

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns

**Vergleich prä- und postoperativer Parathormonspiegel nach
Schilddrüsenoperationen**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Anita Susa, geboren in Rijeka, Kroatien

2020

Amtierender Dekan:

Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. A. Hillenbrand

2. Berichterstatter:

PD Dr. med. B. Grüner

Tag der Promotion: 16.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1. Schilddrüse und Nebenschilddrüse	1
1.1.1. Schilddrüse	1
1.1.2. Nebenschilddrüse	3
1.2. Pathologie der Schilddrüse, Operationsindikationen und Operationsverfahren.....	5
1.2.1. Pathologien der Schilddrüse	5
1.2.2. Operationsindikationen	7
1.2.3. Operationsverfahren	8
1.3. Parathormon.....	11
1.4. Postoperativer Hypoparathyreoidismus – Definition, Urasche, Bedeutung und Risikofaktoren.....	11
1.5. Ziel der Studie und Fragestellung.....	14
2. Methoden	15
2.1. Studiendesign.....	15
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.3. Verwendete Erhebungsmaterialien	17
2.4. Operationstechniken	18
2.5. Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus	18
2.6. Ethikkommission	19
2.7. Statistische Auswertung.....	19
3. Ergebnisse	20
3.1. Patienten, Diagnosen und Operationsart	20
3.2. Prä- und postoperativer Parathormonspiegel gesamt und in den Untergruppen.....	23
3.3. Prä- und postoperativer Parathormonspiegel in Abhängigkeit des Geschlechts	28
3.4. Korrelationen des präoperativen Parathormonspiegels und Alter der Patienten.....	30
3.5. Postoperativen Hypoparathyreoidismus	32
4. Diskussion	38
4.1. Das Patientenkollektiv	40
4.2. Hypoparathyreoidismus	42

4.3. Korrelationen von prä- und postoperativen Parathormon.....	45
4.4. Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus	47
5. Zusammenfassung	49
6. Literaturverzeichnis	51
Danksagung	61
Lebenslauf	62

Abkürzungsverzeichnis

GII.	Glandulae
CND	Central neck dissection
HPT	Hypoparathyreoidismus
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NSD	Nebenschilddrüse
PTH	Parathormon
SD	Schilddrüse
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TBG	thyroxinbindendes Globulin
TG	Thyreoglobulin
TPO	Thyreoperoxidase
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreotropes Hormon

1. Einleitung

1.1. Schilddrüse und Nebenschilddrüse

1.1.1. Schilddrüse

Anatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse (Glandula thyreoidea), die im Durchschnitt bei Erwachsenen zwischen 18 und 30 g wiegt, liegt rechts und links von der Trachea an der Vorderseite des Halses unterhalb des Schildknorpels. Der rechte und linke Lappen (Lobus dexter/sinister) sind durch eine schmale Gewebebrücke (Isthmus glandulae) verbunden. Zusätzlich kann noch ein Lobus pyramidalis vorhanden sein, der vom Isthmus ausgeht.[28,48,55]

Die embryonale Entwicklung der Schilddrüse (SD) geht aus dem Epithel des zweiten Kiemenbogens hervor. Zu Beginn der Entwicklung entsteht die Schilddrüsenanlage am embryonalen Mundbogen und wächst als Ductus thyreoglossus aus. Nach ihrem Deszensus nimmt sie ihre endgültige Position kaudal und ventral des Schildknorpels vor dem 3. Trachealknorpel ein. Dort teilt sich der Strang in zwei solide Epithelsprossen, die zu den rechten und linken Lappen werden (mediale Schilddrüsenanlage). Von lateral sprosst Zellmaterial der 5. Schlundtasche (laterale Schilddrüsenanlage) in den Isthmus und die medialen Lappenanteile ein und verteilt sich dort als parafollikuläre Zellen bzw. C-Zellen.[28,55]

Das Schilddrüsengewebe besteht aus Follikeln, die von einschichtigen Thyreozyten ausgekleidet sind und einer Basalmembran aufsitzen. Die parafollikulären Zellen liegen zwischen den Basalmembranen.

Die arterielle Blutversorgung erfolgt für den oberen Anteil der Schilddrüse aus der Arteria thyroidea superior, einem Ast der Arteria carotis externa. Der untere Anteil der Schilddrüse wird von der Arteria thyroidea inferior, die aus dem Truncus thyrocervicalis hervorgeht, versorgt. Zwischen diesen beiden Gefäßen bestehen zahlreiche Anastomosen. Der venöse Blutabfluss erfolgt einerseits über die Vena

thyroidea superior und media zurück in die Vena jugularis interna und über die Vena thyroidea inferior in die Vena brachiocephalica.[28,35,42,55]

Funktion der Schilddrüse

Die Schilddrüse produziert als größte endokrine Drüse des Menschen Hormone, die bedeutsam für Stoffwechselprozesse und Körperwachstum sind.

Die zentrale Aufgabe der SD ist die Synthese und Sekretion der SD-Hormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4), die beide aus der Aminosäure Tyrosin, durch Anlagerung von elementarem Jod, in den Thyreozyten gebildet werden. Beide Hormone werden als Thyreoglobulin im Kolloid gespeichert und bei Bedarf in das Blut abgegeben. Im Blut erfolgt die Proteinbindung an ein spezifisches thyroxinbindendes Globulin (TBG). Biologisch aktiv ist nur ein kleiner, verbleibender, freier Anteil des Hormons.

Synthese und Sekretion von T3 und T4 ist gekoppelt mit der Stimulation des Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), welches im Hypophysenvorderlappen produziert wird. Die Sekretion des TSH wird wiederum durch das im Hypothalamus produzierte Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) reguliert. Durch die Sekretion von TSH werden Thyreozyten zum Wachstum angeregt wodurch es nach längerer Einwirkung hoher TSH-Konzentrationen zur Struma kommen kann.

Außerdem erfolgt in den parafollikulären C-Zellen der SD die Synthese des Calcitonins. Stimuliert wird die Calcitonin-Sekretion durch einen Anstieg des ionisierten Serumcalciums. Dadurch wird als Haupteffekt des Calcitonins die Aktivität der Osteoklasten gehemmt wodurch weniger Calcium aus der Knochensubstanz freigesetzt wird. Somit ist Calcitonin ein natürlicher Antagonist vom Parathormon.[28,35]

1.1.2.Nebenschilddrüse

Anatomie der Nebenschilddrüse

Die Nebenschilddrüsen (Glandulae parathyroideae), auch als Epithelkörperchen bezeichnet, sind linsengroße, bräunlich gelbe Gebilde an der Dorsalseite der Schilddrüsenlappen. Die zumeist vier Nebenschilddrüsen (NSD) können in zwei Gll. parathyroideae superiores, die meist hinter dem oberen Schilddrüsenpol dem Ringknorpel benachbart sind, und den zwei Gll. parathyroideae inferior, die meist kaudal der Schilddrüse im Ligamentum thyrothymicum sind, unterteilt werden.[13,15,37]

Embryonal entwickelt sich die obere NSD in der Regel aus der 4. Schlundtasche, wohingegen die untere NSD aus der 3. Schlundtasche hervorgeht.

Das Nebenschilddrüsengewebe besteht aus strangartig angeordneten Epithelzellen die von einem Kapillarnetz durchzogen und von einer zarten Bindegewebskapsel umgeben sind. Es können zwei Typen der Epithelzellen unterschieden werden. Zum einen gibt es die Hauptzellen, die PTH produzieren, und zum anderen die oxyphilen Zellen, deren Funktion derzeit noch unbekannt ist.

Die arterielle Blutversorgung für die zwei oberen NSD erfolgt vorwiegend über Äste der Arteria thyroidea superior, für die unteren zwei NSD über Äste der Arteria thyroidea inferior. Der venöse Abfluss erfolgt über die Venae thyroideae in die Venae brachiocephalicae und Vena jugularis interna.[42,54]

Funktion der Nebenschilddrüse

Die Nebenschilddrüsen sind endokrine Drüsen, die Parathormon produzieren und an der Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphat-Homöostase beteiligt sind.

Die Aufgabe der NSD ist die Synthese und Sekretion des PTH. Dabei unterliegt die Sekretion einem negativen Rückkopplungsmechanismus durch den Serumcalciumspiegel.

Der Haushalt von Calcium und Phosphat ist ein komplexes System. Sowohl die Aufnahme von Calcium und Phosphat über den Darm, als auch die renale

Ausscheidung sowie die Ein- und Ausscheidung in der Knochensubstanz werden von Hormonen PTH, Calcitonin und Calcitriol reguliert. PTH und Calcitonin halten den Calciumspiegel konstant, indem sie als Antagonisten fungieren und Calcitriol fördert die Knochenmineralisierung.[13,24,28,54]

1.2. Pathologie der Schilddrüse, Operationsindikationen und Operationsverfahren

1.2.1. Pathologien der Schilddrüse

Schilddrüsenerkrankungen sind häufig. Die Wahrscheinlichkeit eine Pathologie an der Schilddrüse zu entwickeln, steigt mit dem Alter.

Bei etwa jedem dritten Erwachsenen in Deutschland bildet sich im Laufe des Lebens mindestens eine krankhafte Schilddrüsenveränderung. [57,59]

Signifikante regionale Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit bestehen nicht. Im Folgenden werden die häufigsten Erkrankungen der Schilddrüse vorgestellt.

Struma

Jede Vergrößerung der Schilddrüse wird als Struma bezeichnet, unabhängig von der Konsistenz oder einer gleichzeitig bestehenden Funktionsstörung. Die endemische Struma ist die häufigste Form und wird durch einen Jodmangel mitverursacht. Durch den Jodmangel entsteht eine Hypertrophie der Thyreozyten, die sich klinisch zuerst als diffuse Schilddrüsenvergrößerung (Struma diffusa) zeigt, später auch durch degenerative Veränderung zum Knotenkropf (Struma nodoas) auffällig wird.

Zumeist bestehen keine Beschwerden, bei größeren Strumen kann es jedoch zum Druck- und Kloßgefühl im Hals kommen, gefolgt von später auftretenden Schluckbeschwerden bis hin zur Atemnot bei Kompression der Trachea.

Bei symptomfreien Strumen ist eine Jodid-Gabe Mittel der Wahl. Im Gegensatz dazu ist bei der symptomatischen Struma eine operative Entfernung aller knotigen Veränderungen bei Belassung von normalen Schilddrüsengewebe und anschließender medikamentöser Therapie mit L-Thyroxin zur Strumarezidivprophylaxe anzustreben. [30,51]

Entzündliche Erkrankungen der Schilddrüse (Thyreoiditiden)

Allen Formen der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen ist gemeinsam, dass es durch entzündliche Stimulation zur Schädigung der Thyreozyten mit Zerstörung der Follikel kommt und schlussendlich zur Freisetzung von T3 und T4.

Die chronische Thyreoiditis Hashimoto ist eine autoimmune Entzündung und zugleich die häufigste Form der Thyreoiditis. Sie wird durch Autoantikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO) und Thyreoglobulin (TG) ausgelöst. Es besteht eine familiäre Häufung und es sind überwiegend Frauen im mittleren Alter davon befallen. Klinisch hat die Hashimoto-Thyreoiditis meist einen schmerzlosen Verlauf und die Patienten sind beschwerdefrei. Zumeist löst die Krankheit in der Anfangsphase eine Hyperthyreose aus, führt aber im Verlauf fast immer zu einer Hypothyreose, die mit L-Thyroxin therapiert wird.[47,59]

Die seltene Quervain-Thyreoiditis ist eine histiozytäre, granulomatöse Entzündung und vermutlich viral bedingt. Autoantikörper können nicht nachgewiesen werden und Frauen erkranken fünfmal häufiger als Männer. Klinisch zeigt sich meist ein akuter Verlauf mit schmerzhaften, derben Schwellungen der Schilddrüse mit Allgemeinsymptomen wie Fieber und Abgeschlagenheit. In der Anfangsphase der Krankheit besteht eine Hyperthyreose, im Verlauf kommt es aber zur Euthyreose. Zumeist kommt es zu einer Spontanheilung, bei Symptomen können Kortikosteroide oder NSAR gegeben werden. Im Gegensatz dazu entsteht eine akute Thyreoiditis entweder viral, bakteriell oder nach einer Radiojodtherapie. Klinisch lässt sich eine lokale Schmerzhaftigkeit, Fieber und Rötung feststellen. Therapeutisch können bei einer bakteriellen Thyreoiditis Antibiotika, bei Strahlenthyreoiditis Antiphlogistika gegeben werden.

Die Basedow Erkrankung ist durch Autoantikörper gegen den TSH Rezeptor charakterisiert, dies führt zu einer Hyperthyreose, die kann letztlich Ursache für eine thyreotoxische Krise sein. Klinisch können zusätzlich zu den normalen Hyperthyreose-Symptomen folgende typische Stigmata ergänzt werden: endokrine Orbitopathie, Struma und prätibiales Myxödem. Die Therapie des Morbus Basedow wird in aller Regel zuerst unter dem medikamentösen Ansatz gestartet. Hierbei werden Thyreostatika für die Zeit von einem Jahr gegeben. Danach wird ein Auslassversuch gestartet. Bei 50% der Patienten kommt es zur Remission, bei den anderen 50% zu einem Rezidiv. Bei Patienten mit Rezidiv wird dann die definitive,

operative Therapie oder die Radiojodtherapie angestrebt. Dabei kann es postoperativ zur Entwicklung einer Späthypothyreose kommen. Insgesamt sind bei der Immunhyperthyreose die Verläufe sehr unterschiedlich, aber eine Spontanremission ist dennoch möglich.[31,53,61]

Schilddrüsenkarzinom

Schilddrüsenkarzinome manifestieren sich im Frühstadium als meist ein oder mehrere schmerzlose, derbe Strumaknoten, später kann es dann zu Schluckbeschwerden, Recurrensparese mit Heiserkeit, Horner-Syndrom (Miosis, Ptosis, Enophthalmus) oder auch zur oberen Einflusstauung kommen. Es wird zwischen differenzierten (papillären und follikulären Karzinomen) und nicht differenzierten (medulläre und undifferenzierte Karzinome) unterschieden. Während die differenzierten Karzinome auch durch die postoperative Radiojodtherapie im Allgemeinen eine gute Prognose haben, ist beim medullären Karzinom eine langfristig kurative Situation selten. Das undifferenzierte Karzinom hat kurzfristig häufig eine sehr schlechte Prognose. Die Ersttherapie bei Schilddrüsenkarzinomen ist vorrangig die Operation. Des Weiteren können alle differenzierten, noch jodspeichernden Tumoren durch Radiojodtherapie mit radioaktiv markiertem J131 behandelt werden.[32]

1.2.2. Operationsindikationen

Eine sichere Diagnose eines Knoten in der Schilddrüse ist häufig nicht ohne komplette Entfernung des Knotens möglich. Die Abklärung mittels Ultraschall, Szintigraphie, Laborwerte und möglicherweise auch Feinnadelaspirationszytologie kann häufig die Dignität der Knoten nicht sicher klären und der Ausschluss der Malignität kann ohne Resektion des suspekten Knotens nicht erfolgen. Daher stellt der suspekten Knoten die häufigste Operationsindikation dar, gefolgt von Strumen mit mechanischen Komplikationen (mechanische Beeinträchtigung benachbarter Organe oder Strukturen wie zum Beispiel Einengung der Luft- und Speiseröhre). Weitere Indikationen zur Operation sind die nicht anders beherrschbaren

entzündlichen Erkrankungen, Traumata oder eine massive Entgleisung des Stoffwechsels.

Das Resektionsausmaß der Operation wird anhand morphologischer Schilddrüsenveränderungen und des Risikos vor unerwünschten Komplikationen ausgewählt. Ein nachgewiesenes Malignom ist abgesehen von kleinen papillären Mikrokarzinomen zumeist eine Indikation zur Thyreoidektomie. Benigne bzw. entzündliche Erkrankungen der Schilddrüse werden häufig subtotale reseziert, bei einem Morbus Basedow ist die komplette Thyreoidektomie die momentanste Therapie der Wahl.[29,40]

1.2.3. Operationsverfahren

Allen Operationsverfahren ist gemeinsam, dass sie in Intubationsnarkose mit Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Über den Kocher-Kragenschnitt, einen horizontalen Hautschnitt, zwischen Jugulum und Ringknorpel erfolgt der operative Zugang. Dabei werden der Reihe nach Subkutis, das Platysma und die oberflächliche Halsfaszie gespalten. Danach erfolgt in der Medianlinie die Spaltung der geraden Halsmuskulatur. Nach erfolgter Spaltung kann die Schilddrüsenvorderfläche dargestellt und palpirt werden und mit der Präparation der Schilddrüse begonnen werden. Dabei wird zumeist zunächst der venöse Blutabfluss am Unterpole ligiert. Dadurch kann die kaudale Nebenschilddrüse der betreffenden Seite dargestellt werden. Ein Aufsuchen ist jedoch nicht zwingend erforderlich, da besonders die kaudalen Nebenschilddrüsen eine hohe Lagevariabilität aufweisen. Weiter sollten im Rahmen des Neuromonitorings der Nervus recurrens und der Nervus vagus dargestellt werden. Anschließend erfolgt die Zuwendung zum Oberpol, an dem die venösen und arteriellen Oberpolgefäße unterbunden werden. Im Gegensatz zu den kaudalen Nebenschilddrüsen finden sich die kranialen Nebenschilddrüsen zumeist hinter dem Oberpol und sollten nach dessen Luxation identifiziert werden. Anschließend wird die Schilddrüse bei kompletter Resektion der Seite an der Basis von den Verwachsungen zum Nervus recurrens gelöst und kann am Isthmus abgesetzt werden. Bei subtotalen Resektionen verbleibt zumeist ein Teil der Schilddrüse im Bereich der Eintrittsstelle

des Nervus recurrens in den Kehlkopf und im Bereich der oberen Nebenschilddrüse. Im Folgenden werden die verschiedenen Operationsverfahren vorgestellt.[16,17,67,68]

Knotenenukleation

Unter der Knotenenukleation versteht man die Entfernung einzelner Knoten der Schilddrüse. Operationsindikation hierfür sind die nicht generalisierte Schilddrüsenautonomien und isolierte, gut zugängliche suspekten Knoten, die nach Entfernung mittels Schnellschnitt vom Pathologen aufgearbeitet werden.

Hemithyreoidektomie

Als Hemithyreoidektomie wird die operative Entfernung nur eines Schilddrüsenlappens bezeichnet. Indiziert ist diese Operationstechnik bei unifokalen Autonomien, zur diagnostischen Sicherung malignomverdächtiger Knoten, sowie einseitig führender Struma und bei papillären Mikrokarzinomen.

Subtotal Thyreoidektomie

Bei der subtotalen Thyreoidektomie werden, bei meist einseitiger Belassung von dorsalem Restgewebe, große Teile des Schilddrüsengewebes entfernt. Diese Operationstechnik kommt häufig bei benignen Strumen mit multinodalen Knoten zum Einsatz, wenn Gewebe ohne Knoten erhalten werden kann. Durch einseitiges belassen von Gewebe meist auf der Eintrittsstelle des Nervus recurrens kann die Morbidität der Operation gesenkt werden, wohingegen die Gefahr für einer Rezidiv Operation jedoch steigt.

Totale Thyreoidektomie

Als eine totale Thyreoidektomie bezeichnet man vollständige Entfernung des Schilddrüsengewebes. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die Erhaltung der Nebenschilddrüse und des Nervus laryngeus recurrens gelegt. Indikation für diese Operation ist häufig ein Schilddrüsenkarzinom. Aber auch ein Morbus Basedow oder eine von Knoten durchsetzte Schilddrüse ohne erhaltenswertes Restgewebe führt zur Thyreoidektomie.

Totale Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion

Unter der totalen Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion wird die onkologische Radikaloperation bei nodal metastasierten Schilddrüsenkarzinomen verstanden. Diese Operationstechnik erfolgt als En-Bloc-Resektion der tumortragenden Schilddrüse einschließlich der ersten Lymphknotenstation unter Schonung des Nervus laryngeus recurrens und der Nebenschilddrüsen. Je nach Befallsmuster beziehungsweise vermuteter nodaler Beteiligung kann zusätzlich eine einseitige oder beidseitige laterale Neck dissection durchgeführt werden.

1.3. Parathormon

Das Parathormon (PTH) ist ein in den Hauptzellen der Nebenschilddrüse (Glandulae parathyroideae) gebildetes Peptidhormon, bestehend aus 84 Aminosäuren. Es reguliert den Calcium- und Phosphathaushalt und ist auch gleichzeitig an der Biosynthese des Vitamins D beteiligt.

Die Regulation des PTH erfolgt hauptsächlich durch ionisiertes Calcium. Ein Abfall des Serumcalciums (Hypocalciämie) bewirkt einen Anstieg des PTH. Dieses führt am Nierentubulus zur Calciumrückresorption und Hemmung der Phosphat- und Bicarbonatrückresorption. Außerdem stimuliert PTH im Knochen die Osteoklasten und damit den Knochenabbau. Ein Anstieg des Serumcalciums bewirkt im Gegenzug einen Abfall des Parathormonspiegels. Der natürliche Antagonist des PTH ist das Calcitonin.

1.4. Postoperativer Hypoparathyreoidismus – Definition, Urasche, Bedeutung und Risikofaktoren

Postoperativer Hypoparathyreoidismus ist die häufigste, aber meist vorübergehende Komplikation einer ausgedehnten Schilddrüsenoperation.

Die Häufigkeit eines temporären Hypoparathyreoidismus beträgt in Abhängigkeit des Operationsausmaßes bis zu 40 %.[57]

Zumeist handelt es sich jedoch bei einem postoperativ, zunächst nicht nachweisbarem Parathormon, nicht um einen permanenten Hypoparathyreoidismus sondern um einen temporären Hypoparathyreoidismus. Der temporäre Hypoparathyreoidismus bildet sich zumeist innerhalb der ersten sechs postoperativen Monate wieder zurück. Die Häufigkeit eines postoperative dauerhaft bestehenden permanenten Hypoparathyreoidismus beträgt in der Literatur zwischen 0,5 bis 7 Prozent nach totaler Thyreoidektomie.[36]

In Zentren mit großer Routine in der Schilddrüsenchirurgie kann nach Literatur die Rate eines permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus von unter zwei Prozent erreicht werden.[63]

Definition

Es gibt verschiedene Definitionen des postoperativen Hyperparathyreoidismus. Es wird einerseits anhand der Klinik und andererseits anhand der Laborwerte definiert. Bei der klinischen Definition tritt der Hypoparathyreoidismus ein, wenn entsprechende Symptome wie Kribbelparästhesien beschrieben werden. Bei der Definition anhand der Laborwerte kann einerseits das erniedrigte Calcium, andererseits das Parathormon als Kriterium herangezogen werden, wobei jeweils verschiedene Grenzwerte in der Literatur beschrieben sind. Generell wird ein temporärer Hypoparathyreoidismus von einem permanenten unterschieden. Beim temporären Hypoparathyreoidismus bilden sich die Symptome, die meistens direkt nach der Operation auftreten, zumeist innerhalb kürzester Zeit, längstens bis 6 beziehungsweise 12 Monate postoperativ zurück. Von einem permanenten Hypoparathyreoidismus spricht man bei einer Dauer ab 6 beziehungsweise 12 Monaten.[24, 26]

Ursachen

Beim postoperativen Hypoparathyreoidismus wird die Funktionsweise der Nebenschilddrüsen intraoperativ soweit gestört, dass nur noch eine verminderte bzw. keine Parathormon Produktion erfolgen kann, dazu müssen zumeist die Nebenschilddrüsen auf beiden Seiten alteriert sein. Daher neigt eine einseitige Schilddrüsenoperation im Allgemeinen nicht zum postoperativen Hypoparathyreoidismus. Das Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus ist somit abhängig vom Resektionsausmaß der Schilddrüsenoperation. Die subtotale Resektion hat im Normalfall ein niedrigeres Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus als die totale Thyreoidektomie. Das höchste Risiko besteht bei der Thyreoidektomie mit beidseitiger, zentraler Lymphknoten Dissektion.[56]

Ursachen des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Ursachen für den postoperativen Hypoparathyreoidismus sind entweder die intraoperative mechanische Destruktion der Nebenschilddrüsen, die Verletzung oder Unterbindung der zu- und abführenden Gefäße oder die unbeabsichtigte intraoperative Entfernung. Bei dem sehr empfindlichen Organ kann das vorsichtige Fassen mit einem Instrument im Rahmen der Präparation ausreichend sein, dass

die Hormonproduktion gestört ist. Weiterhin sind die zu- und abführenden Gefäße der Nebenschilddrüse sehr klein und empfindlich und müssen erhalten werden, wenn die Gefäßversorgung der Schilddrüse unterbunden wird. Daher wird auch eine Lupenbrille zur Operation empfohlen. Eine zentrale Unterbindung der Schilddrüsengefäße proximal des Abgangs der Nebenschilddrüsengefäße führt zwangsläufig zum Verlust der Funktion der Nebenschilddrüsen. Daher soll intraoperativ nur direkt an der Schilddrüse die Ligatur der Gefäße erfolgen. Weiterhin muss jedes entfernte Schilddrüsengewebe vor Abgabe zur pathologischen Untersuchung auf möglicherweise anhaftende Nebenschilddrüsen untersucht werden, die dann ggf. in Gewebe am Halse replantiert werden können.[19]

Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für die Entstehung sowohl des temporären als auch des permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus kann eine Vielzahl an Dingen genannt werden, die in einer Vielzahl von Studien untersucht wurden.

Als Risikofaktor zählt ein Morbus Basedow, da die krankheitsimmanente chronische Entzündung beim Morbus Basedow zu einer erhöhten Verwachsung der Schilddrüse mit dem umliegenden Gewebe und damit auch der Nebenschilddrüse führt. Die Präparation der Nebenschilddrüsen ist dadurch erschwert. Weiterhin spielt die Erfahrung des Operateurs eine Rolle, da für das Identifizieren der Nebenschilddrüsen und deren Blutversorgung ein geschultes Auge notwendig ist. Dies ist auch der Grund, weshalb in Zentren mit einer hohen Zahl von Schilddrüsenoperationen eine niedrigere Rate des permanenten Hypoparathyreoidismus beschrieben wird. Als weitere Risikofaktoren sind auch ein vorbestehender Vitamin D – Mangel und das weibliche Geschlecht zu nennen. Auch eine Rezidivoperation ist mit höheren Raten an postoperativem Hypoparathyreoidismus assoziiert, da es wie beim Morbus Basedow hier zu einer Inflammation und stärkeren Verwachsungen kommt.[13,21]

1.5. Ziel der Studie und Fragestellung

In dieser Studie soll geklärt werden, ob neben den voran beschriebenen Risikofaktoren auch die Höhe des präoperativen Parathormons einen Einfluss auf die Häufigkeit eines postoperativen Hypoparathyreoidismus hat. Dazu werden die prä- und postoperativen PTH-Spiegel verglichen. Eingeschlossen werden 195 konsekutive Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeral Chirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Weiterhin wird die Häufigkeit des postoperativen Hypoparathyreoidismus in Abhängigkeit der verschiedenen Operationsverfahren ermittelt. Bei Eingriffen mit größerer Invasivität des Eingriffes kann es zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Funktion kommen. Bei den Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus soll analysiert werden, inwieweit es sich um einen temporären oder einen permanenten Hypoparathyreoidismus handelt. Schließlich sollen noch die bereits in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren am eigenen Patientengut überprüft werden.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

In dieser retrospektiven Studie sollen die prä- und postoperativen Parathormon-Spiegel von 195 konsekutiven Patienten verglichen werden, die im Jahr 2016 in der Abteilung für Allgemein – und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Weiterhin werden zusätzliche Daten wie Geschlecht, Resektionsausmaß und intraoperative und postoperative Komplikationen ausgewertet.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studienpopulation setzt sich aus den 195 Patienten zusammen, die im Jahr 2016 an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universität Ulm an der Schilddrüse operiert wurden.

Von den 195 Patienten mit Schilddrüsenoperationen mussten einige ausgeschlossen werden, da krankhaft erhöhte oder erniedrigte Parathormonspiegel schon präoperativ bestanden. Ausgeschlossen werden mussten Patienten mit vorbestehendem Hypoparathyreoidismus oder mit primärem bzw. sekundärem Hyperparathyreoidismus. Weiter wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen keine intraoperative Manipulation an den Nebenschilddrüsen erfolgte, beispielsweise wenn sich der Befund intraoperativ als inoperabel erwies. Bei diesen Patienten konnte es nicht zu einer operationsbedingten Alteration der Nebenschilddrüsen kommen.

Es wurden von den 195 Patienten, die im Jahr 2016 in der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie der Uniklinik Ulm an der Schilddrüse operiert wurden, insgesamt 24 Patienten ausgeschlossen. Der Ausschluss dieser Patienten erfolgte wegen:

- eines inoperablen Tumors (=4)
- alleinige Resektion von ektopem Schilddrüsengewebe fern der eigentlichen orthotrop gelegenen Schilddrüse mit suszipierten Nebenschilddrüsen (n=2)
- vorbestehendem Hypoparathyreoidismus (n=1)
- simultaner primärer Hyperparathyreoidismus (n=13)
- simultaner sekundärer Hyperparathyreoidismus (n=4).

Letztlich erfüllten 171 Patienten die Einschlusskriterien.

2.3. Verwendete Erhebungsmaterialien

Retrospektiv wurden aus dem Datensystem des Universitätsklinikums Ulm bei jedem Patienten folgende Daten erhoben:

- Alter
- Zu Grunde liegende Schilddrüsenerkrankung (Diagnose)
- Therapie bzw. Operationsart
- Prä- und postoperative Parathormonwerte
- Geschlecht
- Operationsspezifische Komplikationen

Die PTH-Spiegel wurden präoperativ und am ersten postoperativen Tag bestimmt. Alter und Geschlecht wurde über das Datensystem des Universitätsklinikums Ulm erhoben. Aus dem OP-Bericht wurde Diagnose, Therapie bzw. Operationsart und mögliche intraoperative Komplikationen entnommen. Zur Erfassung der postoperativen Komplikationen und einer möglichen postoperativen Rekurrensparese erfolgte die Auswertung der klinischen Dokumentation in der Patientenakte.

Bestimmung des Parathormons

Die präoperative Probenabnahme erfolgte zumeist vormittags am Tag vor der Operation, die Abnahme der postoperativen Proben erfolgte um 8 Uhr morgens. Die Proben wurden mittels einer EDTA-Monovette entnommen und sofort in das Labor zur Analyse gebracht. Die Werte wurden als biointaktes PTH mittels Elektrochemilumineszenzassays analysiert (Roche; Cobas 6000; Mannheim, Deutschland).

2.4. Operationstechniken

Alle Operationen wurden von zwei in der Schilddrüsenchirurgie erfahrenen Chirurgen operiert bzw. assistiert. Die Operationen erfolgten unter Verwendung von Lupenbrille. Der Zugang erfolgte über eine Kocher - Kragenschnitt bei leicht überstrecktem Hals. Nach Exploration der Schilddrüsenvorderfläche erfolgte die Darstellung der Gefäß-Nervenscheide des Halses, um die Funktion des Nervus vagus im Neuromonitoring zu überprüfen. Anschließend erfolgte die Resektion der Schilddrüse unter Identifizierung der Nebenschilddrüsen und des Nervus recurrens. Die kranialen Nebenschilddrüsen wurden makroskopisch regelhaft identifiziert, die kaudalen Nebenschilddrüsen wurden bei höherer Lagevariabilität nicht regelmäßig aufgesucht.

Wenn Nebenschilddrüsen in ihrer Durchblutung nicht erhalten werden konnten oder dem Präparat anhafteten, erfolgte eine Replantation in die Halsmuskulatur. Durch den intraoperativen Schnellschnitt wurde das Resektionsausmaß mitbestimmt.

2.5. Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Ein postoperativer Hypoparathyreoidismus wurde als PTH-Spiegel unter 15 pg/ml definiert. Die Nachweisgrenze des Parathormons im Labor lag bei 5,5 pg/ml, Werte darunter konnten nicht nachgewiesen werden konnten. Der symptomatische postoperative Hypoparathyreoidismus wurde als erniedrigte Serumcalciumspiegel mit klinischen Symptomen einer Hypokalzämie definiert, meistens Kribbeln, Vibrieren, Brennen oder Taubheit der Finger, Zehen oder des Gesichts. Ein erniedrigter Serumcalcium-Spiegel wurde ab 2,0 mmol / l oder tiefer definiert, wobei Männer und Frauen in den Normwerten nach dem Institut für klinische Chemie der Universitätsklinik Ulm verschieden sind (Normwert 2,1 mmol / l gegen 2,0 mmol / l).

2.6. Ethikkommission

Die Begutachtung des Antrags Nr. 236/18 – „Vergleich der prä- und postoperativen Parathormonspiegel nach Schilddrüsenoperationen“ durch die unabhängige Ethikkommission der Universität Ulm wurde mit einer positiven Bewertung abgeschlossen.

2.7. Statistische Auswertung

Durch bereits vorhandenen stationären Patientenakten und Operationsberichten wurden die Daten in einer Excel-Tabelle gesammelt und im Rahmen der deskriptiven Auswertung die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt und diese in Diagrammen dargestellt.

Alle Werte werden als Median mit Bereich ausgedrückt.

Der Vergleich zwischen den prä- und postoperativen Blutproben eines Patienten wurde mit dem Friedman-Test durchgeführt. Beim Vergleich von zwei Blutproben verschiedener Gruppen wurde der Wilcoxon-Test mit dem Rangtest verwendet. Die Analyse wurde mit WinSTAT, Version 2009.1 (R. FitchSoftware) und IBM SPSS Statistics 20.0.0 (Ehningen, Deutschland) durchgeführt.

Der Spearman-Rangordnungs-Korrelationskoeffizient wurde berechnet, um die Stärke der Assoziation zwischen PTH-Werten zu bestimmen. R gibt dabei den Korrelationskoeffizienten an. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Werte des Korrelationskoeffizienten zwischen 0,2 und 0,39 zeigen eine schwache positive lineare Beziehung an, während Werte zwischen 0,4 und 0,59 eine moderate positive lineare Beziehung anzeigen.

Wenn Ergebnisse in Form von Box-and-Whisker-Diagrammen dargestellt werden, steht der obere und untere Rand des Rechtecks für die 25. und 75. Perzentile; Die Striche (Whisker) repräsentieren das 5. und das 95. Perzentil. Die Linie innerhalb des Rechtecks repräsentiert den Median.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten, Diagnosen und Operationsart

Es wurden 195 konsekutive Patienten analysiert, die im Jahr 2016 in der Abteilung für Allgemein – und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. 24 Patienten konnten nicht in die Analyse einbezogen werden, da die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren. Es wurden 171 Patienten ausgewertet. Von den 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten waren 116 weiblich und 55 männlich. Daraus resultiert ein Verhältnis von Frauen:Männer : 2,1:1. Die meisten Patienten waren zwischen 40 und 70 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 50 Jahre mit einem Range von 12 Jahren bis 85 Jahre.

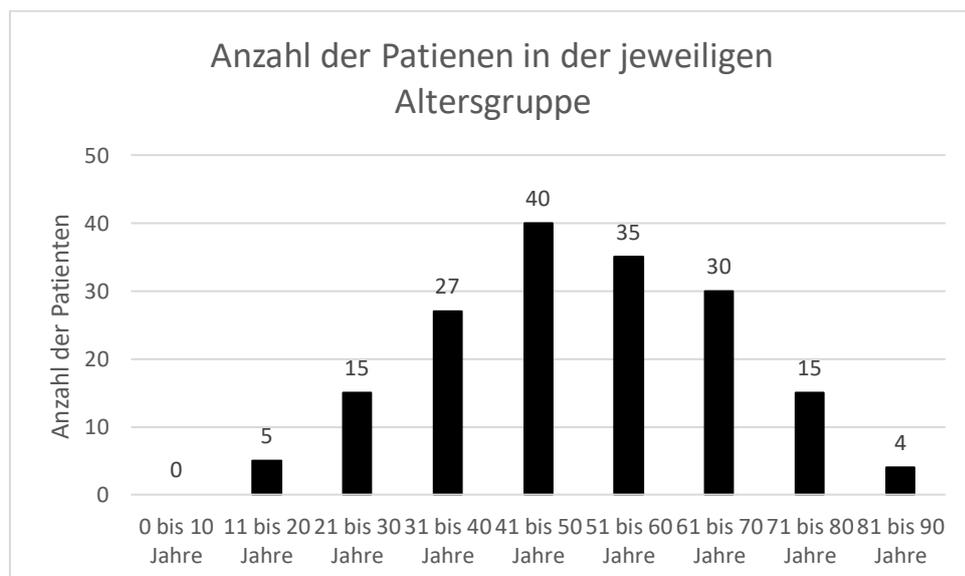


Abbildung 1: Alter der 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Es wurden überwiegend Patienten im arbeitsfähigen Alter (20 bis 67 Jahre) operiert.

Eine subtotale Thyreoidektomie wurde bei 95 Patienten durchgeführt, 58 erhielten eine Thyreoidektomie beziehungsweise eine Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion (CND; n = 18).

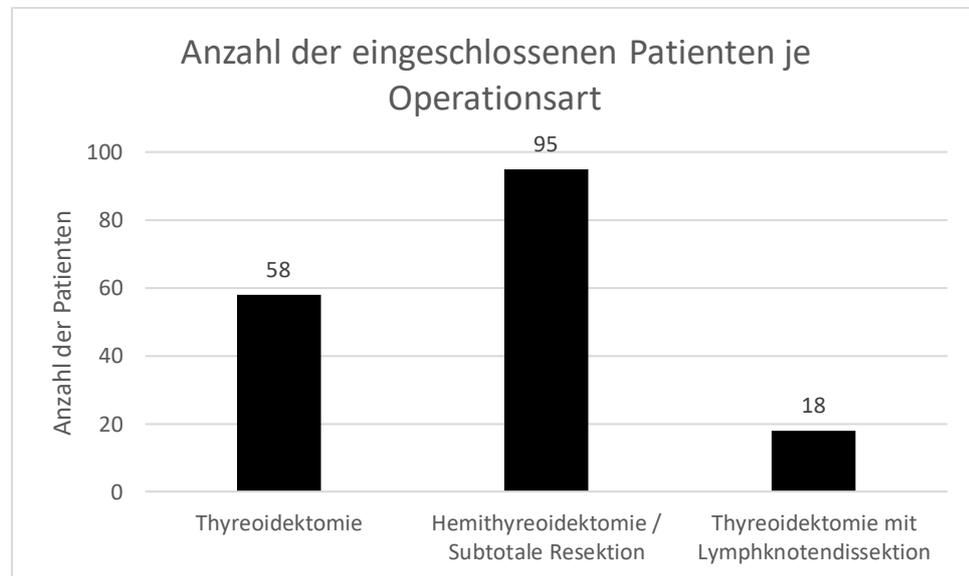


Abbildung 2: Anzahl der Patienten je nach analysierter Operationsart der insgesamt 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Am Häufigsten wurden Hemithyreoidektomien / Subtotale Resektionen durchgeführt, gefolgt von Patienten mit Thyreoidektomie.

Bei 140 Patienten war die Indikation zur Operation eine gutartige Erkrankung, zumeist eine Knoten-Struma (n=128). Es wurden aber auch 12 Patienten an einem Morbus Basedow operiert. Bei 31 Patienten wurden aufgrund einer malignen Erkrankung operiert. Am Häufigsten war dabei ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (n=25) gefolgt von medullärem (n=3), follikulären (n=2) und undifferenziertem Karzinom (n=1).

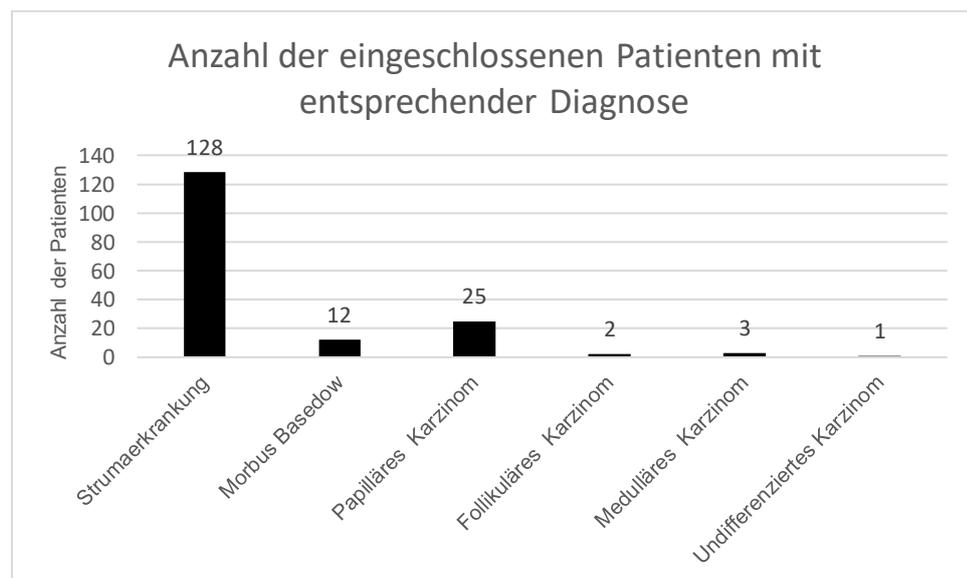


Abbildung 3: Diagnosen der insgesamt 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Am häufigsten wurde wegen einer Struma die Operation durchgeführt gefolgt vom papillären Schilddrüsenkarzinom.

3.2. Prä- und postoperativer Parathormonspiegel gesamt und in den Untergruppen

Die medianen prä- und postoperativen PTH-Spiegel aller 171 Patienten betragen 37 pg / ml (Range: 12–75 pg / ml) bzw. 25 pg / ml (Bereich: 0–73 pg / ml). Somit war im Median der postoperative Parathormonspiegel gut 30 % niedriger als der präoperative.

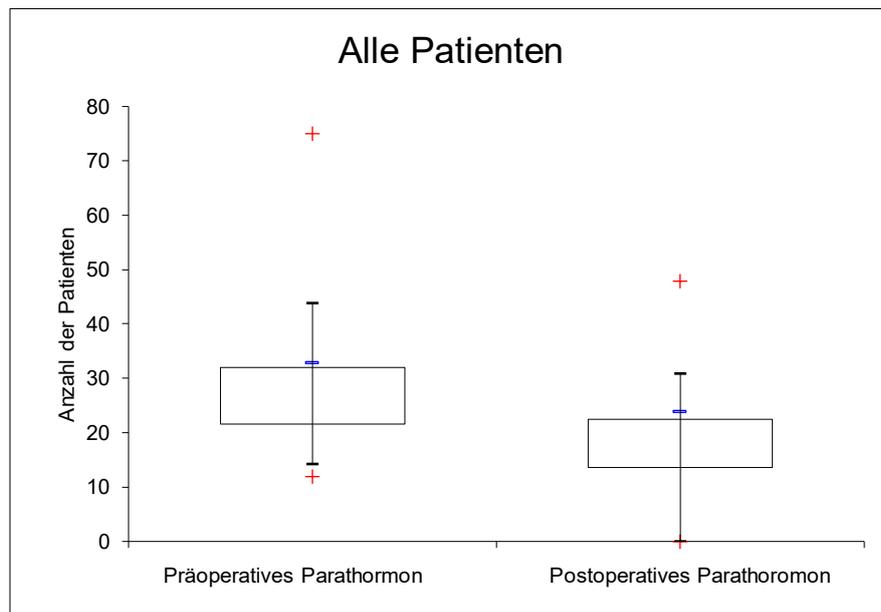


Abbildung 4: Box and Whisker Plot der prä- und postoperativen Parathormonwerte der insgesamt 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Die medianen prä- und postoperativen Parathormonspiegel aller 171 Patienten betragen 37 pg / ml (Range: 12–75 pg / ml) bzw. 25 pg / ml (Bereich: 0–73 pg / ml). Somit war im Median der postoperative Parathormonspiegel gut 30 % niedriger als der präoperative.

Patienten mit subtotaler Resektion der Schilddrüse hatten im Medianen einen präoperativen PTH-Spiegel von 33 pg / ml (Range: 12–75 pg / ml) und postoperativ 24 pg / ml (Bereich: 0–73 pg / ml). Der Abfall war mit knapp 25 % geringer als im Gesamt-Kollektiv.

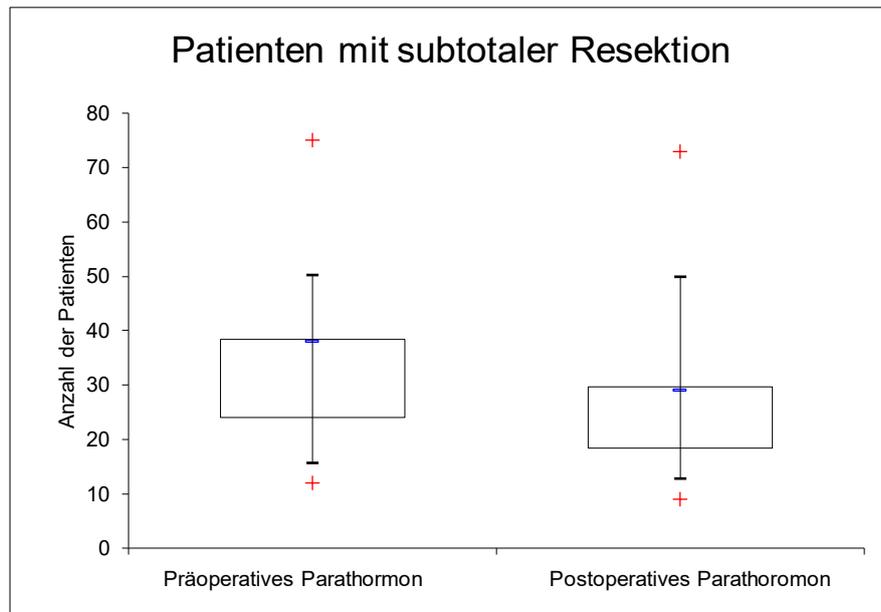


Abbildung 5: Box and Whisker Plot der prä- und postoperativen Parathormonwerte der 95 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten mit subtotaler Schilddrüsenresektion beziehungsweise Hemithyreoidektomie, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Patienten mit subtotaler Resektion der Schilddrüse hatten im Medianen einen präoperativen PTH-Spiegel von 33 pg / ml (Range: 12–75 pg / ml) und postoperativ 24 pg / ml (Bereich: 0–73 pg / ml). Der Abfall war mit knapp 25 % geringer als im Gesamt-Kollektiv.

Patienten mit Thyreoidektomie hatten im Medianen einen präoperativen PTH-Spiegel von 38 pg / ml (Range: 16–75 pg / ml). Nach Thyreoidektomie betrug der mediane PTH-Spiegel in dieser Gruppe 20,5 pg / ml (Bereich: 0–48 pg / ml). Der Abfall war deutlich höher, mit 46 %, als in der Gruppe mit subtotaler Resektion.

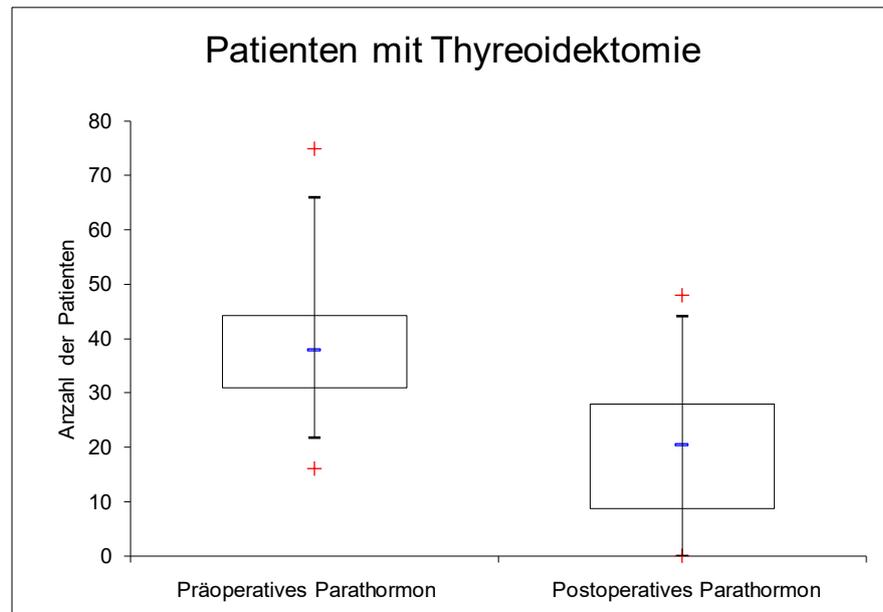


Abbildung 6: Box and Whisker Plot der prä- und postoperativen Parathormonwerte der 58 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten mit Thyreoidektomie, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Patienten mit Thyreoidektomie hatten im Medianen einen präoperativen PTH-Spiegel von 38 pg / ml (Range: 16–75 pg / ml). Nach Thyreoidektomie betrug der mediane PTH-Spiegel in dieser Gruppe 20,5 pg / ml (Bereich: 0–48 pg / ml). Der Abfall war deutlich höher, mit 46 %, als in der Gruppe mit subtotaler Resektion.

Ein ähnlich großer Abfall des Parathormonspiegels war in der Gruppe der Patienten mit Thyreoidektomie und zusätzlicher Lymphknotenentfernung zu sehen. Hier war der postoperative Parathormonspiegel 40 % erniedrigt. Die präoperativen Werte betragen im Median 30 pg/ml, die postoperativen 18 pg/ml.

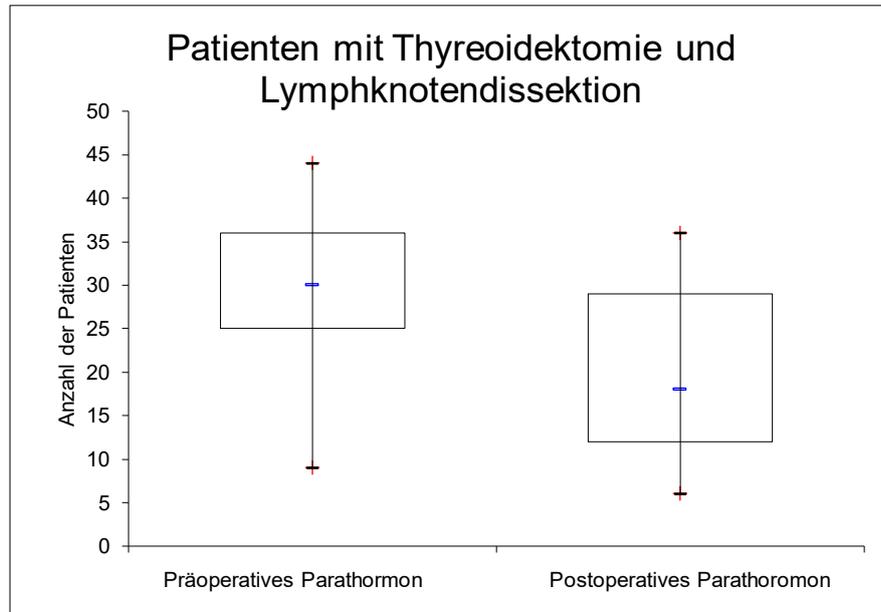


Abbildung 7: Box and Whisker Plot der prä- und postoperativen Parathormonwerte der 18 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten mit Thyreoidektomie und zusätzlicher Lymphknotendisektion, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Die präoperativen Werte betragen im Median 30 pg/ml, die postoperativen 18 pg/ml. Der postoperative Parathormonspiegel war 40 % erniedrigt.

In der Untergruppe der Patienten mit Morbus Basedow war der Abfall mit über 50% am höchsten von allen untersuchten Gruppen. Der mediane präoperative PTH-Spiegel bei den Morbus Basedow Patienten betrug 35,5 pg / ml (Range: 16–75 pg / ml), der postoperative PTH Spiegel betrug 16,5 pg / ml (Bereich: 0–36 pg / ml).

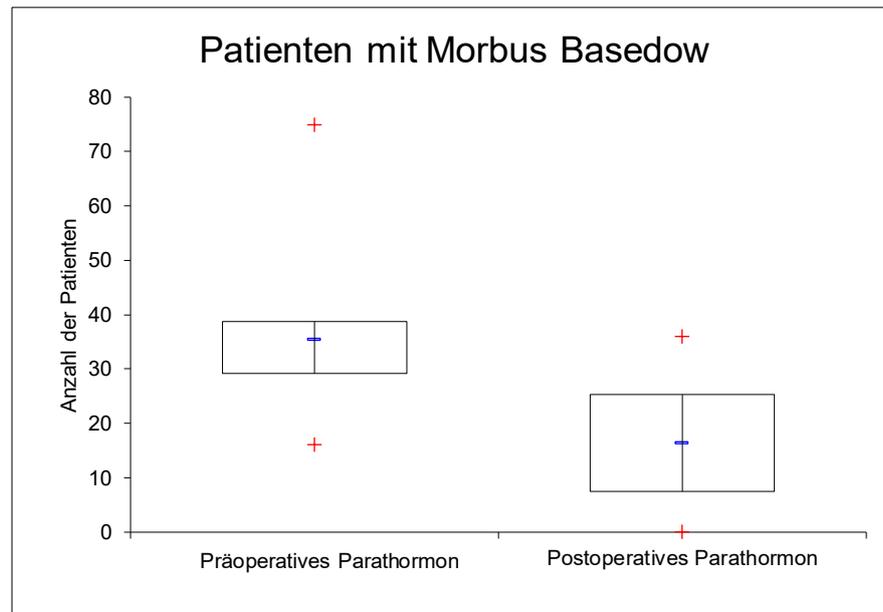


Abbildung 8: Box and Whisker Plot der prä- und postoperativen Parathormonwerte der 12 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die mit der Diagnose Morbus Basedow im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie eine Thyreoidektomie erhalten haben. Der mediane präoperative PTH-Spiegel bei den Morbus Basedow Patienten betrug 35,5 pg / ml (Range: 16–75 pg / ml), der postoperative PTH Spiegel betrug 16,5 pg / ml (Bereich: 0–36 pg / ml). Mit über 50 % Abfall der postoperativen Parathormonwerte im Vergleich zu den präoperativen Parathormonwerten war der Abfall in dieser Gruppe prozentual am größten.

3.3. Prä- und postoperativer Parathormonspiegel in Abhängigkeit des Geschlechts

Die präoperativen Parathormonspiegel zeigten keinen geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschied. Der mediane präoperative PTH-Spiegel betrug bei den männlichen Patienten 39,5 pg / ml (Range: 12–75 pg / ml), bei den weiblichen Patienten 36 pg / ml (Bereich: 16–75 pg / ml).

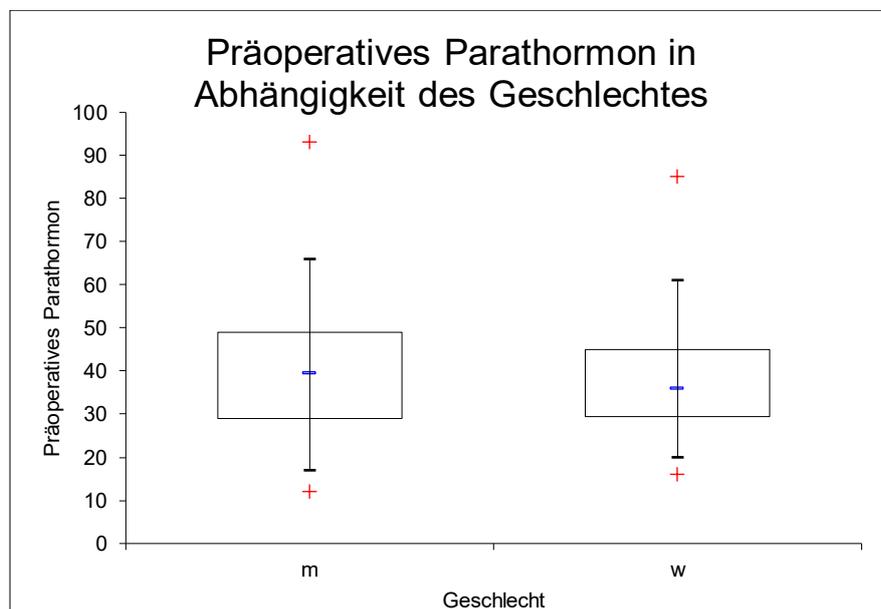


Abbildung 9: Box and Whisker Plot der präoperativen Parathormonwerte in Abhängigkeit des Geschlechtes der 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Obwohl die Männer mit im Median 39,5 pg / ml (Range: 12–75 pg / ml) höhere präoperative Parathormonwerte als die Frauen (Median: 36 pg / ml; Bereich: 16–75 pg / ml) haben, besteht kein signifikanter Unterschied.

Auch die postoperativen Parathormon-Werte zeigten sich mit im Median 24 pg/ml (Range 0 bis 73) bei den Männern und im Median 26 pg/ml (Range 0 bis 64) bei den Frauen ähnlich. Es bestand kein signifikanter Unterschied.

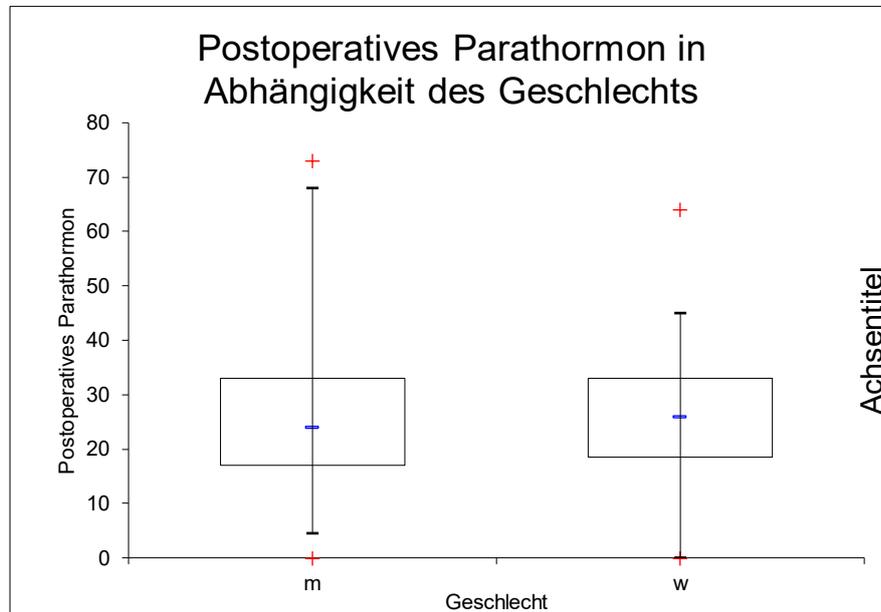


Abbildung 10: Box and Whisker Plot der postoperativen Parathormonwerte in Abhängigkeit des Geschlechtes der 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Männern (Median: 24 pg/ml; Range 0 bis 73) und Frauen (Median 26 pg/ml; Range 0 bis 64).

3.4. Korrelationen des präoperativen Parathormonspiegels und Alter der Patienten

Es fand sich eine starke Korrelation zwischen Alter der Patienten und präoperativen Parathormonspiegel. Weiter fand sich eine Korrelation von präoperativem zum postoperativen Parathormonspiegel. Mit einem Korrelationskoeffizient von 0,32 zeigte der präoperativen Parathormonspiegel eine klare Korrelation zum Alter ($p < 0,01$). Je älter die Patienten waren, desto höher waren die präoperativen Parathormon-Spiegel. Es fand sich keine Korrelation des Alters zum postoperativen Parathormon-Spiegel (Korrelationskoeffizient = 0,01; $p = 0,43$). Es fand sich jedoch eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den prä- und postoperativen Parathormon-Spiegeln. Patienten mit einem niedrigen präoperativen Parathormonspiegel hatten auch eher einen postoperativ erniedrigten Parathormon-Spiegel (Korrelationskoeffizient = 0,41; $p < 0,01$).

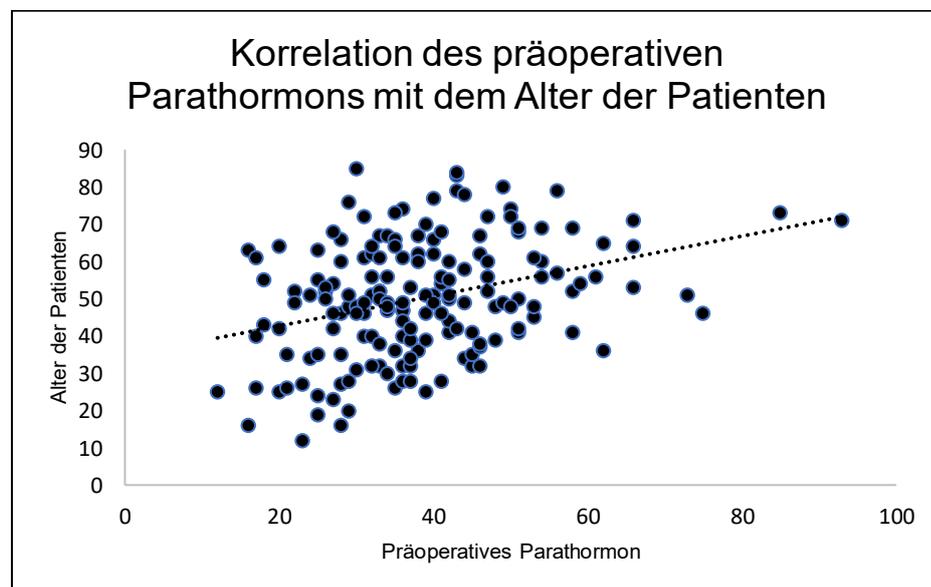


Abbildung 11: Korrelationen des präoperativen Parathormon-Spiegels zum Alter der Patienten der 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Mit einem Korrelationskoeffizient von 0,32 zeigte der präoperative Parathormonspiegel eine klare Korrelation zum Alter ($p < 0,01$). Je älter

die Patienten waren, desto höher waren die präoperativen Parathormon-Spiegel.

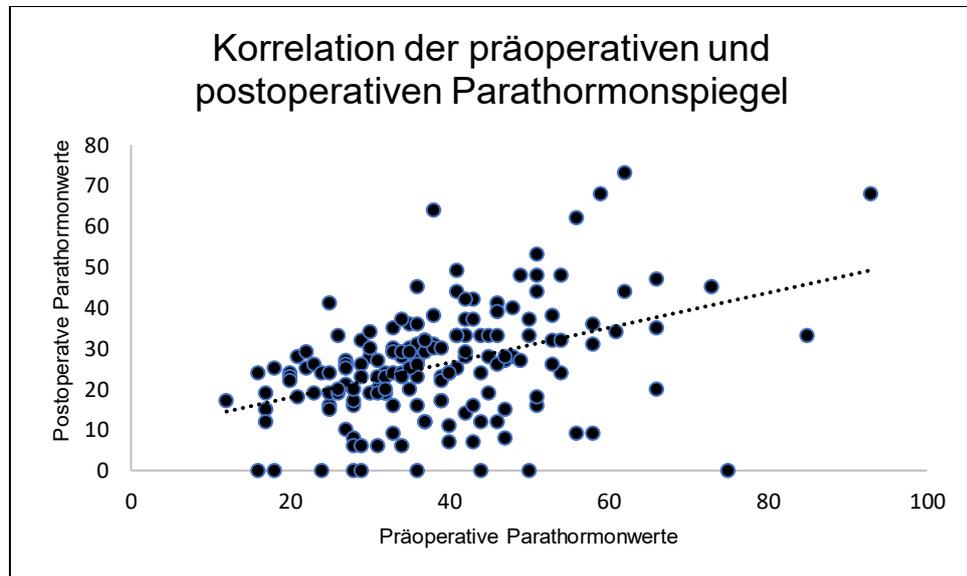


Abbildung 12: Korrelationen des präoperativen und postoperativen Parathormon-Spiegels der 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden. Patienten mit einem niedrigen präoperativen Parathormonspiegel hatten auch eher einen postoperativ erniedrigten Parathormon-Spiegel (Korrelationskoeffizient = 0,41; $p < 0,01$).

3.5. Postoperativen Hypoparathyreoidismus

Die häufigste Komplikation nach Thyreoidektomie ist der postoperative Hypoparathyreoidismus. Ein postoperativer Hypoparathyreoidismus wurde als PTH-Spiegel unter 15 pg/ml definiert unabhängig vom postoperativen Calciumwert und unabhängig von einer möglichen klinischen Symptomatik des Patienten. Insgesamt wurde bei 26 Patienten von 171 in die Auswertung eingeschlossener Patienten ein postoperativer Hypoparathyreoidismus gemessen. Dies entspricht einem Prozentsatz von 15%. Das Verhältnis weiblichen Patienten zu männlichen Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus beträgt 1,9: 1. Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten lag bei 56 Jahren (Range: 16–83 Jahre). Der durchschnittliche postoperative Abfall des PTH-Spiegels war vom Ausmaß der Resektion abhängig (siehe Abbildung 13).

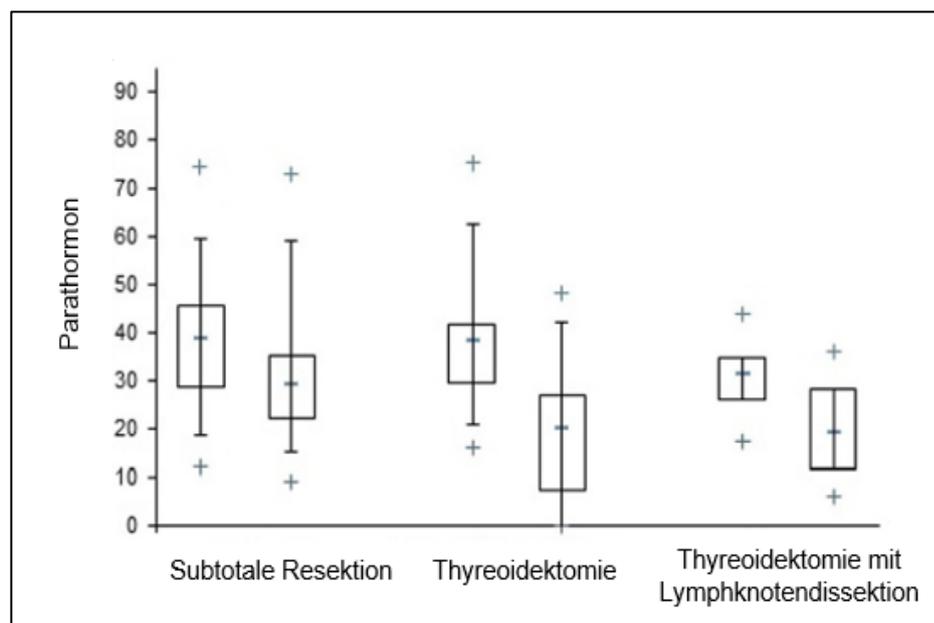


Abbildung 13: Box and Whisker Plots der präoperativen und postoperativen Parathormon-Spiegel der insgesamt 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie an der Schilddrüse operiert wurden – aufgeteilt in die drei Untersuchungsgruppen Subtotale Resektion / Hemithyreoidektomie, Thyreoidektomie und Thyreoidektomie mit Lymphknotendisektion. Nach Hemithyreoidektomie beziehungsweise subtotaler Thyreoidektomie (n = 95) sanken die mittleren PTH-Spiegel von 39 auf

29 pg / ml (Range: 12–75 pg / ml bzw. 9–73 pg / ml). Nach Thyreoidektomie (n = 58) fiel der mittlere PTH von 38 auf 20 pg / ml (Range: 16–75 pg / ml bzw. 0–48 pg / ml) und nach Thyreoidektomie mit CND (n = 18) fiel der PTH von 31 auf 19 pg / ml (Range: 17–44 pg / ml bzw. 8–36 pg / ml). Alle drei Gruppen zeigten einen signifikanten Abfall des postoperativen Parathormonspiegels ($p < 0,01$).

Nach Hemithyreoidektomie beziehungsweise subtotaler Thyreoidektomie (n = 95) sanken die mittleren PTH-Spiegel von 39 auf 29 pg / ml (Range: 12–75 pg / ml bzw. 9–73 pg / ml). Nach Thyreoidektomie (n = 58) fiel der mittlere PTH von 38 auf 20 pg / ml (Range: 16–75 pg / ml bzw. 0–48 pg / ml) und nach Thyreoidektomie mit CND (n = 18) fiel der PTH von 31 auf 19 pg / ml (Range: 17–44 pg / ml bzw. 8–36 pg / ml). Alle drei Gruppen zeigten einen signifikanten Abfall des postoperativen Parathormonspiegels ($p < 0,01$).

Nach Hemithyreoidektomie beziehungsweise subtotaler Thyreoidektomie (n = 95) hatten alle Patienten postoperativ einen nachweisbaren Parathormonspiegel, kein Patient dieser Gruppe hatte somit einen Abfall unter 5,5 pg/ml.

Bei zwei Patienten (2%) war der Parathormonspiegel erniedrigt (kleiner 15 pg / ml). Innerhalb der ersten postoperativen Woche hatte sich bei einem der beiden Patienten der Parathormonspiegel normalisiert. Bei der zweiten Patientin war der Parathormonspiegel einen Monat postoperativ ansteigend von 9 pg / ml auf 11 pg/ml, der Serum – Calciumwert war unter Medikation von oralem Calcium normwertig, die orale Medikation wurde im weiteren Verlauf ausgeschlichen.

In der postoperativen Analyse der Thyreoidektomie-Gruppe hatten neun von 58 (16%) nicht nachweisbare PTH-Spiegel. Zusätzlich hatten zehn Patienten (17%) nachweisbare, aber erniedrigte PTH-Spiegel (< 15 pg / ml). Somit hatten nach der hier angewendeten Definition 19 von 58 Patienten (37%) einen laborchemisch messbaren postoperativen Hypoparathyreoidismus.

Innerhalb von drei Monaten postoperativ hatten alle neun Patienten mit nicht nachweisbarem PTH wieder laborchemisch nachweisbare PTH-Spiegel. Insgesamt hatten zwei Patienten der Thyreoidektomie-Gruppe im zeitlichen Verlauf von drei Monaten nachweisbare, aber erniedrigte PTH-Spiegel (3% der Patienten), die restlichen Patienten der Thyreoidektomie-Gruppe hatten normwertige Parathormon-Spiegel. Die Spiegel der beiden Patienten mit erniedrigtem

Parathormon betrug drei Monate postoperativ 10 pg / ml und 12 pg / ml; beide Patienten benötigten vier Monate nach der Operation eine orale Calciumsupplementierung. Alle zehn Patienten mit nachweisbaren, jedoch anfangs verminderten PTH-Werten (<15 pg / ml) hatten innerhalb eines Monats normwertige PTH-Spiegel und bedurften keiner oralen Medikation mehr.

12 Patienten von insgesamt 58 Patienten wurden wegen Morbus Basedow operiert. Der mediane postoperative PTH-Spiegel dieser Patienten lag bei 17 pg / ml (Range: 0–36 pg / ml). Es bestand in dieser Gruppe kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den PTH-Spiegeln der Thyreoidektomie-Gruppe. Zwei Patienten, die wegen Morbus Basedow operiert wurden, hatten postoperativ zunächst nicht nachweisbare postoperative PTH-Spiegel. Weiterhin hatten zwei Patienten postoperativ nachweisbare, aber verringerte (<15 pg / ml) PTH-Spiegel. Somit betrug der Anteil der Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus in der wegen Morbus Basedow operierten Patientengruppe 33%. Alle an Morbus Basedow operierten Patienten hatten im Verlauf normwertige Parathormonwerte. Es verblieb in dieser Gruppe kein Patient mit permanentem Hypoparathyreoidismus.

Bei 18 Patienten erfolgte eine Thyreoidektomie mit zusätzlicher zervikozentralen Neck-dissection. Diese zusätzliche zervikozentrale Neck-dissection (CND) erfolgte auf Grund einer malignen Erkrankung mit nachgewiesener oder vermuteter nodaler Beteiligung. In dieser Gruppe fielen die mittleren Parathormon-Spiegel aller 18 Patienten von 31 auf 19 pg / ml (Range: 17–44 pg / ml bzw. 8–36 pg / ml). Fünf Patienten zeigten einen verringerten postoperativen PTH-Spiegel (28%). Innerhalb eines Monats nach der Operation hatten alle außer einem (6%, 13 pg / ml) normale PTH-Spiegel.

Bei 19 von 171 Patienten (11%, Tabelle I) wurde ein symptomatischer Hypoparathyreoidismus beobachtet. Alle Patienten mit postoperativen PTH-Spiegeln unter 8 pg / ml oder Gesamt-Calciumspiegel im Serum unter 1,9 mmol / l litten an einem symptomatischen Hypoparathyreoidismus. Bei keinem Patienten mit einem postoperativen PTH-Spiegel über 12 pg / ml oder einem Gesamt Serumcalciumspiegel von 2,1 mmol / l und darüber trat ein postoperativer symptomatischer Hypoparathyreoidismus auf.

Tabelle 1: Häufigkeit (absolut und prozentual) eines postoperativen Hypoparathyreoidismus der insgesamt 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeral Chirurgie an der Schilddrüse operiert wurden – aufgeteilt in die drei Untersuchungsgruppen Subtotale Resektion / Hemithyreoidektomie, Thyreoidektomie und Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion.

	Subtotale Resektion / Hemithyreoidektomie (n=95)	Thyreoidektomie ohne CND (n=58)	Thyreoidektomie mit CND (n=18)
Postoperativer Hypoparathyreoidismus			
<i>Postoperatives Parathormon nachweisbar, aber vermindert (>15 pg/ml)</i>	2 (2%)	10 (17%)	5 (28%)
<i>Postoperatives Parathormon nicht nachweisbar (>5,5 pg/ml)</i>	-	9 (16%)	-
<i>Alle Patienten mit postoperativ vermindertem Parathormon (nachweisbar + nicht nachweisbar)</i>	2 (2%)	19 (33%)	5 (28%)
Postoperativer symptomatischer Hypoparathyreoidismus	1 (1%)	14 (24%)	4 (22%)

Tabelle 2: Häufigkeit (absolut und prozentual) eines postoperativen permanenten Hypoparathyreoidismus der insgesamt 171 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung für Allgemein- und Viszeral Chirurgie an der Schilddrüse operiert wurden – aufgeteilt in die drei Untersuchungsgruppen Subtotale Resektion / Hemithyreoidektomie, Thyreoidektomie und Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion.

	Subtotale Resektion / Hemithyreoidektomie (n=95)	Thyreoidektomie ohne CND (n=58)	Thyreoidektomie mit CND (n=18)
Hypoparathyreoidismus mehr als drei Monate postoperativ persistierend			
<i>Parathormon nachweisbar, aber vermindert (>15 pg/ml)</i>	1 (1%)	2 (3%)	-
<i>Parathormon nicht nachweisbar (>5,5 pg/ml)</i>	-	-	-
<i>Symptomatischer Hypoparathyreoidismus, Calcium Substitution notwendig</i>	1 (1%)	2 (3%)	-

Die postoperative Abnahme des Parathormon-Spiegels wurde nicht durch Alter ($p = 0,43$; $r = 0,01$) oder Geschlecht ($p = 0,38$; $r = 0,02$) beeinflusst. Postoperative PTH-Spiegel zeigten eine moderate positive Korrelation mit präoperativen Spiegel ($p = 0,01$; $r = 0,41$; Abbildung y). Unter alleiniger Berücksichtigung der Patienten mit Thyreoidektomie (einschließlich CND) fanden wir eine schwach positive Korrelation der postoperativen Parathormonspiegel mit den präoperativen Spiegel ($p = 0,03$; $r = 0,22$).

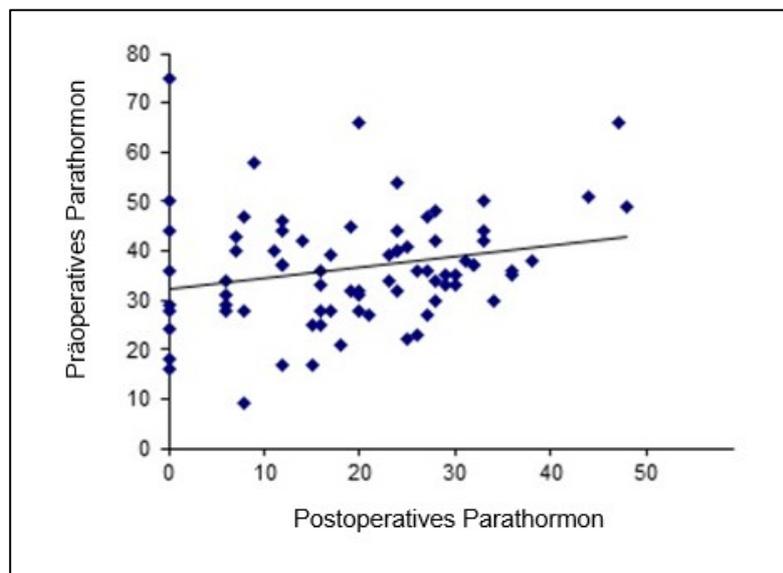


Abbildung 14: Korrelation der präoperativen und postoperativen Parathormon-Spiegel der insgesamt 76 Patienten, die im Jahr 2016 am Universitätsklinikum Ulm der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie eine Thyreoidektomie ($n=58$) oder eine Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion ($n=18$) erhalten haben. Es fand sich eine schwach positive Korrelation der postoperativen Parathormonspiegel mit den präoperativen Spiegel ($p = 0,03$; $r = 0,22$).

4. Diskussion

Schilddrüsenerkrankungen sind in Deutschland eine Volkskrankheit. Jeder 3. erwachsene Bundesbürger hat krankhafte Veränderungen an der Schilddrüse, jeder 2. über dem 45. Lebensjahr ist bereits an der Schilddrüse erkrankt.[52]

In Deutschland werden jedes Jahr über 90.000 operative Eingriffe an der Schilddrüse durchgeführt.[22] Insbesondere wegen der Häufigkeit des Eingriffes bei sonst häufig gesunden und arbeitsfähigen Personen ist es wichtig, dass die Operationen an der Schilddrüse so risikoarm wie nur möglich durchgeführt werden.[06]

Nach Schilddrüsenresektionen ist in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes der postoperative Hypoparathyreoidismus die häufigste Komplikation.[62] Sie resultiert aus der Devaskularisation der Nebenschilddrüsen, einer unbeabsichtigten Resektion einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen oder einer versehentlichen Koagulation der Nebenschilddrüsen.[34,64]

Die Folge des Hypoparathyreoidismus ist häufig eine Hypokalziämie, welche den postoperativen Krankenhausaufenthalt verlängert mit komplizierteren postoperativen Verläufen.[07] Die klinisch-manifeste Hypokalziämie ist für die Patienten zudem äußerst belastend und kann deren Lebensqualität zum Teil erheblich einschränken.[65]

Klinisch wird zwischen einem temporärem beziehungsweise transienten Hypoparathyreoidismus und einem permanenten bzw. dauerhaften Hypoparathyreoidismus unterschieden. Beim transienten Hypoparathyreoidismus ist mit einer Normalisierung der Hormonproduktion nach sechs bzw. zwölf Monaten postoperativ zu rechnen, wobei normalerweise eine ausreichende Hormonproduktion der Nebenschilddrüsen deutlich schneller einsetzt. Beim permanenten Hypoparathyreoidismus verbleibt eine dauerhafte Substitutionspflichtigkeit von Calcium und zumeist Vitamin D. Ziel von Zentren mit hohen Schilddrüsen-Operationszahlen ist die Rate von Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus nach beidseitiger Schilddrüsenresektion unter 2 % zu belassen.[62]

In der Literatur wird die Häufigkeit eines postoperativen Hypoparathyreoidismus verschieden angegeben und beträgt etwa 0,5 bis 6,6 Prozent nach totaler Thyreoidektomie, wobei in einigen Zentren mit großer Erfahrung in der endokrinen Chirurgie auch über niedrigere Inzidenzen von 0,9 bis 1,6 Prozent postoperativ nach Thyreoidektomie berichtet wird.[05,46,63]

Deutlich höher ist die Inzidenz eines transienten Hypoparathyreoidismus bei Schilddrüsen-Karzinom-Operation. Hier spielt auch der Zeitpunkt der Durchführung einer Lymphknoten-Dissektion des zentralen Kompartimentes eine Rolle (Dissektion bei Erst-Operation versus Dissektion bei Re-Operation: 23,6 versus 41,8 Prozent).[57]

In einer neueren Multicenter-Studie aus Spanien werden überraschend hohe Zahlen für einen Hypoparathyreoidismus postoperativ publiziert. Diez et al. berichten über beinahe 50% temporären und 14% permanenten Hypoparathyreoidismus in einer landesweiten Multicenter-Studie.[14]

Was die Gründe für die deutlich erhöhte Rate an postoperativem Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu den voran angegebenen publizierten Zahlen aus Deutschland ist, kann nur spekuliert werden. Es könnte sein, dass die zeitlich deutlich frühere multizentrische Aufarbeitung der postoperativen Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen in Deutschland im Vergleich zu Spanien das Bewusstsein für den postoperativen Hypoparathyreoidismus geschärft hat und zu verbesserter intraoperativer Wahrnehmung der Nebenschilddrüsen geführt hat.

4.1. Das Patientenkollektiv

Der vorliegenden Studie lag ein Patientengut zu Grunde, dessen Zusammensetzungen dem Geschlechterverhältnis der Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland entstammt. Im Jahr 2016 wurden an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie 116 weiblich und 55 männlich Patienten an der Schilddrüse operiert. Das Geschlechterverhältnis betrug Frauen:Männer : 2,1:1. Dieses Verhältnis bei dem das weibliche Geschlecht überwiegt, bestätigt sich auch in anderen Studien. Hermann et al. [25,26] erwähnte ein Geschlechterverhältnis von 3,5:1, Zornig et al. [69] von 4:1. Das Geschlechterverhältnis in der vorliegenden Studie von Frauen:Männer : 2,1:1 ist zwar geringer als in anderen Studien, es überwiegt jedoch auch hier die eindeutige Geschlechterverteilung zugunsten des weiblichen Geschlechtes.

Das Durchschnittsalter betrug bei dieser Studie 50 Jahre mit einem Range von 12 Jahren bis 85 Jahre. Die meisten Patienten befanden sich zum Operationszeitpunkt zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Al-Fakhri et al. [01], die ein Durchschnittsalter von 45 Jahren beschreiben. In anderen Studien wird von höherem Durchschnittsalter berichtet, z.B. Hermann et al. [27] mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren. Diese Studie bestätigt, dass Operationen der Schilddrüse zwar vorwiegend das mittlere Alter betreffen, aber sie letztendlich in jeder Altersgruppe, bis auf die Altergruppe 0 bis 10 Jahren, vorkommen können. Das Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus nimmt mit zunehmenden Resektionsausmaß zu, die Hypokalziämierate jedoch lässt sich auch durch einen erfahrenen Operateur nur bedingt senken. Beim Vergleich der prä- und postoperativen Parathormonspiegel fanden wir in allen untersuchten Subgruppen eine signifikante Abnahme. Postoperativ wurde bei fast einem Drittel der Patienten ein nachweisbarer oder verminderter PTH nach Thyreoidektomie festgestellt. Etwa ein Viertel litt an einem symptomatischen Hypoparathyreoidismus. In unserer Analyse war die Inzidenz postoperativen Hypoparathyreoidismus mit der berichteten Inzidenz postoperativen Hypoparathyreoidismus in größeren Studien vergleichbar.[05,23,63]

Im eigenen Patientengut betrug die Rate an temporärem symptomatischem Hyperparathyreoidismus nach Thyreoidektomie 24%, wobei sich die oft nur sehr milde Symptomatik zumeist kurzfristig erholt hat. 2 von 76 Patienten hatten nach Thyreoidektomie mit beziehungsweise ohne simultane Neck dissection einen permanenten Hypoparathyreoidismus. Damit beträgt die Rate 2,6 % an dauerhaftem Hypoparathyreoidismus, ein Wert vergleichbar mit der Literatur. Deutlich bessere Ergebnisse wurden jedoch auch in der Literatur berichtet mit einem vorübergehenden Hypoparathyreoidismus bei nur 4,8% der Patienten nach Thyreoidektomie [9]. Interessanterweise fand sich auch in der Gruppe der subtotalen Schilddrüsenresektion ein Patient mit einem substitutionsbedürftigen postoperativen Hypoparathyreoidismus. Ursächlich hierfür könnte beispielsweise eine Anlagestörung der Nebenschilddrüse auf der nicht komplett operierten Seite sein, da bei subtotalen Resektionen eigentlich der vermutete Bereich der Nebenschilddrüsen geschont wird. Eine verbliebene Nebenschilddrüse reicht eigentlich zur suffizienten Parathormon-Versorgung aus. Bei den meisten Patienten war der postoperative Hypoparathyreoidismus vorübergehend. Alle Patienten der hier untersuchten Gruppe hatten drei Monate nach der Operation nachweisbare PTH-Spiegel. Dies ist ein im Vergleich zur obigen Literatur sehr gutes Ergebnis und lässt sich so nur in Zentren mit hoher Expertise erreichen.

4.2. Hypoparathyreoidismus

Der postoperative Hypoparathyreoidismus hat eine hohe sozioökonomische Bedeutung. Daneben kommt es durch den postoperativen Hypoparathyreoidismus auch zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität.[2] Daher ist es wichtig, Patienten mit hohem Risikoprofil frühzeitig zu detektieren und die dafür prädisponierenden Faktoren zu identifizieren. Die Invasivität des Eingriffes ist selbsterklärend proportional zur Häufigkeit des postoperativen Hypoparathyreoidismus. Dies zeigen sowohl die Daten dieser Arbeit wie auch die Literatur übereinstimmend.[09]

In der Literatur sind patientenseitig als Risikofaktoren für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus das weibliche Geschlecht beschrieben.[60] Auch zeigen Frauen einen höheren Calciumabfall als Männer postoperativ nach Thyreoidektomie.[49]

Dies konnte durch unsere Daten nicht bestätigt werden. In der Literatur wird als möglicher Grund für den geschlechtsspezifischen Unterschied ein möglicher hormoneller Einfluss diskutiert.[50]

Weiterhin könnten auch geschlechtsspezifische anatomische Unterschiede oder geschlechtsspezifische Unterschiede in der Fettverteilung eine mögliche Erklärung für den häufigeren postoperativen Hypoparathyreoidismus beim weiblichen Geschlecht sein.[11,20]

Der geschlechtsspezifische Unterschied in der Fettverteilung kann bei geschlechtsspezifischen Verteilungsunterschieden des Fettgewebes im vorderen Kompartiment des Halses einen protektiven Effekt auf die Nebenschilddrüsen und die Blutversorgung haben. Alle Arbeiten schreiben aber, dass dies spekulativ sei. Ein sicherer Einflussfaktor für eine mögliche geschlechtsspezifische Beteiligung wurde nicht identifiziert. Weiterer Risikofaktor ist eine intraoperative akzidentelle Entfernung der Nebenschilddrüsen mit möglicher Autotransplantation zumeist in den Musculus sternocleidomastoideus der zerkleinerten Nebenschilddrüse.[45]

Wurde zunächst eine Autotransplantation einer meist devaskularisierten Nebenschilddrüse als vorteilhaft für den langfristigen Verlauf des Parathormons – insbesondere auch bei Risikopatienten - gesehen,[33], zeigt sich nun in anderen Arbeiten, dass der Effekt der Autotransplantation überschätzt wurde.[39]

Die Prävalenz der postoperativen Hypoparathyreoidismus nach totaler Thyreoidektomie war ähnlich, unabhängig davon, ob eine Nebenschilddrüse versehentlich entfernt oder autotransplantiert wurde. Die Autotransplantation hatte in den meisten neueren Arbeiten keinen Einfluss auf die dauerhafte Hypoparathyreoidismusrate. Somit hat sich die ursprünglich liberale Indikation, unter der intraoperativ makroskopisch schon leicht alterierte Nebenschilddrüse autotransplantiert wurde, gewandelt. Im klinischen Alltag wird nur noch eine komplett aus dem umgebenen Gewebe herausgelöste Nebenschilddrüse autotransplantiert. Die Wahrscheinlichkeit, dass man intraoperativ eine Nebenschilddrüse komplett aus dem umliegenden Gewebeverbund herauslöst, wird in der Literatur zwischen 3,7 bis 24,9% angegeben.[44]

In dem in dieser Studie untersuchten Patientengut wurden die postoperativen Parathormon-Spiegel nicht durch das Alter beeinflusst.

Auch die Subgruppe der Patienten unter 30 Jahren zeigte keine erhöhten Raten an postoperativem Hypoparathyreoidismus verglichen mit den Gesamtpatienten. Die Literatur beschreibt eine erhöhte Häufigkeit an postoperativem Hypoparathyreoidismus bei Kindern. Wu et al. beschreiben bei entsprechender operativer Expertise einen temporären postoperativen Hypoparathyreoidismus bei gut 35 % der Operationen an Patienten unter 18 Jahren.[66]

Die hier analysierten Patienten unter 18 Jahren zeigten keine erhöhte Rate an postoperativem Hypoparathyreoidismus. Einen Grund, weshalb Patienten unter 18 Jahren ein höheres Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus haben, wird in der Literatur nicht angegeben. Man könnte vermuten, dass durch den meist geringeren Body Mass Index der Kinder beziehungsweise Patienten unter 18 Jahre die Nebenschilddrüsen weniger von Fettgewebe umgeben sind und daher leichter verletzt werden können, da eine die Nebenschilddrüsen umgebende Schutzschicht fehlt.

In der Literatur ist die Invasivität ein klarer Risikofaktor für das postoperative Auftreten eines Hypoparathyreoidismus. Mit zunehmender Ausweitung und Radikalität der Operation steigt das Risiko für das Auftreten eines Hypoparathyreoidismus.[10, 12]

Besonders Operationen an den zentralen Lymphknoten sind prädestiniert, die vaskuläre Versorgung der Nebenschilddrüsen zu alterieren. Es zeigen sich in großen Arbeiten daher immer erhöhte Raten an einem postoperativen

Hypoparathyreoidismus. In unserer Analyse fand sich nach Lymphknotendisektion keine erhöhte Rate an einem postoperativen Hypoparathyreoidismus. Ähnliches berichtet auch Asari et al., die in einer prospektiven Studie die Risikofaktoren für eine postoperativen Hypoparathyreoidismus untersuchten.[04] Im Vergleich zu den vorherig zitierten Multicenter-Studien wurden in diese Studie mit 170 Patienten relativ wenige Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Ähnlich wie auch bei den in dieser Arbeit ist das abweichende Ergebnis zur gängigen Literatur vermutlich in der niedrigen Anzahl der Patienten zu begründen.

Eventuell könnte auch die besondere Beachtung der Nebenschilddrüsen im Rahmen der invasiveren Operation wegen des Wissens um den postoperativen Hypoparathyreoidismus eine vermutete Erklärung dafür sein, dass keine unterschiedliche Zahlen für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus im eigenen Patientengut gesehen wurden bei Patienten nach Thyreoidektomie mit oder ohne zentraler Neck-dissection.

4.3. Korrelationen von prä- und postoperativen Parathormon

Beim Vergleich der prä- und postoperativen Parathormonspiegel bei den in dieser Arbeit analysierten Patienten fanden wir eine moderate positive Korrelation der Spiegel. Bei der Analyse aller eingeschlossenen Patienten fand sich eine moderate positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,41$. Unter alleiniger Berücksichtigung der Patienten mit Thyreoidektomie (einschließlich CND) fanden wir einen schwächeren positiven Korrelationskoeffizienten von $r = 0,22$. In der Literatur fanden sich nur zwei weitere Arbeiten, die sich mit der Korrelation von prä- und postoperativen Parathormon befassten. Diese italienische Arbeit kommt jedoch zu dem gegenteiligen Ergebnis. Del Rio et al. berichten, dass Patienten mit präoperativ erhöhtem PTH ein Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus beziehungsweise das Risiko einer postoperativen symptomatischen Hyperkalzämie haben.[12]

Dieser Befund konnte durch die Ergebnisse dieser Studie nicht bestätigt werden. Darüber hinaus haben wir festgestellt, dass präoperativ höhere PTH-Konzentrationen einen Schutzfaktor für die Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus darstellen. Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse sind die verschiedenen Einschlusskriterien in die Studien. Patienten mit präoperativ deutlich erhöhtem Parathormon und somit Hyperparathyreoidismus wurden in dieser Studie ausgeschlossen. Bei der Arbeit von Del Rio et al. ist das nicht erfolgt. Bei fast 25% der Patienten fanden Del Rio et al. präoperative erhöhte PTH-Spiegel (≤ 72 pg / ml). Das führt zu einer deutlichen Veränderung der Korrelationen und daher können die Ergebnisse von Del Rio et al. nur sehr eingeschränkt berücksichtigt werden.

In unserer Analyse fanden wir nur bei vier von 171 Patienten (2%) präoperativ erhöhte PTH-Werte. Es ist zu beachten, dass wir 13 Patienten mit gleichzeitig bestehendem primärem Hyperparathyreoidismus von der Analyse ausgeschlossen haben. Bei diesen 13 Patienten fanden wir aber immer noch eine positive (aber nicht länger signifikante) Korrelation mit den präoperativen PTH-Werten ($p = 0,11$; $r = 0,22$).

Ähnliche Ergebnisse wie diese hier publizierten Sieniawski et al. [58]

In einer prospektiven Studie wurden von Sieniawski et al. 142 konsekutive Patienten untersucht, die eine totale Thyreoidektomie wegen einer gutartigen Strumaerkrankung erhalten hatten. Auch hier zeigte sich ein präoperativ höheres Parathormon als Schutz vor einem postoperativen Hypoparathyreoidismus.

4.4. Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus

In der Literatur gibt es verschiedene Definitionen des postoperativen Hypoparathyreoidismus, meist basierend auf dem Gesamt-Calciumspiegel im Serum.[05] Dies erschwert deutlich die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien. Weiterhin ist alleine schon die Messung des Parathormons innerhalb der Studien nicht ganz vergleichbar. Ursächlich hierfür ist das Vorhandensein einer Vielzahl von Parathormon-Peptiden, die aus der Sekretion und dem peripheren Metabolismus stammen. Tests der verschiedenen Generationen analysieren verschiedene Peptide. Die häufig verwendeten Parathormon Analysetests der zweiten Generation können durch Interferenz mit Parathormon-Fragmenten zu verfälschten Ergebnissen führen. Hohe Parathormonwerte bei niereninsuffizienten Patienten sind besonders anfällig für Fehlmessungen.[38]

Der direkte Vergleich bezüglich der diagnostischen Sensitivitäten von Parathormon-Assays der zweiten und dritten Generation ist eingeschränkt, weil verschiedene Ergebnisse geliefert werden, da es zwischen den Werten numerische Unterschiede gibt. Dadurch sind Ergebnisse der Arbeiten untereinander eingeschränkt vergleichbar.[08,21] Publikationen, die Patienten über eine längere Zeitspanne analysieren, haben das Problem, dass sie häufig Parathormon Werte verschiedener Analyseverfahren in einer Auswertung analysieren.

Neben den Werten des Parathormons ist auch die Definition eines Hypoparathyreoidismus nicht einheitlich.

In der Literatur werden viele Parameter und Kriterien zur Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus verwendet, einschließlich klinischer Kriterien, symptomatisch gegenüber asymptomatisch; [43] Biochemische Parameter wie Serumcalcium- und / oder intakte PTH-Werte unter der Normgrenzen [18], therapeutische Kriterien, Erfordernis einer Calcium- und / oder Vitamin D – Behandlung [04] oder Dauer der kalzämischen Unterstützung.[64]

Die Vergleichbarkeit wird durch die Vielzahl von Protokollen zur postoperativen Elektrolytsupplementierung und Entlassungskriterien, die von verschiedenen Kliniken verwendet werden, noch uneinheitlicher. Die Behandlungsschemata des postoperativen Hypoparathyreoidismus variieren von Beobachtung ohne Supplementierung bei weitgehend asymptomatischen Patienten bis zu einer

empirischen Supplementierung mit Calcium, Magnesium und Vitamin D – Derivaten.

In der hier vorgestellten Arbeit wird unterschieden zwischen symptomatischem Hypoparathyreoidismus und laborchemisch vermindertem Parathormon. Nicht alle Patienten mit postoperativ vermindertem Parathormon litten an einem symptomatischen Hypoparathyreoidismus. Parathormon - Spiegel unter 8 pg / ml oder Gesamt-Serum-Calciumspiegel unter 1,9 mmol / l am ersten postoperativen Tag führten immer zu einem symptomatischen Hypoparathyreoidismus, während postoperativer Parathormon über 12 pg / ml oder Gesamt-Serum-Calciumspiegel von 2,1 mmol / l und darüber schützten symptomatischer Hypoparathyreoidismus.

Viele Veröffentlichungen behandeln den geeigneten Zeitpunkt für die postoperative Blutentnahme.[41] Es wurde gezeigt, dass auch eine intraoperative PTH-Bestimmung zu Ende der Operation auch den postoperativen Hypoparathyreoidismus vorhersagt. Wir führten die routinemäßige Blutentnahme um 8 Uhr am ersten postoperativen Tag durch. Dies ermöglicht eine Calciumsubstitution bei postoperativen Hypoparathyreoidismus vor dem Einsetzen einer möglichen Symptomatik wie Kribbel-Parästhesien an den Händen. Parathormon-Analyse am ersten postoperativen Tag zeigte eine bessere Vorhersagbarkeit des symptomatischen Hypoparathyreoidismus im Vergleich zur alleinigen Calciumanalyse, da der Calciumspiegel bis drei Tage nach der Operation noch sinken kann und anfangs nur verzögert reagiert. [05] Im Gegensatz zum Parathormon-Spiegel, der in den ersten Stunden postoperativ abnimmt und dann etwa ab der vierten Stunde postoperativ ziemlich unverändert bleibt. [03]

5. Zusammenfassung

In Deutschland werden jedes Jahr über 90.000 operative Eingriffe an der Schilddrüse durchgeführt.

Dabei ist die intraoperative Schonung der Nebenschilddrüsen eine große Herausforderung und der postoperative Hypoparathyreoidismus eine der häufigsten Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie, nach Literatur etwa 5% nach Thyreoidektomie.

In dieser retrospektiven Studie wurden 195 konsekutive Patienten analysiert, die im Zeitraum von Januar bis Dezember 2016 an der Abteilung für Allgemein – und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Ulm an der Schilddrüse operiert worden sind. Dabei wurden die Operationsindikationen, die Operationsverfahren und der postoperative Hypoparathyreoidismus, als Operationskomplikation, verglichen. Das besondere Augenmerk lag hierbei bei den prä- und postoperative Parathormonspiegeln. Die prä- und postoperative Parathormonspiegel wurde hierbei anhand von Operationsverfahren, Geschlecht und Alter analysiert.

171 Patienten konnten davon in die Auswertung einbezogen werden. Die häufigste Operationsindikation war eine Strumaerkrankung (n=128) gefolgt von einem papillären Schilddrüsenkarzinom (n=25).

Das häufigste Operationsverfahren war die Hemithyreoidektomie / Subtotale Resektion (n=95) gefolgt von der Thyreoidektomie (n=58).

Der durchschnittliche präoperative Parathormon-Spiegel betrug 37 pg / dl, der durchschnittliche postoperative Parathormon-Spiegel betrug 27 pg / dl. Je invasiver die Operation, desto höher wurde der Abfall des Parathormon-Spiegels. Nach Hemithyreoidektomie betrug der Abfall durchschnittlich 24 pg / dl, nach Thyreoidektomie durchschnittlich 18 pg / dl gefolgt von einem durchschnittlichen Abfall von 18 pg / dl bei Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion

Der höchste Abfall jedoch, mit mehr als 50 %, wurde in der Untergruppe der Patienten mit Morbus Basedow verzeichnet und lag im durchschnittlich bei 16,5 pg / dl.

Ein postoperativer Hypoparathyreoidismus trat dabei insgesamt bei 26 Patienten auf. Dabei wurde der postoperative Parathormon-Spiegel bei allen, mit Ausnahme von 2 Patienten, spätestens 3 Monaten postoperative wieder messbar oder normalwertig und konnte somit als temporärer postoperativen Hypoparathyreoidismus eingestuft werden. Bei den 2 Patienten verblieb ein permanenter Hypoparathyreoidismus, der weiterhin supplementiert werden musste.

Die Häufigkeit des postoperative Hypoparathyreoidismus in dieser Studie stimmt mit den Angaben in der Fachliteratur und den Untersuchungserhebungen anderer Studien überein.

Wir fanden eine moderate positive Korrelation zwischen den präoperativen und postoperativen Parathormon-Werten. Daher könnte ein präoperativer höherer Parathormon-Spiegel ein Schutzfaktor für die Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus sein.

Letztendlich kann gesagt werden, dass die mittlere Parathormon-Abnahme vom Ausmaß der Resektion abhängt. Der postoperative Hypoparathyreoidismus ist bei den meisten Patienten vorübergehend.

6. Literaturverzeichnis

- [01] Al-Fakhri N, Schwartz A, Runkel N, Buhr HJ: Rate of complications with systematic exposure of the recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands in operations for benign thyroid gland diseases. *Zentralbl. Chir.* 123: 21-24 (1998)
- [02] Allemeyer EH, Kossow MS, Riemann B, Hofmann MW: Ambulante Versorgungsqualität für den permanenten postoperativen Hypoparathyroidismus. *Dtsch med Wochenschr* 144 (2019)
- [03] AlQahtani A, Parsyan A, Payne R, Tabah R: Parathyroid hormone levels 1 hour after thyroidectomy: an early predictor of postoperative hypocalcemia. *Can J Surg* 57: 237-240 (2014)
- [04] American Thyroid Association Surgery Working Group, American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Head and Neck Society, Carty SE, Copper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, Randolph GW, Stack BC Jr, Steward DL, Terris DJ, Thompson GB, Tuttle RM, Udelsman R: Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 19:1153-1158 (2009)
- [05] Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B: Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 143: 132-137 (2008)
- [06] Iotzsch DK, Luster M, Buhr HJ, Lorenz D, Germer C-T, Goretzki PE: Operationsindikation bei der benignen Struma des Erwachsenen. *Dtsch Arztebl Int* 115: 1-7 (2018)

- [07] Bhattacharyya N, Fried MP: Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 389-392 (2002)
- [08] Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle JC: Third- or Second-Generation Parathyroid Hormone Assays: A Remaining Debate in the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90: 6370-6372 (2005)
- [09] Caglia P, Puglisi S, Buffone A, Bianco SL, Okatysva V, Veroux M, Cannizzaro MA: Post-thyroidectomy hypoparathyroidism, what should we keep in mind? *Ann Ital Chiru.* 6: 371-381 (2017)
- [10] Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR: Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 25: 142-146 (2017)
- [11] Dekker A, Dunsford HA, Geyer SJ: The normal parathyroid gland at autopsy: the significance of stromal fat in adult patients. *J Pathol.* 128: 127-132 (1979)
- [12] Del Rio P, Sommaruga L, Bezer L, Arcuri MF, Cataldo S, Ceresini G, Sianesi M: Preoperative PTH as a marker of risk for post-thyroidectomy hypocalcemia. *Minerva Endocrinol* 35: 47-52 (2010)
- [13] Deuss U: Nebenschilddrüse: In: Herold G (Hrsg) *Innere Medizin*, Herold, Köln, S. 767-778 (2014)

- [14] Díez JJ, Anda E, Sastre J, Pérez Corral B, Álvarez-Escolá C, Manjón L, Paja M, Sambo M, Santiago Fernández P, Blanco Carrera C, Galofré JC, Navarr E, Zafón C, Sanz E, Oleaga A, Bandrés O, Donnay S, Megía A, Picallo M, Sánchez, Ragnarsson C, Baena-Nieto G, García JCF, Lecumberri B, de la Vega MS, Romero-Lluch AR, Iglesias P: Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation- wide retrospective analysis. *Endocrine* 66: 405-415 (2019)
- [15] Dralle H: Nebenschilddrüsen. In. Nagel E, Löhlein D (Hrsg) Pichlmayrs Chirurgische Therapie: Allgemein- Viszeral und Transplantationschirurgie, 3. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 47-70 (2006)
- [16] Dralle H: Spezielle operationstechnische Gesichtspunkte. In. Nagel E, Löhlein D (Hrsg) Pichlmayrs Chirurgische Therapie: Allgemein- Viszeral und Transplantationschirurgie, 3. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 31-41 (2006)
- [17] Dralle H: Aktuelle Schilddrüsen und Nebenschilddrüsenchirurgie. *Der Chirurg* 81: 601-602 (2010)
- [18] Dralle H: Postoperative hypoparathyroidism: central neck dissection is a significant risk factor [article in German]. *Chirurg* 83: 1082 (2012)
- [19] Dralle H: Nebenschilddrüsenprotektion zur Vermeidung des postoperativen Hypoparathyreoidismus. In. Dralle H (Hrsg) Endokrine Chirurgie: Evidenz und Erfahrung. Individualisierte Medizin in der Klinischen Praxis, Schattauer Stuttgart, S.117-133 (2014)
- [20] Dufour DR, Wilkerson SY: Factors related to parathyroid weight in normal persons. *Pathol. Lab Med* 107: 167-172 (1983)

- [21] Franzke T, Frömke C, Jähne J: Postoperativer Hypoparathyreoidismus - Risikofaktoren und ambulante Nachsorge nach Schilddrüsenresektionen. *Der Chirurg* 81: 909-914 (2010)
- [22] Gärtner R: Nodular goiter: cautious indications for surgery. *Dtsch Arztebl Int.* 111: 169-170 (2014)
- [23] Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, Pedroni C, Renna L, Gradoni P, Barbieri V: Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid.* 22: 911-917 (2012)
- [24] Heitz U, Klöppel G: Nebenschilddrüsen. In: Böcker W, Denk H, Heitz U (Hrsg) *Pathologie*, 2. Aufl, Urban & Fischer, München Jena, S. 399-403 (2001)
- [25] Hermann M: Operationsverfahren in der Schilddrüsenchirurgie. In: Hermann M (Hrsg) *Schilddrüsenchirurgie*, Springer, Wien New York, S. 92-111 (2010)
- [26] Hermann M: Qualitätsindikator Hypoparathyreoidismus - Nebenschilddrüsenunterfunktion. In: Hermann M (Hrsg) *Schilddrüsenchirurgie*, Springer, Wien New York, S. 148-178 (2010)
- [27] Hermann M, Bures C, Tonninger K, Kober F: Eingriffstypische Komplikationen in der Strumachirurgie. In: Dralle H (Hrsg) *Endokrine Chirurgie: Evidenz und Erfahrung. Individualisierte Medizin in der klinischen Praxis*, Schattauer, Stuttgart, S. 50-70 (2014)
- [28] Hotze LA, Schumm-Draeger PM: Pathophysiologische Grundlagen. In: Henning Berlin (Hrsg) *Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie*, 5. Aufl, Berlin, S. 16-33 (2003)

- [29] Hotze LA, Schumm-Draeger PM: Therapie und Prävention. In: Henning Berlin (Hrsg) Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie, 5. Aufl, Berlin, S. 120-140 (2003)
- [30] Hotze LA, Schumm-Draeger PM: Struma diffusa und nodosa mit Euthyreose. In: Henning Berlin (Hrsg) Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie, 5. Aufl, Berlin, S. 147-163 (2003)
- [31] Hotze LA, Schumm-Draeger PM: Funktionelle Autonomie der Schilddrüse. In: Henning Berlin (Hrsg) Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie, 5. Aufl, Berlin, S. 164-183 (2003)
- [32] Hotze LA, Schumm-Draeger PM: Maligne Tumoren der Schilddrüse: Epidemiologie / Ätiologie. In: Henning Berlin (Hrsg) Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie, 5. Aufl, BMV, Berlin, S. 279-283 (2003)
- [33] Karakas E, Osei-Agyemang T, Schlosser K, Hoffmann S, Zielke A, Rothmund M, Hassan I: The impact of parathyroid gland autotransplantation during bilateral thyroid surgery for Graves' disease on postoperative hypocalcaemia. *Endocr Regul.* 42: 39-44 (2008)
- [34] Kern B, Peters T: Hypokalziämie nach totaler Thyreoidektomie: Welche Patienten sind gefährdet? *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, 3: 32-35 (2010)
- [35] Klomp HJ: Schilddrüse: Anatomie und Physiologie. In: Henne- Bruns D, Dürig M, Kremer B (Hrsg) Chirurgie, 2.Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 655-658 (2003)
- [36] Klomp HJ: Schilddrüsenerkrankungen. In: Henne- Bruns D, Dürig M, Kremer B (Hrsg) Chirurgie, 2.Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 658-669 (2003)

- [37] Klomp HJ: Nebenschilddrüsen: Anatomie und Physiologie. In: Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B (Hrsg) Chirurgie, 2.Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 678-679 (2003)
- [38] Ljungdahl N, Haarhaus M, Linder C, Magnusson P: Letters to the Editor - Comparison of 3 third-generation assays for bio-intact parathyroid hormone. Clin Chem. 52: 903-904 (2006)
- [39] Lorente-Poch L, Sancho J, Muñoz JL, Gallego-Otaegui L, Martínez-Ruiz C, Sitges-Serra A: Failure of fragmented parathyroid gland autotransplantation to prevent permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Langenbecks Arch Surg 402: 281-287 (2017)
- [40] Mann K, Saller B: Epidemiologie der Schilddrüsenerkrankungen. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg) Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie, 2.Ausg., Springer, Heidelberg S.40-41 (2007)
- [41] Mehrvarz S, Mohebbi HA, Kalantar Motamedi MH, Khatami SM, Rezaie R, Rasouli HR: Parathyroid hormone measurement in prediction of hypocalcaemia following thyroidectomy. J Coll Physicians Surg Pak. 24: 82-87 (2014)
- [42] Mohebati A, Shaha AR: Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relation. Clin Anat, 25: 19-31 (2012)
- [43] Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, Hier MP, Black MJ, Kerr PD, Richards ML, Lo CY, Raffaelli M, Bellantone R, Lombardi CP, Cohen JI, Dietrich MS: Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. J Am Coll Surg. 205: 748-754 (2007)

- [44] Nordenström E, Bergenfelz A, Almquist M: Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: Results from a National Registry. *World J Surg.* 42: 2858-2863. (2018)
- [45] Paek SH, Lee YM, Min SY, Kim SW, Chung KW, Youn YK: Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy for thyroid cancer. *World J Surg.* 37: 94-101 (2013)
- [46] Page C, Strunski V: Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol,* 121: 237-241 (2007)
- [47] Pfestroff A, Hoeffken H, Luster M: Autonomie der Schilddrüse. In: Lehnert H (Hrsg) *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*, 4. Aufl, Thieme, Stuttgart New York Delhi, S. 133-137 (2014)
- [48] Röher HD: Schilddrüse. In: Siewert JR, Allgöwer M, Bumm R (Hrsg) *Chirurgie*, 7. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 507-522 (2001)
- [49] Saad RK, Boueiz NG, Akiki VC, Fuleihan GAE: Rate of drop in serum calcium as a predictor of hypocalcemic symptoms post total thyroidectomy. *Osteoporos Int.* 30: 2495-2504 (2019)
- [50] Sandelin K, Skoog L, Humla S, Farnebo LO: Oestrogen, progesterone, and glucocorticoid receptors in normal and neoplastic parathyroid glands. *Eur J Surg.* 158: 467-472 (1992)

- [51] Schmid KW: Pathologie der benignen Schilddrüsenerkrankungen. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg) Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie, 3. Ausg., Springer, Berlin Heidelberg, S. 43-52 (2013)
- [52] Schumm-Dräger PM, Feldkamp J: Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. Präventiv Gesundheitsf, Springer Medizin Verlag, 2: 153–158 (2007)
- [53] Schumm- Draeger, P: Schilddrüse- Aktuelle Aspekte der Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Hessisches Arztebl, S. 135-142 (2002)
- [54] Schumpelick V, Klinge U: Nebenschilddrüsen. In: Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U (Hrsg) Kurzlehrbuch Chirurgie, 6. Aufl, Thieme, Stuttgart New York, S. 362-365 (2004)
- [55] Schwemmler K: Schilddrüse. In: Koslowski L, Bushe KA, Junginger T, Schwemmler K (Hrsg) Die Chirurgie, 4. Aufl, Schattauer, Stuttgart New York, S. 361-362 (1999)
- [56] Selberherr A, Niederle B: Vermeidung und Management des Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperationen. Der Chirurg 86: 13-16 (2015)
- [57] Shen WT, Ogawa L, Ruan D, Suh I, Kebebew E, Duh QY, Clark OH: Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations. Arch Surg 145: 272–275 (2010)
- [58] Sieniawski K, Kaczka K, Paduszynska K, Fendler W, Tomasik B, Pomorski L: Early Predictors of Post - Thyroidectomy Hypoparathyroidism. Pol Przegl Chir S. 305 – 314 (2016)

- [59] Sönnichsen A: Endokrine Organe, Stoffwechsel und Ernährung: Schilddrüse. In: Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A (Hrsg) Das 2. StEx: Basiswissen klinische Medizin für Examen und Praxis, 2 Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 142-149 (2004)
- [60] Su A, Wang B, Gong Y, Gong R, Li Z, Zhu J: Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node dissection. *Medicine (Baltimore)* 96: 8162 (2017)
- [61] Thiel B: Pathologien der Schilddrüse - Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung, 7. Aufl., Thieme, Stuttgart, S. 32-45 (2013)
- [62] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H: Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 24: 1335-1341 (2000)
- [63] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H: The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*, 133(2): 180–185 (2003)
- [64] Walker Harris V, Jan De Beur S: Postoperative hypoparathyroidism - medical and surgical therapeutic options. *Thyroid* 9: 967-973 (2009)
- [65] Wirowski D, Schwarz K, Lammers BJ, Goretzki PE: Importance of Postoperative Hypocalcemia. *Dtsch Arztebl Int* 108: 133 (2011)

- [66] Wu SY, Chiang YJ, Fisher SB, Sturgis EM, Zafereo ME, Nguyen S, Grubbs EG, Graham PH, Lee JE, Waguespack SG, Perrier ND: Risks of Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: A 21-Year Experience in a High-Volume Cancer Center. *World J Surg* 44: 442-451 (2019)
- [67] Woenckhaus U, Büttner R, Bollheimer LC: Entfernung von Schilddrüse und Nebenschilddrüse. *Der Internist* 48: 569-577 (2007)
- [68] Zielke A, Rothmund M: Operative Therapie - Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie, 2. Ausg., Springer, Heidelberg, S. 67-75 (2007)
- [69] Zornig C, de Heer K: Darstellung des Nervus recurrens bei Schilddrüsenoperationen - Standortbestimmung. *Der Chirurg* 60: 44-48 (1989)

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.