativ die Lebensqualität der Betroffenen [4].

Den größten nachgewiesenen Effekt auf die Hypokalzämie bewirkt die Operation selbst durch Störungen der Durchblutung oder der akzidentellen Entfernung der Nebenschilddrüsen [98, 99]. Als Ursache scheint ein Paradigmenwechsel in der operativen Behandlung der benignen Struma mit radikalerer Vorgehensweise eine Rolle zu spielen [100]. Früher wurde überwiegend die subtotale Schilddrüsenresektion durchgeführt, was jedoch zu einer Vielzahl von Rezidiven und damit einhergehenden Restthyreoidektomien führte. Das Risiko- und Komplikationsprofil eines Rezidiv-Eingriffs war hier vor allem in Bezug auf die Nervenverletzung des N. laryngeus recurrens erhöht. Heutzutage wird die totale Thyreoidektomie in der operativen Behandlung der benignen Struma deutlich häufiger durchgeführt und nach der aktuellsten Fassung der AWMF-Leitlinie (aktualisierte Version vom 05.12.2021) in der Therapie sowohl des Morbus Basedow als auch der Knotenstruma ausdrücklich empfohlen [36]. Im Jahr 2017 wurden in Deutschland etwa 70.000 Schilddrüsenoperationen durchgeführt und gehören somit zu den häufigsten viszeralchirurgischen Operationen. Die Thyreoidektomie macht mehr als die Hälfte der Eingriffe aus [101]. Dies hat jedoch zur Folge, dass sich die Komplikationsrate der Nebenschilddrüsenverletzungen erhöht hat. Somit steigt auch das Vorliegen einer postoperativen Hypokalzämie bzw. des postoperativen Hypoparathyreoidismus an. Letzterer kann sowohl transient über wenige Tage bis Wochen als auch permanent über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten postoperativ auftreten.

Die genauen Faktoren, die zur Ausbildung einer Hypokalzämie führen, sind bis heute nicht vollends verstanden. Bekannte Faktoren sind neben der Thyreoidektomie selbst aber auch die Expertise des Operateurs, die Exploration aller 4 Nebenschilddrüsen nebst Erhalt der Durchblutung Selbiger, der Morbus Basedow, das weibliche Geschlecht sowie ein jüngeres Patientenalter [98, 99].

Weiterhin stellt das „Hungry Bone Syndrom“ einen Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie dar. Es ist definiert als ein über einen längeren Zeitraum anhaltender und schwer zu kontrollierendem Zustand einer hochgradigen Hypokalzämie. Es kann sowohl im Rahmen einer Parathyreoidektomie vor allem bei dialysepflichtigen Patienten mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus auftreten, als auch durch akzidentelle Entfernung ein oder mehrerer Nebenschilddrüsen im Rahmen einer Thyreoidektomie [102]. Durch das plötzlich sinkende Parathormon im Blut wird die osteoklastische Aktivität reduziert, der Einbau von Kalzium, Phosphat und Magnesium durch die Osteoblasen jedoch fortgesetzt. In der Folge kommt es zu einer Hypokalzämie, die über Monate oder Jahre anhalten kann [103].

Eine im Jahr 2020 veröffentlichte Studie von Kritmetapak et al. untersuchte 130 Dialysepatienten, die aufgrund eines sekundären Hyperparathyreoidismus parathyreoidektomiert wurden. Ein Hungry Bone Syndrom trat bei 82,3% der Patienten auf. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Parathormon-Konzentration, der Konzentration der Serumkalziumspiegel und der Konzentration der Alkalischen Phosphatase-Spiegel. Ferner wurden ein junges Alter (<45Jahre), hohe präoperative Spiegel der alkalischen Phosphatase und des intakten Parathormons sowie das Fehlen einer präoperativen Hyperkalzämie mit der Ausbildung des Hungry Bone Syndroms assoziiert [104].

Bartsch et al. führten in einer aktuellen Arbeit eine Analyse des StuDoQ/Schilddrüsenregisters durch. Anhand der vorliegenden Daten konnte der postoperative Hypoparathyreoidismus als häufigste Komplikation nach Schilddrüsenoperation bestätigt werden. So ergab sich für den transienten postoperativen Hypoparathyreoidismus eine Rate von 15,3%, während die Entwicklung eines postoperativen permanenten Hypoparathyreoidismus mit 1,5-3,5% vergleichsweise selten ist [51]. Diese postoperative Komplikation kann für die Patienten neben chronischen Symptomen wie Muskelkrämpfen- und schmerzen und/oder Parästhesien auch langfristige regelmäßige Arztbesuche und Behandlungen mit Vitamin D, Kalzium und Magnesium nach sich ziehen und sowohl physisch als auch psychisch zur großen Belastung werden.

In mehreren Studien wurde bereits untersucht, ob eine kurzzeitige prä- oder postoperative Kalzium- Magnesium- und/oder Vitamin D-Supplementation die Ausprägung einer postoperativen Hypokalzämie durch einen postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie vermindern kann.

Trotz mehrerer positiver Ergebnisse wurde bisher keine klare Empfehlung zur Prävention einer postoperativen Hypokalzämie bzw. eines postoperativen Hypoparathyreoidismus formuliert [10, 105-107].

Xing et al. schlussfolgerten in ihrer Studie aus dem Jahr 2019 beispielsweise, dass die prophylaktische postoperative Supplementation von Kalzium und Vitamin D einen positiven Effekt auf die Entstehung einer postoperativen Hypokalzämie haben und den Bedarf an intravenöser Kalziumsupplementation verringern kann [10]. Auch Jaan et al. kamen zu dem Schluss, dass eine routinemäßige prä- und postoperative Supplementierung von Kalzium und Vitamin D eine postoperative Hypokalzämie nach Thyreoidektomie signifikant reduzieren kann [105].

Magnesium spielt als weiterer Faktor im Rahmen der Kalziumhomöostase durch Stimulierung der Parathormon-Sekretion und Modulation der Parathormon-Rezeptorsensitivität eine wichtige Rolle [14, 108, 109]. Außerdem reguliert Magnesium die Kalziumausscheidung in den Nieren [110, 111]. Bereits bekannt ist, dass eine Hypomagnesiämie signifikanten Einfluss auf die frühzeitige Entstehung, die Dauer und die Modulation einer Hypokalzämie haben kann [12]. Sousa et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass bei thyreoidektomierten Patienten, die eine postoperative Hypokalzämie entwickelten auch der Magnesiumspiegel im Serum in den ersten beiden postoperativen Tagen signifikant abnahm. Letztlich konnte in dieser Arbeit jedoch kein Zusammenhang zwischen Magnesiumspiegel und Ausbildung einer Hypokalzämie festgestellt werden [106]. Auch Minuto et al. untersuchten die präoperative prophylaktische Supplementation mit Magnesium, konnten aber ebenfalls keine Korrelation zwischen der Behandlung mit Magnesium und dem Verlauf einer postoperativen Hypokalzämie ausmachen [107].

Auch in der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen dem Magnesiumspiegel im Serum und der Ausbildung einer Hypokalzämie nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich in unserem Patientenkollektiv zu keinem Zeitpunkt eine Hypomagnesiämie.

4.1 Interpretation der Lebensqualität

Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben, nimmt die Lebensqualität bei Schilddrüsenerkrankungen eine besondere Rolle ein. Schilddrüsenkarzinome sind vergleichsweise selten, so dass überwiegend die benignen Schilddrüsenerkrankungen im Vordergrund stehen. Häufig besteht die Operationsindikation aufgrund von Einschränkungen und Reduktionen der Lebensqualität, sei es durch ein hormonelles Ungleichgewicht und damit verbundener vegetativer Symptome oder durch ein Kloß- oder Fremdkörpergefühl am Hals.

Um eine möglichst genaue Darstellung der Lebensqualität unserer Studienpatienten zu erhalten nutzten wir zu allen 4 Zeitpunkten (T_1 bis T_4) jeweils den EQ-5D-Fragebogen für allgemeine und den ThyPro39de für schilddrüsenspezifische Gesundheitsfragen. In der Auswertung ergaben sich einige Unterschiede zwischen den verwendeten Fragebögen, die im Folgenden näher beschrieben werden.

4.1.1 Interpretation der Lebensqualität anhand des EQ-5D-Fragebogens

Der EQ-5D-Fragebogen wurde als Instrument zur Messung der allgemeinen Lebensqualität genutzt. Er befasst sich eher mit Fragen zum generellen Gesundheitsbefinden der Patienten, wie beispielsweise zu Beweglichkeit/Mobilität, der eigenständigen Versorgung, Schmerzen oder Ängsten, welche nach einer Operation in der Regel eingeschränkt sind. Die Patienten waren postoperativ in ihrer Mobilität stark eingeschränkt, die selbstständige Versorgung war erschwert und alltägliche Tätigkeiten waren zu diesem Zeitpunkt deutlich reduziert. Des Weiteren bestanden durch die Operation körperliche Beschwerden, meist im Sinne von leichten Schmerzen bis Unwohlsein durch die Narkose (PONV). Viele Patienten waren durch die ungewohnte Situation einer stattgefundenen Operation außerdem mit Ängsten und Niedergeschlagenheit belastet.

Erwartungsgemäß sank die subjektive Lebensqualität der Patienten in der postoperativen Phase (T_3) auf ein Tiefstniveau. Dies zeigte sich sowohl in der Messung durch die Fragen als auch die visuelle Analogskala (VAS). Beeinträchtigungen zeigten sich in nahezu allen Kategorien des Fragebogens. Insgesamt konnte durch den EQ-5D-Fragebogen allerdings eine Verbesserung der Lebensqualität nach Thyreoidektomie

zwischen Studieneinschluss und letzter Messung im gesamten Patientenkollektiv festgestellt werden.

Es existieren leider kaum Studien, die den EQ-5D-Fragebogen als Instrument in der Lebensqualitätserhebung nach Schilddrüsenoperation nutzen. Eine Studie von Schmitz-Winnenthal et al. von der Universität Heidelberg befasste sich jedoch mit diesem Thema und analysierte die Lebensqualität von insgesamt 115 Patienten mit gutartiger Struma nach operativer Therapie. Es wurden sowohl die Hemithyreoidektomie, die Operation nach Hartley-Dunhill und die Thyreoidektomie durchgeführt, anschließend erfolgte die Erhebung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen. Die Patienten wurden hierzu in einem Zeitraum von bis zu 12 Monaten postoperativ befragt. Das Ergebnis der Studie war, dass eine Schilddrüsenoperation unabhängig vom Ausmaß ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität durchgeführt werden kann [112]. Auch die bereits erwähnte Studie von Tabriz et al. nutze den EQ-5D-Fragebogen und kam gleichermaßen zu dem Schluss, dass die Lebensqualität der Patienten mit benigner Grunderkrankung durch eine operative Therapie nicht eingeschränkt wird bzw. sich nicht signifikant zu den präoperativen Ausgangswerten verändert.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir anhand des EQ-5D-Fragebogens eine signifikante Verbesserung in der postoperativen Lebensqualität verglichen mit den präoperativen Ausgangswerten ermitteln. Da dieser Unterschied sowohl in der Interventionsgruppe A als auch in der Kontrollgruppe B bestand und sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zeigte, kann der präoperativen Supplementation mit Kalzium und Magnesium hierbei kein spezifischer Einfluss zugesprochen werden. Diese Ergebnisse sind aufgrund der retrospektiven Powerberechnung (Abschnitt 3.5) jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig.

Eine mögliche Erklärung für die Verbesserung der Lebensqualität aller operierten Patienten könnte die chirurgische Expertise und das strenge Vorgehen nach abteilungsinternem Standard operating procedure (SOP) sein. Die Schilddrüsenoperationen gehören sowohl anatomisch als auch chirurgisch zu den komplexeren Eingriffen und werden ausschließlich von Chirurgen mit ausreichender Expertise in der endokrinen Chirurgie durchgeführt.

4.1.2 Interpretation der Lebensqualität anhand des ThyPro-Fragebogens

Der ThyPro-Fragebogen wurde als Instrument zur Messung der Lebensqualität anhand schilddrüsenspezifischer Kriterien und entsprechenden Gesundheitsfragen genutzt. Mit Hilfe dieses Fragebogens konnte für das gesamte Patientenkollektiv eine deutliche Verbesserung der mittleren Lebensqualität im Studienverlauf ermittelt werden. Eine stetige Verbesserung der Lebensqualität konnte über den gesamten zeitlichen Verlauf der Studie gemessen werden. Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach ThyPro-Kriterien zeigte sich sowohl in der Interventionsgruppe A als auch in der Kontrollgruppe B zwischen Studieneinschluss und letzter Messung. Zu Studieneinschluss lag die mittlere Lebensqualität in beiden Gruppen bei fast identischen Ausgangswerten, so dass die Ergebnisse repräsentativ und vergleichbar sind.

Betrachtet man in unserem Patientenkollektiv den Gesamtscore, wird deutlich, dass sich Unterschiede zwischen den Krankheitsbildern ergeben. Der mittlere Lebensqualitätsscore ist bei Patienten mit Struma (multi-)nodosa insgesamt besser als bei Patienten mit einem Morbus Basedow als Grunderkrankung. Zwischen Studieneinschluss und letzter Lebensqualitätserhebung (T_1 bis T_4) ergibt sich für die Struma-Patienten eine deutliche Signifikanz. Die Ergebnisse sind unabhängig von einer Supplementation mit Kalzium und Magnesium.

Auffällig ist, dass sich die Lebensqualität in der Subgruppe MB-A früher verbesserte als in allen übrigen Subgruppen. So konnte hier bereits unmittelbar postoperativ (T_3) eine signifikante Verbesserung vom Ausgangswert T_1 erreicht werden. Vor allem besserten sich die Kategorien Depressivität, Augensymptome, Müdigkeit und emotionale Anfälligkeit bereits in der postoperativen Phase. Dieser postoperative Effekt konnte in den übrigen Subgruppen nicht beobachtet werden.

Beim Morbus Basedow handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die systemische Auswirkungen auf den Körper hat. Neben den körperlichen Symptomen kann auch eine Reihe von psychischen Beschwerden bestehen. Bereits bekannt ist, dass Patienten mit einem Morbus Basedow an Stimmungsschwankungen, Konzentrationsschwierigkeiten, Ängsten oder auch Depressionen leiden können. Insgesamt ist die Erkrankung mit einer erhöhten psychiatrischen Morbidität verbunden. Daher war zu erwarten, dass die Patienten, die aufgrund eines Morbus Basedow operiert wurden, allein durch den Wegfall systemischer Symptome bereits eine deutliche Besserung der Lebensqualität dokumentieren.

Es ist bekannt, dass Magnesium auch eine modulatorische Rolle in Signalkaskaden des Gehirns einnimmt. Liegt eine Hypomagnesiämie vor, so kann dies unter anderem zu depressiven Episoden führen, die die Behandlung mit Antidepressiva notwendig machen. Eine Magnesiumsupplementation scheint supportiv in der Therapie zu fungieren, indem es die Wirkung der Antidepressiva erhöhen kann [113]. Rajizadeh et al. fanden in einer Studie heraus, dass eine tägliche orale Magnesiumaufnahme von 500 mg über einen Zeitraum von 8 Wochen eine Verbesserung des Depressionsstatus bewirkt [114].

In einer anderen Studie von Bové et al. wurde untersucht, ob ein Unterschied zwischen Vorhandensein von Angst- und Depressionssymptomen zwischen Patienten mit einem Morbus Basedow und einer Struma nodosa besteht. Es stellte sich heraus, dass die Symptome bei Morbus Basedow Patienten deutlich stärker ausgeprägt waren, als bei Patienten mit einer Struma nodosa [115].

Anhand unserer Ergebnisse kann nun postuliert werden, dass beim Morbus Basedow ein positiver Effekt der Kalzium- und Magnesiumsupplementation vorliegt, der die Lebensqualität bereits unmittelbar postoperativ signifikant verbessert und sowohl psychovegetative als auch somatische Symptome zu reduzieren scheint.

In den direkten paarweisen Vergleichen konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A und B oder den zugrundeliegenden Erkrankungen Morbus Basedow und Struma (multi-)nodosa beobachten. Die signifikanten Unterschiede wurden jeweils alle innerhalb der Gruppen bzw. Subgruppen nachgewiesen, wobei die Interventionsgruppe A im Mittel etwas besser abschnitt als die Kontrollgruppe B. Auch dies untermalt unsere These, dass ein positiver Effekt einer präoperativen Kalzium- und Magnesiumsupplementation in der Interventionsgruppe A besteht.

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Thyreoidektomie die Lebensqualität bei benigner Indikation signifikant verbessert. Bukvic et al. führten eine prospektive Studie mit 132 Teilnehmern durch, in der der Einfluss verschiedener chirurgischer Behandlungen auf die Lebensqualität bei Patienten mit benigner Schilddrüsenerkrankung anhand des ThyPro-Fragebogens gemessen wurde [116]. Eine weitere Studie von Mishra et al. untersuchte über einen Zeitraum von 1,5 Jahren die Lebensqualität von insgesamt 100 Patienten und bewerteten diese ebenfalls anhand des ThyPro-Fragebogens [117]. Tabriz et al. führten eine Studie an 153 Patienten durch, primärer Endpunkt war die Lebensqualität ein Jahr nach operativer Therapie der Schilddrüse bei benigner Grunderkrankung [118]. Alle genannten Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sich die

Lebensqualität nach Thyreoidektomie bei benigner Grunderkrankung signifikant verbessert. Passend hierzu wurde eine Metaanalyse aus dem Jahr 2022 von Chaves et al. publiziert, die insgesamt 6 Arbeiten mit kumulativ 496 Patienten einschloss. Zusammenfassend wurde eine Verbesserung der Lebensqualität nach ThyPro Kriterien in allen Domänen nach operativer Therapie der Schilddrüse bei benigner Indikation beobachtet [119].

Auch die vorliegende Arbeit kann den Effekt einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität nach erfolgter Thyreoidektomie für das gesamte Patientenkollektiv sowohl nach EQ-5D- als auch nach ThyPro-Fragebogen belegen. Diese positiven Ergebnisse sollten im Hinblick auf die relative Indikationsstellung einer operativen Therapie bei Morbus Basedow oder Struma (multi-)nodosa Berücksichtigung finden und insbesondere im Rahmen einer individualisierten, patientenzentrierten Aufklärung erwähnt werden, um mögliche Ängste zu relativieren.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist der Vergleich der Lebensqualität zwischen operativer Therapie und der Alternative einer Radiojodtherapie. Hierzu liegen leider wenig Studien vor. Törring et al. befassten sich 2019 mit dieser Thematik und untersuchten ein großes schwedisches Patientenkollektiv mit 1.186 Patienten aus den Jahren 2003-2005. Die Lebensqualität wurde hier analog zu unserer Arbeit sowohl mit einem allgemeinen Fragebogen als auch dem schilddrüsenspezifischen ThyPro-Fragebogen gemessen. Die Ergebnisse des ThyPro wurden mit den Ergebnissen einer Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung verglichen. Es zeigte sich, dass die Patienten, die sich einer Radiojodtherapie unterzogen eine schlechtere Lebensqualität aufwiesen, als die Patienten, die eine operative Therapie erhielten [120].

Wir kommen in dieser Arbeit zu dem Ergebnis, dass der maßgebliche Faktor zur Lebensqualitätsverbesserung die operative Therapie zu sein scheint. Die Kombination von präoperativer Kalzium- und Magnesiumsupplementation und Operation könnte nach unseren Ergebnissen jedoch einen positiven synergetischen Effekt haben und sollte vor allem bei Patienten mit einem Morbus Basedow erwogen werden.

4.2 Interpretation der Laborwerte

4.2.1 Interpretation des Kalziums im Studienverlauf

Die Thyreoidektomie ist als klarer Risikofaktor einer postoperativen Hypokalzämie beschrieben [13, 121]. In mehreren Arbeiten konnte aufgezeigt werden, dass eine unmittelbar postoperativ durchgeführte Prophylaxe mit Kalzium nach Thyreoidektomie das Serumkalzium signifikant erhöht und damit die Symptomatik einer Hypokalzämie reduzieren kann [122, 123]. Xing et al. zeigten, dass die Kombination aus postoperativer Kalzium- und Vitamin D-Supplementation wirksamer ist als eine reine Kalzium-Monotherapie zur Therapie der postoperativen Hypokalzämie [10].

Die bereits erwähnte Arbeit von Jaan et al. konnte sowohl einen positiven Effekt von prä- als auch postoperativer Supplementation von Kalzium auf eine postoperative Hypokalzämie belegen [105]. Ähnlich wie in dieser Arbeit wurden 60 Patienten in 2 Gruppen randomisiert, von denen die Interventionsgruppe 7 Tage vor geplanter Thyreoidektomie 500 mg Kalzium und Vitamin D per os alle 6 Stunden einnahm. Anschließend wurde der Kalziumspiegel im Serum postoperativ nach 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden gemessen. Eine letzte Messung erfolgte 30 Tage nach Operation. Es zeigte sich, dass vor allem nach 48 Stunden eine signifikant geringere Rate an Hypokalzämien in der Interventionsgruppe auftrat als in der Kontrollgruppe (6 versus 13; p=0,04), die nicht präoperativ supplementiert wurde. Nach 72 Stunden lag die Differenz sogar bei 5 versus 14 Patienten (p=0,01).

Wir konnten mit unseren Ergebnissen diesen Effekt bestätigen, wenn auch ohne statistische Signifikanz. So bewegten sich die gemessenen Kalzium-Werte in der Interventionsgruppe A im Mittel in der postoperativen Messung (T_3) innerhalb des Normbereichs, während die Kontrollgruppe B knapp unterhalb der Untergrenze von 2,1 mmol/l lag.

Des Weiteren ergaben unsere Auswertungen, dass in der Interventionsgruppe A eine geringere Rate an Hypokalzämiesymptomen als in der Kontrollgruppe B (14,5% versus 22,6%) bestand. Auch die Entwicklung einer Hypokalzämie war in Gruppe A mit 9 Patienten zu 14 Patienten in Gruppe B weniger ausgeprägt. Diese Verteilung ist jedoch auch etwas zu relativieren. Im Rahmen der Studie wurden alle Patienten mehrfach auf die mögliche Ausbildung von Hypokalzämie-Symptomen aufmerksam gemacht, dazu befragt und dadurch entsprechend sensibilisiert, so dass dieses Ergebnis insgesamt

schwer zu objektivieren ist. Ohne konkrete Nachfrage wären leichte Anzeichen der Hypokalzämie, die sich allesamt im Rahmen der Parästhesien an den Extremitäten sowie perioral bewegten vom Patienten ggf. nicht benannt worden. Hier könnte es zu falsch positiven Ergebnissen gekommen sein. Schwere Verläufe mit entsprechenden klinischen Zeichen wie Muskelkrämpfen, Tetanien, Spasmen oder per Monitoring abbildbare Herzrhythmusstörungen traten nicht auf.

In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass Kalzium einen Einfluss auf die Erhöhung des Blutdrucks haben kann. Der genaue Mechanismus ist jedoch unklar [124, 125]. So könnte auch ein positiver Effekt der Kalziumsupplementation durch Erhöhung des Blutdrucks und die daraus resultierende gesteigerte Durchblutung der Nebenschilddrüsen bestehen, wodurch diese intraoperativ eine höhere Ischämietoleranz aufweisen und somit ebenfalls weniger anfällig für Störungen sind. Studien diesbezüglich existieren leider noch nicht. Um dieser These nachzugehen, könnte man in einem neuen Studienkollektiv parallel zur Kalziumsupplementation regelmäßige Blutdruckmessungen vornehmen und die Ergebnisse zwischen einer Interventions- und einer Kontrollgruppe vergleichen.

Anhand unserer Ergebnisse und der positiven Tendenz innerhalb der Interventionsgruppe A lässt sich vermuten, dass eine präoperative Supplementation mit Kalzium und Magnesium einen positiven Einfluss auf die Vermeidung einer postoperativen Hypokalzämie hat. Eine Supplementation wäre nicht nur einfach, risikoarm und kostengünstig durchführbar, sondern könnte sowohl die belastenden Symptome einer Hypokalzämie reduzieren, damit die Krankenhausverweildauer reduzieren als auch die Kosten für eine Behandlung senken [126]. Um diese Tendenz auf eine ausreichende Signifikanz zu überprüfen, wäre anhand unserer retrospektiven Powerberechnung ein größeres Patientenkollektiv notwendig (siehe Abschnitt **3.5**).

Zusätzlich könnte in dieser Folgestudie die Supplementationsdosis und ggf. auch das präoperative Intervall gesteigert werden. In der oben genannten Arbeit von Jaan et al. wurden beispielsweise 2 g orales Kalzium pro Tag verabreicht.

4.2.2 Interpretation des Parathormons im Studienverlauf

Ähnlich wie das Kalzium unterlag auch das Parathormon Schwankungen zu den jeweiligen Messzeitpunkten, die wir in dieser Arbeit abbilden konnten. Anhand unserer Daten und der jeweiligen Werte des Parathormons, vor allem präoperativ (T_2), können

wir zunächst einmal den positiven Effekt des Kalziums vor Operation in der Interventionsgruppe A nachweisen. Während das Parathormon in der Kontrollgruppe in der unmittelbar präoperativen Messung (T_2) im Vergleich zum Ausgangswert bei Studieneinschluss (T_1) nur minimal abfiel, konnten wir in der Interventionsgruppe einen signifikanten Abfall verzeichnen (p=0,042). Somit lässt sich schlussfolgern, dass durch die zweiwöchige präoperative Einnahme von Kalzium der thyreotrope Regelkreislauf aktiviert und das Parathormon aufgrund ausreichend hoher Kalziumspiegel gehemmt wurde.

Postoperativ (T_3) konnte allerdings in beiden Gruppen jeweils ein signifikanter Abfall des PTH beobachtet werden. Auffällig war, dass der Effekt erneut in der Kontrollgruppe höher war und das Parathormon auch hier einen deutlich steileren Abfall auf wesentlich niedrigere Werte aufwies (p<0,001).

Möglicherweise besteht ein protektiver Effekt in der Interventionsgruppe A durch die präoperative Supplementation von Kalzium und Magnesium. Wie bereits beschrieben lässt sich hier vermuten, dass die Nebenschilddrüsen durch die supplementationsbedingte präoperative Kalziumhomöostase im Rahmen des thyreotropen Kreislaufs weniger Parathormon bilden und sezernieren müssen und somit das Organ geschont wird, was es weniger anfällig für perioperative Störungen macht.

In der Literatur ist bereits ein negativer Operationseffekt auf die Nebenschilddrüsen und das Parathormon beschrieben [127-129]. So war davon auszugehen, dass in dieser Arbeit der höchste Abfall des Parathormons zum postoperativen Messzeitpunkt T_3 vorliegt, was sich in unseren Ergebnissen auch so abbildete. Sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe lagen in dieser Messung jeweils die niedrigsten Parathormonwerte im Serum vor. Beide Gruppen blieben jedoch im Mittel noch innerhalb des breiten Normbereiches (15-65 pg/ml) und entwickelten keinen postoperativen Hypoparathyreoidismus.

Der Morbus Basedow wurde bereits als Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen Hypokalzämie bzw. eines Hypoparathyreoidismus beschrieben [78]. Betrachtet man die Interventionsgruppe A und die Kontrollgruppe B innerhalb der Subgruppe Morbus Basedow zum Messzeitpunkt T_3 hinsichtlich des postoperativen Parathormonspiegels, so fällt auf, dass in der MB-B Gruppe nicht nur ein deutlich steilerer Abfall als in MB-A vorliegt, sondern hier auch der niedrigste Mittelwert des Parathormons im gesamten Studienkollektiv gemessen wurde. Es konnte zwischen beiden

Subgruppen zwar keine ausreichende Signifikanz erreicht werden (p=0,056), allerdings zeigt sich ein positiver Effekt innerhalb der Interventionsgruppe MB-A durch den flacheren Abfall des postoperativen Parathormons. In der Struma-Gruppe konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden.

4.2.3 Interpretation des Magnesiums im Studienverlauf

Die Messung des Magnesiums erfolgte zu den Zeitpunkten T_1 und T_4. In der Literatur ist beschrieben, dass eine Hypomagnesiämie signifikanten Einfluss auf die frühzeitige Entstehung, die Dauer und auch die Therapie einer postoperativen Hypokalzämie nehmen kann [14, 108].

Cherian et al. beschrieben in ihrer Studie aus Indien die postoperative Hypomagnesiämie nach Thyreoidektomie als häufiges Ereignis (70%) und beobachteten, dass das postoperative Serummagnesium das postoperative Serumkalzium nachahmt [130]. In der gleichen Studie lag die Quote an bereits präoperativ bestehender Hypomagnesiämie im Patientenkollektiv bei 24%, was möglicherweise auch an einem generellen Magnesiummangel innerhalb der indischen Bevölkerung liegen könnte. Auch Sousa et al. stellten in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen postoperativer Hypokalzämie und signifikanter Abnahme des Magnesiumspiegels her [106]. Eine weitere Studie von Karunakaran et al. konnte ein Serummagnesium von unter 1,9 mg/dl mit einer 2,7-mal höheren Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie assoziieren und das Magnesium somit als wichtigen Co-Faktor in der Entstehung einer Hypokalzämie ausmachen [131].

Diese Zusammenhänge konnten wir mit unseren Daten nicht bestätigen. Ein möglicher Grund wäre, dass in Deutschland aufgrund des breiten Nahrungsangebotes ein Magnesiummangel wenig verbreitet ist, da laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) mit einer ausgewogenen Ernährung stoffwechselgesunde Personen Magnesium in ausreichender Menge über die meisten pflanzlichen und tierischen Lebensmittel aufnehmen. Die DGE gibt für Frauen einen Referenzwert von 300 mg und für Männer einen Wert von 350 mg für die tägliche Zufuhr als ausreichend an, der nach der Nationalen Verzehrstudie (NVS II) mit 284 mg bei Frauen und 345 mg bei Männern nahezu erreicht wird [132].

In unserer Studie wurde dieser Richtwert bereits durch die tägliche Supplementation mit 375 mg Magnesium ausreichend erfüllt. Wie zu erwarten, zeigte unser Patientenkollektiv nahezu keine Schwankungen und Magnesiumwerte innerhalb der mittleren Normbereiche. Ausschließlich in der Kontrollgruppe B konnten wir bei insgesamt 3 Patienten im Studienverlauf eine Hypomagnesiämie feststellen, Symptome einer Hypomagnesiämie zeigten sich jedoch nicht.

In dieser Dissertation konnte ein Zusammenhang zwischen frühzeitiger Ausprägung, der Dauer oder der Modulation einer Hypokalzämie durch eine Hypomagnesiämie nicht bestätigt werden, was möglicherweise an der präoperativen Supplementation liegen könnte.

4.2.4 Interpretation des 25-OH-Vitamin D

Das 25-OH-Vitamin D wurde in dieser Studie bei Studieneinschluss (T_1) sowie 6 Wochen poststationär (T_4) gemessen. Es zeigte sich im Mittel im gesamten Patientenkollektiv ein Vitamin D-Mangel. Diese Verteilung bildet einen Querschnitt der deutschen Bevölkerung ab, in der ein Vitamin D-Mangel sehr ausgeprägt ist. Grundsätzlich kann man sagen, dass ein Vitamin D-Mangel meist durch eine unzureichende Zufuhr an Sonneneinstrahlung auf die Haut entsteht. Des Weiteren ist auch ein ernährungsbedingter Vitamin D-Mangel möglich, beispielsweise bei veganer Ernährung und fehlender Supplementation. Andere Möglichkeiten sind unter anderem eine verminderte intestinale Aufnahme, eine erhöhte Stoffwechsellage oder auch ein erhöhter Verlust von Vitamin D. Selten besteht eine genetische Komponente [133].

In einer Promotionsarbeit von Stroink et al. aus unserer Klinik wurden Klinikmitarbeiter und Mitarbeiter des Abfallwirtschaftsbetriebes Oldenburg hinsichtlich der Messung der Vitamin D-Spiegel verglichen. Es stellte sich heraus, dass bei einem Großteil aller Studienteilnehmer, vor allem in den sonnenschwachen Monaten, ein Vitamin D-Mangel herrschte unabhängig des Arbeitsgebietes [134]. Rabenberg et al. konnten in einer Studie bei einem Anteil von 8,3% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland während der Sommermonate einen Vitamin D-Mangel feststellen. Dieser Wert erhöhte sich während der Wintermonate sogar auf 52% [135]. Eine weitere Studie von Diehl et al. konnte eine hohe Prävalenz für einen Vitamin D-Mangel für Menschen in Norddeutschland ausmachen [136].

Es liegen andere Arbeiten vor, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel bzw. einem niedrigen Vitamin D-Spiegel und der Entstehung einer postoperativen Hypokalzämie postulieren [81, 99, 137].

In den meisten Kliniken wird bei klinisch oder laborchemischer postoperativer Hypokalzämie eine individuelle symptomatische Kalziumsubstitution durchgeführt. Mehrere Studien fanden heraus, dass die zusätzliche orale Therapie mit Vitamin D zur Behandlung der postoperativen Hypokalzämie die Kalziumaufnahme um das bis zu Vierfache steigert, weshalb diese Kombinationstherapie mittlerweile in vielen Kliniken gängige Praxis ist und zumindest bei schwerer Hypokalzämie bzw. dem postoperativen Hypoparathyreoidismus eingesetzt wird [68, 122, 138].

Erbil et al. konnten in einer 2014 erschienenen Arbeit in einem Patientenkollektiv von 200 Probanden eine signifikante Erhöhung der postoperativen Hypokalzämie bei bereits präoperativ bestehendem Vitamin D-Mangel (25-OH-Vitamin-D < 15 ng/ml) feststellen [99]. Eine Studie von Ozogul et al. aus der Türkei konnte sogar eine 3,4-fache Risikoerhöhung für die Entstehung einer postoperativen Hypokalzämie bei präoperativem Vitamin D-Mangel ermitteln [137].

In einem aktuellen systematischen Review konnte ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für eine postoperative Hypokalzämie bei präoperativ vorbestehendem Vitamin D-Mangel ausgemacht werden [139]. Es gibt jedoch auch Studien, die andere Ergebnisse aufweisen. So zeigte eine US-amerikanische Studie von Falcon et al. aus dem Jahr 2015, dass in einem Kollektiv von 264 Studienpatienten kein Zusammenhang zwischen präoperativem Vitamin D-Mangel und postoperativer Hypokalzämie nachgewiesen werden konnte [140].

In unserer Studie konnten wir bzgl. des Einflusses eines vorbestehenden Vitamin D-Mangels auf die postoperative Hypokalzämie keine Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Dies kann möglicherweise damit zusammenhängen, dass bereits 66,7% des Patientenkollektivs einen präoperativen Vitamin D-Mangel aufwiesen. Um auch hier mögliche Signifikanzen aufzuzeigen, würde ein größeres Patientenkollektiv benötigt werden.

4.2.5 Limitationen der Studie

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte über einen Zeitraum von etwas mehr als 3 Jahren. Jeder einzelne Studienpatient wurde über einen Zeitraum von ca. 8,5 Wochen verfolgt (2 Wochen präoperativ, ca. 4 Tage perioperativ sowie 6 Wochen poststationär). In diesem Zeitraum war die Compliance der Teilnehmer teilweise stärkeren Schwankungen unterlegen. So war die Nachverfolgung aufgrund terminlicher Schwierigkeiten einiger Patienten zum poststationären Zeitpunkt nicht mehr möglich, andere wiesen eine Incompliance in der korrekten Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel auf, so dass viele Teilnehmer letztlich aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Mit insgesamt 90 Studienteilnehmern war das Patientenkollektiv verhältnismäßig klein. So konnten in gewissen Teilbereichen bezogen auf die Fragestellungen dieser Arbeit lediglich Tendenzen ohne statistische Signifikanz ausgemacht werden. Ein höheres Patientenkollektiv wäre in diesen Teilbereichen wünschenswert, um die Tendenzen auf Signifikanzen zu überprüfen und unsere aufgestellten Thesen zu verifizieren. Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Studienergebnisse wäre möglicherweise die Verlängerung des Supplementationsintervalls auf beispielsweise 4 anstatt der durchgeführten 2 Wochen. In anderen Studien wurde außerdem eine höhere Dosis des Kalziums verabreicht, was ebenfalls zu diskutieren wäre.

Im Rahmen des Studiendesigns verzichteten wir bewusst auf die zusätzliche Supplementation von Vitamin D, da diese Effekte bereits durch eine Studie aus dem Jahr 2021 durch Sonnenberg et al. untersucht wurden [141].

Zur möglichst präzisen Darstellung des jeweiligen Patienten-Gesundheitsprofils nutzten wir zur Messung der Lebensqualität sowohl den allgemeinen EQ-5D-Fragebogen, als auch den schilddrüsenspezifischen ThyPro-Fragebogen. Vergleichende Studien mit einer ähnlich umfangreichen Lebensqualitätserhebung zu diesem Thema liegen nicht vor.

Ein geschlechtsspezifischer Vergleich war aufgrund einer ungleichen Verteilung unserer Studiengruppen leider nicht möglich. Ein solcher Vergleich wäre jedoch interessant gewesen, da das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen Hypokalzämie darstellt [16].

4.3 SCHLUSSFOLGERUNG DER STUDIE

Anhand der von uns erhobenen und ausgewerteten Daten scheint die präoperative Supplementation mit Kalzium und Magnesium sowohl einen positiven Effekt auf die frühzeitige Verbesserung der postoperativen Lebensqualität bei Morbus Basedow-Patienten, als auch eine positive Beeinflussung zur Verhinderung einer postoperativen Hypokalzämie zu haben, selbst wenn präoperativ ein Vitamin D-Mangel besteht.

Außerdem konnten wir im gesamten Patientenkollektiv eine signifikante Verbesserung der mittleren Lebensqualität nach Thyreoidektomie nachweisen, was jedoch hauptsächlich durch die Operation bedingt zu sein scheint.

Aufgrund unserer Ergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass eine präoperative Supplementation mit Kalzium und Magnesium vor allem bei Morbus Basedow-Patienten erwogen werden sollte. Diese Supplementation wäre nicht nur kostengünstig durchführbar, sie würde vermutlich auch Krankenhauskosten aufgrund einer geringeren Verweildauer reduzieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund:

Die Schilddrüsenoperation gehört trotz sinkender Tendenz nach wie vor zu den häufigsten Operationen in Deutschland [50]. Zu den häufigsten Komplikationen zählen neben der Recurrensparese vor allem die postoperative Hypokalzämie bzw. der postoperative Hypoparathyreoidismus. Die Symptome einer Hypokalzämie reichen von Kribbelparästhesien bis hin zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen und sind für die betroffenen Patienten sehr belastend. Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob eine präoperative Kalzium- und Magnesiumsupplementation zu einer Reduktion der genannten Symptome führen und damit die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessern kann.

Methodik:

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 90 Patienten untersucht, die sich von März 2019 bis Mai 2022 an der Universitätsklinik für Viszeralchirurgie des Pius Hospitals Oldenburg aufgrund einer benignen Grunderkrankung der Schilddrüse (Morbus Basedow oder Struma (multi-)nodosa) einer Thyreoidektomie unterzogen haben. Es erfolge die Messung von spezifischen Laborparametern (Ca, Mg, PTH, 25-OH-Vitamin D) zu insgesamt 4 Zeitpunkten: bei Studieneinschluss (T_1), einen Tag vor Operation (T_2), 4-6 Stunden postoperativ (T_3) bzw. 2 Tage postoperativ für das Kalzium (T_3) sowie 6 Wochen poststationär (T_4). Parallel hierzu erfolgte die Erhebung der Lebensqualität mit einem allgemeinen Fragebogen (EQ-5D) und einem schilddrüsenspezifischen Fragebogen (ThyPro39de).

Ergebnisse:

In der Messung der Lebensqualität konnte anhand beider genutzten Lebensqualitäts-Fragebögen (EQ-5D und ThyPro39de) zwischen Studieneinschluss und poststationärer Messung eine signifikante Verbesserung nach Thyreoidektomie erreicht werden. Im schilddrüsenspezifischen ThyPro39de-Fragebogen war die Lebensqualität in Interventionsgruppe A besser als in Kontrollgruppe B, signifikante Unterschiede bestanden jedoch nicht.

Bei Patienten mit einem Morbus Basedow, die der Interventionsgruppe A (MB-A) angehörten, konnten wir bereits in der unmittelbar postoperativen Messung eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreichen. In den übrigen (Sub-)Gruppen

stellte sich dieser Effekt erst in der poststationären Messung 6 Wochen nach erfolgter Thyreoidektomie (T_4) ein.

Die Interventionsgruppe A entwickelte in der postoperativen Messung im Mittel weder eine Hypokalzämie, noch einen Hypoparathyreoidismus. Die Kontrollgruppe B hingegen sank in der postoperativen Messung unterhalb des Normbereichs in eine laborchemische Hypokalzämie. In beiden Gruppen lag das Parathormon innerhalb des Normbereichs, in der Kontrollgruppe B zeigte sich in der postoperativen Messung jedoch ein stärkerer Abfall als in der Interventionsgruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht.

Im gesamten Patientenkollektiv war bereits zu Studienbeginn ein Vitamin D-Mangel sehr ausgeprägt (66,7%). In der Kontrollgruppe bestand eine Korrelation zwischen einem präoperativen Vitamin D-Mangel und einer postoperativen Hypokalzämie. In der Interventionsgruppe A konnten wir dem negativen Effekt eines präoperativen Vitamin D-Mangels offenbar durch die präoperative Supplementation mit Kalzium und Magnesium entgegenwirken, da diese Gruppe keine postoperative Hypokalzämie entwickelte.

Fazit:

Die Interventionsgruppe A wies im Vergleich zur Kontrollgruppe B in der postoperativen Lebensqualitätsmessung anhand eines allgemeinen und eines schilddrüsenspezifischen Fragebogens bessere Werte auf. Insbesondere in der Subgruppe MB-A konnte bereits unmittelbar postoperativ (T_3) eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität gemessen werden. Des Weiteren entwickelte Gruppe A im Mittel keine postoperative Hypokalzämie und zeigte in der postoperativen Messung einen flacheren Abfall des postoperativen Parathormonspiegels.

Anhand dieser Ergebnisse kann ein positiver Effekt der präoperativen Supplementation mit Kalzium und Magnesium vor geplanter Thyreoidektomie postuliert werden und sollte vor allem bei Patienten mit einem Morbus Basedow erwogen werden.

6 SUMMARY

Background:

Despite a declining trend, thyroid surgery remains one oft he most common surgeries in Germany. Among the most common complications, in addition to recurrent laryngeal nerve paralysis, are postoperative hypocalcemia and postoperative hypoparathyroidism. Symptoms of hypocalcemia range from tingling paresthesias to life-threatening cardiac arrhythmias and can be highly distressing for affected patients. The aim of this study was to investigate whether preoperative calcium and magnesium supplementation could lead to a reduction in the mentioned symptoms and thus improve the quality of life for affected patients.

Methodology:

In this study, data from a total of 90 patients undergoing thyroidectomy due to benign thyoid diseases (Graves disease and nodular goiter) at the University Clinic for Visceral Surgery at Pius Hospital Oldenburg from March 2019 to May 2022 were examined. Specific laboratory parameters (Ca, Mg, PTH, 25-OH-Vitamin D) were measured at a total of four time points: at study enrollment (T_1), one day before surgery (T_2), 4-6 hours postoperatively (T_3), and 2 days postoperatively for calcium (T_3), as well as 6 weeks post-discharge (T_4). Concurrently, quality of life was assessed using a general questionnaire (EQ-5D) and a thyroid-specific questionnaire (ThyPro39de).

Results:

In the measurement of quality of life, a significant improvement was observed between study enrollment and post-discharge measurement based on both quality of life questionnaires (EQ-5D and ThyPro39de) following thyroidectomy. In the thyroid-specific ThyPro39de questionnaire, the quality of life in intervention group A was better than in control group B, but significant differenes were not observed.

For patients with Graves disease in intervention group A (MB-A), a significant improvement in quality of life was achieved immediately after the operation. In the remaining (sub)groups, this effect was only observed in the post-discharge measurement 6 weeks after thyroidectomy (T_4). Intervention group A did not develop postoperative hypocalcemia or hypoparathyroidism on average in the postoperative measurement. In contrast, control group B experienced a decrease in calcium levels below the normal range in the postoperative measurement, although parathyroid hormone levels remained within

the normal range in both groups. However, a stronger decrease in postoperative parathyroid hormone levels was observed in control group B compared to intervention group A but without significant difference between the two groups.

At the beginning of the study, a severe vitamin D deficiency was present in the entire patient population (66,7%). In control group B, there was a correlation between preoperative vitamin D deficiency and postoperative hypocalcemia. In intervention group A, preoperative supplementation with calcium and magnesium seemed to counteract the negative effect of preoperative vitamin D deficiency, as this group did not develop postoperative hypocalcemia.

Conclusion:

In comparison to control group B, intervention group A exhibited better postoperative quality of life values based on both, a general and a thyroid-specific questionnaire. Particularly in the MB-A subgroup, a significant improvement in quality of life was measured immediately after the operation (T_3). Futhermore, group A did not develop postoperative hypocalcemia on average and showed a shallower decline in postoperative parathyroid hormone levels in the postoperative measurement.

Based on these results, a positive effect of preoperative supplementation with calcium and magnesium before planned thyroidectomy can be postulated, especially in patients with Graves disease and should be considered.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Statistisches Bundesamt, *Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2021.* 2021.
2. Bartsch DK, L.M., Buhr HJ, Lorenz D, Germer CT, Goretzki PE, *Indications for the surgical management of benign goiter in adults.* Dtsch Arztebl Int 2018, 2018. **115: 1–7.**
3. Wiseman, J.E., et al., *An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy.* World J Surg, 2010. **34**(3): p. 532-7.
4. Youngwirth, L., et al., *Postoperative parathyroid hormone testing decreases symptomatic hypocalcemia and associated emergency room visits after total thyroidectomy.* Surgery, 2010. **148**(4): p. 841-4; discussion 844-6.
5. Buttner, M., T.J. Musholt, and S. Singer, *Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: a systematic review.* Endocrine, 2017. **58**(1): p. 14-20.
6. Karatzanis, A.D., et al., *Postoperative day 1 levels of parathyroid as predictor of occurrence and severity of hypocalcaemia after total thyroidectomy.* Head Neck, 2018. **40**(5): p. 1040-1045.
7. Stack, B.C., Jr., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism--Definitions and Management.* Endocr Pract, 2015. **21**(6): p. 674-85.
8. Orloff, L.A., et al., *American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults.* Thyroid, 2018. **28**(7): p. 830-841.
9. Bashir, A.Y., et al., *The Optimal Parathyroid Hormone Cut-Off Threshold for Early and Safe Management of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy.* Endocr Pract, 2021. **27**(9): p. 925-933.
10. Xing, T., et al., *Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia: A meta-analysis.* Medicine (Baltimore), 2019. **98**(8): p. e14455.
11. Oltmann, S.C., et al., *Preventing postoperative hypocalcemia in patients with Graves disease: a prospective study.* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(3): p. 952-8.
12. Garrahy, A., M.S. Murphy, and P. Sheahan, *Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy.* Head Neck, 2016. **38**(4): p. 613-9.
13. Karamanakos, S.N., et al., *Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures.* Hormones (Athens), 2010. **9**(4): p. 318-25.
14. Hammerstad, S.S., et al., *Excessive decrease in serum magnesium after total thyroidectomy for Graves' disease is related to development of permanent hypocalcemia.* World J Surg, 2013. **37**(2): p. 369-75.
15. Wilson, R.B., C. Erskine, and P.J. Crowe, *Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study.* World J Surg, 2000. **24**(6): p. 722-6.
16. Weber, T., *Prophylaxe des postoperativen Hypoparathyreoidismus durch intravenöse Gabe von Kalziumglukonat.* Der Chirurg, 2018. **89**(11): p. 917-918.

17. Chadwick, D.R., *Hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism after total/bilateral thyroidectomy in the BAETS Registry.* Gland Surg, 2017. **6**(Suppl 1): p. S69-S74.
18. Watt, T., et al., *Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review.* Eur J Endocrinol, 2006. **154**(4): p. 501-10.
19. Hoermann, R., et al., *Lessons from Randomised Clinical Trials for Triiodothyronine Treatment of Hypothyroidism: Have They Achieved Their Objectives?* J Thyroid Res, 2018. **2018**: p. 3239197.
20. Higgins, J.P.T. and S. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011: Wiley.
21. Romijn, J.A., J.W. Smit, and S.W. Lamberts, *Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy.* Eur J Endocrinol, 2003. **149**(2): p. 91-7.
22. Ladenson, P.W., *Psychological wellbeing in patients.* Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **57**(5): p. 575-6.
23. Guyatt, G.H., D.H. Feeny, and D.L. Patrick, *Measuring health-related quality of life.* Ann Intern Med, 1993. **118**(8): p. 622-9.
24. Fayers, P.M. and R.D. Hays, *Assessing Quality of Life in Clinical Trials: Methods and Practice*. 2005: Oxford University Press.
25. Greiner, W. and C. Claes, *Der EQ-5D der EuroQol-Gruppe*, in *Gesundheitsökonomische Evaluationen: Dritte, vollständig überarbeitete Auflage*, O. Schöffski and J.M.G. v. d. Schulenburg, Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 403-414.
26. Watt, T., et al., *Which domains of thyroid-related quality of life are most relevant? Patients and clinicians provide complementary perspectives.* Thyroid, 2007. **17**(7): p. 647-54.
27. Watt, T., et al., *Improving a newly developed patient-reported outcome for thyroid patients, using cognitive interviewing.* Qual Life Res, 2008. **17**(7): p. 1009-17.
28. Siewert, J.R. and H.J. Stein, *Viszeralchirurgie*, in *Chirurgie: mit integriertem Fallquiz*, J.R. Siewert and H.J. Stein, Editors. 2012, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 547-863.
29. Klomp H J, *: Endokrine Chirurgie, Schilddrüse und Nebenschilddrüse. In: HenneBruns D, Dürig M, Kremer B (Hrsg) Duale Reihe Chirurgie Bd. 3, Thieme, Stuttgart, S. 611-632 (2008.* (Hrsg) Duale Reihe Chirurgie Bd. 3, Thieme, Stuttgart,, 2008: p. S. 611-632.
30. Dralle, H., *Schilddrüse*, in *Pichlmayrs Chirurgische Therapie: Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie*, E. Nagel and D. Löhlein, Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-45.
31. Schramm, S., et al., *Impact of season and different vitamin D thresholds on prevalence of vitamin D deficiency in epidemiological cohorts-a note of caution.* Endocrine, 2017. **56**(3): p. 658-666.
32. Kurth, B.-M., *Symposium zur Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*. 2006, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
33. Schumm-Dräger, P.M. and J. Feldkamp, *Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland.* Prävention und Gesundheitsförderung, 2007. **2**(3): p. 153-158.
34. Robert Koch Institut, Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des Jodmonitorings bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, in

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft. 2003-2006 sowie 2014-2017.
35. Reiners, C., et al., *Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees.* Thyroid, 2004. **14**(11): p. 926-32.
36. Viszeralchirurgie, C.A.E.d.D.G.f.A.-u.V.u.f.d.D.G.f.A.-u., *S2k-Leitlinie - Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen* AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin, 2021: p. 41.
37. Morris, L.F., N. Ragavendra, and M.W. Yeh, *Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules.* World J Surg, 2008. **32**(7): p. 1253-63.
38. Russ, G., et al., *European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS.* Eur Thyroid J, 2017. **6**(5): p. 225-237.
39. Frank Gruenwald, K.-M.D., *Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten, Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. 2016: korrigierte Auflage, Lehmanns Media (Verlag), 978-3-86541-765-7). 136.
40. Volzke, H., et al., *The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area.* Thyroid, 2003. **13**(8): p. 803-10.
41. Berglund, J., S.B. Christensen, and B. Hallengren, *Total and age-specific incidence of Graves' thyrotoxicosis, toxic nodular goitre and solitary toxic adenoma in Malmo 1970-74.* J Intern Med, 1990. **227**(2): p. 137-41.
42. Carle, A., et al., *Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study.* Eur J Endocrinol, 2011. **164**(5): p. 801-9.
43. Cooper, D.S., et al., *Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.* Thyroid, 2009. **19**(11): p. 1167-214.
44. Stokkel, M.P., et al., *EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(11): p. 2218-28.
45. Wesche, M.F., et al., *A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(3): p. 998-1005.
46. Dietlein M., G.F., Schmidt M., Schneider P., Verburg F. A., Luster M., *Radioiodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Version 5) Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 031-003.* S1-Leitlinie, 2015.
47. Tiedje, V., et al., *Das medulläre Schilddrüsenkarzinom.* Der Internist, 2015. **56**(9): p. 1019-1031.
48. Katoh, H., et al., *Classification and General Considerations of Thyroid Cancer.* Annals of Clinical Pathology, 2015. **2**.
49. Robert Koch Institut, R.K.I. *Zentrum für Krebsregisterdaten*. 15.11.2023 31.01.2024]; Available from: www.krebsdaten.de.
50. Statistisches Bundesamt, *Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2020*. 2021.
51. Bartsch, D.K., et al., *Current Practice of Surgery for Benign Goitre—An Analysis of the Prospective DGAV StuDoQ|Thyroid Registry.* Journal of Clinical Medicine, 2019. **8**(4): p. 477.
52. Dralle, H., K. Lorenz, and A. Machens, *State of the art: surgery for endemic goiter--a plea for individualizing the extent of resection instead of heading for*

routine total thyroidectomy. Langenbecks Arch Surg, 2011. **396**(8): p. 1137-43.
53. Sheu-Grabellus, S.Y. and K.W. Schmid, *Pathologie der Nebenschilddrüse.* Der Pathologe, 2015. **36**(3): p. 229-236.
54. Fancy, T., D. Gallagher, 3rd, and J.D. Hornig, *Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands.* Otolaryngol Clin North Am, 2010. **43**(2): p. 221-7, vii.
55. Melo, C., et al., *Identification of parathyroid glands: anatomical study and surgical implications.* Surg Radiol Anat, 2015. **37**(2): p. 161-5.
56. Dralle, H. and C. Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft fur Allgemein- und Viszeralchirurgie und fur die Deutsche Gesellschaft fur, *[Identification of the recurrent laryngeal nerve and parathyroids in thyroid surgery].* Chirurg, 2009. **80**(4): p. 352-63.
57. Gomes, E.M., et al., *Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease.* Acta Cir Bras, 2007. **22**(2): p. 105-9.
58. Khundmiri, S.J., R.D. Murray, and E. Lederer, *PTH and Vitamin D.* Compr Physiol, 2016. **6**(2): p. 561-601.
59. Latic, N. and R.G. Erben, *Interaction of Vitamin D with Peptide Hormones with Emphasis on Parathyroid Hormone, FGF23, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* Nutrients, 2022. **14**(23).
60. Salinger, E.M. and J.T. Moore, *Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone.* Am J Surg, 2013. **206**(6): p. 876-81; discussion 881-2.
61. Walker Harris, V. and S. Jan De Beur, *Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options.* Thyroid, 2009. **19**(9): p. 967-73.
62. Rejnmark, L., L. Underbjerg, and T. Sikjaer, *Hypoparathyroidism: Replacement Therapy with Parathyroid Hormone.* Endocrinol Metab (Seoul), 2015. **30**(4): p. 436-42.
63. Bohrer, T. and J.H. Krannich, *Depression as a manifestation of latent chronic hypoparathyroidism.* World J Biol Psychiatry, 2007. **8**(1): p. 56-9.
64. Goltzman, D., *Physiology of Parathyroid Hormone.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2018. **47**(4): p. 743-758.
65. Zaidi, M., et al., *Forty years of calcitonin--where are we now? A tribute to the work of Iain Macintyre, FRS.* Bone, 2002. **30**(5): p. 655-63.
66. Gallieni, M., et al., *Vitamin D: physiology and pathophysiology.* Int J Artif Organs, 2009. **32**(2): p. 87-94.
67. Lehmann, B. and M. Meurer, *Vitamin D metabolism.* Dermatol Ther, 2010. **23**(1): p. 2-12.
68. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency.* N Engl J Med, 2007. **357**(3): p. 266-81.
69. Aranow, C., *Vitamin D and the immune system.* J Investig Med, 2011. **59**(6): p. 881-6.
70. Ginde, A.A., J.M. Mansbach, and C.A. Camargo, Jr., *Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Arch Intern Med, 2009. **169**(4): p. 384-90.
71. Schlereth, F. and K. Badenhoop, *[Vitamin D : More than just a bone hormone].* Internist (Berl), 2016. **57**(7): p. 646-55.

72. Peter C. Heinrich, M.M., Lutz Graeve, Hans-Georg Koch, *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 2022: Springer Berlin, Heidelberg. XXXIX, 1396.
73. Stalla, G.K., *Therapielexikon Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten.* 2007: p. 1278.
74. Bohrer, T., et al., *The Wuerzburg scale: A new classification system for permanent postoperative hypoparathyroidism.* European Surgery-Acta Chirurgica Austriaca, 2007. **39**(1): p. 39-44.
75. Ganten, D.a.R., K. and Janssen, O.E. and Heufelder, A.E., *Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien.* 2001: p. 444.
76. Maeda, S.S., et al., *Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism.* Arq Bras Endocrinol Metabol, 2006. **50**(4): p. 664-73.
77. Welch, K.C. and C.R. McHenry, *Total thyroidectomy: is morbidity higher for Graves' disease than nontoxic goiter?* J Surg Res, 2011. **170**(1): p. 96-9.
78. Goretzki, P., et al., *Postoperative Hypokalzämie bei Morbus Basedow - worin liegt das spezifisch erhöhte Risiko?* Viszeralchirurgie, 2005. **40**: p. 200-206.
79. Khairy, G.A. and A. Al-Saif, *Incidental parathyroidectomy during thyroid resection: incidence, risk factors, and outcome.* Ann Saudi Med, 2011. **31**(3): p. 274-8.
80. Edafe, O., et al., *Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia.* Br J Surg, 2014. **101**(4): p. 307-20.
81. Kirkby-Bott, J., et al., *Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy.* World J Surg, 2011. **35**(2): p. 324-30.
82. Lang, B.H.-H., et al., *Does Preoperative 25-Hydroxyvitamin D Status Significantly Affect the Calcium Kinetics after Total Thyroidectomy?* World Journal of Surgery, 2013. **37**(7): p. 1592-1598.
83. Tabanera, J.A.V., et al., *Does Vitamin D Deficiency Really Increase the Risk of Post-surgical Hypoparathyroidism?* Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2023. **75**(3): p. 1719-1723.
84. Sciumè, C., et al., *[Complications in thyroid surgery: symptomatic post-operative hypoparathyroidism incidence, surgical technique, and treatment].* Ann Ital Chir, 2006. **77**(2): p. 115-22.
85. Bilezikian, J.P., et al., *Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research.* J Bone Miner Res, 2011. **26**(10): p. 2317-37.
86. Marx, S.J., *Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders.* New England Journal of Medicine, 2000. **343**(25): p. 1863-1875.
87. Mannstadt, M., et al., *Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2013. **1**(4): p. 275-83.
88. Mar, J., et al., *Impact of disability on different domains of health-related quality of life in the noninstitutionalized general population.* Clinicoecon Outcomes Res, 2010. **2**: p. 97-103.
89. Bullinger, M., *Lebensqualität–Aktueller Stand und neuere Entwicklungen der internationalen Lebensqualitätsforschung.* Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin, 2000: p. 13-24.

90. Bullinger, M., *„Und wie geht es Ihnen?"Die Lebensqualität der Patienten als psychologisches Forschungsthema in der Medizin.* Handlungsfelder der psychosozialen Medizin. Hogrefe, Göttingen, 2002: p. 308-329.
91. Radoschewski, M., *Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße.* Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2000. **43**(3): p. 165-189.
92. Grumann, M. and P.M. Schlag, *Assessment of quality of life in cancer patients: complexity, criticism, challenges.* Onkologie, 2001. **24**(1): p. 10-5.
93. Blazeby, J.M., et al., *Health-related quality of life measurement in randomized clinical trials in surgical oncology.* J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 3178-86.
94. Tabriz, N., et al., *The Influence of Prophylactic Calcium and Magnesium Supplementation on Postoperative Quality of Life and Hypocalcemia After Total Thyroidectomy: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial.* Front Surg, 2021. **8**: p. 758205.
95. Uslar, V., et al., *Thyroid disease-specific quality of life questionnaires - A systematic review.* Endocrinol Diabetes Metab, 2022. **5**(5): p. e357.
96. Tabriz, N., et al., *Validity and reliability of the German version of the shortened thyroid-specific quality of life questionnaire (ThyPRO-39de).* Endocr Connect, 2021. **10**(9): p. 1065-1072.
97. Hemmerich, W. *StatistikGuru: Stichprobengröße für die mixed ANOVA berechnen.* . 2020 30.01.2024]; Available from: https://statistikguru.de/rechner/stichprobengroesse-mixed-anova.html.
98. Pesce, C.E., et al., *Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease.* Thyroid, 2010. **20**(11): p. 1279-83.
99. Erbil, Y., et al., *The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy.* Am J Surg, 2009. **197**(4): p. 439-46.
100. Dralle, H., *Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenchirurgie*, in *Allgemeinchirurgische Patienten in der Hausarztpraxis: Allgemeinärztliche Betreuung vor und nach Operationen*, M. Korenkov, J. Hünermund, and J. Purr, Editors. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 157-179.
101. (GBE), G.d.B., *Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern.* 2021.
102. Cartwright, C. and C. Anastasopoulou, *Hungry Bone Syndrome*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Catherine Anastasopoulou declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
103. Jain, N. and R.F. Reilly, *Hungry bone syndrome.* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017. **26**(4): p. 250-255.
104. Kritmetapak, K., et al., *Incidence of and risk factors for post-parathyroidectomy hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism.* Ren Fail, 2020. **42**(1): p. 1118-1126.
105. Jaan, S., et al., *Usefulness of pre- and post-operative calcium and Vitamin D supplementation in prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy: A randomized controlled trial.* Indian J Endocrinol Metab, 2017. **21**(1): p. 51-55.
106. Sousa Ade, A., et al., *Evolution of blood magnesium and phosphorus ion levels following thyroidectomy and correlation with total calcium values.* Sao Paulo Med J, 2010. **128**(5): p. 268-71.

107. Minuto, M.N., et al., *Effects of magnesium supplementation on post-thyroidectomy hypocalcemia: a prospective single-center study.* Minerva Endocrinol (Torino), 2021.
108. Allgrove, J., et al., *Hypomagnesaemia: studies of parathyroid hormone secretion and function.* Clin Endocrinol (Oxf), 1984. **21**(4): p. 435-49.
109. Rude, R.K. and F.R. Singer, *Magnesium deficiency and excess.* Annu Rev Med, 1981. **32**: p. 245-59.
110. Samiy, A.H., et al., *Interrelation between renal transport systems of magnesium and calcium.* Am J Physiol, 1960. **198**: p. 599-602.
111. Coburn, J.W., S.G. Massry, and C.R. Kleeman, *The effect of calcium infusion on renal handling of magnesium with normal and reduced glomerular filtration rate.* Nephron, 1970. **7**(2): p. 131-43.
112. Schmitz-Winnenthal, F.H., et al., *Quality of life is not influenced by the extent of surgery in patients with benign goiter.* Langenbecks Arch Surg, 2011. **396**(8): p. 1157-63.
113. Serefko, A., A. Szopa, and E. Poleszak, *Magnesium and depression.* Magnes Res, 2016. **29**(3): p. 112-119.
114. Rajizadeh, A., et al., *Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Nutrition, 2017. **35**: p. 56-60.
115. Bové, K.B., et al., *Anxiety and depression are more prevalent in patients with graves' disease than in patients with nodular goitre.* Eur Thyroid J, 2014. **3**(3): p. 173-8.
116. Bukvic, B.R., et al., *Improvement of quality of life in patients with benign goiter after surgical treatment.* Langenbeck's Archives of Surgery, 2014. **399**(6): p. 755-764.
117. Mishra, A., et al., *Quality of life (QoL) in patients with benign thyroid goiters (pre- and post-thyroidectomy): a prospective study.* World J Surg, 2013. **37**(10): p. 2322-9.
118. Tabriz, N., et al., *Quality of life is not affected by thyroid surgery in nontoxic benign goitre in long-term surveillance—A prospective observational study.* Endocrinol Diabetes Metab, 2020. **3**(2): p. e00115-n/a.
119. Chaves, N., et al., *Quality of Life in Patients with Benign Non-Toxic Goiter After Surgical Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis.* World J Surg, 2022. **46**(5): p. 1093-1104.
120. Törring, O., et al., *Impaired Quality of Life After Radioiodine Therapy Compared to Antithyroid Drugs or Surgical Treatment for Graves' Hyperthyroidism: A Long-Term Follow-Up with the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome Questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey.* Thyroid, 2019. **29**(3): p. 322-331.
121. Ozbas, S., et al., *Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre.* Endocr J, 2005. **52**(2): p. 199-205.
122. Coerper, S., J. Dehnel, and W. Stengl, *[Symptomatic hypocalcemia after thyroidectomy : Prevention by a combination of prophylaxis and risk-adapted substitution].* Chirurg, 2018. **89**(11): p. 909-916.
123. Grzegory, A. and L. Pomorski, *Perioperative calcium and vitamin D supplementation in patients undergoing thyroidectomy - literature review.* Pol Przegl Chir, 2018. **90**(4): p. 46-50.

124. Kamycheva, E., et al., *Effects of acute hypercalcaemia on blood pressure in subjects with and without parathyroid hormone secretion.* Acta Physiol Scand, 2005. **184**(2): p. 113-9.
125. Cormick, G. and J.M. Belizán, *Calcium Intake and Health.* Nutrients, 2019. **11**(7).
126. Grainger, J., et al., *Post-thyroidectomy hypocalcemia: Impact on length of stay.* Ear Nose Throat J, 2015. **94**(7): p. 276-81.
127. Kern, B. and T. Peters, *Hypokalzämie nach totaler Thyreoidektomie: Welche Patienten sind gefährdet?* Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel, 2019. **12**(4): p. 154-158.
128. Thomusch, O., et al., *The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients.* Surgery, 2003. **133**(2): p. 180-5.
129. Hornung, M. and A. Agha, *Komplikationen in der Schilddrüsenchirurgie*, in *Komplikationsmanagement in der Chirurgie: Allgemeinchirurgie - Viszeralchirurgie - Thoraxchirurgie*, M. Rentsch, et al., Editors. 2015, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 123-129.
130. Cherian, A.J., et al., *The Role of Magnesium in Post-thyroidectomy Hypocalcemia.* World J Surg, 2016. **40**(4): p. 881-8.
131. Karunakaran, P., et al., *The Effect of Hypomagnesemia on Refractory Hypocalcemia after Total Thyroidectomy: A Single-Center Prospective Cohort Study.* Indian J Endocrinol Metab, 2020. **24**(6): p. 518-524.
132. Krems C., W.C., Heuer T., Hoffmann I., *Nationale Verzehrstudie II - Lebenmittelverzehr und Nährstoffzufuhr auf Basis von 24h-Recalls.* Max Rubner-Institut - Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel Institut für Ernährungsverhalten, 2013.
133. Jomaa, H., *Vitamin D*, in *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, A.M. Gressner and T. Arndt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 2471-2475.
134. Stroink, L., *Erhebung der Vitamin-D-Versorgung unter klinischem Personal des Pius-Hospitals Oldenburg verglichen mit Müllwerkern der Stadt Oldenburg und Identifikation von weiteren Einflussfaktoren auf die Versorgung mit Vitamin D*. 2023: Oldenburg: BIS der Universität Oldenburg.
135. Rabenberg, M., et al., *Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1).* BMC Public Health, 2015. **15**: p. 641.
136. Kramer, J., A. Diehl, and H. Lehnert, *[Epidemiological study on the dimension of vitamin D deficiency in North Germany].* Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(10): p. 470-5.
137. Ozogul, B., et al., *Factors affecting hypocalcaemia following total thyroidectomy: a prospective study.* Eurasian J Med, 2014. **46**(1): p. 15-21.
138. Cayo, A.K., et al., *Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study.* Surgery, 2012. **152**(6): p. 1059-67.
139. Chen, Z., et al., *Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis.* J Int Med Res, 2021. **49**(3): p. 300060521996911.
140. Falcone, T.E., et al., *Correlating pre-operative vitamin D status with post-thyroidectomy hypocalcemia.* Endocr Pract, 2015. **21**(4): p. 348-54.

141. Sonnenberg, S.S., Mandy; Smaxwil, Constantin Aurel; Weih, Heimo; Vorländer, Christian; Langer, Peter; Ostermann, Aaltje; Holzer, Katharina; Zielke, Andreas, *Kurzzeitige Hypokalzämie-Prophylaxe mit Calcitriol vor Thyreoidektomie.* Dtsch Arztebl Int 2021; 118: 799-805; DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0351, November 26, 2021.

8 ANHANG

8.1 FRAGEBÖGEN, DIE IN DIESER DISSERTATION VERWENDET WURDEN

Gesundheitsfragebogen

Deutsche Version für Deutschland

(German version for Germany)

Germany (German) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen ❑
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen ❑
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen ❑
- Ich habe große Probleme herumzugehen ❑
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen ❑

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen ❑

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN *(z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)*

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ❑

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden ❑
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden ❑
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden ❑
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden ❑
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden ❑

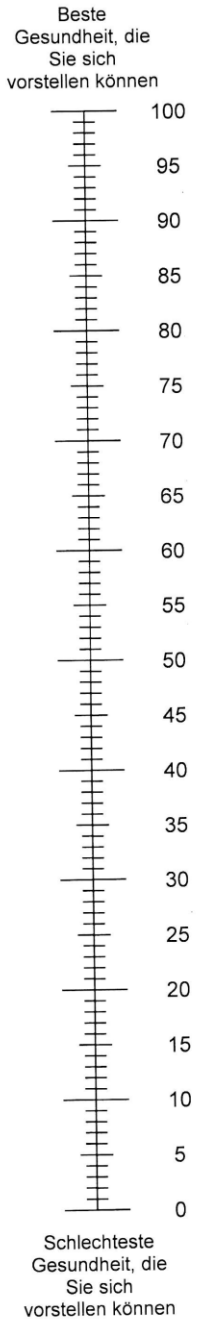
ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert ❑
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert ❑
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert ❑
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert ❑
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert ❑

Germany (German) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

- Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.
- Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
- 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können. 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
- Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.
- Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE = ☐



3

Germany (German) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Lebensqualität
Fragebogen für Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen

-ThyPRO39de-

Dieser Fragebogen befasst sich damit, wie Ihre Schilddrüsenerkrankung Ihr Leben beeinflusst hat.

Bitte beantworten Sie jede Frage mit einem ☒ bei der Antwort, die für Sie am besten zutrifft. Wenn Sie sich unsicher sind, wie Sie eine Frage beantworten sollen, geben Sie bitte die Ihrer Meinung nach beste Antwort.

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark

Der erste Abschnitt des Fragebogens bezieht sich auf Symptome, Ermüdung, Gedächtnis, Stimmung und Gesundheit.

Bitte beziehen Sie Ihre **Antworten darauf, wie Sie sich** innerhalb der letzten 4 Wochen **insgesamt gefühlt haben**.

1. ***Die ersten Fragen beziehen sich auf Symptome.***

	Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
1a	- das Gefühl, dass etwas Ihnen Platz im Hals wegnimmt?	☐	☐	☐	☐	☐
1c	- einen Druck in Ihrer Kehle?	☐	☐	☐	☐	☐
1h	- Unbehagen beim Schlucken?	☐	☐	☐	☐	☐
1l	- zitternde Hände?	☐	☐	☐	☐	☐
1m	- die Tendenz, viel zu Schwitzen?	☐	☐	☐	☐	☐
1n	- Herzklopfen (einen beschleunigten Herzschlag)?	☐	☐	☐	☐	☐
1q	- Kälteempfindlichkeit?	☐	☐	☐	☐	☐
1t	- eine Magenverstimmung?	☐	☐	☐	☐	☐
1w	- das Gefühl von Trockenheit oder „Sand“ in Ihren Augen?	☐	☐	☐	☐	☐
1x	- ein beeinträchtigtes Sehvermögen?	☐	☐	☐	☐	☐
1bb	- starke Lichtempfindlichkeit?	☐	☐	☐	☐	☐
1cc	- geschwollene Hände oder Füße?	☐	☐	☐	☐	☐
1dd	- trockene Haut?	☐	☐	☐	☐	☐
1ee	- Juckreiz der Haut?	☐	☐	☐	☐	☐

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark

2. ***Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ermüdung.***

	Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
2a	- Ermüdungszustände?	☐	☐	☐	☐	☐
2c	- Schwierigkeiten, sich für etwas zu motivieren?	☐	☐	☐	☐	☐

3. ***Die folgende Frage bezieht sich auf Ihre Vitalität.***

	Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
3b	- ein energiegeladenes Gefühl?	☐	☐	☐	☐	☐

4. ***Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Erinnerung und Ihre Konzentration.***

	Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
4a	- Schwierigkeiten, sich zu erinnern?	☐	☐	☐	☐	☐
4b	- langsames oder unklares Denkvermögen?	☐	☐	☐	☐	☐
4f	- Konzentrationsprobleme?	☐	☐	☐	☐	☐

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark

5. ***Die folgenden Fragen beziehen sich auf Nervosität und Anspannung.***

Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
5b - das Gefühl, ängstlich oder unruhig zu sein?	☐	☐	☐	☐	☐
5c - das Gefühl, angespannt zu sein?	☐	☐	☐	☐	☐
5e - ein unbehagliches Gefühl?	☐	☐	☐	☐	☐

6. ***Die folgenden Fragen beziehen sich auf ihr Gefühlsleben.***

Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen das Gefühl,	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
6a - traurig zu sein?	☐	☐	☐	☐	☐
6e - unglücklich zu sein?	☐	☐	☐	☐	☐

Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen das Gefühl,	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
6g - selbstbewusst zu sein?	☐	☐	☐	☐	☐

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark

7. ***Die folgenden Fragen beziehen sich auf Stimmungsschwankungen oder Schwierigkeiten beim Bewältigen einer Situation.***

Hatten Sie innerhalb der letzten vier Wochen	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
7c - das Gefühl, schnell gestresst zu sein?	☐	☐	☐	☐	☐
7d - Stimmungsschwankungen?	☐	☐	☐	☐	☐

	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Voll-kommen
7h - das Gefühl, Ihr Leben unter Kontrolle zu haben?	☐	☐	☐	☐	☐

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark

Der Rest dieses Fragebogens bezieht sich darauf, **wie Ihre Schilddrüsenerkrankung die unterschiedlichen Seiten Ihres Lebens beeinflusst**.

8. ***Die folgenden Fragen betreffen Ihre Beziehungen mit anderen Menschen.***

War Ihre Schilddrüsenerkrankung innerhalb der letzten vier Wochen verantwortlich für	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
8a - Schwierigkeiten beim Zusammensein mit anderen Menschen (z.B. Ehepartner, Kindern, Freund/Freundin, Bekannten, oder anderen)?	☐	☐	☐	☐	☐
8b - Ihr Gefühl, eine Last für andere Menschen zu sein?	☐	☐	☐	☐	☐
8c - Auseinandersetzungen mit anderen Personen?	☐	☐	☐	☐	☐

9. ***Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre täglichen Aktivitäten.***

War Ihre Schilddrüsenerkrankung innerhalb der letzten vier Wochen der Grund für Ihre	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
9a - Probleme bei der Bewältigung Ihres täglichen Lebens?	☐	☐	☐	☐	☐
9c - Unfähigkeit am Leben um Sie herum teilzuhaben?	☐	☐	☐	☐	☐
9e - Gefühle, dass alles etwas länger dauert?	☐	☐	☐	☐	☐

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark

11. ***Schilddrüsenerkrankungen (oder ihre Behandlung) können Ihr Äußeres beeinflussen. (Z.B. Schwellungen des Halses, des Gesichtes, der Hände oder der Füße, oder Veränderungen des Gewichtes oder der Augen.)***

Innerhalb der letzten vier Wochen	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
11a - hat Ihre Schilddrüsenerkrankung Ihr Äußeres beeinflusst (z.B., Schwellung des Halses, Veränderungen der Augen, Veränderungen des Gewichts)?	☐	☐	☐	☐	☐
11d - haben Sie die Blicke anderer Leute gestört?	☐	☐	☐	☐	☐
11e - hat Sie Ihre Schilddrüsenerkrankung bei der Kleidung, die Sie getragen haben, beeinflusst?	☐	☐	☐	☐	☐

12. ***Die letzte Frage bezieht sich darauf, wie sehr Sie Ihre Schilddrüsenerkrankung insgesamt innerhalb der letzten 4 Wochen beeinflusst hat.***

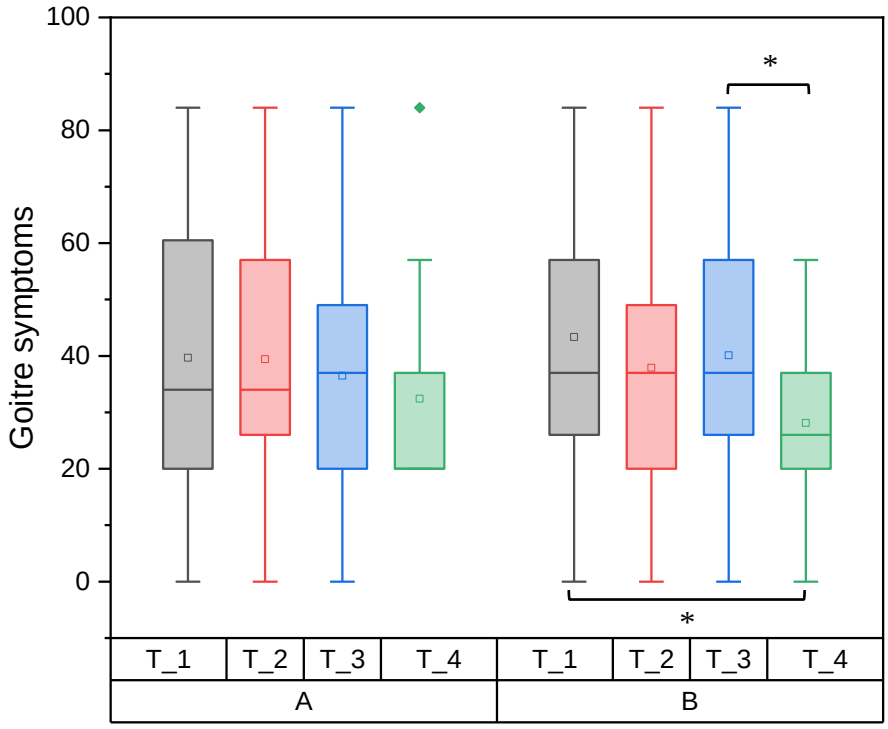
Innerhalb der letzten vier Wochen	Gar nicht	Ein bisschen	Etwas	Viel	Sehr viel
12 - hatte Ihre Schilddrüsenerkrankung eine negative Auswirkung auf Ihre Lebensqualität?	☐	☐	☐	☐	☐

Bitte vergewissern Sie sich, dass Sie alle Fragen beantwortet haben.

Vielen Dank, dass Sie diesen Fragebogen beantwortet haben!

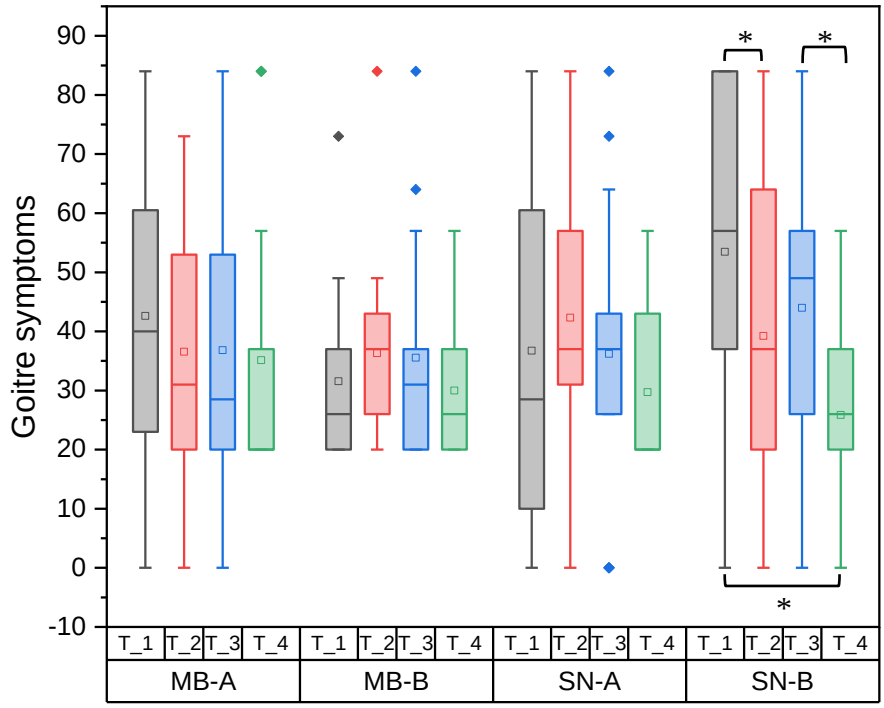
Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark

8.2 Zusätzliche Grafiken der Subdomänen des THYPRO39DE



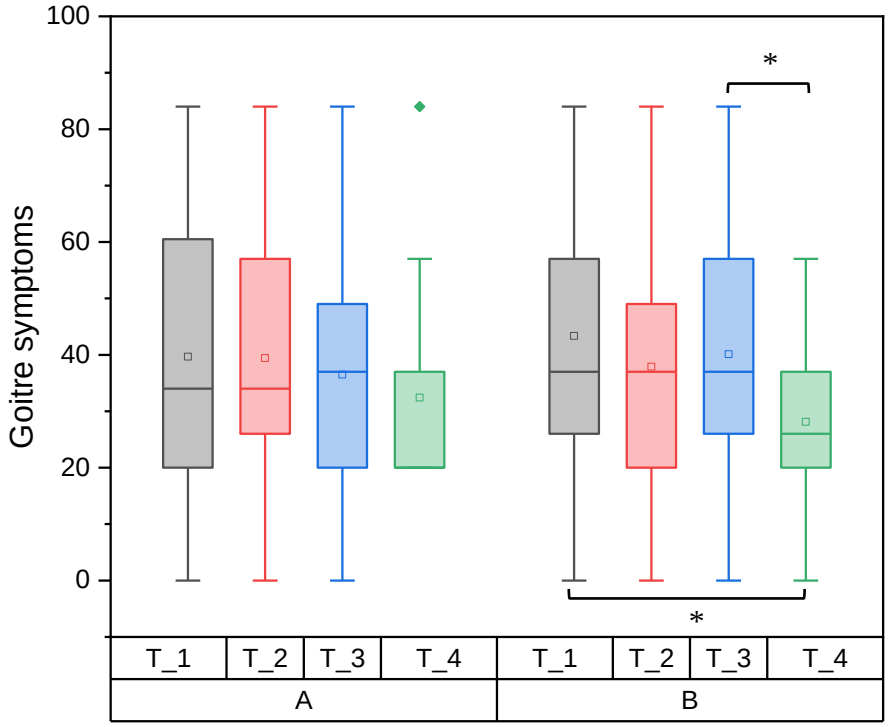
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 25: Kropfsymptome im Gruppenvergleich
(Score 0 = beste Lebensqualität, Score 100 =schlechteste Lebensqualität); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



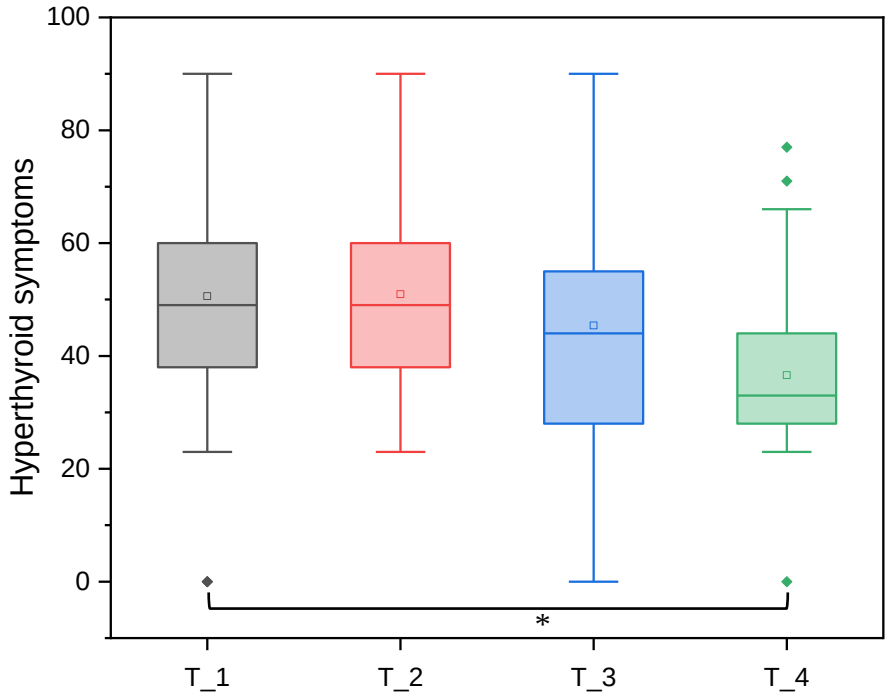
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 26: Kropfsymptome im Subgruppenvergleich
(Score 0 = beste Lebensqualität, Score 100 =schlechteste Lebensqualität); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



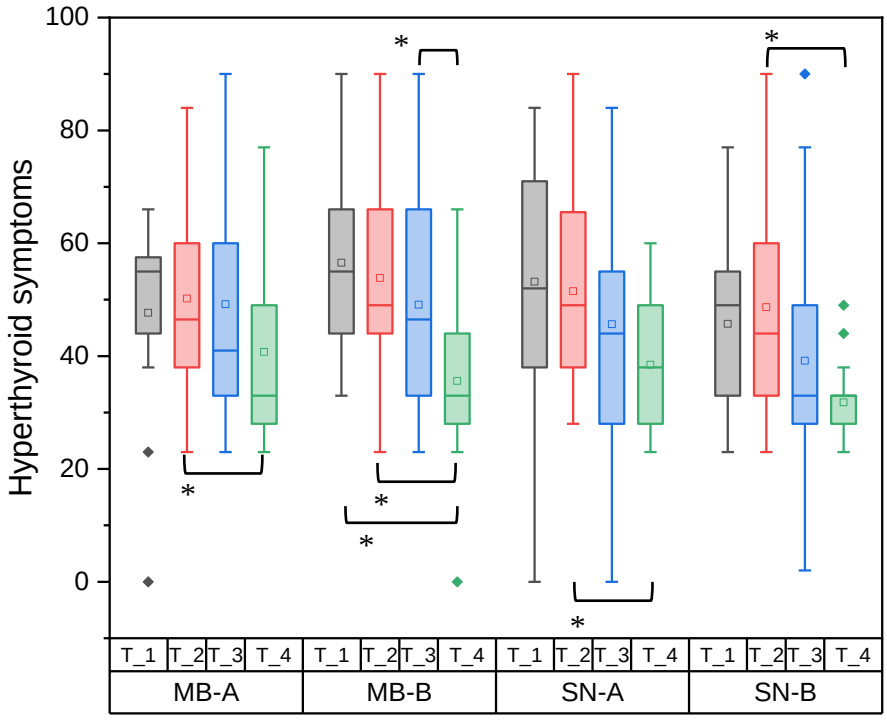
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 27: Kropfsymptome im Gruppenvergleich
(Score 0 = beste Lebensqualität, Score 100 =schlechteste Lebensqualität); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



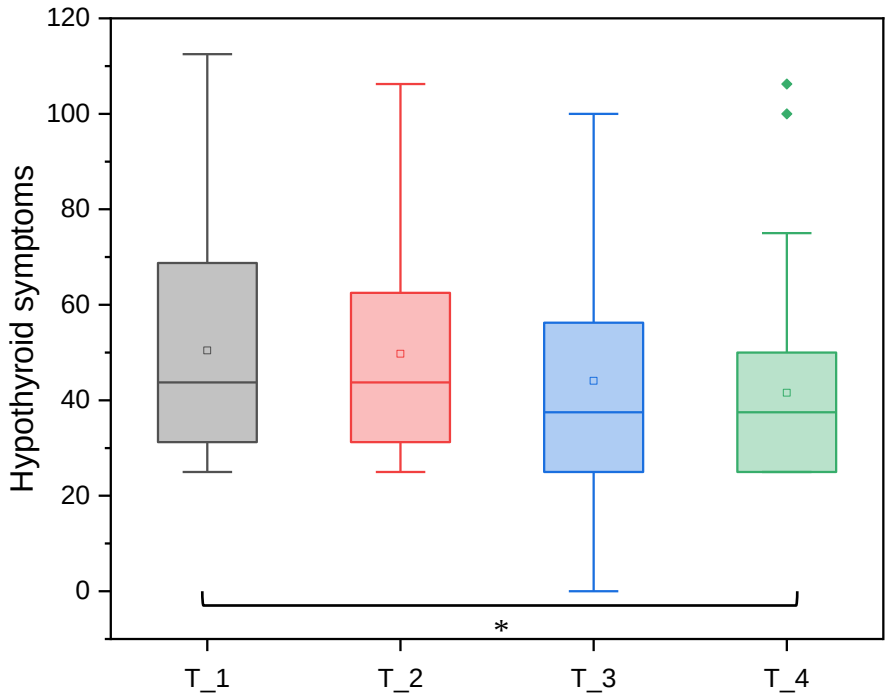
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär

Abbildung 28: Hyperthyreose-Symptomatik im Gesamtkollektiv
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



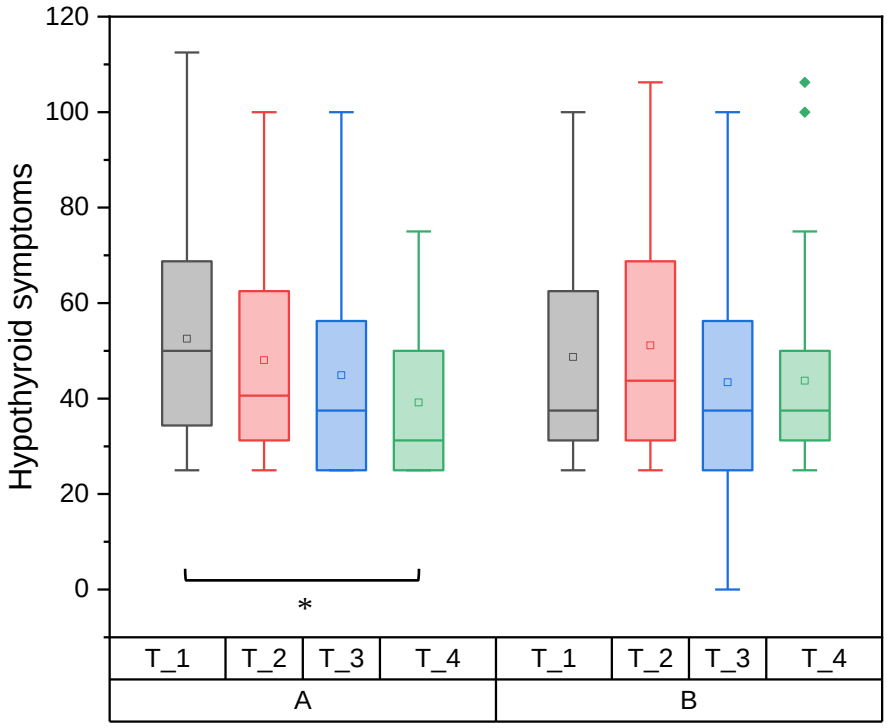
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 29: Hyperthyreose-Symptome nach Diagnose
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



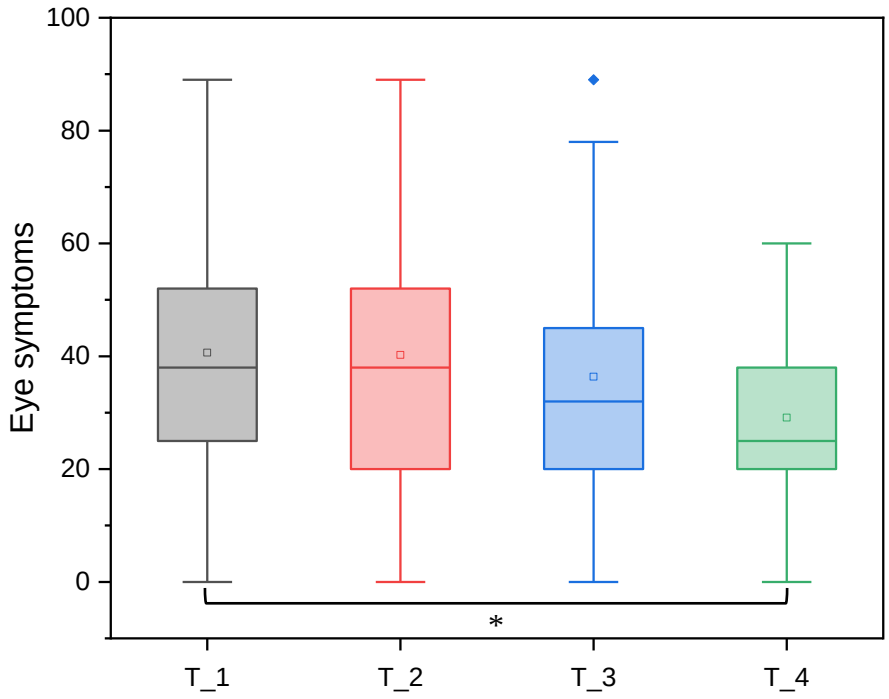
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär

Abbildung 30: Hypothyreose-Symptome im Gesamtkollektiv
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



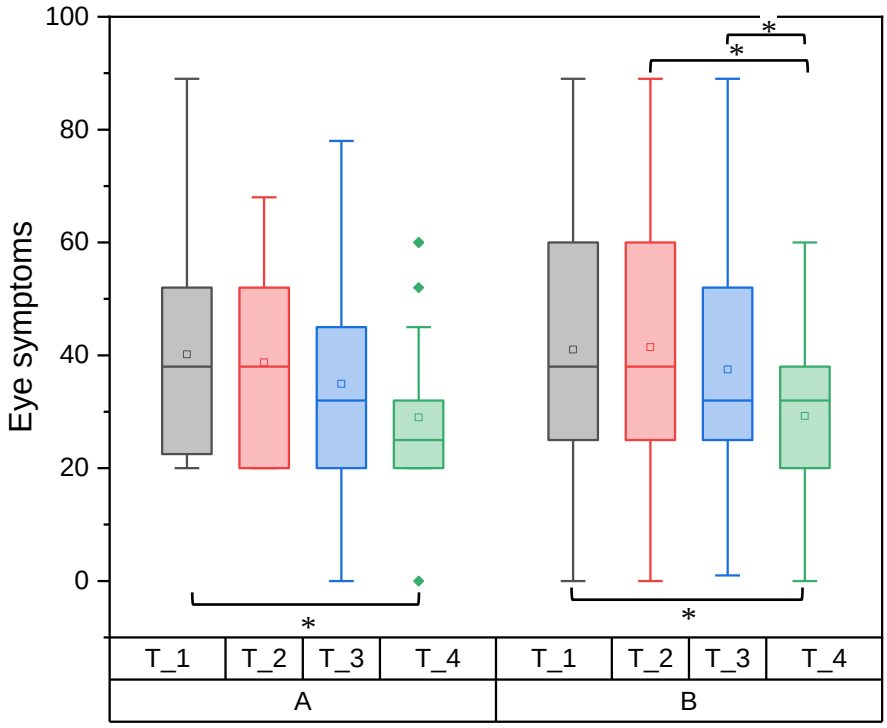
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe

Abbildung 31: Hypothyreose-Symptome im Gruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



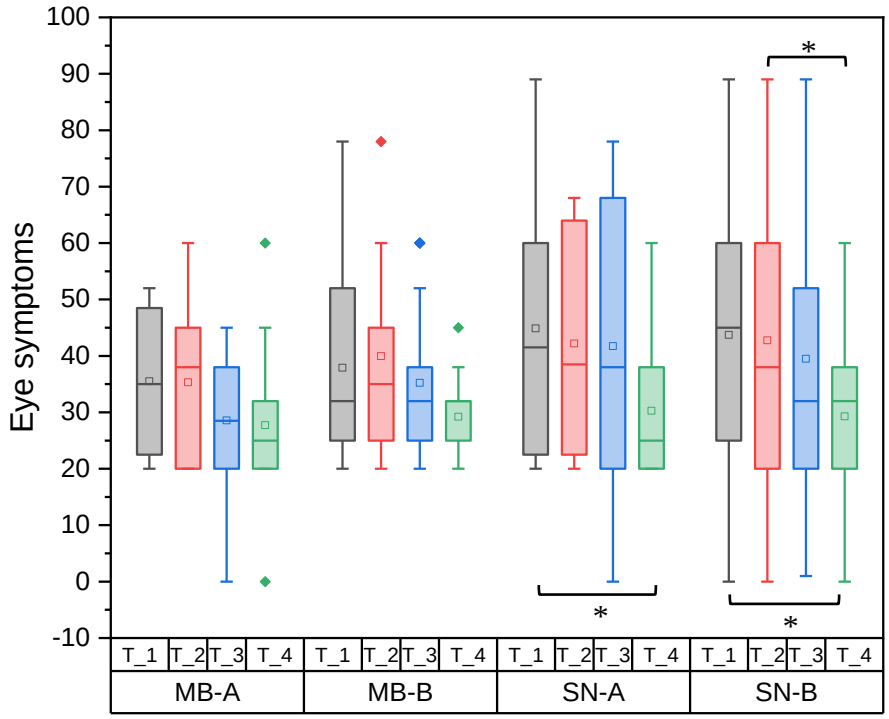
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär

Abbildung 32: Augen-Symptome im Gesamtkollektiv
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



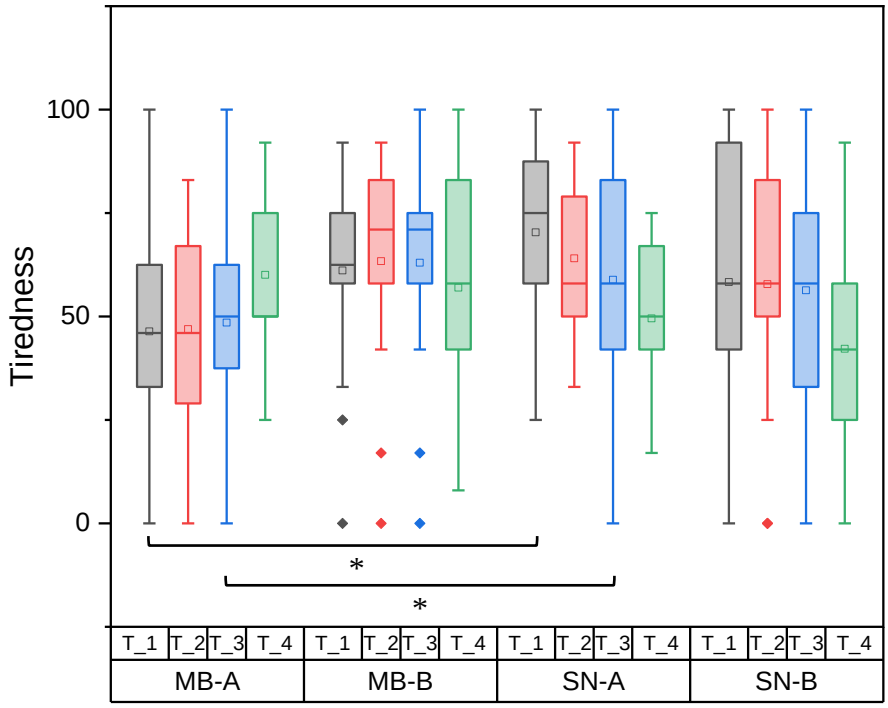
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe

Abbildung 33: Augen-Symptome im Gruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



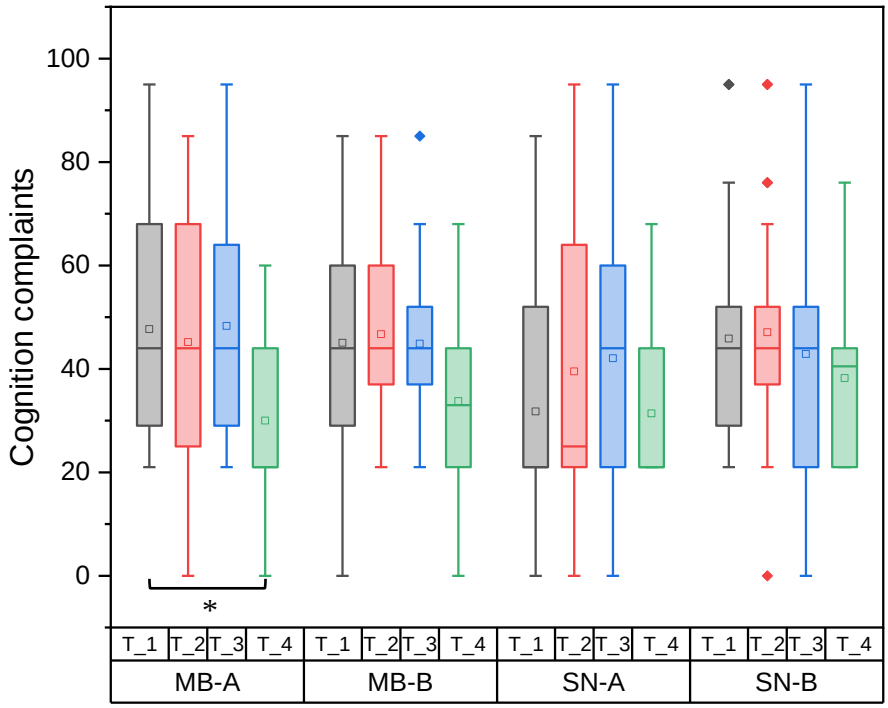
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 34: Augen-Symptome im Subgruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



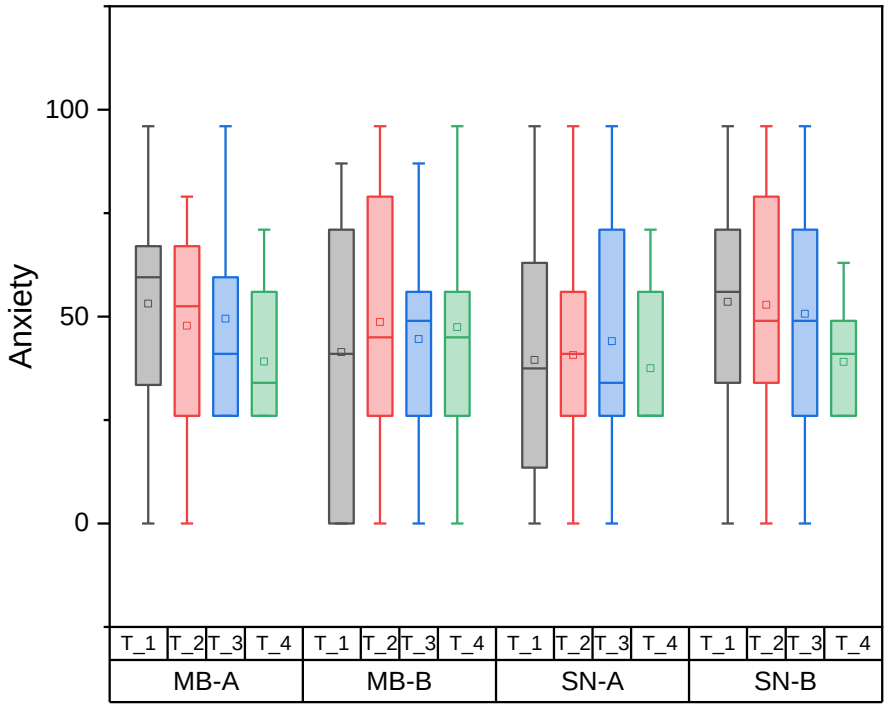
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 35: Müdigkeits-Symptome im Subgruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



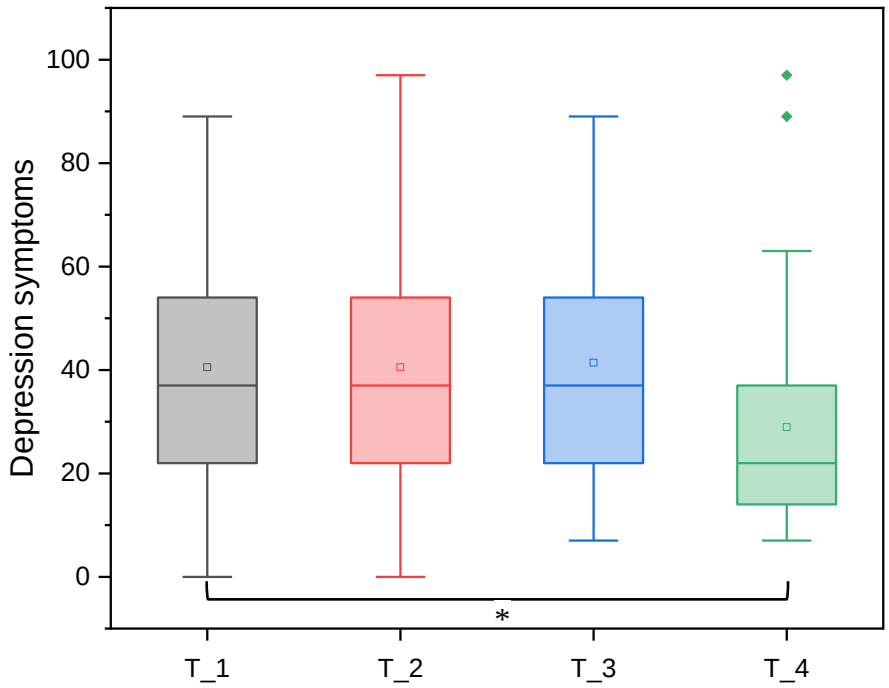
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 36: Kognitive Beeinträchtigungen im Subgruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



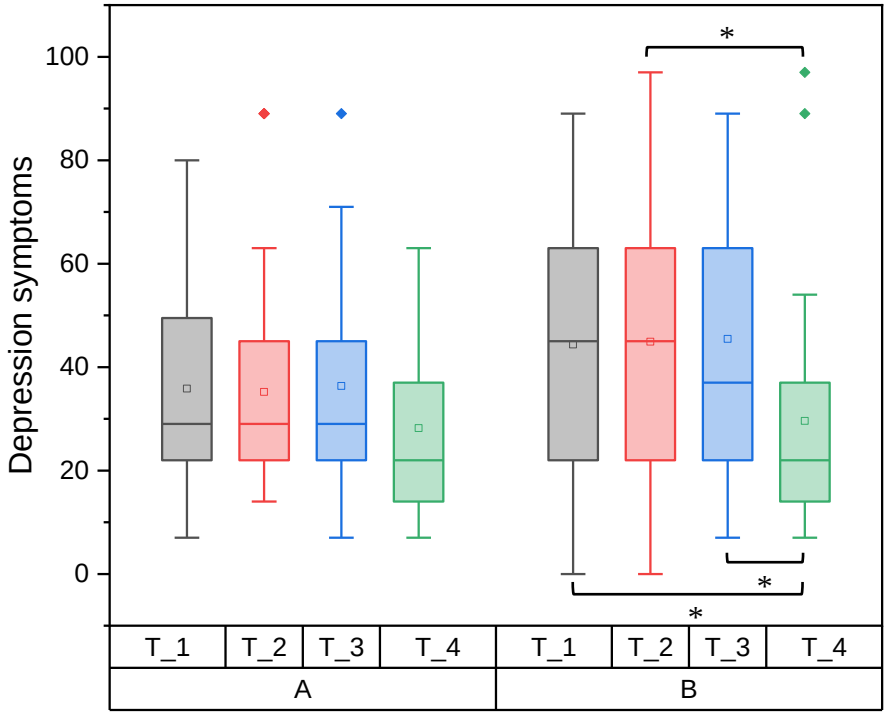
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 37: Angst-Symptome im Subgruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands.



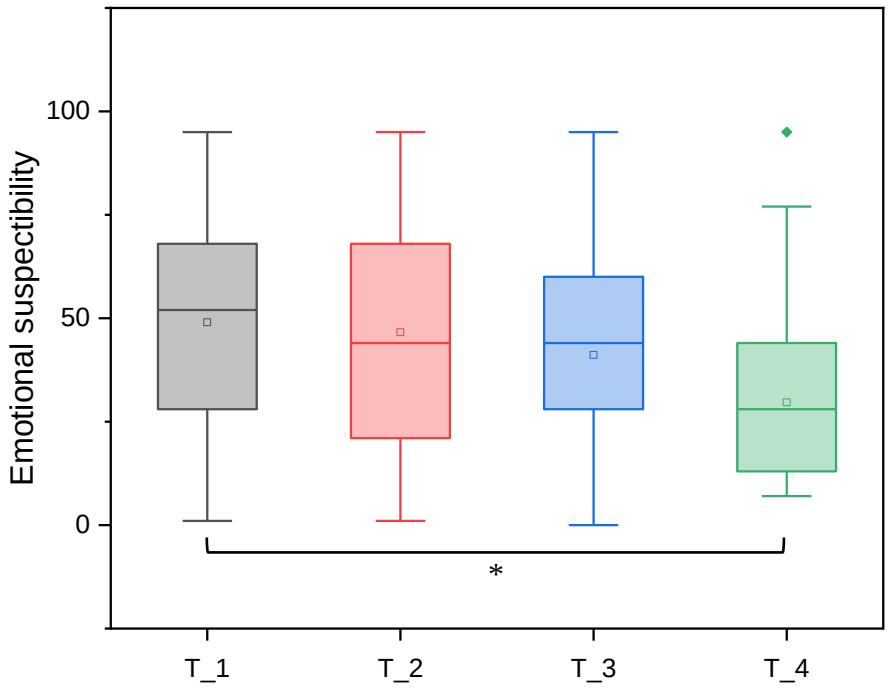
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 38: Depressions-Symptome im Gesamtkollektiv
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



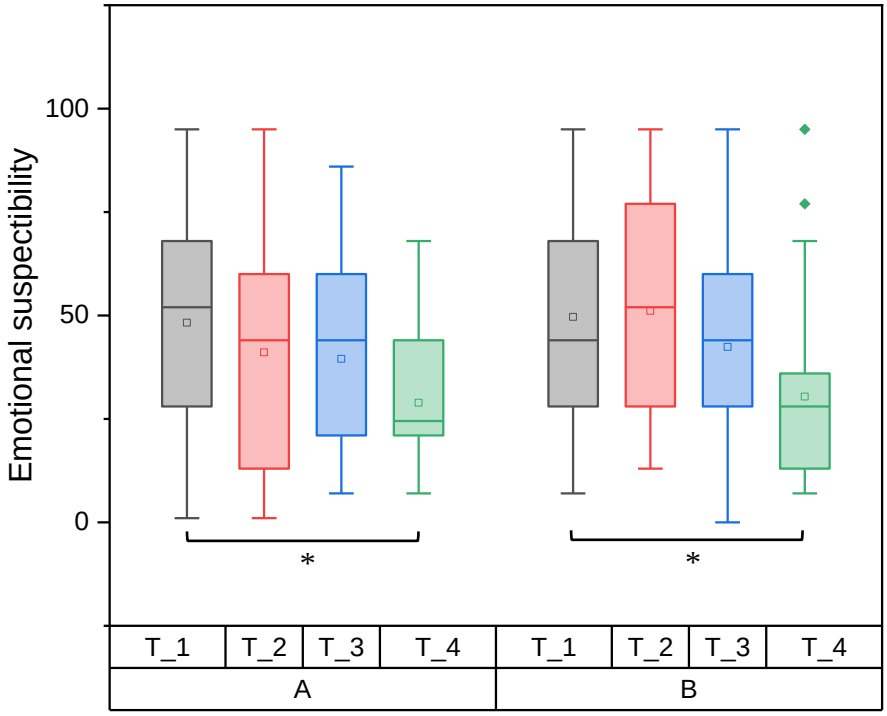
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe

Abbildung 39: Depressions-Symptome im Gruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



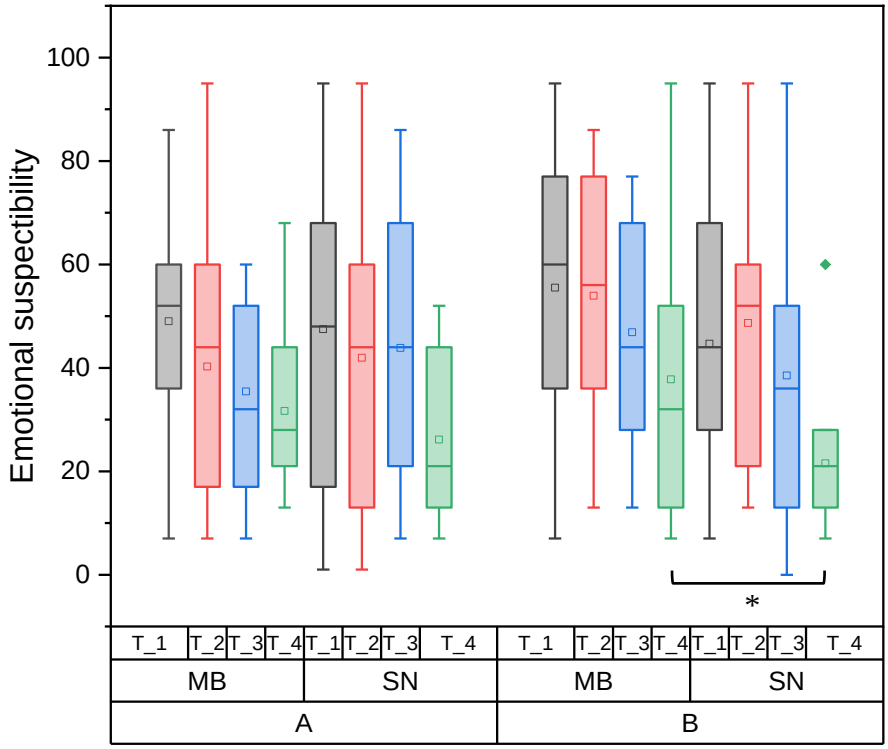
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär

Abbildung 40: Emotionale Anfälligkeit im Gesamtkollektiv
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



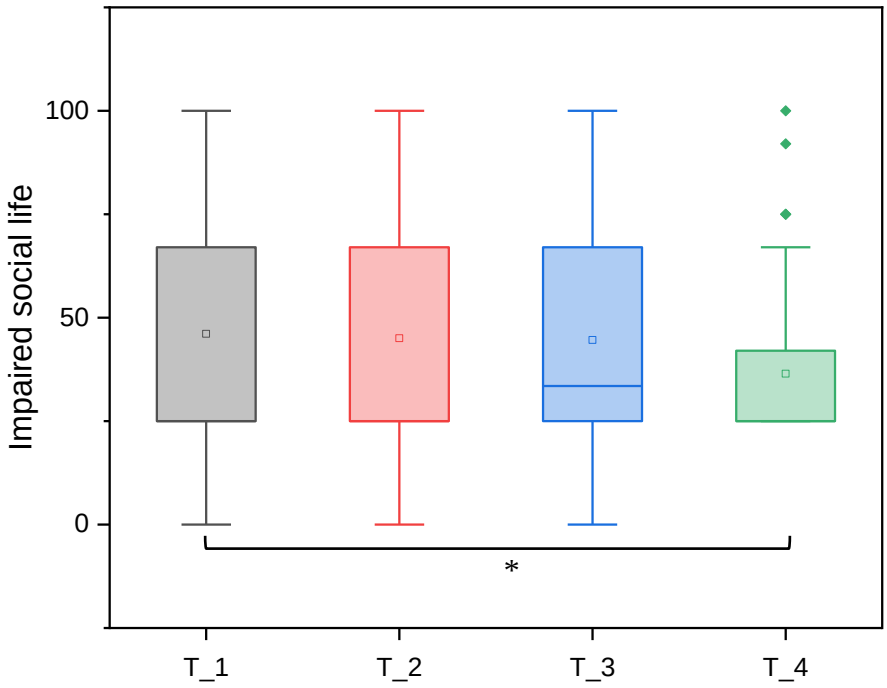
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe

Abbildung 41: Emotionale Anfälligkeit im Gruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



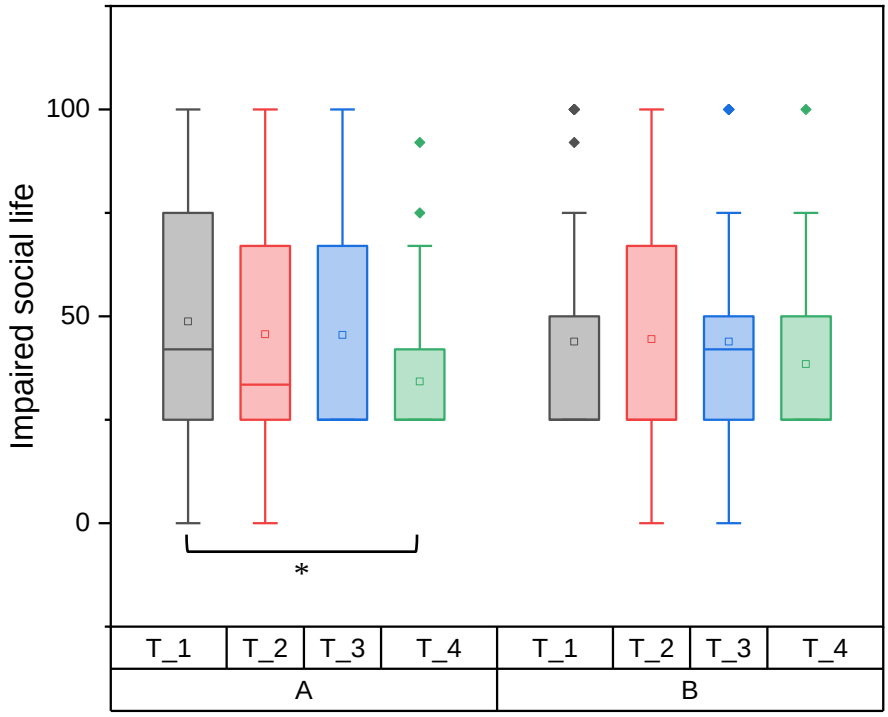
T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär,
A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe, MB=Morbus Basedow, SN=Struma (multi-)nodosa

Abbildung 42: Emotionale Anfälligkeit im Subgruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär

Abbildung 43: Beeinträchtigung im sozialen Leben im Gesamtkollektiv
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.



T_1=Studieneinschluss, i.d.R. 2 Wochen vor OP, T_2=i.d.R. 1 Tag präoperativ,
T_3= 4-6 Std. postoperativ, T_4= 6 Wochen poststationär, A=Interventionsgruppe, B=Kontrollgruppe

Abbildung 44: Beeinträchtigung im sozialen Leben im Gruppenvergleich
(Score 0=keine Symptome, Score 100=ausgeprägte Symptome); abgebildet sind der Median (mittlere Linie in der Box), der Mittelwert (kleine Quadrate), 25%- und 75%-Quartile (unteres bzw. oberes Ende der Box) und 1.5facher Interquartilsabstand (Whisker). Ausreißer (gefüllte Rauten) liegen außerhalb des Interquartilsabstands. Asteriske weisen auf Signifikanzen hin.

8.3 Zusätzliche Tabellen mit allen Ergebnissen

8.3.1 Ergebnisse ThyPro39de 2 Wochen präoperativ (T_1)

Tabelle 5: Ergebnisse ThyPro39de 2 Wochen präoperativ (T_1)
Angegeben sind die einzelnen Ergebnisse pro Patient für alle Subdomänen und den Composite Score

Patnr	Diagnose	Gruppe	Goitre39	Hyper39	hypo39	Eye39	Tired39	Cognition39	Anxiety39	Depress39	Suscept39	Social39	Daylife39	Cosmetic39	Composite
3	MB	A	20	55	63	38	75	44	96	29	52	25	98	96	63,6
4	MB	A	0	55	75	52	0	68	79	14	86	100	98	73	80,7
15	MB	A	64	60	56	25	100	85	63	80	68	67	0	28	83,0
17	MB	A	57	66	69	52	42	29	63	37	60	92	62	66	53,4
24	MB	A	43	55	69	52	58	21	49	37	28	25	22	66	36,4
27	MB	A	26	49	63	45	58	44	49	29	60	50	38	66	47,7
53	MB	A	43	44	25	20	33	21	26	14	13	25	22	43	23,9
54	MB	A	26	55	44	45	50	68	63	45	36	42	62	43	52,3
56	MB	A	84	38	31	25	33	29	63	45	52	50	46	87	48,9
57	MB	A	31	60	63	52	67	60	79	37	52	75	46	73	61,4
59	MB	A	84	0	75	45	0	95	0	63	86	92	0	43	101,1
67	MB	A	20	60	25	32	42	21	41	22	52	25	22	51	35,7
74	MB	A	37	44	44	20	42	44	56	29	36	50	38	51	42,0
80	MB	A	84	23	25	25	67	29	26	22	36	25	22	66	36,4
82	MB	A	43	55	44	20	58	68	71	37	60	75	89	96	68,2
83	MB	A	20	44	38	20	17	37	26	14	7	25	22	66	22,7
1	SN	A	26	38	31	38	25	21	1	22	1	0	0	43	30,7
9	SN	A	73	71	56	45	58	60	63	22	68	25	46	51	50,0
10	SN	A	73	38	44	60	100	29	87	29	28	42	0	87	65,9
19	SN	A	26	84	69	78	92	21	49	54	95	75	46	66	64,8
28	SN	A	64	71	44	45	75	60	34	29	13	25	38	0	43,2
39	SN	A	0	71	81	60	92	0	0	71	95	100	0	87	103,4
40	SN	A	0	38	75	38	100	0	0	71	77	100	98	96	102,4
44	SN	A	57	38	38	20	50	21	34	29	13	42	38	51	31,8
47	SN	A	57	55	31	20	25	21	63	22	13	25	22	28	29,5
55	SN	A	84	0	113	89	67	85	0	54	52	92	89	96	81,8
64	SN	A	0	84	81	60	83	0	96	71	68	42	46	66	76,1
68	SN	A	20	38	44	32	58	44	41	54	36	25	46	43	45,5
75	SN	A	31	77	25	25	75	21	26	22	68	25	38	51	42,0
76	SN	A	20	44	56	20	75	44	26	7	21	25	22	28	33,0
86	SN	A	0	55	63	68	83	60	63	22	68	50	38	73	58,0
90	SN	A	57	49	25	20	67	21	49	14	44	25	38	28	42,0
2	MB	B	20	71	44	25	42	52	49	14	86	75	71	28	59,1
7	MB	B	26	90	88	25	0	0	0	80	95	25	0	66	97,7
8	MB	B	26	49	100	25	58	37	0	45	60	92	22	73	67,0
12	MB	B	20	38	44	60	67	85	79	45	60	42	22	0	60,2
14	MB	B	20	44	38	32	33	29	87	45	68	50	22	66	50,0
16	MB	B	20	38	25	20	92	68	71	63	21	25	98	96	67,0
20	MB	B	31	38	31	20	58	52	41	37	44	25	22	43	43,2
21	MB	B	20	55	38	45	58	29	63	45	36	25	38	43	46,6
32	MB	B	26	60	38	52	58	60	41	45	77	42	46	51	53,4
38	MB	B	20	66	88	20	92	60	0	54	77	50	38	28	69,3
41	MB	B	49	55	69	52	92	44	56	45	44	100	46	73	64,8
42	MB	B	37	55	44	38	67	44	79	71	68	50	71	28	69,3
46	MB	B	37	55	50	38	75	44	41	14	28	42	46	43	44,3
50	MB	B	43	90	100	78	75	68	0	71	95	100	0	73	95,5
52	MB	B	20	33	25	20	25	29	26	14	13	25	22	96	23,9
58	MB	B	37	66	38	32	75	29	26	29	7	25	38	0	35,2
79	MB	B	43	49	44	32	58	29	0	54	52	25	62	43	59,1
89	MB	B	73	66	75	68	75	52	87	54	68	67	62	96	69,3
5	SN	B	26	49	38	45	33	52	34	22	13	25	38	66	33,0
6	SN	B	43	49	38	25	42	44	71	54	68	25	22	43	52,3
18	SN	B	57	33	25	20	42	21	34	14	7	25	22	51	26,1
25	SN	B	37	44	56	60	58	44	63	63	28	42	46	43	51,1
26	SN	B	64	23	38	20	33	21	26	22	21	25	22	28	29,5
30	SN	B	31	28	31	45	58	52	26	29	28	25	22	28	36,4
31	SN	B	43	60	63	45	92	21	71	45	52	25	38	66	56,8
33	SN	B	57	49	81	78	0	95	0	0	95	67	71	73	94,3
34	SN	B	26	28	25	52	75	52	87	29	44	25	22	28	50,0
43	SN	B	84	55	50	38	0	37	63	63	44	42	71	51	64,8
45	SN	B	57	33	25	25	42	29	34	14	13	25	22	87	28,4
48	SN	B	57	77	31	38	92	37	56	71	60	25	22	73	55,7
49	SN	B	84	66	100	0	92	95	96	89	77	100	98	0	94,3
65	SN	B	64	38	25	32	58	21	41	22	21	25	22	87	35,2
66	SN	B	84	60	44	78	100	52	49	80	77	25	62	51	69,3
69	SN	B	84	38	25	20	92	21	71	54	44	25	22	28	48,9
70	SN	B	0	49	50	68	50	52	87	80	36	25	62	66	59,1
71	SN	B	84	60	100	60	58	76	96	63	86	100	71	96	81,8
73	SN	B	37	55	25	89	100	68	0	0	68	100	98	0	98,9
77	SN	B	20	28	25	20	58	44	41	54	28	25	22	51	40,9
81	SN	B	84	38	31	60	50	29	79	37	28	25	22	66	42,0

8.3.2 ERGEBNISSE THYPRO39DE PRÄOPERATIV (T_2)

Tabelle 6: Ergebnisse ThyPro39de präoperativ (T_2)
Angegeben sind die einzelnen Ergebnisse pro Patient für alle Subdomänen und den Composite Score

Patnr	Diagnose	Gruppe	Goitre39	Hyper39	hypo39	Eye39	Tired39	Cognition39	Anxiety39	Depress39	Suscept39	Social39	Daylife39	Cosmetic39	Composite
3	MB	A	20	33	38	45	17	37	41	22	13	25	22	51	29,5
4	MB	A	0	44	56	52	83	85	49	14	60	75	89	73	67,0
15	MB	A	64	60	44	20	75	76	56	63	68	67	98	28	73,9
17	MB	A	31	84	75	45	58	68	79	37	60	92	62	43	62,5
24	MB	A	20	66	50	60	42	21	26	14	7	25	22	51	23,9
27	MB	A	31	49	50	52	42	44	79	29	60	42	22	51	48,9
53	MB	A	26	33	25	20	25	21	26	22	28	25	22	43	26,1
54	MB	A	49	55	69	45	75	68	63	45	44	50	46	28	58,0
56	MB	A	73	44	31	20	33	29	71	22	21	25	38	96	37,5
57	MB	A	37	38	63	38	67	68	63	29	44	100	46	73	61,4
59	MB	A	49	77	100	38	0	0	0	89	95	67	0	66	108,0
67	MB	A	20	44	25	20	42	21	26	29	28	25	22	51	30,7
74	MB	A	31	38	44	20	50	44	63	29	44	50	38	43	46,6
80	MB	A	57	23	25	20	58	29	26	22	13	42	22	51	31,8
82	MB	A	57	55	56	38	67	68	71	45	52	67	71	73	65,9
83	MB	A	20	60	31	32	17	44	26	14	7	25	22	28	25,0
1	SN	A	31	33	38	45	58	21	1	22	1	0	0	51	39,6
9	SN	A	49	55	63	68	58	76	41	29	52	25	71	43	52,3
10	SN	A	0	49	31	68	92	52	96	29	44	50	0	0	72,7
19	SN	A	37	60	25	52	50	29	49	89	60	67	62	73	60,2
28	SN	A	49	44	31	32	42	37	26	22	7	25	38	73	30,7
39	SN	A	0	77	81	68	92	0	0	89	95	100	0	87	105,7
40	SN	A	57	38	31	25	50	37	41	22	36	25	22	87	36,4
44	SN	A	31	38	50	32	42	21	34	14	13	25	38	28	27,3
47	SN	A	31	71	38	20	33	21	63	14	13	25	22	28	29,5
55	SN	A	73	90	94	52	75	85	0	63	77	100	98	96	90,9
64	SN	A	84	77	88	60	83	0	71	45	60	25	89	43	71,6
68	SN	A	37	28	25	20	58	21	26	37	52	25	22	43	36,4
75	SN	A	31	49	25	25	50	21	34	37	36	67	38	51	39,8
76	SN	A	26	49	38	20	75	95	49	22	44	25	46	28	52,3
86	SN	A	84	38	75	68	92	95	71	45	68	50	62	66	70,5
90	SN	A	57	28	25	20	75	21	49	22	13	25	38	28	38,6
2	MB	B	43	66	38	38	58	60	34	14	77	50	46	43	51,1
7	MB	B	20	66	69	32	83	85	79	45	68	75	89	66	76,1
8	MB	B	49	49	106	45	42	37	0	63	77	92	71	73	75,0
12	MB	B	37	60	81	25	58	44	87	45	52	25	22	96	53,4
14	MB	B	31	44	44	32	67	37	87	54	68	67	38	66	61,4
16	MB	B	20	38	38	45	75	60	71	45	44	25	46	28	56,8
20	MB	B	26	33	31	20	83	44	41	37	36	25	22	43	43,2
21	MB	B	26	44	44	45	58	29	41	45	77	25	38	43	47,7
32	MB	B	26	38	38	60	83	60	79	45	77	25	22	51	64,8
38	MB	B	20	90	88	20	0	68	0	71	86	100	98	28	90,9
41	MB	B	43	44	44	60	75	60	49	45	36	75	46	87	59,1
42	MB	B	37	44	44	45	42	37	56	29	28	25	22	28	38,6
46	MB	B	43	49	44	25	75	37	41	14	21	25	46	28	38,6
50	MB	B	49	84	100	78	92	60	96	80	86	75	0	73	90,9
52	MB	B	20	23	25	25	17	21	26	14	13	25	22	43	21,6
58	MB	B	37	77	56	32	92	29	26	22	13	25	38	0	37,5
79	MB	B	43	60	44	32	58	29	0	37	52	25	46	43	55,7
89	MB	B	84	60	75	60	83	44	63	71	60	50	62	96	67,0
5	SN	B	31	44	38	38	33	68	26	14	13	25	22	87	31,8
6	SN	B	37	55	50	60	83	52	63	45	44	75	62	51	63,6
18	SN	B	84	33	25	20	33	21	26	14	13	42	22	43	25,0
25	SN	B	37	60	56	78	50	44	49	54	44	42	71	51	51,1
26	SN	B	49	33	44	20	25	37	34	14	13	25	22	43	27,3
30	SN	B	26	33	25	32	67	29	41	14	13	25	22	51	31,8
31	SN	B	64	60	44	45	58	21	71	45	52	25	22	73	47,7
33	SN	B	37	90	100	0	83	76	0	89	95	75	62	73	84,5
34	SN	B	64	23	25	32	75	29	0	45	60	50	22	0	58,0
43	SN	B	0	38	44	60	0	44	79	63	52	50	98	43	75,0
45	SN	B	0	33	69	45	83	95	96	54	60	50	22	87	69,3
48	SN	B	57	71	56	32	83	44	79	63	36	25	46	73	56,8
49	SN	B	0	71	106	89	100	0	0	97	86	100	0	0	103,4
65	SN	B	84	44	25	38	50	52	87	22	21	50	22	0	46,6
66	SN	B	64	60	25	68	50	44	56	54	52	25	71	73	52,3
69	SN	B	0	33	25	20	58	44	49	37	52	25	22	43	43,2
70	SN	B	0	77	63	0	0	37	96	97	95	50	98	96	92,0
71	SN	B	64	49	81	60	75	76	87	71	95	0	89	96	89,8
73	SN	B	57	49	25	89	92	95	96	0	77	92	89	0	95,5
77	SN	B	20	28	25	20	58	44	41	54	28	25	22	51	40,9
81	SN	B	49	38	38	52	58	37	34	29	21	25	22	28	35,2

8.3.3 ERGEBNISSE THYPRO39DE POSTOPERATIV (T_3)

Tabelle 7: Ergebnisse ThyPro39de 2 Wochen postoperativ (T_3)
Angegeben sind die einzelnen Ergebnisse pro Patient für alle Subdomänen und den Composite Score

Patnr	Diagnose	Gruppe	Goitre39	Hyper39	hypo39	Eye39	Tired39	Cognition39	Anxiety39	Depress39	Suscept39	Social39	Daylife39	Cosmetic39	Composite
2	MB	B	31	23	25	20	42	44	41	22	68	42	38	43	43,2
3	MB	A	49	44	31	45	33	29	26	14	28	25	22	73	29,5
4	MB	A	84	55	56	32	100	60	41	14	60	75	71	51	61,4
5	SN	B	49	33	25	20	17	44	34	7	7	25	22	87	25,0
6	SN	B	49	23	50	32	67	44	71	63	52	67	46	51	62,5
7	MB	B	20	66	63	60	75	85	49	45	44	50	38	43	55,7
8	MB	B	31	49	100	52	42	37	0	80	77	0	38	73	81,8
9	SN	A	64	55	63	60	50	68	49	29	44	25	38	43	44,3
10	SN	A	0	49	31	78	100	37	87	45	68	67	0	96	78,4
11	SN	A	31	44	25	38	58	44	71	37	52	92	71	28	63,6
12	MB	B	37	44	44	25	67	44	49	37	28	42	46	96	47,7
14	MB	B	37	44	44	32	83	44	71	54	52	67	46	51	61,4
15	MB	A	0	33	31	20	50	44	56	37	28	42	98	51	48,8
16	MB	B	20	33	31	25	75	44	41	54	36	50	98	28	61,4
17	MB	A	37	38	56	32	50	52	41	29	60	100	71	51	56,8
18	SN	B	43	28	25	25	33	21	26	14	7	42	22	66	25,0
19	SN	A	31	55	25	68	75	44	26	71	44	50	62	51	54,5
20	MB	B	37	33	31	20	83	44	49	37	44	25	22	43	45,5
21	MB	B	37	33	31	32	75	29	49	54	44	25	46	43	50,0
22	SN	A	26	28	25	20	8	21	26	7	7	25	22	43	18,2
24	MB	A	20	55	50	45	42	21	26	37	13	25	22	51	28,4
25	SN	B	49	44	56	78	58	44	49	29	28	25	46	51	44,3
26	SN	B	57	28	31	20	33	44	26	37	13	25	38	51	35,2
28	SN	A	43	49	31	38	42	37	26	22	7	25	46	73	30,7
30	SN	B	26	28	25	32	67	37	41	14	13	25	22	51	33,0
31	SN	B	57	49	44	45	50	21	49	29	44	25	46	66	42,0
32	MB	B	20	55	31	60	75	52	56	37	68	42	22	43	53,4
33	SN	B	49	90	88	78	83	95	0	89	95	100	71	66	92,0
36	MB	A	26	90	75	0	75	68	96	54	52	67	89	96	75,0
38	MB	B	20	84	81	25	0	52	87	71	68	100	89	51	84,1
39	SN	A	0	84	88	78	92	0	96	71	68	75	0	0	93,2
41	MB	B	26	33	31	32	58	44	26	29	28	50	46	73	43,2
42	MB	B	37	49	63	32	58	37	56	22	60	25	46	28	48,9
43	SN	B	0	44	44	45	100	52	63	71	52	67	89	43	71,6
44	SN	A	37	38	44	25	42	21	26	29	21	25	38	51	29,5
45	SN	B	84	33	56	45	67	0	96	54	52	50	38	87	70,5
46	MB	B	31	49	38	32	67	37	34	14	28	25	46	28	37,5
48	SN	B	2	2	0	1	0	60	79	80	36	25	62	51	64,8
49	SN	B	0	77	100	89	92	0	0	89	0	100	0	0	106,8
50	MB	B	57	90	100	60	100	68	0	89	77	100	0	51	97,7
51	SN	B	37	44	25	32	50	60	63	45	60	42	22	28	52,3
52	MB	B	20	23	25	25	17	21	26	14	13	25	22	43	21,6
54	MB	A	26	23	31	32	58	60	49	29	21	25	46	51	44,3
55	SN	A	0	84	100	68	75	95	0	71	77	100	98	96	92,0
56	MB	A	73	90	38	38	50	29	96	45	60	25	38	0	56,8
57	MB	A	57	28	50	45	67	95	63	45	44	67	62	73	65,9
58	MB	B	31	66	50	32	75	29	26	22	13	25	38	73	33,0
59	MB	A	31	84	44	20	0	95	96	63	52	25	62	43	81,8
61	SN	A	37	44	25	20	50	44	49	22	28	25	22	51	37,5
62	SN	A	73	0	92	0	0	0	0	89	86	50	89	0	95,5
64	SN	A	84	71	88	68	83	95	96	63	77	50	71	43	78,6
65	SN	B	73	28	25	25	42	37	71	22	36	50	22	0	45,5
66	SN	B	84	60	38	52	75	44	71	45	36	25	46	73	51,1
67	MB	A	20	33	25	20	42	21	26	29	28	25	38	43	31,8
69	SN	B	84	28	25	20	58	21	49	37	28	25	22	43	37,5
70	SN	B	20	23	25	38	33	21	26	29	7	50	22	87	29,5
71	SN	B	73	55	44	60	75	95	87	80	95	0	89	87	93,2
72	SN	A	37	33	50	25	50	44	49	37	28	25	22	43	38,6
73	SN	B	31	55	25	52	92	95	96	89	68	100	89	0	93,2
74	MB	A	26	33	38	20	42	37	41	22	36	42	38	66	37,5
76	SN	A	37	23	25	20	75	60	26	14	7	25	38	28	36,4
77	SN	B	26	28	38	20	58	44	41	54	28	25	22	51	40,9
78	MB	A	20	38	25	20	25	21	34	7	13	25	22	43	22,7
79	MB	B	64	44	38	32	67	37	71	37	36	25	0	43	58,0
80	MB	A	57	23	25	25	75	29	26	22	13	25	22	66	33,0
81	SN	B	31	23	25	20	33	21	26	14	52	25	22	28	29,5
82	MB	A	43	60	50	38	50	68	49	45	52	67	71	73	60,2
83	MB	A	20	60	31	25	17	44	26	14	7	25	22	28	25,0
89	MB	B	84	66	56	38	75	60	71	63	60	75	98	96	75,0
90	SN	A	43	28	25	20	83	21	34	14	44	67	46	66	45,5

8.3.4 ERGEBNISSE THYPRO39DE 6 WOCHEN POSTSTATIONÄR (T_4)

Tabelle 8: Ergebnisse ThyPro39de 6 Wochen poststationär (T_4)
Angegeben sind die einzelnen Ergebnisse pro Patient für alle Subdomänen und den Composite Score

Patnr	Gruppe	Diagnose	Goitre39	Hyper39	hypo39	Eye39	Tired39	Cognition39	Anxiety39	Depress39	Suscept39	Social39	Daylife39	Cosmetic39	Composite
1	A	SN	20	33	25	20	42	21	34	14	36	50	22	28	31,8
2	B	MB	43	44	31	20	42	44	49	54	68	50	38	51	54,5
3	A	MB	37	33	50	25	75	37	71	29	52	25	46	51	51,1
4	A	MB	57	33	38	60	92	21	34	37	68	75	98	87	65,9
5	B	SN	20	28	44	38	8	44	26	7	7	25	22	87	21,6
6	B	SN	20	49	44	25	92	60	63	37	60	75	98	87	75,0
7	B	MB	49	0	106	38	92	0	87	45	52	50	98	96	78,4
8	B	MB	20	49	100	32	58	37	71	45	28	50	71	73	58,0
12	B	MB	26	33	56	32	75	37	49	22	28	42	22	66	43,2
14	B	MB	20	28	38	32	50	37	49	29	28	25	22	28	36,4
15	A	MB	31	28	25	20	50	21	26	14	21	25	38	43	29,5
16	B	MB	20	23	25	20	42	44	26	14	13	25	38	51	30,7
17	A	MB	84	55	75	45	92	60	56	63	28	92	38	51	60,2
18	B	SN	57	23	25	20	58	21	26	14	7	67	38	43	31,8
19	A	SN	20	38	31	32	42	21	26	45	44	25	22	28	34,1
20	B	MB	37	38	38	20	83	37	41	45	36	25	22	28	43,2
21	B	MB	20	28	38	32	92	29	41	37	44	42	38	43	47,7
22	A	SN	20	23	25	25	25	21	26	14	13	25	38	43	25,0
24	A	MB	20	49	69	32	67	21	26	14	21	25	22	28	27,4
25	B	SN	26	33	38	0	50		26	37	7	25	22	51	27,8
28	A	SN	20	23	38	20	33	21	26	14	7	25	22	43	22,7
30	B	SN	31	28	25	32	42	21	26	14	13	25	22	43	26,1
31	B	SN	31	33	56	38	42	21	56	22	28	42	38	73	39,8
32	B	MB	31	23	31	25	58	29	49	7	36	42	62	66	39,8
33	B	SN	37	44	38	45	25	44	49	37	28	50	38	28	39,8
36	A	MB	20	77	69	0	67	60	56	22	52	50	46	96	60,2
38	B	MB	26	33	44	20	17	21	41	14	21	25	38	51	27,3
39	A	SN	26	44	56	38	58	68	71	54	52	42	62	87	61,4
41	B	MB	37	44	25	32	42	29	26	14	7	25	22	51	25,0
42	B	MB	20	66	44	32	83	60	0	89	95	67	98	28	94,3
43	B	SN	0	28	56	38	0	21	49	37	28	50	98	51	59,1
44	A	SN	37	38	44	25	42	21	26	29	21	25	38	51	29,5
46	B	MB	20	28	38	32	33	44	26	14	13	25	22	28	27,3
49	B	SN	26	33	75	0	17	76	41	37	21	25	22	73	36,4
50	B	MB	43	55	75	32	100	68	87	97	77	100	0	87	96,6
52	B	MB	20	23	25	32	25	21	34	14	7	25	22	43	22,7
54	A	MB	20	28	25	32	50	21	34	14	21	25	22	66	29,5
55	A	SN	43	60	63	52	50	44	63	22	28	42	46	51	43,2
56	A	MB	20	28	25	20	50	21	34	37	28	25	22	66	33,0
58	B	MB	20	49	31	25	8	21	26	14	7	25	22	28	19,3
59	A	MB	37	71	69	32	92	0	63	63	36	25	46	43	70,5
60	A	SN	20	49	25	20	58	21	26	14	28	25	22	28	30,7
62	A	SN	20	55	31	60	67	68	56	45	44	25	38	73	52,3
64	A	SN	57	38	31	45	17	37	26	14	21	42	22	51	26,1
65	B	SN	20	23	25	20	58	21	26	22	13	25	22	43	28,4
66	B	SN	20	33	25	60	33	37	26	14	13	25	46	87	28,4
67	A	MB	20	28	25	20	33	21	26	22	21	25	22	51	26,1
68	A	SN	20	28	31	32	42	21	26	22	7	25	22	28	25,0
69	B	SN	37	28	31	20	42	44	56	29	21	25	46	28	42,0
71	B	SN	43	33	44	45	75	60	49	22	28	67	46	87	51,1
72	A	SN	43	38	44	20	58	44	49	37	21	25	38	51	40,9
74	A	MB	20	33	25	20	50	21	34	14	28	25	22	66	29,5
75	A	SN	20	49	25	25	67	21	26	22	13	25	22	43	30,7
76	A	SN	43	23	25	20	75	21	26	14	13	25	46	28	34,1
77	B	SN	0	38	38	20	58	44	41	14	21	25	22	43	34,1
78	A	MB	20	38	25	20	33	21	26	7	21	25	38	43	25,0
79	B	MB	57	44	63	25	67	29	96	29	68	25	98	43	63,6
80	A	MB	20	23	25	20	50	21	26	14	13	25	22	73	26,1
81	B	SN	20	23	25	38	33	21	26	14	28	25	22	28	26,1
82	A	MB	37	38	69	45	25	44	26	54	44	42	22	73	37,5
83	A	MB	84	49	44	25	75	60	49	45	21	25	71	73	52,3
89	B	MB	31	33	50	45	58	21	56	37	52	25	46	87	44,3
90	A	SN	37	38	25	20	67	21	56	37	44	67	46	43	47,7

8.4 PUBLIKATIONEN

Co-Autorenschaften, die im Rahmen dieser Doktorarbeit entstanden sind:

Tabriz N, Gloy K, Schantzen A, **Fried D**, Weyhe D, Uslar V. Validity and reliability of the German version of the shortened thyroid-specific quality of life questionnaire (ThyPRO-39de). Endocr Connect. 2021 Sep 1;10(9):1065-1072. doi: 10.1530/EC-21-0114.

Tabriz N, **Fried D**, Uslar V, Weyhe D. The Influence of Prophylactic Calcium and Magnesium Supplementation on Postoperative Quality of Life and Hypocalcemia After Total Thyroidectomy: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. Front Surg. 2022 Jan 6; 8:758205. doi: 10.3389/fsurg.2021.758205.

8.5 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während meiner Promotion begleitet und in einem besonderen Maß unterstützt haben.

Mein ausdrückliches Dankeschön gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Navid Tabriz. Ich danke Dir für Deine Hilfe und Ratschläge sowie Deine Geduld und nicht zuletzt Dein Vertrauen in mich. Danke Navid.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinem Chef, Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. med. Dirk Weyhe für die Möglichkeit der Promotion in Ihrer Abteilung sowie die Möglichkeit des regelmäßigen Austauschs innerhalb der Doktorandenkolloquien. Vielen Dank.

Frau Dr. rer. nat. Verena Uslar möchte ich für die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie die Geduld und Empathie, vor allem in den Endzügen dieser Arbeit, danken. Danke Verena.

Ein großes Dankeschön gilt ebenfalls Herrn Thorsten Aumann-Münch, der mich in all den Jahren mit seiner Expertise begleitet und immer wieder hilfreichen Input für diese Arbeit gegeben hat. Danke Thorsten.

Bedanken möchte ich mich bei allen Patienten, die durch ihre Bereitschaft und ihr Einverständnis zur Mitwirkung an dieser Studie die Datenerhebung und damit diese Dissertation ermöglicht haben.

Ich danke meinen Eltern, Elvira und Dieter Fried, für die lebenslange bedingungslose Unterstützung in allen bisherigen Lebensabschnitten. Ohne Euch wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer und größter Dank meiner Frau (Dr. rer. nat.) Jasmin Fried und unserem wundervollen Sohn Ben. Jasmin, Du hast mir immer den Rücken freigehalten und Dich nie beschwert, wenn ich mal nicht als Ehemann oder Vater zur Verfügung stand und die wertvolle freie Zeit anstatt mit euch am Schreibtisch verbracht habe. Du hast vor allem die schwierigen Phasen dieser Promotion ertragen und es immer wieder geschafft, mich zu motivieren und voranzubringen. Danke für Alles Jasmin!

8.6 ERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich diese der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Einfluss einer präoperativen Kalzium- und Magnesiumsupplementation auf die postoperative Hypokalzämie und Lebensqualität nach Thyreoidektomie - Eine prospektiv-randomisierte Studie“ in der Universitätsklinik für Viszeralchirurgie des Pius Hospitals Oldenburg unter Betreuung von Herrn PD. Dr. med. N. Tabriz (Universitätsklinik für Viszeralchirurgie Pius Hospital Oldenburg) und Herrn Prof. Dr. med. D. Weyhe sowie mit der Unterstützung von Frau Dr. rer. nat. V. Uslar (Universitätsklinik für Viszeralchirurgie, Pius Hospital Oldenburg) ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe. Ich erkläre, dass die Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg von mir befolgt wurden.

_____

Dennis Fried

Oldenburg, den 05.02.2024