

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

Prädiktive Faktoren für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüseneingriffen

Dissertation

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

vorgelegt von
Florian Malhofer
aus Augsburg

Ulm, 2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Theresia Weber

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Wagner

Tag der Promotion: 19.01.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	- V -
1. Einleitung	- 1 -
1.1 Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland	- 1 -
1.2 Schilddrüsenchirurgie	- 3 -
1.2.1 Operationsindikationen	- 3 -
1.2.2 Operationsverfahren	- 4 -
1.2.3 Operationskomplikationen	- 5 -
1.3 Nebenschilddrüsen.....	- 6 -
1.3.1 Lage und chirurgische Darstellung der Nebenschilddrüsen.....	- 6 -
1.3.2 Parathormon und Kalziumstoffwechsel	- 7 -
1.4 Hypoparathyreoidismus.....	- 9 -
1.4.1 Ursachen und Symptome des Hypoparathyreoidismus	- 9 -
1.4.2 Definition und Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus	- 11 -
1.4.3 Diagnostik und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus.....	- 13 -
1.5 Fragestellung:	- 15 -
2. Patienten und Methoden	- 16 -
2.1 Patientendaten	- 16 -
2.2 Operationsdaten.....	- 16 -
2.3 Laborwerte und postoperative Daten.....	- 17 -
2.4 Daten der Nachuntersuchung	- 18 -
2.5 Datenauswertung.....	- 19 -
2.6 Ausschlusskriterien.....	- 19 -
3. Ergebnisse	- 20 -
3.1. Patientendaten, Diagnosen und Operationen	- 20 -
3.2 Postoperative Laborwerte und medikamentöse Substitution	- 24 -
3.3 Prognose des postoperativen Hypoparathyreoidismus	- 26 -
3.4 Risikofaktoren des postoperativen Hypoparathyreoidismus	- 27 -
3.4.1 Univariate Analysen.....	- 27 -
3.4.2 Multivariate Analyse.....	- 34 -
3.5 Risikofaktoren des persistierenden Hypoparathyreoidismus	- 36 -
4. Diskussion	- 42 -
4.1 Alter und Geschlecht.....	- 44 -

4.2 Diagnosen und Operationsverfahren	- 46 -
4.3 Darstellung und Autotransplantation der Nebenschilddrüsen.....	- 49 -
4.4 Präoperative Vitamin-D-Werte.....	- 52 -
4.5 Postoperative Parathormonwerte.....	- 54 -
4.6 Schlussfolgerungen	- 56 -
5. Zusammenfassung	- 59 -
6. Literaturverzeichnis.....	- 61 -
Danksagung.....	- 69 -
Lebenslauf	- 70 -

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
A.	Arteria
BRD	Bundesrepublik Deutschland
DPC	Firma DPC Biermann
MVA	Multivariate Analyse
N.	Nervus
NSD	Nebenschilddrüse(n)
OR	Odds-Ratio
PTH	Parathormon
SD	Schilddrüse
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
UVA	Univariate Analyse

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland

Benigne Schilddrüsenerkrankungen können in Deutschland nach wie vor als Volkskrankheiten bezeichnet werden. Dabei haben die Erkrankungen den größten Anteil, deren Hauptursache auf einen Jodmangel zurückzuführen ist. Das betrifft vor allem Strumen mit und ohne Knoten [60]. In einer groß angelegten deutschen Studie mit 99.278 unselektierten Probanden in der arbeitenden Bevölkerung konnte bei Erwachsenen eine Prävalenz von 33,1% für Strumen und/oder Knoten festgestellt werden [52].

Ebenfalls abhängig von der Jodaufnahme ist die Schilddrüsenautonomie. Eine dänische Studie, bei der Gebiete mit guter und schlechter Jodversorgung verglichen wurden, konnte bestätigen, dass unter Jodmangelbedingungen unifokale oder multifokale Schilddrüsenautonomien in etwa der Hälfte der Fälle einer Hyperthyreose zu Grunde liegen. In Gegenden mit ausreichender Jodversorgung ist der Morbus Basedow Hauptursache für die Hyperthyreose. [38] In Deutschland ist die Schilddrüsenautonomie in der Gesamtbevölkerung als häufigste Ursache für eine Hyperthyreose anzusehen. Im Gegensatz dazu steht bei der jüngeren Population von 20-40 Jährigen der Morbus Basedow als Ursache für die Hyperthyreose an der Spitze, wobei Frauen etwa 5-6mal häufiger betroffen sind als Männer.

Eine Studie mit 3941 untersuchten Personen in Mecklenburg-Vorpommern konnte zeigen, dass bei 1,8% der Probanden eine subklinische Hyperthyreose mit erniedrigten Thyreoidea stimulierenden Hormon (TSH) -Werten vorlag. Bei 0,4% bestand eine manifeste Hyperthyreose.

Bezüglich der Hypothyreose ist als häufigste Ursache die Hashimoto-Thyreoiditis zu nennen. Hier konnte die oben genannte Studie in Mecklenburg-Vorpommern zeigen, dass bei 0,5% der Probanden eine subklinische und bei 0,7% eine manifeste Hypothyreose vorlag. Erhöhte Antikörper gegen die Thyreoida-Peroxidase (TPO), eines der klinischen Kriterien für eine Hashimoto Thyreoiditis, konnten sogar bei 7% der Probanden nachgewiesen werden. [60, 75]

Maligne Schilddrüsenerkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, die sich deutlich in Prognose und Pathogenese unterscheiden. Abgegrenzt werden Karzinome, die sich aus Thyreozyten ableiten (vor allem folliculäre und papilläre Schilddrüsenkarzinome) von Karzinomen, die aus den Calcitonin produzierenden Zellen (C-Zellen) entstehen (medulläre Schilddrüsenkarzinome). Innerhalb der Gruppe der Schilddrüsenkarzinome wird des Weiteren unterschieden zwischen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, den papillären und folliculären Schilddrüsenkarzinomen, die mit einem prozentualen Anteil von 60-85% bzw. 10-30% auch die häufigsten Karzinome darstellen, sowie den gering differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen. [15, 59] Weitere, seltenere Formen bleiben hier unerwähnt.

Maligne Schilddrüsenerkrankungen haben in Deutschland laut aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts eine zunehmende Tendenz. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen stieg von unter 4000 im Jahr 1999 auf über 5800 im Jahr 2010 und voraussichtlich 7200 im Jahr 2014. Die jährliche Inzidenz stieg damit von 1999 bis 2010 von ca. 8/100.000 Einwohner auf ca. 12/100.000 Einwohner. Bei Frauen machten maligne Schilddrüsenerkrankungen 2008 ca. 1,9%, bei Männern 0,7% der neu aufgetretenen, bösartigen Tumorerkrankungen aus. [29, 30]

In den USA werden für das Jahr 2015 über 62.000 Neuerkrankungen an Schilddrüsenkarzinomen erwartet, dies entspricht 3,8% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen. [36]

Aus dieser Datenlage lässt sich die Relevanz der Schilddrüsenchirurgie als Behandlungsmethode in der klinischen Praxis ableiten. Laut statistischem Bundesamt wurden 2013 mehr als 79.000 Schilddrüsenresektionen in Deutschland durchgeführt [67].

1.2 Schilddrüsenchirurgie

1.2.1 Operationsindikationen

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie ist eine Operation im Fall von Malignitätsverdacht bei allen Schilddrüsenveränderungen indiziert. Bei einer vorliegenden Struma sind lokale Beschwerden, sowie eine nicht medikamentös zu kontrollierende Hyperthyreose zusätzliche Operationsindikationen. Für den Morbus Basedow gilt außerdem eine Operationsempfehlung bei Schilddrüsenwachstum und Erfolglosigkeit oder starken Nebenwirkungen der thyreostatischen Therapie. Des Weiteren bei Auftreten einer endokrinen Orbitopathie, schweren Hyperthyreosen und nicht durchführbarer Radiojodtherapie.

Bezüglich der verschiedenen Formen der Thyreoiditis gibt es in der Regel keine Gründe, die für eine Operation sprechen. Ausnahmen bilden hier, neben Malignitätsverdacht, lokale Symptome. [44]

Bei malignen Schilddrüsenenerkrankungen sind Operationsausmaß und die Indikation zur Lymphknotenentfernung von der Art des Karzinoms abhängig. Fast immer ist die Thyreoidektomie aber Therapie der Wahl. Nur bei papillären Mikrokarzinomen (<10mm) oder minimal-invasiven follikulären Karzinomen kann eine Hemithyreoidektomie ausreichend sein. Lediglich in palliativen Situationen, zum Beispiel beim fortgeschrittenen anaplastischen Schilddrüsenkarzinom, sollte auf Resektionen verzichtet werden und eine bioptische Sicherung des Karzinoms erfolgen. [15, 19] Um die operativen Therapiemöglichkeiten der häufigsten Schilddrüsenkarzinome als Beispiele zu nennen, besteht bei papillären Schilddrüsenkarzinomen über 1cm Größe oder bei multifokalen Karzinomen die Indikation zur Thyreoidektomie und prophylaktischen, zentralen Lymphknotenentfernung. Werden sonographisch oder in der Feinnadelpunktions-Zytologie Lymphknotenmetastasen im zervikolateralen Halskompartiment nachgewiesen, so besteht die zusätzliche Indikation zur meist ipsilateralen, zervikolateralen Lymphknotendissektion. Im Gegensatz dazu kann bei papillären Mikrokarzinomen (<10mm) ohne Organüberschreitung und Metastasierung auf eine komplette Thyreoidektomie mit Lymphknotenentfernung verzichtet werden.

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome metastasieren vorwiegend hämatogen, sodass hier in der Regel keine Indikation zur prophylaktischen Lymphadenektomie besteht. Bei minimalinvasiven follikulären Karzinomen ohne Angioinvasion kann auf eine Thyreoidektomie, entsprechend den aktuellen Empfehlungen, möglicherweise verzichtet werden. Liegt eine Angioinvasion vor, so wird eine Thyreoidektomie mit postoperativer Radiojodtherapie empfohlen. Auch bei den selteneren breit-invasiven follikulären Karzinomen ist die Thyreoidektomie Therapie der Wahl. [15]

1.2.2 Operationsverfahren

Als Möglichkeiten zur Entfernung beziehungsweise (bzw.) teilweisen Entfernung der Schilddrüse eignen sich, je nach Indikation, folgende Operationsverfahren:

Bei der Knotenenukleation wird lediglich ein als Knoten definierter Bereich einschließlich seiner Kapsel und gesundem Schilddrüsengewebe entlang der Resektionsrändern entfernt. Der so genannte Schilddrüsenisthmus, das prätracheal gelegene Schilddrüsengewebe, wird bei der Isthmusresektion entfernt. Subtotale und Schilddrüsenresektionen sind Verfahren, bei denen der Schilddrüsenlappen bis auf wenige Milliliter Restparenchym entfernt wird (1-4ml subtotale Resektion bzw. <1ml fast-totale Resektion). Diese können auch beidseitig durchgeführt werden. Der Begriff Hemithyreoidektomie beschreibt die Entfernung eines Schilddrüsenlappens und kann einschließlich des Isthmus und des Lobus pyramidalis erfolgen. Des Weiteren können die Operation nach Hartley-Dunhill, eine Kombination aus Hemithyreoidektomie mit subtotaler Lappenresektion auf der Gegenseite, und eine Thyreoidektomie, ohne Belassen von Schilddrüsenparenchymresten, durchgeführt werden. [44]

Bei papillären und medullären Schilddrüsenkarzinomen besteht außerdem häufig die Indikation zur Entfernung der lokoregionären Lymphknoten (Neck dissection). Die aktuellen Leitlinien orientieren sich hierbei an der Kompartimentklassifikation nach Dralle et. al. Hierbei werden vier Kompartimente unterschieden: K1: zentrales Kompartiment, K2: rechts-zervikolaterales Kompartiment, K3: links-zervikolaterales Kompartiment und K4: infrabrachiocephales Kompartiment des oberen Mediastinums. Das operative Vorgehen orientiert sich an den typischen Metastasierungswegen. Diese beschreiben zunächst einen Befall der zervikozentralen Lymphknoten, dann der

ipsilateralen zervikolateralen und bei fortgeschrittenen Karzinomen auch der kontralateralen zervikolateralen Lymphknoten sowie des Mediastinums. [14, 15]

1.2.3 Operationskomplikationen

Bereits intraoperativ ist heute durch eine Neurostimulation des N. laryngeus recurrens bzw. des N. vagus ein Stimmbandstillstand nachweisbar. Die Zahl der Fälle, in der es zu einer permanenten Schädigung des N. laryngeus recurrens kommt, ist sehr variabel und liegt zwischen 0 und 6%. Dabei kann es in bis zu 1% der Fälle zu einer beidseitigen Lähmung kommen. Das Risiko steigt dabei mit Zunahme des Resektionsausmaßes und Radikalität der Operation. [16, 17, 55]

Eine der wichtigsten Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie ist der postoperative Hypoparathyreoidismus mit konsekutiver Hypokalzämie und Ausbildung einer Tetanie. Dabei ist der persistierende Verlauf mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden und kann zu Langzeitschäden führen (siehe 1.4). [2, 3, 13]

Des Weiteren kann es je nach Literaturangabe in bis zu 5% der Fälle zu Nachblutungen in das Operationsgebiet kommen. Dabei kann es durch das bestehende Hämatom zu einer Kompression der Trachea und Gefahr einer potentiell lebensbedrohlichen Asphyxie kommen. Ein unmittelbares Eingreifen durch Stillung der Blutung und Druckentlastung ist dann erforderlich.

Außerdem kann es neben allgemeinen Komplikationen wie Wundinfektionen, bedingt durch die anatomische Lage der Schilddrüse, in seltenen Fällen zu Verletzung der Halsgefäße, des sympathischen Grenzstranges, sowie von Trachea und Pharynx kommen. [55]

1.3 Nebenschilddrüsen

1.3.1 Lage und chirurgische Darstellung der Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen (NSD) sind meist vier ca. 3x4x2mm große Organe mit einem durchschnittlichen Gewicht von je 30-40mg, die normalerweise außerhalb der Schilddrüsenorgankapsel liegen, dieser in den dorsalen Bereichen jedoch häufig eng anliegen. Farblich sind sie in den meisten Fällen mit gelb bis rot-braun nur schwer vom umgebenden Gewebe abzugrenzen. [13, 43] Oftmals führt erst eine verminderte Durchblutung zu einer Veränderung der Farbe ins braun-schwarze [13].

Auf Grund des embryonalen Deszensus der Organe ist aber eine ausgeprägte Lagevariabilität, insbesondere der unteren beiden NSD, gegeben. In ca. 20-30% der Fälle kann auch die Anzahl der NSD abweichen [13], selten (0,7-3,6%) können auch intrathyreoidale Lagevariabilitäten vorkommen [5, 43]. Im Normalfall liegen die NSD paarig je zwei auf beiden Seiten. Dabei liegen die beiden oberen typischerweise (ca. 80% der Fälle) dorsokranial der Kreuzungsstelle von Arteria thyroidea inferior und N. laryngeus recurrens. [13, 43] Die Lage der beiden unteren NSD ist häufig ventrokaudal derselben Überkreuzungsstelle im Bereich des unteren Schilddrüsenpols (ca. 40-60%). Auf Grund des, im Vergleich zu den oberen beiden NSD, längeren embryonalen Deszensus kommt es zu einem deutlich höheren Anteil an atypischen Lagen [13].

Die Gefäßversorgung der NSD entspricht der arteriellen Versorgung des Schilddrüsenparenchyms durch die paarigen Arteriae thyroideae inferiores und superiores, kann aber ebenfalls variabel ausfallen [13, 44]. In 76-86% der Fälle werden alle vier NSD hauptsächlich über die Arteriae thyroideae inferiores versorgt [43]. Eine chirurgische Problematik ist dadurch gegeben, dass die Ligatur einer der schilddrüsenversorgenden Gefäße im Rahmen des operativen Eingriffs gleichzeitig die Versorgung der betroffenen NSD unterbindet. Deshalb muss, um die Durchblutung der NSD erhalten zu können, eine sehr sorgfältige Trennung des Nebenschilddrüsenorgans vom zu entfernenden Schilddrüsenorgane durch Präparation vorgenommen werden. Darüber hinaus sollte eine zentrale Ligatur der Arteria thyroidea inferior unterbleiben. [13, 44]

Aus der Lagevariabilität der NSD lässt sich ableiten, dass eine Identifikation und Schonung derselben bei jedem operativen Eingriff im Bereich der Schilddrüse notwendig ist. Dabei ist laut aktueller Leitlinie das Ziel, die NSD gut durchblutet im Operationssitus zu belassen. Ist von einer beeinträchtigten Durchblutung auszugehen, oder wird eine NSD versehentlich entfernt, sollte eine so genannte Autotransplantation durchgeführt werden. [44] Dabei wird, wie zum Beispiel 1996 durch Olson et al. beschrieben, die entsprechende NSD zerkleinert und in die Halsmuskulatur, meist in eine Muskeltasche des Musculus sternocleidomastoideus, replantiert [44, 46]. Hierbei ist zu beachten, dass es in vielen Fällen der Autotransplantation zunächst zu einer passageren Unterfunktion der transplantierten NSD mit Abfall des Parathormospiegels kommen kann. Der Beginn einer Normalisierung der Parathormonproduktion ist in der Regel innerhalb von zwei Wochen zu erwarten [23, 76].

1.3.2 Parathormon und Kalziumstoffwechsel

Parathormon (PTH) ist ein Polypeptid bestehend aus 84 Aminosäuren, das hauptsächlich durch die Hauptzellen der Nebenschilddrüsen ausgeschüttet wird. Klassische Effekte werden durch die Bindung der N-terminalen Region an Typ 1 Parathormonrezeptoren vermittelt. [35, 40]

Der Kalziumstoffwechsel, insbesondere die Höhe des Spiegels an ionisiertem Kalzium im Blut, wird von Parathormon und Calcitriol (Synonyme: $1\alpha,25$ -Dihydroxycholecalciferol, $1,25[\text{OH}]_2$ Vitamin D_3) in engem Rahmen reguliert. Höhe und Änderungen des Kalziumspiegels werden über extrazelluläre Kalziumrezeptoren (calcium-sensing receptor) an den Nebenschilddrüsen erfasst. In Folge wird die Parathormonsekretion bei niedrigen Kalziumspiegeln stimuliert, bei hohen Kalziumspiegeln inhibiert. [40, 63]

Parathormon erhöht über drei Mechanismen den Kalziumspiegel und reguliert außerdem den Phosphatspiegel [40, 63]:

- Es stimuliert die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen, über eine Steigerung der Knochenresorption durch indirekte Aktivierung der Osteoklasten.
- Renal werden Kalziumrückresorption und Phosphatausschüttung gefördert.
- Des Weiteren wirkt Parathormon als Stimulator der renalen 1α -Hydroxylase, die Vitamin D₃ in seinen aktiven Metabolit Calcitriol umwandelt.

Calcitriol wiederum fördert die intestinale Resorption von Kalzium an den Darmepithelien [40, 63], sowie die renale Kalziumreabsorption und ist essentiell zur Unterstützung der Knochenmineralisation. Außerdem inhibiert Calcitriol im Rahmen eines Feedback-Mechanismus die Parathormonausschüttung der Nebenschilddrüsen und die Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase. [18]

Der direkte Gegenspieler des Parathormons ist das aus 32 Aminosäuren bestehende Polypeptid Kalzitinin, das in den C-Zellen der Schilddrüse ausgeschüttet wird. Es inhibiert über Wirkung an den Osteoklasten die Knochenresorption und fördert zumindest in pharmakologischen Dosen die Kalziumausscheidung der Nieren. [80]

Auch wenn zurzeit noch wenig darüber bekannt ist, erhärten sich in einer steigenden Zahl an Studien die Indizien dafür, dass neben den klassischen Wirkungen des Parathormons auf den Kalziumhaushalt noch einige weitere Effekte, wie zum Beispiel auf die Nebennieren existieren [53].

1.4 Hypoparathyreoidismus

Der Begriff Hypoparathyreoidismus beschreibt eine verminderte Produktion von Parathormon durch die Nebenschilddrüsen und die damit pathophysiologisch verbundene Hypokalzämie mit Anstieg des Phosphatspiegels im Blut [8, 41].

1.4.1 Ursachen und Symptome des Hypoparathyreoidismus

Neben der häufigsten Form, dem iatrogenen, postoperativen Hypoparathyreoidismus, existieren weitere seltenere Ursachen. Dabei kann es sich um andere erworbene Auslöser oder angeborene Defekte handeln. In Frage kommen zum Beispiel der autoimmune Hypoparathyreoidismus, durch Bestrahlung, Metastasen oder Schwermetalle induzierte Formen, sowie eine reversibel eingeschränkte Parathormonsekretion bzw. Parathormonfunktion durch Hypomagnesiämie oder schwere Hypermagnesiämie. Im Rahmen der angeborenen Ursachen kann es sich um Fehlbildung der Nebenschilddrüsen oder eine fehlerhafte Synthese des Parathormons handeln. Bei genetischen Syndromen, wie zum Beispiel dem DiGeorge-Syndrom oder Mitochondriopathien, kann ebenfalls ein Hypoparathyreoidismus auftreten. Des Weiteren kommt eine Resistenz gegen die Parathormonwirkung, der so genannte Pseudohypoparathyreoidismus in Frage. [11, 63]

Die konkreten Ursachen des postoperativen Hypoparathyreoidismus sind vielfältig und nicht immer eindeutig nachvollziehbar. Die häufigsten Ursachen sind jedoch eine unbeabsichtigte Entfernung einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen oder eine Schädigung der venösen oder arteriellen Gefäßversorgung mit nachfolgender Ischämie der Nebenschilddrüsen. Des Weiteren kann es, zumindest theoretisch, durch Kompression auf Grund einer Hämatombildung zur Schädigung der Nebenschilddrüsen kommen. [2, 4, 51]

Um Schäden an den Nebenschilddrüsen und ihre Funktionsstörung zu vermeiden ist es deshalb wichtig, die anatomische Lage und die vaskuläre Versorgung genau zu kennen [51].

Der Hypoparathyreoidismus kann klinisch in vielfältiger Weise in Erscheinung treten. Typisch ist eine gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit auf Grund der Hypokalzämie (Tetanie), die periorale und periphere Parästhesien, Hyperreflexie, sowie Muskelkrämpfe bei vollem Bewusstsein einschließen kann. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung können Chvostek- und Trousseau-Zeichen positiv ausfallen. Die glatte Muskulatur kann ebenfalls betroffen sein, dies kann sich in gastrointestinalen Krämpfen, Dysphagie und Bronchospasmen äußern. Eine schwere Hypokalzämie kann außerdem mit kardiovaskulären Symptomen, wie zum Beispiel ventrikulärer Arrhythmie, einer Synkope, therapierefraktärer Hypotension, sowie typischer Weise Verlängerung der QTc-Zeit im EKG, auffällig werden. [7, 8, 41]

Spätfolgen des permanenten Hypoparathyreoidismus können neben der gestörten Kalzium-Phosphat-Homöostase, Kataraktbildung, Basalganglienverkalkungen mit extrapyramidal motorischen Symptomen und die Entstehung einer Herzinsuffizienz sein. Es kommen außerdem Veränderungen an Haut und Fingernägeln, wie zum Beispiel Dermatitis und Alopezie und eine Erhöhung der Knochendichte vor. [7, 8, 13, 41]

Des Weiteren ergab eine retrospektive dänische Studie mit 688 Patienten ein im Vergleich zur Normalpopulation mehr als dreifach erhöhtes Risiko für renale Komplikationen (Nierensteine, Niereninsuffizienz) bei Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus [74].

Die medikamentöse Substitutionstherapie ist nicht in allen Fällen befriedigend durchführbar. Da die anerkannte Standardtherapie lediglich eine Substitution von Kalzium und Vitamin D vorsieht, kann die physiologische Kalzium-Phosphat-Homöostase nicht äquivalent zum physiologisch vorliegenden Parathormon wiederhergestellt werden. Arlt et al. konnte innerhalb eines kleinen Kollektivs zeigen, dass bei betroffenen Patienten trotz Substitutionstherapie eine signifikante Verschlechterung der Stimmungslage und Lebensqualität vorlag. [3, 13]

Neben der beschriebenen Symptomatik, Langzeitfolgen und eingeschränkter Lebensqualität trotz Substitutionstherapie, ist in vielen Fällen auch ein längerer stationärer Krankenhausaufenthalt zur Einstellung der Substitutionsbehandlung notwendig. Gemeinsam mit einem vermehrten Bedarf an Laboranalysen zur Verlaufskontrolle und Medikamenten zur Substitutionstherapie, kann dies die

Gesamtkosten der Behandlung deutlich erhöhen. [1, 10, 65] Außerdem stellt der persistierende Hypoparathyreoidismus einen der häufigsten Gründe für Behandlungsklagen nach Schilddrüseneingriffen dar [13].

Bohrer et al. starteten 2007 mit der Würzburger Skala den Versuch, ein Klassifikationssystem für den permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus zu etablieren, um die Durchführung zukünftiger Studien und die Entwicklung weiterer Therapiemöglichkeiten zu vereinfachen und zu verbessern [8].

1.4.2 Definition und Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Für eine Untersuchung in Bezug auf postoperativen Hypoparathyreoidismus ist es notwendig den transienten (Synonym: passageren) und den persistierenden Hypoparathyreoidismus zu definieren.

Für den postoperativen Hypoparathyreoidismus existiert allerdings bis heute keine einheitliche Definition. In einem britischen Review von 2010 zeigte sich, dass die Definitionen für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus in den einzelnen Studien erheblich variierten. So wurde zum Beispiel die postoperative Hypokalzämie nahezu beliebig im Intervall zwischen $<1,8\text{mmol/l}$ und $<2,1\text{mmol/l}$ definiert. Dies führte zu einer schlechten Vergleichbarkeit von Zahlen vorliegender Studien. [28]

Eigene Recherchen ergaben ebenfalls sehr uneinheitliche Definitionen, wobei in der gesichteten Literatur eine Hypokalzämie am häufigsten mit Kalziumserumwerten $<2,0\text{mmol/l}$ ($<8,0\text{mg/dl}$) definiert wurde [24, 31, 49, 64].

Ein transienter Hypoparathyreoidismus wurde in vielen Fällen mit Serum-Kalzium-Spiegeln unter einem definierten Referenzwert gleichgesetzt [2, 4, 48, 66], oder zum Teil durch Parathormon-Werte unter einem bestimmten Referenzwert definiert [27].

Ein persistierender bzw. permanenter Hypoparathyreoidismus wurde in den meisten Fällen mit Substitutionsbedarf von Kalzium und Vitamin D über einen bestimmten Zeitraum (1 Monat bis 12 Monate) definiert [48, 49], zum Teil in Kombination mit erniedrigten Parathormon- oder Kalziumwerten [64], oder diese als Alternative nennend [26, 68]. Daneben gab es auch Fälle, in denen nur die erniedrigten

Parathormon- oder Kalziumserumspiegel über einen bestimmten Zeitraum zur Definition herangezogen wurden [2, 4, 8, 66].

Die Angaben der Inzidenz für postoperativen Hypoparathyreoidismus variieren in der Literatur deshalb stark. Bei Betrachtung verschiedener Studien kommt man somit auf eine Variabilität der Inzidenzen von 1,6-53,6% für den transienten und 0,2-9,3% für den persistierenden Hypoparathyreoidismus. [6, 49, 56, 64, 68]

Bohrer et al. sprechen in Bezug auf den persistierenden postoperativen Hypoparathyreoidismus von in Deutschland mindestens 1200 neu betroffenen Patienten pro Jahr [7].

In der vorliegenden Arbeit wurde zwischen einem am ersten postoperativen Tag bestehenden Hypoparathyreoidismus und einem persistierenden, über mehr als 3 Monate bestehendem Hypoparathyreoidismus, unterschieden.

In einer aktuellen Arbeit, die Anfang 2015 veröffentlicht wurde, postulieren Selberherr et al. die einmalige postoperative Parathormonmessung als ausreichend um eine Prognose in Bezug auf die postoperative Unterfunktion der Nebenschilddrüsen zu stellen. Bei PTH Werten $<10\text{pg/ml}$ wird von einer Unterfunktion gesprochen, bei $10\text{-}15\text{pg/ml}$ von einer Grauzone, die weitere Verlaufskontrollen benötigt und bei Werten $>15\text{pg/ml}$ von einer normalen NSD-Funktion.[61, 62]

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Hypoparathyreoidismus definiert mit:

- Parathormonspiegeln $<10\text{ pg/ml}$ am ersten postoperativen Tag mit Substitutionsbedarf
- oder einer typischen klinischen Symptomatik mit Substitutionsbedarf von Kalzium und/oder Vitamin D bei Parathormonspiegeln $\geq 10\text{ pg/ml}$ am ersten postoperativen Tag.

Der persistierende postoperative Hypoparathyreoidismus wurde definiert mit Substitutionsbedarf an Kalzium und/oder Vitamin D aufgrund von erniedrigten Kalzium und Parathormonspiegeln über mehr als 3 Monate.

1.4.3 Diagnostik und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Zur Früherkennung eines möglichen postoperativen Hypoparathyreoidismus empfehlen die bisherigen Leitlinien eine Kontrolle des Serumkalziumspiegels am ersten und zweiten postoperativen Tag, sowie bei Auftreten von Symptomen einer Hypokalzämie. Auch bei einer asymptomatischen Hypokalzämie sollte eine Substitutionstherapie eingeleitet werden, um Langzeitfolgeerkrankungen vorzubeugen. [44] In der bereits erwähnten, aktuellen Arbeit von Selberherr et al. empfehlen die Autoren allerdings die einmalige Kontrolle des postoperativen Parathormonspiegels ab den ersten 4h nach Operation und halten die alleinige Messung des Serumkalziumspiegels am ersten postoperativen Tag für nicht ausreichend. [61, 62]

Die Therapieziele sind eine adäquate Symptomkontrolle unter Minimierung von Komplikationen, eine Einstellung des Serumkalziumspiegels im unteren Normalbereich, eine möglichst geringe Hyperkalziurie, zur Vermeidung renaler Folgeschäden, sowie ein möglichst geringes Kalzium-Phosphatprodukt um Präzipitationen abzuwenden. Zur Abschätzung des akuten Bedarfs dienen hierbei die Höhe der Kalzium- und der Parathormonwerte. Bei schweren Symptomen, wie zum Beispiel einer Tetanie mit Krämpfen durch eine erhöhte neuromuskulären Erregbarkeit, kann eine unmittelbare intravenöse Kalziumsubstitution (Calciumgluconat) erforderlich sein. Bei milden oder fehlenden Symptomen und leicht erniedrigten Kalziumserumspiegeln kann von Beginn an eine orale Substitution mit Kalzium (in der Regel Calciumcarbonat oder Calciumcitrat) und Vitamin D durchgeführt werden. Den besten Hinweis auf einen Substitutionsbedarf gibt ein erniedrigter Parathormonspiegel am ersten postoperativen Tag. Erfolgt die Substitution rechtzeitig, können ausgeprägte Symptome des Hypoparathyreoidismus verhindert werden.

Neben Kalzium stellt Vitamin D einen essentiellen Bestandteil der Therapie des Hypoparathyreoidismus dar. Dabei ist unter den Vitamin D-Analoga Calcitriol gegenüber Ergocalciferol und Cholecalciferol auf Grund seines schnellen Wirkbeginns und seiner höheren Potenz zu bevorzugen. [11, 62, 63]

Da die renale Rückabsorption von Kalzium durch die fehlende Parathormonwirkung deutlich vermindert ist, wird substituiertes Kalzium renal fast vollständig

ausgeschieden, mit der möglichen Folge einer starken Hyperkalziurie. Diese kann in ausgeprägten Fällen mittels Thiaziddiuretikum abgemildert werden. Als Langzeitkomplikation kann eine Nephrokalzinose auftreten. [11, 63] Außerdem kann es zur Hyperphosphatämie kommen. Hier sollte therapeutisch auf eine phosphatarme Diät geachtet werden und gegebenenfalls eine Therapie mit Phosphatbindern eingeleitet werden.

Eine wichtige, zu vermeidende Komplikation ist die Vitamin-D-Intoxikation mit nachfolgender schwerer Hyperkalzämie und Hyperkalziurie. [63]

Langfristig müssen regelmäßige Therapiekontrollen erfolgen (nach Erreichen stabiler Kalziumspiegel alle drei bis sechs Monate). [11] Des Weiteren wird zur Früherkennung eines möglichen Katarakt eine augenärztliche Kontrolle mit Spaltlampenuntersuchung einmal jährlich empfohlen [63].

Als einer der wenigen Hormonmangelzustände wird der Hypoparathyreoidismus nicht routinemäßig mit einer Hormonersatztherapie behandelt. In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass bei persistierendem Hypoparathyreoidismus in Zukunft die Therapie mit synthetischem, humanem Parathormon als Alternative zur konventionellen Therapie in Frage kommt [53]. Winer et al. konnten in einem kleinen Kollektiv von 27 Patienten bereits 2003 zeigen, dass bei einer Behandlung mit Parathormon über einen Zeitraum von drei Jahren im Gegensatz zur konventionellen Behandlung mit Kalzium und Calcitriol eine Normalisierung der Kalziumausscheidung im Urin erfolgte [77]. Diese wurde in einer weiteren Studie 2012 bei Applikation des Parathormons mit Hilfe einer Pumpe im Vergleich zur subkutanen Gabe sogar noch einmal um 50% niedriger gemessen [78]. In einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2010 konnte bei Gabe von Parathormon zusätzlich zur konventionellen Therapie eine deutliche Reduktion des Bedarfs an Kalzium und Calcitriol festgestellt werden [57]. In einer doppelblinden, randomisierten, Placebo kontrollierten Studie mit 134 Patienten konnten 53% der Patienten mit subkutaner Parathormonapplikation ihre konventionelle Substitution innerhalb von 24 Wochen um mindestens 50% reduzieren. In der Placebogruppe ohne Parathormonsubstitution war dies nur bei 2% der Patienten möglich. Ein Unterschied bezüglich der Nebenwirkungen konnte nicht festgestellt werden. [42] Aktuell sind allerdings noch weitere Studien zur Beurteilung von Langzeiteffekten, sowie der günstigsten Applikationsmethode notwendig, darüber

hinaus schränken die sehr hohen Behandlungskosten für eine Parathormonsubstitution derzeit die Anwendung noch nahezu vollständig ein. [53]

1.5 Fragestellung:

Wie bereits beschrieben, handelt es sich beim postoperativen Hypoparathyreoidismus um eine der wichtigsten Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie. Einschränkung der Lebensqualität, sowie gesundheitliche Langzeitschäden können für die Patienten erheblich ausfallen. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, mögliche prädiktive Faktoren für den postoperativen Hypoparathyreoidismus zu erarbeiten, die zur Prävention und Risikoevaluation herangezogen werden könnten.

Folgende Fragestellungen werden dazu im Detail erörtert:

- Wie hoch ist die Inzidenz für passageren und persistierenden Hypoparathyreoidismus im operierten Patientenkollektiv?
- Welche Faktoren erhöhen das Risiko eines postoperativen Hypoparathyreoidismus der operierten Patienten?
- Welche Faktoren erhöhen das Risiko eines persistierenden Hypoparathyreoidismus der operierten Patienten?
- Welche Faktoren eignen sich, um eine Vorhersage bzgl. der Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativem und persistierendem Hypoparathyreoidismus machen zu können?

2. Patienten und Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden die Behandlungsunterlagen von 361 konsekutiven Patienten ausgewertet, bei denen an der Universitätsklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie in Ulm, von Juni 2011 bis Mai 2014 als Ersteingriff eine beidseitige Schilddrüsenoperation erfolgte.

Die Erfassung der Daten erfolgte innerhalb der chirurgischen Universitätsklinik Ulm. Dabei wurden Daten aus dem Patientenverwaltungsprogramm der Firma SAP in eine Microsoft Excel-Tabelle übernommen.

Eine Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission liegt vor.

2.1 Patientendaten

An patientenspezifischen Daten wurde, neben Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Operation, die Art der Schilddrüsenerkrankung festgehalten. In der Gruppe der benignen Erkrankungen handelte es sich hierbei um benigne Strumen, M. Basedow und die Hashimoto-Thyreoiditis mit Knotenbildung. Unter malignen Schilddrüsenerkrankungen wurden alle operierten Schilddrüsenkarzinome zusammengefasst. Dabei handelte es sich um papilläre, follikuläre, medulläre und undifferenzierte/anaplastische Schilddrüsenkarzinome.

2.2 Operationsdaten

In Bezug auf die Operation wurden Operationsdatum, Gewicht des entnommenen Resektats und Art des Operationsverfahrens dokumentiert. Dabei wurde unterschieden Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite (Operation nach Hartley-Dunhill), Thyreoidektomie und Thyreoidektomie mit Neck dissection.

Des Weiteren wurden die Zahl der intraoperativ dargestellten Nebenschilddrüsen (NSD) und die Zahl der in Halsmuskulatur autotransplantierten NSD festgehalten. Aus dem histopathologischen Befund konnte außerdem die Zahl der im Resektat histologisch nachgewiesenen und somit versehentlich (akzidentell) entfernten Nebenschilddrüsen entnommen werden.

2.3 Laborwerte und postoperative Daten

An Laborwerten wurden präoperativ die Konzentrationen von Kalzium im Serum und 25-OH-Vitamin-D erfasst. Postoperativ wurden die Konzentrationen von Kalzium und Parathormon am Morgen des ersten postoperativen Tages und der niedrigste gemessene Kalziumwert im postoperativen Verlauf festgehalten.

Das Kalzium betreffend wurde die Konzentration an Gesamt-Kalzium im Blutserum in mmol/l (Normbereich: 2,1 mmol/l – 2,6 mmol/l) [32] gemessen.

Parathormon wurde in pg/ml bestimmt, wobei sich hier im Laufe der Datenerfassung eine Umstellung des Messverfahrens seitens der Klinischen Chemie der Universität Ulm ergab. Bis 01.02.2012 wurde „Intaktes Parathormon“ mit einem Assay der Firma DPC Biermann (DPC) gemessen, hier erstreckte sich der Referenzbereich von 16 pg/ml – 87 pg/ml. Ab dem 01.02.2012 wurde „Biointaktes Parathormon“ mit einem Assay der Firma Roche gemessen, der Referenzbereich veränderte sich dadurch minimal zu 14,9 – 56,9 pg/ml.

25-OH-Vitamin-D (Vitamin-D-Total) wurde in ng/ml gemessen. Ausreichend sind laut der Klinischen Chemie der Universitätsklinik Ulm bei 25-OH-Vitamin-D Werte > 25 ng/ml, Werte >30 ng/ml wären wünschenswert. Zusammengefasst zeigt dies Tabelle 1.[32, 33]

Tabelle 1: Erfasste Laborwerte mit Einheiten und Referenzbereichen der Klinischen Chemie der Universitätsklinik Ulm; DPC: Assay der Firma DPC Biermann, Roche: Assay der Firma Roche[32, 32-34]

Laborwert	Einheit	Referenzbereich
Kalzium	mmol/l	2,1 – 2,6 mmol/l
Intaktes Parathormon (DPC)	pg/ml	16 – 87 pg/ml
Biointaktes Parathormon (Roche)	pg/ml	14,9 – 56,9 pg/ml
25-OH-Vitamin D	ng/ml	orientierend >25 ng/ml

Bei der Messung in beiden Parathormon Assays war eine Nachweisgrenze vorhanden. Diese betrug im Assay der Firma DPC Biermann 3,0 pg/ml, im Assay der Firma Roche 5,5 pg/ml. Werte, die diese Grenze unterschritten, wurden im Laborausdruck als <3,0 pg/ml bzw. <5,5 pg/ml vermerkt. Die so vermerkten Werte wurden zur Vereinfachung der Datenauswertung mit 0 pg/ml gleichgesetzt. Ebenso wurde bei den präoperativen 25-OH-Vitamin-D-Werten verfahren, die unter der Nachweisgrenze lagen.

Außerdem wurde dokumentiert, ob und gegebenenfalls in welcher Menge die Patienten bei Entlassung mit Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol, Rocatrol®) in µg und/oder Kalzium in mg substituiert wurden.

2.4 Daten der Nachuntersuchung

Die Aufgabe der Nachuntersuchung bestand darin herauszufinden, wie sich Kalzium- und Parathormonwerte nach Entlassung entwickelten und ob ein Substitutionsbedarf an Calcitriol und Kalzium über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten bestehen blieb. Bei Substitutionsbedarf über diesen Zeitraum hinaus wurde von einem persistierenden Hypoparathyreoidismus ausgegangen. Dazu wurden bei Patienten, bei denen am Entlassungstag Substitutionsbedarf bestand, postoperative Kontrollen durchgeführt oder die Patienten um eine Überlassung der postoperativen Laborkontrollen gebeten. Dokumentiert wurden der Tag der Nachuntersuchung, falls

verfügbar die Kalzium- und Parathormonwerte mit Referenzbereichen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und falls notwendig, die aktuelle Substitutionsmedikation mit Calcitriol und/oder Kalzium.

2.5 Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Programme IBM SPSS Statistics 21 und Microsoft Excel.

Um Hinweise auf Risikofaktoren bzw. Einflussfaktoren der abhängigen Variablen „postoperativer Hypoparathyreoidismus“ zu bekommen wurden univariate Analysen mit Hilfe der logistischen Regression durchgeführt. Um gegenseitige Einflüsse der Variablen auszuschließen, wurde ferner eine multivariate Analyse mit Hilfe der multiplen logistischen Regression durchgeführt. Die Ergebnisse der logistischen und multiplen logistischen Regression wurden mit p-Werten und jeweiligem Odds-Ratio mit 95% Konfidenzintervall erfasst.

Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

2.6 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die aufgrund eines Hyperparathyreoidismus operiert wurden oder bei denen zusätzlich zur Schilddrüsenerkrankung ein Hyperparathyreoidismus bestand. Bei diesen war eine Veränderung der Kalzium- und Parathormonwerte postoperativ erwünscht, deshalb konnte man von einer Verfälschung der Werte des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Fragestellungen ausgehen.

Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen nur eine einseitige Schilddrüsenoperation erfolgte oder eine Rezidivoperation durchgeführt wurde, da bei vorhergehenden Schilddrüsenoperationen nicht geklärt werden konnte, wie viele Nebenschilddrüsen beim Ersteingriff funktionsfähig zurückgelassen wurden.

3. Ergebnisse

3.1. Patientendaten, Diagnosen und Operationen

Im Kollektiv von 361 Patienten, waren mit 241 (66,8%) deutlich mehr weibliche Patientinnen gegenüber 120 (33,2%) männlichen Patienten vorhanden. Das mittlere Alter der erfassten Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 51,0 Jahre \pm 15,3 Jahre.

Diese Daten werden zusammen mit den präoperativen Kalzium und 25-OH-Vitamin-D-Werten in Tabelle 2 dargestellt. Bei einem Patienten konnte kein präoperativer Vitamin-D-Wert ermittelt werden.

Tabelle 2: Patientendaten, sowie präoperative Kalzium- und Vitamin-D-Werte, der 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 an der Universitätsklinik Ulm beidseitig an der Schilddrüse operierten Patienten.

Geschlecht (n)	241 (66,8%) weiblich	120 (33,2%) männlich
Diagnosen	Struma (n)	224 (62,0%)
	M. Basedow (n)	40 (11,1%)
	Schilddrüsenkarzinom (n)	97 (26,9%)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimal	Maximal
Patientenalter (Jahre)	51,0	\pm 15,3	52,0	6	88
Präoperatives Kalzium (mmol/l)	2,39	\pm 0,11	2,40	2,00	2,70
Präoperatives 25-OH-Vitamin-D (ng/ml)	20,2	\pm 11,3	19,0	0,0	61,0

Die Schilddrüsenerkrankung, die mit einer Zahl von 224 (62,0%) am häufigsten zur Operation führte, war die Gruppe der Strumen. Auffallend war eine sehr große Anzahl an 97 (26,9%) Operationen aufgrund von Schilddrüsenkarzinomen.

40 (11,1%) Operationen erfolgten aufgrund eines Morbus Basedow (Tabelle 2). Somit wurden 264 (73,1%) Patienten mit einer benignen Erkrankung operiert. Bei 101 (28,0%) Patienten wurde zudem, bei der histologischen Aufarbeitung des Resektats, eine lymphozytäre Thyreoiditis als Zeichen einer Autoimmunerkrankung vom Typ Hashimoto nachgewiesen.

Bei den malignen Schilddrüsenerkrankungen handelte es sich mit 66 Fällen (68,0%) in mehr als der Hälfte der Karzinome um papilläre Schilddrüsenkarzinome. In 11 Fällen (11,3%) handelte es sich um follikuläre Schilddrüsenkarzinome, bei 12 Patienten (12,4%) um medulläre Schilddrüsenkarzinome, bei jeweils 3 (3,1%) um undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome bzw. Mischformen mit verschiedenen Karzinomanteilen und in jeweils einem Fall (1,0%) um ein gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom bzw. einen so genannten SETTLE-Tumor (Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation). Bei 36 der 97 (37,1%) Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen lagen Lymphknotenmetastasen vor, bei 10 (10,3%) außerdem eine Fernmetastasierung.

Operativ wurde am häufigsten bei 214 (59,3%) Patienten eine vollständige Thyreoidektomie durchgeführt. Fast gleichauf waren jeweils Thyreoidektomie mit zusätzlicher Neck dissection, durchgeführt bei 76 (21,1%) Patienten, und Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite (Operation nach Hartley-Dunhill) bei 71 (19,7%) Patienten (Abbildung 1).

Bei 19 (5,3%) Patienten musste ein zweiter Eingriff zur Komplettierung der Operation durchgeführt werden, da erst bei der histologischen Aufarbeitung des gesamten Resektats eine maligne Schilddrüsenerkrankung diagnostiziert werden konnte.

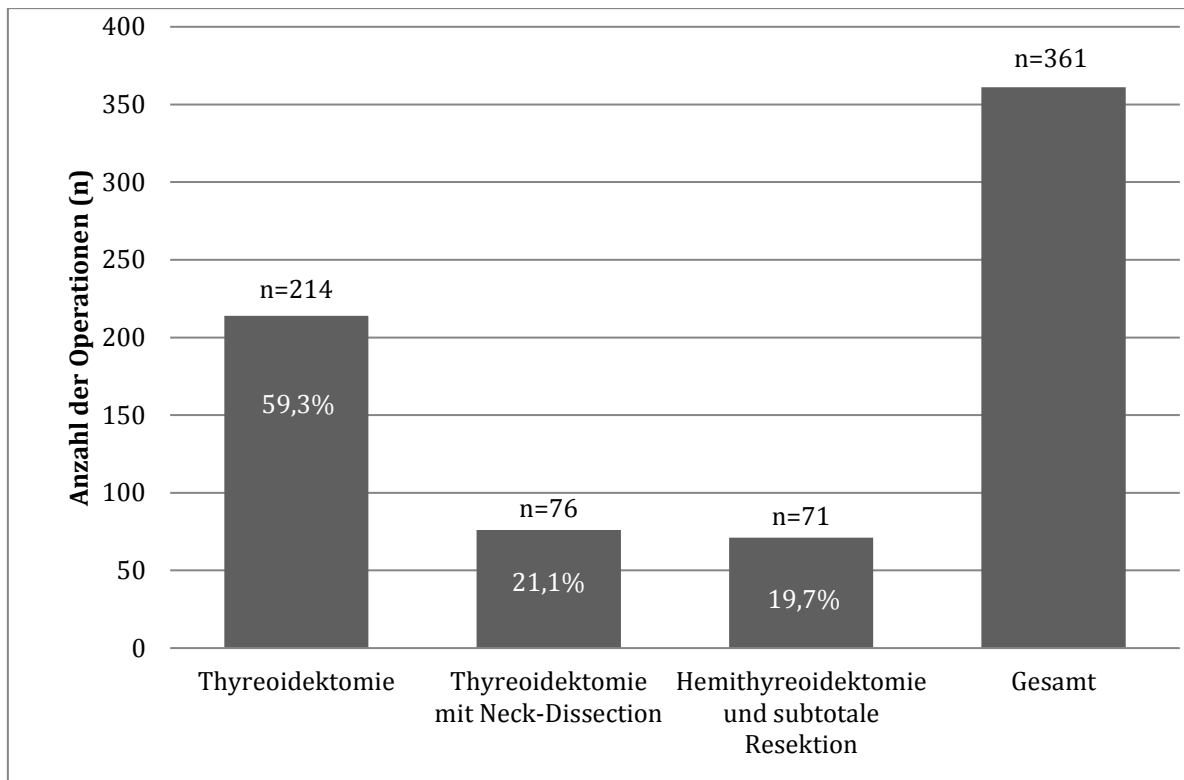


Abb. 1: Anzahl und prozentualer Anteil der verschiedenen Operationsverfahren, die zur beidseitigen Schilddrüsenresektion bei 361 Patienten von Juni 2011 bis Mai 2014 an der Universitätsklinik Ulm durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden die Operationen aufgrund der Ausbildungssituation an der Uniklinik von 11 verschiedenen Operateuren durchgeführt. Hierbei wurden 31 Operationen (8,6%) von 6 Operateuren mit wenig Erfahrung (weniger als 50 durchgeführten Schilddrüsenoperationen) unter Supervision durchgeführt. 49 (13,6%) der Eingriffe wurden von 3 Operateuren mit mittlerem Erfahrungsgrad (50-100 operierte Schilddrüsen) durchgeführt. Der Großteil von 281 (77,8%) Operationen wurde durch zwei Operateure mit viel Erfahrung (mehr als 100 operierte Schilddrüsen) ausgeführt (Abbildung 2).

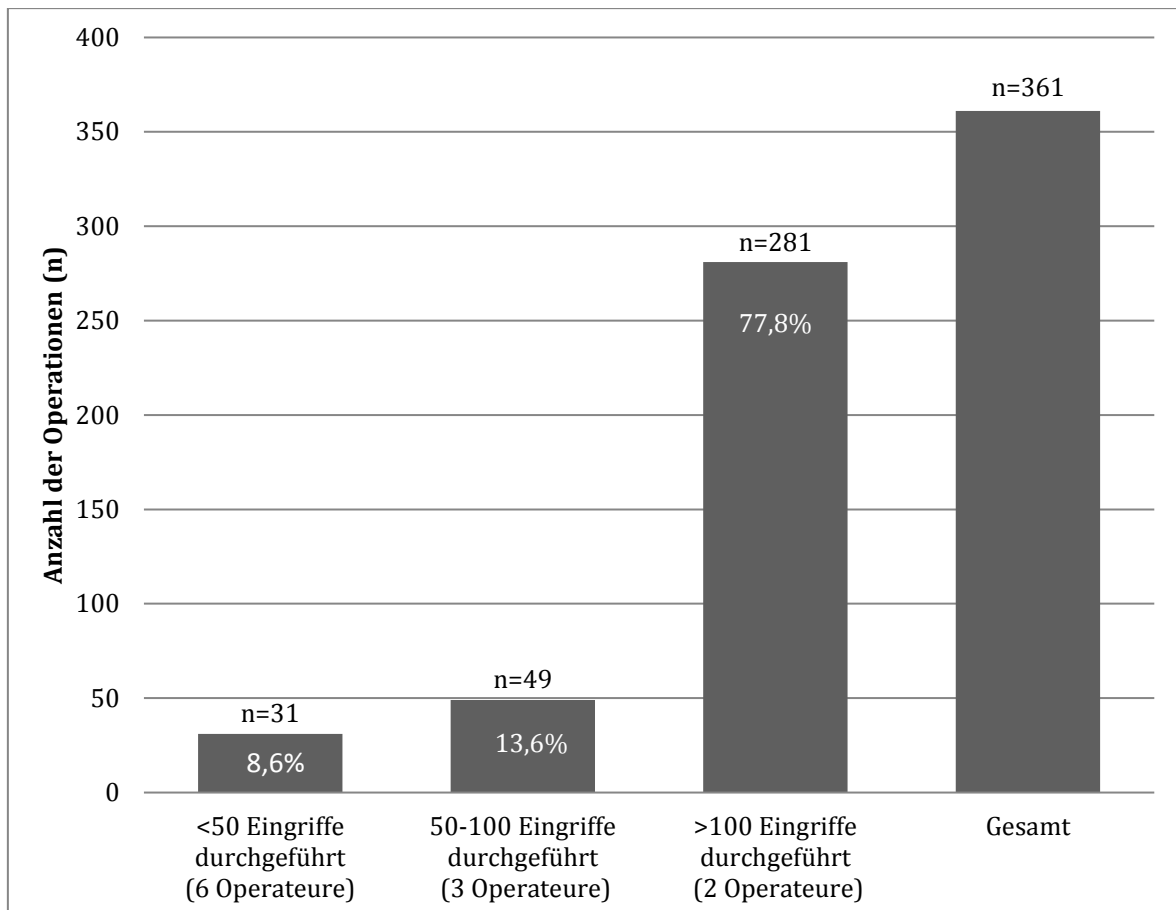


Abb. 2: Jeweiliger Anteil an Operationen durch Operateure mit wenig Erfahrung (<50 Schilddrüsenoperationen), mittlerer Erfahrung (50-100 Schilddrüsenoperationen), sowie viel Erfahrung (>100 Schilddrüsenoperationen) von Juni 2011 bis Mai 2014 an der Universitätsklinik Ulm durchgeführten beidseitigen Schilddrüsenoperationen. Gesamtzahl n=361.

Die Zahl der intraoperativ dargestellten und die Zahl der in den Musculus sternocleidomastoideus oder in die gerade Halsmuskulatur replantierten Nebenschilddrüsen, bezogen auf die Anzahl der Operationen zeigt Tabelle 3.

Bei 53 (14,7%) Patienten wurde in der histologischen Aufarbeitung Gewebe von einer NSD, bei weiteren 7 Patienten (1,9%) von zwei NSD im Resektat festgestellt.

Zum Resektatgewicht des entfernten Schilddrüsengewebes konnten bei 13 Patienten keine Werte ermittelt werden. Das mittlere Gewicht des entfernten Schilddrüsengewebes lag bei $75,6 \pm 102,7\text{g}$, das mediane Gewicht bei $47,4\text{g}$ ($3,7\text{g} - 1262,0\text{g}$).

Tabelle 3: Anzahl und prozentualer Anteil der 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 an der Universitätsklinik Ulm beidseitig an der Schilddrüse operierten Patienten, bei denen 0-4 Nebenschilddrüsen dargestellt bzw. replantiert wurden.

	Keine NSD	Eine NSD	Zwei NSD	Drei NSD	Vier NSD
Dargestellte NSD (Anzahl der Operationen)	0	12 (3,3%)	101 (28,0%)	143 (39,6%)	105 (29,1%)
Replantierte NSD (Anzahl der Operationen)	199 (55,1%)	123 (34,1%)	37 (10,2%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)

3.2 Postoperative Laborwerte und medikamentöse Substitution

Die Parathormonwerte, die Kalziumwerte des ersten postoperativen Tages, sowie die im stationären Verlauf niedrigsten gemessenen Kalziumwerte, zeigt Tabelle 4. Der mittlere Kalziumwert fiel im Vergleich zur Messung vor der Operation innerhalb der ersten 24h um 0,31 mmol/l.

Tabelle 4: Mittlere und mediane postoperative Parathormon- und Kalziumwerte, bezogen auf das Gesamtkollektiv der 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 an der Universitätsklinik Ulm beidseitig an der Schilddrüse operierten Patienten.

	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
Postoperatives Parathormon (pg/ml)	16,7	±13,8	16,2	0,0	64,6
Postoperatives Kalzium des ersten Tages (mmol/l)	2,08	±0,16	2,10	1,60	2,50
Niedrigstes postoperatives Kalzium (mmol/l)	2,04	±0,18	2,00	1,5	2,5

Darstellung der postoperativen Parathormonwerte in den drei Risikogruppen nach Selberherr et. al. [61, 62] $<10\text{pg/ml}$, $10\text{-}15\text{pg/ml}$ und $>20\text{pg/ml}$ in Abbildung 3.

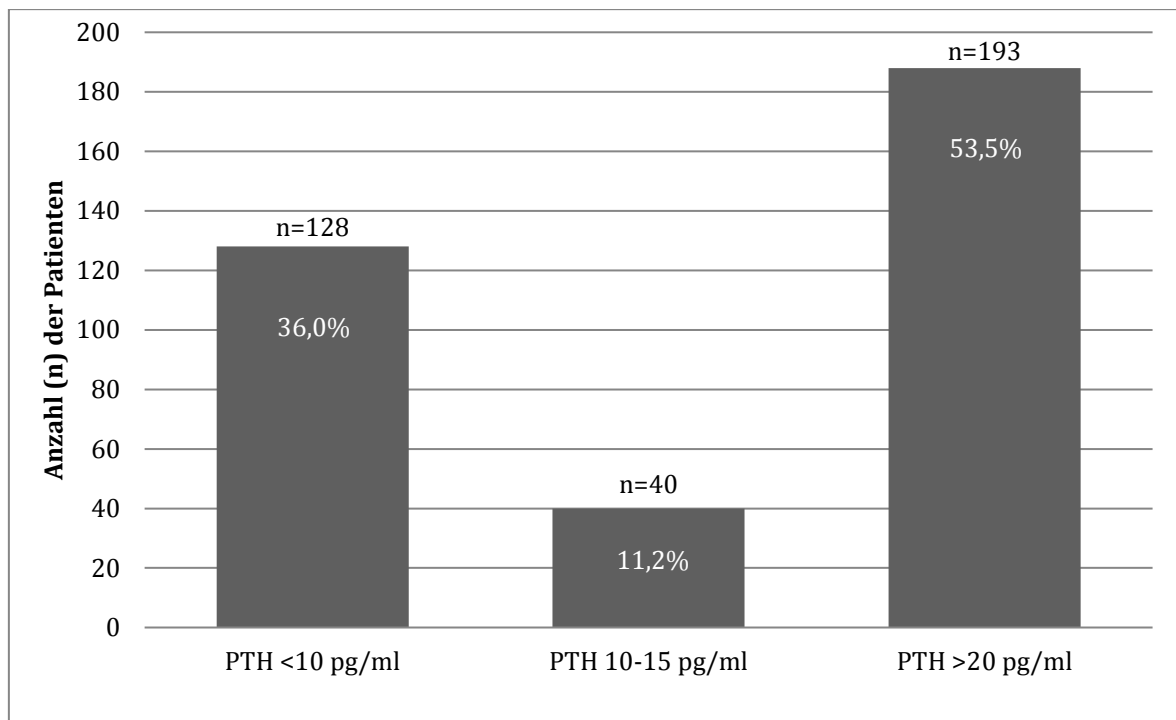


Abb. 3: Anzahl und prozentualer Anteil der 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten in den drei Risikogruppen des postoperativen Parathormons nach Selberherr et. al. [61, 62]. PTH = Parathormon.

Insgesamt bekamen 132 (36,6%) Patienten bei Entlassung eine medikamentöse Substitution mit Kalzium und Rocatrol® .

Dabei lag die mittlere Dosis der Kalziumsubstitution bei $1701\text{mg} \pm 374\text{mg}$. Rocatrol® wurde in einer mittleren Dosis von $1,16\mu\text{g} \pm 0,44\mu\text{g}$ substituiert. Eine intravenöse Substitution war bei Entlassung bei keinem dieser Patienten mehr notwendig.

3.3 Prognose des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Ein früher postoperativer Hypoparathyreoidismus lag nach eigener Definition bei Patienten mit Parathormonspiegeln <10 pg/ml am ersten postoperativen Tag und Substitutionsbedarf oder typischer klinischer Symptomatik vor (vgl. 1.4.2). Dies betraf 124 (34,3%) der 361 operierten Patienten. Bei allen Patienten, die bei Entlassung eine medikamentöse Substitution erhielten, wurden postoperative Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Dabei betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 4,8 (0,5 - 22) Monate. Bei 13 (3,6%) der nachbeobachteten Patienten wurde ein über mehr als 3 Monate postoperativ persistierender Hypoparathyreoidismus festgestellt. Somit war der postoperative Hypoparathyreoidismus bei 96,4% der betroffenen Patienten nur ein passageres Phänomen (Abb. 4).

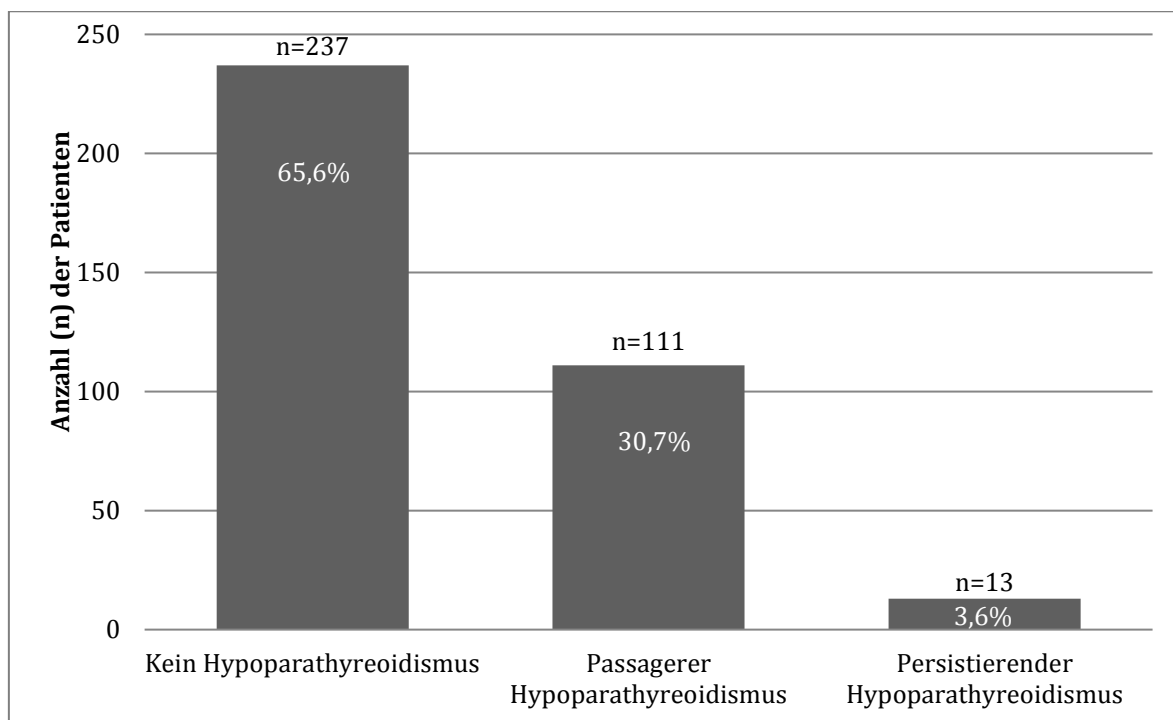


Abb. 4: Anzahl und prozentualer Anteil der 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten ohne postoperativen Hypoparathyreoidismus sowie mit passagerem bzw. persistierendem Hypoparathyreoidismus.

3.4 Risikofaktoren des postoperativen Hypoparathyreoidismus

3.4.1 Univariate Analysen

Mit Hilfe der logistischen Regression wurden univariate Analysen zur Suche nach Einflussfaktoren eines postoperativen Hypoparathyreoidismus durchgeführt. Die ausführlichen Ergebnisse zeigen Tabelle 5 und 6.

Einen signifikanten Risikofaktor mit einem 2,18fach höheren Risiko, stellte das weibliche Geschlecht gegenüber dem männlichen Geschlecht dar ($p=0,002$). 39,8% der weiblichen Patientinnen entwickelten dabei gegenüber 23,3% der männlichen Patienten einen postoperativen Hypoparathyreoidismus (Abb. 5).

Keinen signifikanten Risikofaktor stellte in unserem Patientenkollektiv ein zunehmendes Patientenalter dar ($p=0,886$). Auch der Vergleich von Patienten <60 Jahren und Patienten ≥ 60 Jahren erbrachte keine Risikounterschiede ($p=0,707$).

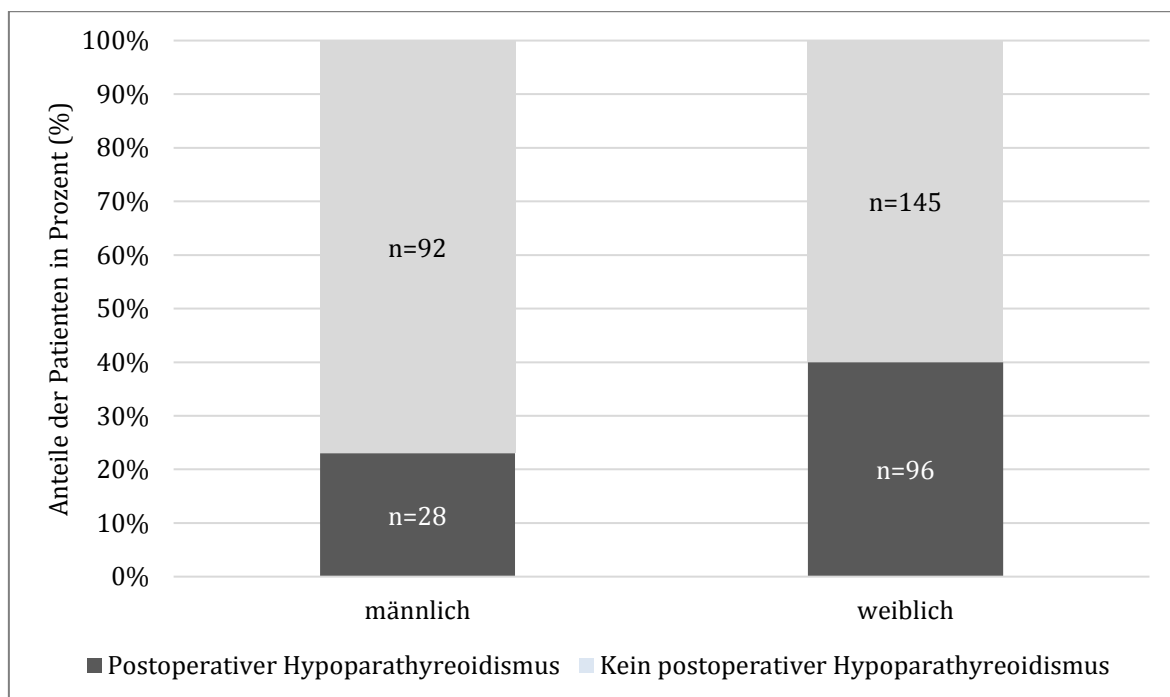


Abb. 5: Prozentualer Anteil und Anzahl (n) der Patienten mit und ohne postoperativem Hypoparathyreoidismus in Bezug auf das Geschlecht. Gesamtzahl von 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

Signifikant häufiger war ein postoperativer Hypoparathyreoidismus bei Patienten mit Karzinomen, gegenüber Patienten mit Strumen ($p=0,006$). Das Risiko war in dieser Gruppe um das 1,99fache höher. Einen postoperativen Hypoparathyreoidismus entwickelten 45,5% der Patienten mit Karzinom und lediglich 29,5% der Patienten mit Struma (Abb. 6).

Bei Vergleich der Patienten mit Strumen oder einem M. Basedow ($p=0,484$), sowie von Patienten mit und ohne histologischem Nachweis einer Hashimoto Thyreoiditis ($p=0,414$) kam es zu keiner signifikanten Risikoerhöhung.

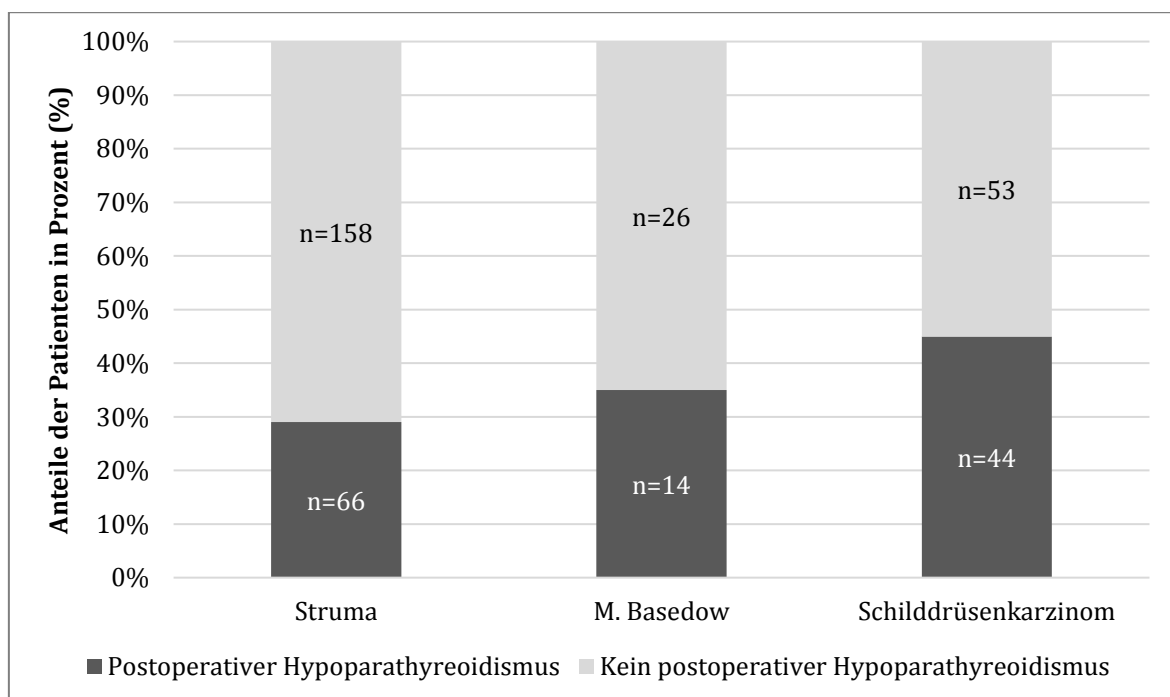


Abb. 6: Prozentualer Anteil und Anzahl (n) der Patienten mit und ohne postoperativem Hypoparathyreoidismus in Bezug auf die Schilddrüsenerkrankung. Gesamtzahl von 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

Des Weiteren erhöhte ein größeres Resektionsausmaß das Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus signifikant (Abb. 7). Eine Thyreoidektomie ohne Neck dissection erhöhte das Risiko im Vergleich zu einer Operation nach Hartley-Dunhill um das 3,79fache ($p=0,001$), eine Thyreoidektomie mit zusätzlicher Neck dissection erhöhte das Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu einer Thyreoidektomie ohne Neck dissection um das 1,34fache ($p<0,016$).

Über die Hälfte (51,3%) der Patienten mit Neck dissection entwickelten im Vergleich zu 35,5% der Patienten mit Thyreoidektomie ohne Neck dissection und 12,5% der Patienten mit einer Operation nach Hartley-Dunhill einen postoperativen Hypoparathyreoidismus.

Keinen signifikanten Einfluss hatte ein Schilddrüsenresektatgewicht $\geq 100\text{g}$ gegenüber Patienten mit einem Resektatgewicht $< 100\text{g}$ ($p=0,509$).

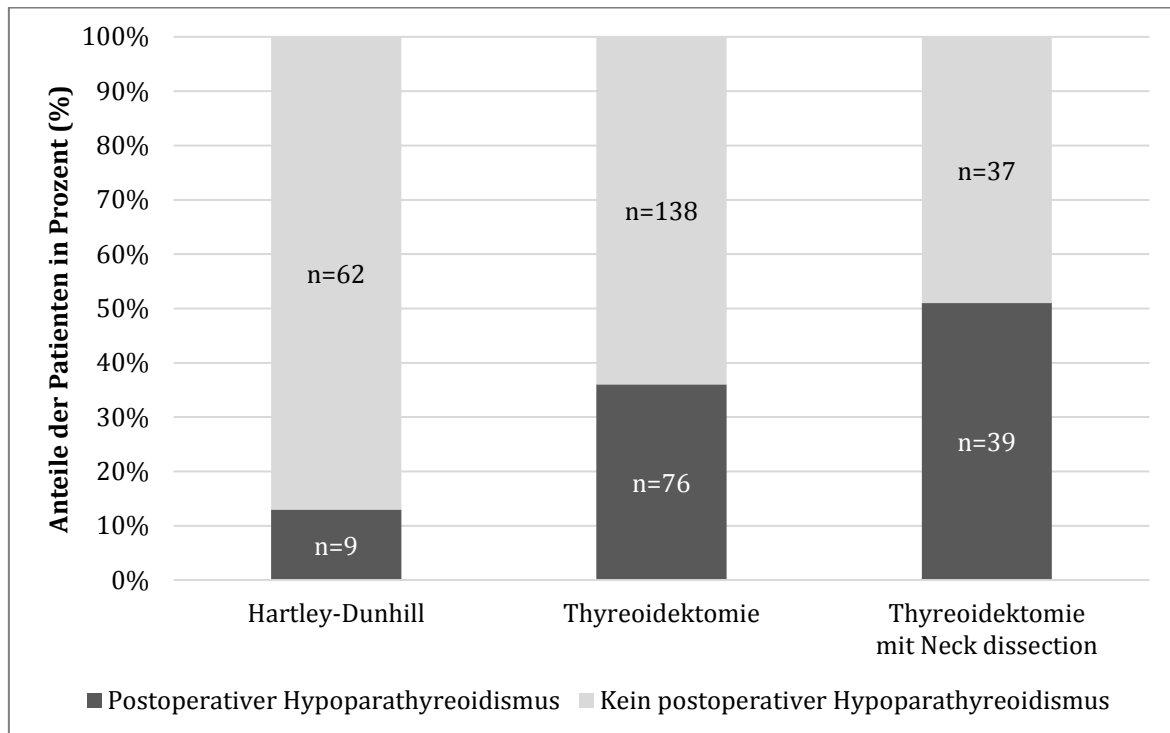


Abb. 7: Prozentualer Anteil und Anzahl (n) der Patienten mit und ohne postoperativem Hypoparathyreoidismus in Bezug auf die Operationsmethode. Gesamtzahl von 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

Patienten bei denen während der Operation eine Nebenschilddrüsen-autotransplantation durchgeführt wurde, hatten verglichen mit Patienten ohne Autotransplantation ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus. Beim Vergleich von Patienten ohne NSD-Autotransplantation und Patienten mit NSD-Autotransplantation war das Risiko in der zweiten Gruppe um das 3,63fache signifikant höher ($p<0,001$). 21,6% der Patienten ohne NSD-Autotransplantation hatten einen postoperativen Hypoparathyreoidismus, im Gegensatz zu 50,0% aller Patienten mit Autotransplantation.

Des Weiteren war die Rate an Patienten mit Hypoparathyreoidismus bei steigender Zahl an NSD-Replantationen noch einmal höher. 46,3% der Patienten mit einer NSD-Autotransplantation entwickelte einen postoperativen Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu 64,9% unter den Patienten mit zwei oder mehr Replantationen (Abb. 8).

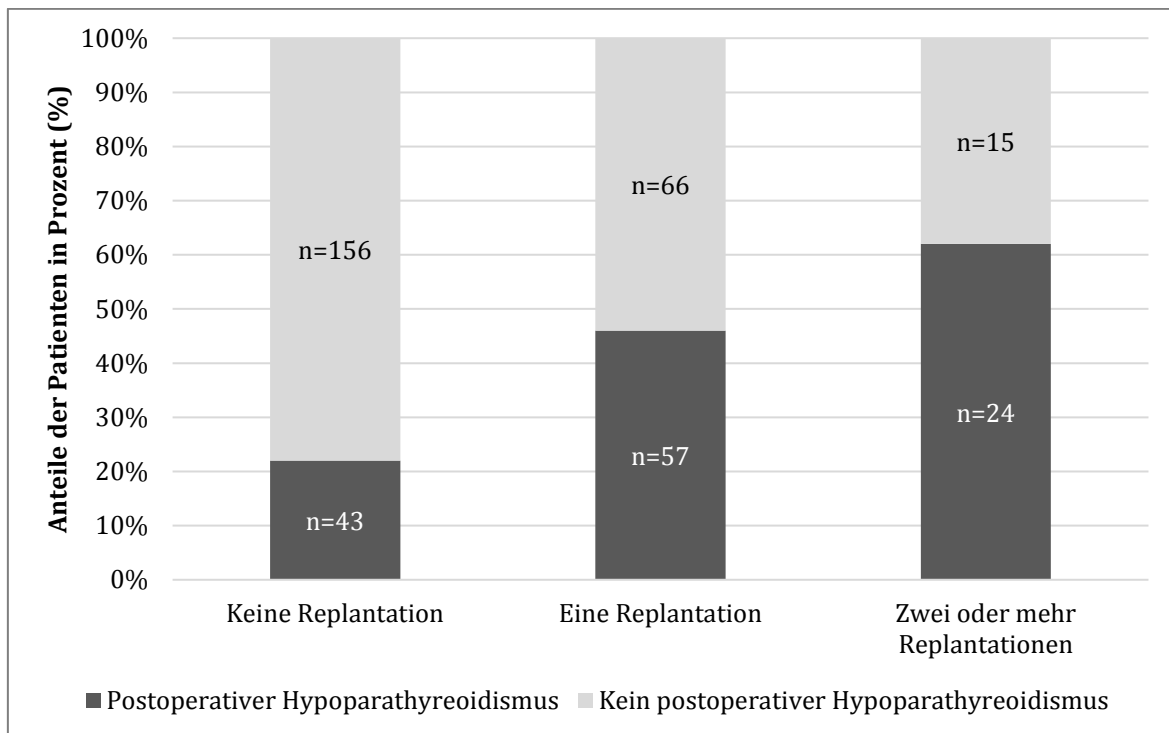


Abb. 8: Prozentualer Anteil und Anzahl (n) der Patienten mit und ohne postoperativem Hypoparathyreoidismus in Bezug auf Anzahl der Nebenschilddrüsenreplantationen. Gesamtzahl von 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

Außerdem ergab sich bei einem histologischen Nachweis von Nebenschilddrüsengewebe von ein oder zwei NSD im Pathologiebericht eine signifikante 2,39fache Risikoerhöhung ($p=0,002$). Ebenfalls mehr als die Hälfte (51,7%) der Patienten mit histologischem Nachweis von ein oder zwei Nebenschilddrüsen entwickelte einen postoperativen Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu 30,9% der Patienten ohne Nachweis.

Keinen signifikanten Risikounterschied ergab sich im Vergleich von Patienten mit ≤ 2 und > 2 intraoperativ dargestellten Nebenschilddrüsen ($p=0,501$).

Entgegen in der Literatur publizierter Studien hatte auch ein präoperativer 25-OH-Vitamin-D-Spiegel $<10\text{ng/ml}$ im Vergleich zu Patienten mit Werten von $10\text{-}20\text{ng/ml}$ ($p=0,484$) und $>20\text{ng/ml}$ ($p=0,443$) in unserem Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf den postoperativen Hypoparathyreoidismus.

27 von 70 (38,6%) Patienten mit 25-OH-Vitamin D Werten $<10\text{ng/ml}$ entwickelten einen postoperativen Hypoparathyreoidismus. Auch ein Vergleich der Mittelwerte des postoperativen Parathormonspiegels aller Patienten mit Normokalziämie ($24,00 \pm 11,23\text{pg/ml}$) und der Patienten mit Vitamin D Werten $<10\text{ng/ml}$ ($19,83 \pm 15,42\text{pg/ml}$) ergab nur eine geringe Differenz. Die Gruppe der Patienten mit Vitamin D Werten $<10\text{ng/ml}$ hatte im Mittel höhere postoperative Parathormonwerte ($19,83 \pm 15,42\text{pg/ml}$), als die beiden Vergleichsgruppen $10\text{-}20\text{ng/ml}$ ($15,66 \pm 12,75\text{pg/ml}$) und $>20\text{ng/ml}$ ($16,23 \pm 13,67\text{pg/ml}$).

Insgesamt zeigte sich in der univariaten Analyse der vorliegenden Daten eine signifikante Risikoerhöhung in Bezug auf einen postoperativen Hypoparathyreoidismus für folgende Einflussgrößen: Weibliches Geschlecht, Schilddrüsenkarzinom, Thyreoidektomie im Vergleich zur Operation nach Hartley-Dunhill, Thyreoidektomie mit Neck dissection im Vergleich zur Thyreoidektomie, Nebenschilddrüsen-Autotransplantation, sowie histologisch erfasste Nebenschilddrüsenentfernung.

Tabelle 5: Erster Teil der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse der Risikofaktoren für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus der 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

(NSD = Nebenschilddrüse; signifikante Ergebnisse hervorgehoben und mit * markiert)

Variablen	Zahl der Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus	p-Wert	Odds-Ratio	95% - Konfidenzintervall
Alter	124/361 (34,3%)	0,886	0,999	0,985-1,013
≥60 Jahre vs. <60 Jahre	39/109 (35,8%) vs. 85/252 (33,7%)	0,707	1,095	0,684 - 1,753
Weiblich vs. Männlich	96/241 (39,8%) vs. 28/120 (23,3%)	0,002*	2,175	1,325 - 3,570
Hashimoto Thyreoiditis vs. Keine Hashimoto Thyreoiditis	31/101 (30,7%) vs. 86/260 (33,1%)	0,414	1,220	0,756 - 1,969
M. Basedow vs. Struma	14/40 (35,0%) vs. 66/224 (29,5%)	0,484	1,289	0,634 - 2,623
Karzinom vs. Struma	44/97 (45,4%) vs. 66/224 (29,5%)	0,006*	1,987	1,215 - 3,251
Thyreoidektomie vs. Hartley Dunhill	76/214 (35,5%) vs. 9/71 (12,7%)	0,001*	3,794	1,787 - 8,057
Thyreoidektomie mit Neck dissection vs. Thyreoidektomie ohne Neck dissection	39/76 (51,3%) vs. 76/214 (35,5%)	0,016	1,383	1,061 - 1,803
Resektatgewicht	124/348 (35,6%)	0,752	1,000	0,997 - 1,002
Resektatgewicht ≥100g vs. <100g	24/76 (32,4%) vs. 97/272 (35,4%)	0,509	1,201	0,697 - 2,068
≤2 dargestellte NSD vs. >2 dargestellte NSD	36/113 (31,9%) vs. 88/248 (35,5%)	0,501	1,176	0,733 - 1,889

Tabelle 6: Zweiter Teil der Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse der Risikofaktoren für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus der 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

(NSD = Nebenschilddrüse; signifikante Ergebnisse hervorgehoben und mit * markiert)

NSD-Autotransplantation vs. Keine NSD-Autotransplantation	81/162 (50,0%) vs. 43/199 (21,6%)	<0,001*	3,628	2,297 - 5,729
Histologisch NSD-Entfernung vs. Keine Entfernung	31/60 (51,7%) vs. 93/301 (30,9%)	0,002*	2,391	1,363 - 4,195
25-OH-Vitamin D	124/360 (34,4%)	0,759	1,003	0,984 - 1,022
25-OH-Vitamin D <10 ng/ml vs. 10-20 ng/ml	27/70 (38,6%) vs. 43/128 (26,6%)	0,484	1,241	0,678 - 2,273
25-OH-Vitamin D <10 ng/ml vs. >20 ng/ml	27/70 (38,6%) vs. 54/162 (33,3%)	0,443	1,256	0,702 - 2,247

3.4.2 Multivariate Analyse

Eine multivariate Analyse mit Hilfe einer logistischen Regression wurde in Bezug auf den postoperativen Hypoparathyreoidismus mit allen in der univariaten Analyse signifikanten unabhängigen Variablen durchgeführt.

In der multivariaten Analyse konnte kein signifikanter Einfluss durch die Art der Schilddrüsenerkrankung nachgewiesen werden. Somit ist der Grund der Risikoerhöhung von Patienten mit Karzinom gegenüber Patienten mit Struma in der univariaten Analyse eher auf die ausgedehntere Operationstechnik mittels Thyreoidektomie zur Tumorthherapie zurückzuführen.

Weibliches Geschlecht war in der multivariaten Analyse mit einer 2,68fachen Risikoerhöhung gegenüber dem männlichen Geschlecht assoziiert ($p < 0,001$). Eine Thyreoidektomie hatte Vergleich zur Operation nach Hartley Dunhill ein 4,98fach erhöhtes Risiko ($p < 0,001$). Ein erhöhtes Risiko für Thyreoidektomie mit Neck dissection im Vergleich zur Thyreoidektomie ohne Neck dissection konnte nicht bestätigt werden ($p = 0,243$). Das zusätzliche Risiko einer Neck dissection durch ergänzende Entfernung von Lymphknoten und somit potentieller Schädigung der Nebenschilddrüsen ist somit eher bei aus der Neck dissection unmittelbar folgenden Faktoren, wie einem höheren Anteil an Nebenschilddrüsenautotransplantationen und akzidentiellen Nebenschilddrüsenentfernungen zu suchen.

Die Durchführung einer Nebenschilddrüsenautotransplantation während der Operation ($p < 0,001$), sowie der Nachweis von Nebenschilddrüsenengewebe in der Histologie ($p = 0,005$) erhöhten das Risiko in der multivariaten logistischen Regression 3,50 bzw. 2,48fach einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu entwickeln. Vergleiche Tabelle 7.

Tab. 7: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression bezüglich Risikofaktoren für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus unter den 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

(NSD = Nebenschilddrüse, signifikante Ergebnisse mit * markiert und hervorgehoben)

	p-Wert	Odds-Ratio	95% - Konfidenzintervall
Weiblich vs. Männlich	<0,001*	2,675	1,544 - 4,637
Struma vs. M. Basedow	0,443	1,360	0,620 - 2,985
Struma vs. Karzinom	0,438	1,461	0,561 - 3,802
Thyreoidektomie vs. Hartley-Dunhill	<0,001*	4,980	2,203 - 11,257
Thyreoidektomie vs. Thyreoidektomie mit Neck dissection	0,243	1,816	0,667 - 4,943
NSD-Autotransplantation vs. Keine Autotransplantation	<0,001*	3,504	2,129 - 5,768
Histologisch NSD-Entfernung vs. Keine Entfernung	0,005*	2,480	1,308 - 4,704

3.5 Risikofaktoren des persistierenden Hypoparathyreoidismus

Einen persistierenden Hypoparathyreoidismus über 3 Monate hinaus entwickelten lediglich 13 der 361 (3,6%) Patienten. Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus konnte die univariate logistische Regressionsanalyse nur mit eingeschränkter Validität durchgeführt werden.

69,2% der Patienten waren weiblich, das mittlere Alter betrug $45,6 \pm 20,0$ Jahre. Geschlecht ($p=0,847$) und Alter ($p=0,197$) beeinflussten das Risiko für einen persistierenden Hypoparathyreoidismus nicht signifikant.

Im Vergleich zu allen anderen Patienten mit Substitution, lag der Substitutionsbedarf am Entlasstag bei den Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus etwas höher. Diese erhielten im Mittel $1856\text{mg} \pm 384\text{mg}$ Kalzium und $1,27\mu\text{g} \pm 0,26\mu\text{g}$ Rocatrol® im Vergleich zu $1685\text{mg} \pm 371\text{mg}$ Kalzium und $1,15\mu\text{g} \pm 0,45\mu\text{g}$ Rocatrol® bei den übrigen Patienten mit Substitution. Dabei lag die minimale Dosis bei 2 von 13 Patienten bei 1200mg Kalzium, sowie $1,0\mu\text{g}$ Rocatrol® und die maximale Dosis bei 2 von 13 Patienten bei 2400mg Kalzium und $1,5\mu\text{g}$ Rocatrol® (vergleiche Tabelle 7).

Bis zur durchgeführten Nachuntersuchung konnte der Substitutionsbedarf bei den 13 Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus im Mittel um 638mg Kalzium und $0,66\mu\text{g}$ Rocatrol® gesenkt werden. Bei 4 der 13 Patienten lag der Substitutionsbedarf bei $<1000\text{mg}$ Kalzium und jeweils $0,5\mu\text{g}$ Rocatrol®.

Bei allen dreizehn Patienten, die einen persistierenden postoperativen Hypoparathyreoidismus entwickelten, waren die Parathormonwerte im Serum innerhalb der ersten 24h nach Operation stark erniedrigt. Bei 12 von 13 Patienten (92,3%) lag der Parathormonwert unter der Nachweisgrenze des Essays, bei einem Patienten wurde er mit $6,6\text{ pg/ml}$ gemessen. Somit lagen nahezu alle Patienten, die einen persistierenden Hypoparathyreoidismus entwickelten nicht nur unter der für den postoperativen Hypoparathyreoidismus definierten Grenze von 10 pg/ml , sondern bei 0pg/ml (vergleiche Tabelle 8).

Keiner der Patienten, der am ersten Tag der Operation mit seinen Parathormonspiegeln über der Grenze von 10 pg/ml lag, entwickelte einen persistierenden Hypoparathyreoidismus.

Der Kalziumwert am ersten postoperativen Tag eignete sich dagegen in unserem Kollektiv nicht, um eine ähnliche prognostische Aussage zu treffen. Der mittlere Kalziumwert aller Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus lag unter dem Kalziumwert der Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus.

Tab. 8: Postoperative Kalzium- sowie Parathormonwerte und Substitutionsbedarf bei Entlassung der dreizehn Patienten mit einem persistierenden Hypoparathyreoidismus unter den von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

Patient	Postoperatives Kalzium	Postoperatives Parathormon	Substitution an Kalzium	Substitution an Vitamin D
1	2,0 mmol/l	0 pg/ml	1800mg	1,5µg
2	1,8 mmol/l	0 pg/ml	1800mg	1,5µg
3	2,0 mmol/l	0 pg/ml	1800mg	1,5µg
4	1,9 mmol/l	0 pg/ml	1800mg	1,5µg
5	1,9 mmol/l	0 pg/ml	1800mg	1,5µg
6	1,9 mmol/l	0 pg/ml	1800mg	1,0µg
7	2,1 mmol/l	0 pg/ml	1200mg	1,0µg
8	2,2 mmol/l	0 pg/ml	2400mg	1,5µg
9	2,2 mmol/l	0 pg/ml	1800mg	1,0µg
10	1,8 mmol/l	0 pg/ml	1800mg	1,0µg
11	1,9 mmol/l	6,6pg/ml	2400mg	1,0µg
12	2,1 mmol/l	0 pg/ml	1200mg	1,0µg
13	1,8 mmol/l	0 pg/ml	2400mg	1,5µg

In Bezug auf die Diagnose der Patienten bestand ein persistierender Hypoparathyreoidismus bei 6 von 224 Patienten (2,3%) mit einer benignen Knotenstruma, bei 6 von 97 Patienten (6,2%) mit einem Schilddrüsenkarzinom und einem von 40 Patienten (2,5%) mit einem M. Basedow. Auch wenn prozentual der größte Anteil der Operationen unter den Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus auf Grund eines Schilddrüsenkarzinoms durchgeführt wurde, bestand kein signifikanter Risikounterschied im Vergleich von Patienten mit Struma

und M. Basedow ($p=0,948$), sowie Patienten mit Struma und Schilddrüsenkarzinom ($p=0,139$).

Bei sechs der dreizehn Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus handelte es sich bei der Diagnose um ein Schilddrüsenkarzinom. Histopathologisch wurden 5 papilläre Karzinome und ein medulläres Schilddrüsenkarzinom festgestellt. In 4 der 6 Fälle fanden sich fortgeschrittene Karzinome in den Tumorstadien pT3 und pT4. Bei 5 Patienten waren bis zu 31 der operativ entfernten Lymphknoten tumorinfiltriert, bei zwei Patienten bestand außerdem eine Fernmetastasierung (Tabelle 9).

Tab. 9: Charakteristik der sechs Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und persistierendem Hypoparathyreoidismus unter den von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

Patient	Schilddrüsenkarzinom	TNM-Stadium	Neck dissection	Befallene Lymphknoten
1	Papillär	T3 N0 M0	K1	0/14
2	Papillär	T3 N1 M0	K1	1/11
3	Papillär	T1 N1 M1	K1 und K2	5/31
4	Papillär	T4 N1 M1	K1, K2, K3	17/19
5	Papillär	T4 N1 M0	K1, K2, K3	31/94
6	Medullär	T2 N1 M0	K1, K2, K3	4/46

In Bezug auf die Operationsmethode entwickelte nur einer von 71 Patienten (1,7%), bei denen eine Operation nach Hartley-Dunhill durchgeführt wurde, einen persistierenden Hypoparathyreoidismus. Bei 6 von 214 (2,8%) Patienten mit Thyreoidektomie und 6 von 76 (7,9%) Patienten mit Thyreoidektomie und Neck dissection war ein persistierender Hypoparathyreoidismus zu finden. Damit war der prozentual größte Teil der Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus unter den Patienten mit Thyreoidektomie und Neck dissection auffindbar.

Im Vergleich konnte jedoch keine statistisch signifikante Risikoerhöhung für eine Thyreoidektomie ohne Neck dissection im Vergleich zur Operation nach Hartley-Dunhill ($p=0,519$) oder eine Thyreoidektomie mit Neck dissection im Vergleich zu Thyreoidektomie ohne Neck dissection ($p=0,067$) festgestellt werden.

Unter den Patienten mit ≤ 2 dargestellten Nebenschilddrüsen kam es bei 7 von 113 (6,2%) im Vergleich zu 6 von 248 (2,4%) unter den Patienten mit > 2 dargestellten NSD zu einem persistierendem Hypoparathyreoidismus. Auch hier ergab sich beim Vergleich der beiden Gruppen kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,085$).

Nur einer von 199 Patienten (0,5%) ohne Nebenschilddrüsenautotransplantation entwickelte einen persistierenden Hypoparathyreoidismus. Bei allen anderen wurden entweder eine oder zwei Autotransplantationen intraoperativ durchgeführt. Dies war, bei eingeschränkter Validität, mit einer 15,84fachen Risikoerhöhung durch NSD-Autotransplantation auch als statistisch signifikant zu werten ($p=0,008$, 95%-Konfidenzintervall: 2,037 - 123,166).

Lediglich zwei von 60 Patienten (3,3%) bei denen im histologischen Präparat NSD-Gewebe nachgewiesen wurde, hatten einen persistierenden Hypoparathyreoidismus. Im Vergleich zu 11 von 301 (3,7%) ohne histologischen Nachweis von NSD-Gewebe bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,903$).

Auch in Bezug auf den persistierenden Hyperparathyreoidismus spielte der präoperative 25-OH-Vitamin D Spiegel keine wesentliche Rolle. Nur bei 3 von 70 (4,3%) Patienten mit 25-OH-Vitamin D Werte $< 10\text{ng/ml}$ bestand ein persistierender Hypoparathyreoidismus im Vergleich zu 10 von 290 (3,4%) der Patienten mit 25-OH-Vitamin D Werte $\geq 10\text{ng/ml}$ ($p=0,737$).

Das gleiche galt für das Schilddrüsengewicht: Drei von 76 (3,9%) der Patienten mit einem Resektatgewicht von $\geq 100\text{g}$ entwickelten im Vergleich zu 10 von 272 (3,7%) mit Resektatgewicht von $< 100\text{g}$ einen persistierenden Hypoparathyreoidismus ($p=0,912$). Das mittlere Resektatgewicht lag mit $83,0 \pm 69,4\text{g}$ nur geringgradig über dem mittleren Gewicht des Gesamtkollektivs ($75,6\text{g} \pm 102,7\text{g}$).

Tabelle 10 zeigt hierzu, wie viele Patienten in den jeweiligen Gruppen einen persistierenden Hypoparathyreoidismus als Komplikation hatten, sowie die p-Werte der durchgeführten univariaten logistischen Regressionsanalyse.

Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse der Risikofaktoren für einen persistierenden Hypoparathyreoidismus der 361 von Juni 2011 bis Mai 2014 beidseitig an der Schilddrüse in der Universitätsklinik Ulm operierten Patienten.

(NSD = Nebenschilddrüse; signifikantes Ergebnis mit * markiert)

Variablen	Zahl der Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus	p-Wert
Alter	13/361 (3,6%)	0,197
Weiblich vs. Männlich	9/241 (3,7%) vs. 4/120 (3,3%)	0,847
M. Basedow vs. Struma	1/40 (2,5%) vs. 6/224 (2,7%)	0,948
Karzinom vs. Struma	6/97 (6,2%) vs. 6/224 (2,7%)	0,139
Thyreoidektomie ohne Neck dissection vs. Hartley Dunhill	6/214 (2,8%) vs. 1/71 (1,4%)	0,519
Thyreoidektomie mit Neck dissection vs. Thyreoidektomie ohne Neck dissection	6/76 (7,9%) vs. 6/214 (2,8%)	0,067
Resektatgewicht $\geq 100\text{g}$ vs. $< 100\text{g}$	3/76 (3,9%) vs. 10/272 (3,7%)	0,912
≤ 2 dargestellte NSD vs. > 2 dargestellte NSD	7/113 (6,2%) vs. 6/248 (2,4%)	0,085
NSD-Autotransplantation vs. Keine NSD-Autotransplantation	12/162 (7,4%) vs. 1/199 (0,5%)	0,008*
Histologisch NSD-Entfernung vs. Keine Entfernung	2/60 (3,3%) vs. 11/301 (3,7%)	0,903
25-OH-Vitamin D $< 10\text{ ng/ml}$ vs. $\geq 10\text{ ng/ml}$	3/70 (4,3%) vs. 10/290 (3,4%)	0,737

Insgesamt war eine erhöhte Rate an persistierendem Hypoparathyreoidismus vor allem bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen, sowie bei Patienten mit Thyreoidektomie und Neck dissection zu beobachten. Unter den Patienten mit ≤ 2 im Vergleich zu > 2 dargestellten Nebenschilddrüsen war die Rate an Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus erhöht. Des Weiteren entwickelten Patienten mit Nebenschilddrüsenautotransplantation prozentual mit einem deutlich

höheren Anteil einen persistierenden Hypoparathyreoidismus, als Patienten ohne Nebenschilddrüsenautotransplantation. Letzteres war auch statistisch signifikant. Als prognostisch relevant zu werten war, dass keiner der Patienten mit einem persistierenden Hypoparathyreoidismus postoperative Parathormonwerte ≥ 10 ng/ml aufwies.

4. Diskussion

Die operative Therapie von Schilddrüsenkarzinomen stellt in allen internationalen Leitlinien den wichtigsten und unumgänglichen Bestandteil einer kurativen Tumorthherapie dar. Eine beidseitige Schilddrüsenresektion oder Thyreoidektomie ist darüber hinaus bei benignen Strumen und zur definitiven Behandlung des Morbus Basedow indiziert. Mit über 79.000 operativen Eingriffen im Jahr 2013 handelt es sich in Deutschland aktuell um das im Bereich der endokrinen Chirurgie am häufigsten operierte Organ. [15, 44, 67]

Der postoperative Hypoparathyreoidismus ist eine der häufigsten Komplikationen der modernen Schilddrüsenchirurgie. Der Grund dafür ist in einem Paradigmenwechsel hinsichtlich der verwendeten Operationsmethode bei benignen Strumen zu suchen. Früher wurde eine beidseitige subtotale Resektion gegenüber der Thyreoidektomie bevorzugt, was jedoch zu einer hohen Zahl an Rezidiven und der Erfordernis einer Operation von Rezidivstrumen mit einer erhöhten Morbidität, vor allem in Bezug auf Paresen des Nervus laryngeus recurrens, führte. Heute werden deshalb auch bei benignen Schilddrüsenenerkrankungen häufig radikalere Resektionsverfahren bis hin zur kompletten Thyreoidektomie durchgeführt, was eine höhere Rate an Komplikationen, vor allem hinsichtlich der Nebenschilddrüsenfunktion, zur Folge hat. [13] Des Weiteren wird die prophylaktische Entfernung von Lymphknoten in Form einer systematischen Lymphknotendisektion seit Ende der 80er Jahre bei Patienten mit papillären und medullären Schilddrüsenkarzinomen auf Grund der besseren Prognose empfohlen. [58, 70, 71]

Nicht nur durch die Einschränkung der Lebensqualität, sondern auch durch manifeste klinische Funktionsstörungen wie die Gefahr der Ausbildung eines Katarakts, von Stammganglienverkalkungen, einer Nephrokalzinose oder einer Kardiomyopathie, nach eigentlich erfolgreicher Operation, wird der postoperative Hypoparathyreoidismus neben der Stimmlippenparese zur wichtigsten Komplikation nach Eingriffen an der Schilddrüse. Somit kommt der intraoperativen Darstellung und Schonung der Nebenschilddrüsen eine besondere Bedeutung während des Eingriffs zu. [2, 3, 13]

Mit dieser Arbeit wurde versucht, Faktoren, die die Entstehung eines passageren und/oder persistierenden postoperativen Hypoparathyreoidismus signifikant beeinflussen, zu definieren. Das langfristige Ziel war es, durch die vorliegende statistische Bewertung die beschriebenen Risikofaktoren falls möglich zu vermeiden, oder zum Beispiel im Falle eines präoperativen Vitamin D Mangels zu behandeln. So weisen Daten aus aktuellen Studien auf einen Einfluss des präoperativen 25-OH-Vitamin-D Spiegels auf den postoperativen Parathormonspiegel hin. [12, 31]

Insbesondere durch das Fehlen einer einheitlichen Definition für den postoperativen Hypoparathyreoidismus kommt es zu einer schlechten Vergleichbarkeit der vorliegenden Studien und einer starken Schwankung bei Angabe der Inzidenzen. [28] Für uns war deshalb interessant, wie hoch die Inzidenz des Hypoparathyreoidismus in den Tagen unmittelbar nach der Operation (frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus), sowie eines nach Operation dauerhaft bestehen bleibenden Hypoparathyreoidismus (länger als 3 Monate persistierender Hypoparathyreoidismus) in unserem an der Universitätsklinik Ulm operierten Patientenkollektiv wirklich war.

Ausgewertet wurden Daten von 361 Patienten, die sich von Juni 2011 – Mai 2014 in der Universitätsklinik Ulm einer beidseitigen Schilddrüsenoperation unterzogen.

Bei allen Patienten erfolgte am ersten postoperativen Tag eine routinemäßige Bestimmung von Kalzium und Parathormon. Diese Werte wurden zur Diagnose des postoperativen Hypoparathyreoidismus herangezogen. Patienten mit einem deutlich unter dem Referenzbereich liegenden Parathormonwert von $<10\text{pg/ml}$ und Substitutionsbedarf oder eindeutiger klinischer Symptomatik bei höheren Parathormonwerten, wurden der Gruppe postoperativer Hypoparathyreoidismus zugeordnet. Dies betraf 124 (34,3%) der 361 operierten Patienten. Bei 13 (3,6%) der 361 Patienten wurde ein über 3 Monate hinaus persistierender Hypoparathyreoidismus bei den erfolgten postoperativen Nachuntersuchungen festgestellt. Somit war bei 111 (96,4%) Patienten der postoperative Hypoparathyreoidismus passager und die Funktion der NSD erholte sich im Zeitraum der Nachuntersuchungen. Im Vergleich zu den sehr stark schwankenden Zahlen anderer Arbeiten von 1,6% - 53,6% für den passageren und 0,2 - 9,3% für den

persistierenden Hypoparathyreoidismus, lagen unsere Inzidenzen im mittleren Drittel. [6, 10, 49, 56, 64, 68]

4.1 Alter und Geschlecht

In Bezug auf den postoperativen Hypoparathyreoidismus konnte, wie in der Mehrzahl der vorangehenden Studien, in unserer statistischen Auswertung sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse ($p < 0,001$; OR 2,68; 95%-Konfidenzintervall: 1,54 - 4,64) das weibliche Geschlecht als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden [6, 20, 21, 45, 47, 69]. Warum das weibliche Geschlecht mit einem erhöhten Risiko einhergeht, ist unklar. Als mögliche Faktoren werden niedrigere Kalziumspiegel bei Frauen diskutiert, eventuell auf Grund niedrigerer Vitamin-D-Spiegel. Außerdem scheinen Frauen leichter klinische Symptome zu entwickeln. [10, 20, 79]

Eine wichtige aktuelle Übersichtsarbeit stammt von Edafe et al.. Die 2014 publizierte britische Arbeit untersucht in einem Review mit Metaanalysen 115 Studien aus den Jahren 1990 bis 2012 zum Thema prädiktive Faktoren des postoperativen Hypoparathyreoidismus. Die Metaanalyse von 10 Studien konnte analog zu unseren Ergebnissen signifikante Unterschiede für das weibliche Geschlecht (OR 2,28; 95%-Konfidenzintervall: 1,53 - 3,40) zeigen. [20]

Bergenfelt et al. erfassten von 2004 bis 2006 die Daten von 3660 Patienten des schwedischen endokrinen Qualitätsregisters. Das mediane Alter der untersuchten Patienten betrug 49 Jahre, die Geschlechterverteilung war in 18% männlich und in 82% weiblich. In Korrelation zu unseren Daten, hatten Männer ebenfalls ein im Vergleich zu Frauen niedrigeres Risiko einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu entwickeln (OR 0,60; 95%-Konfidenzintervall: 0,36 - 0,98). [6]

In einer US-amerikanischen Studie werteten Noureldine et al. [45] die Daten von 304 Patienten aus, die sich einer Thyreoidektomie („total thyreoidektomy“) unterzogen. Dabei wurde zwischen einer „milden“ (2,0-2,1mmol/l) und „signifikanten Hypokalzämie“ (<2,0mmol/l) in Bezug auf die postoperativen Serumkalziumspiegel unterschieden.

29,9% der Patienten hatten eine „signifikante Hypokalzämie“, verglichen mit einem ähnlichen Anteil von 34,3% unserer Patienten mit einem postoperativen Hypoparathyreoidismus. Ebenfalls mit unseren Ergebnissen vereinbar stellten die Autoren ein signifikant niedrigeres Risiko für das männliche Geschlecht fest, sowohl eine „milde“ als auch eine „signifikante Hypokalzämie“ ($p=0,02$; OR 0,50; 95%-Konfidenzintervall: 0,28–0,88) zu entwickeln. [45]

Im Gegensatz zu anderen Studienergebnissen [21, 45, 48] beeinflusste in unserem Kollektiv das Patientenalter den postoperativen Hypoparathyreoidismus nicht.

Die Datenlage in Bezug auf das Alter ist sehr heterogen und lässt ebenfalls wenige Rückschlüsse auf mögliche Ursachen zu. So waren zum Beispiel in einer Studie von Erbil et al. Patienten mit postoperativer „Hypokalzämie“ im Mittel um 16,8 Jahre älter als Patienten mit normalen postoperativen Kalziumwerten. [21] Paek et al. hatten in ihrem Studienkollektiv aus 531 Patienten ein mittleres Alter von $45,4 \pm 11,9$ Jahren. Der prozentuale Anteil an postoperativem „Hypoparathyreoidismus“ war hier jedoch im Gegensatz zu den Daten von Erbil et al. in der univariaten Analyse bei Patienten <45 Jahren signifikant höher. [48]

Noureldine et al. konnten ebenfalls ein signifikant niedrigeres Risiko für ältere Patienten beschreiben. Pro 10 Jahre Altersanstieg konnte eine Risikoreduktion von jeweils 20% errechnet werden. Dies ließ sich in der multivariaten Analyse allerdings nicht als signifikanter, unabhängiger Risikofaktor bestätigen. [45]

Auch in der Metaanalyse von Edafe et al. wurden sowohl Studien die eine Risikoerhöhung für jüngere Patienten, als auch Studien, die eine Risikoerhöhung für ältere Patienten beschreiben, ausgewertet. [20] Dies spricht dafür, dass hier eher keine generelle Risikobeeinflussung in eine Richtung stattfindet.

In Bezug auf den persistierenden Hypoparathyreoidismus konnte aus unseren Ergebnissen keine Beeinflussung des Risikos durch Geschlecht oder Alter abgeleitet werden. Auch in anderen Studien in denen zwar für den passageren Hypoparathyreoidismus einen Einfluss durch Geschlecht oder Alter nachgewiesen werden konnte, war dies für den persistierenden Hypoparathyreoidismus oftmals nicht möglich [9, 48, 64]. So war das in der Studie von Paek et al. beschriebene höhere

Risiko für Patienten <45 Jahren einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu entwickeln, nicht für den persistierenden Hypoparathyreoidismus nachzuweisen. [48]

4.2 Diagnosen und Operationsverfahren

In Bezug auf die Diagnosen konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden, dass ein Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zur benignen Struma eine Risikoerhöhung zur Folge hat [45, 64]. Bei uns konnte dies in der univariaten Analyse mit signifikantem Ergebnis gezeigt werden ($p=0,006$; OR 1,99; 95%-Konfidenzintervall: 1,22 - 3,25), dies bestätigte sich jedoch nicht in der multivariaten Analyse ($p=0,438$).

Im Gegensatz dazu kommen Noureldine et al. in univariater und multivariater Analyse auf ein signifikant erhöhtes Risiko für Patienten, die auf Grund eines Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden. [45]

Die Risikoerhöhung in der univariaten Analyse ist durch die radikalere Operationsmethode mittels Thyreoidektomie und Neck dissection in dieser Gruppe zu erklären. Allerdings wurden bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen auch Thyreoidektomien und Dunhill-Operationen durchgeführt, vor allem bei papillären Mikrokarzinomen oder follikulären Karzinomen. Insgesamt ist diese Gruppe im Hinblick auf das Operationsverfahren als heterogen zu bezeichnen.

Die Diagnose eines M. Basedow zeigte in unserem Kollektiv ebenfalls kein erhöhtes Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus im Vergleich zur benignen Struma. Dem gegenüber stehen ebenfalls einige Studien, die das Gegenteil postulieren, wie zum Beispiel die große multizentrische Studie von Thomusch et al. und die Metaanalyse von Edafe et al. [20, 69]. So betrug der prozentuale Anteil der Patienten mit postoperativer „Hypokalzämie“ in der Arbeit von Thomusch et al. unter den Patienten mit M. Basedow 13,4%, unter den Patienten mit anderen Schilddrüsenerkrankungen lediglich 7,1% [69]. In den Gesamtdaten der Metaanalyse von Edafe et al. war die Rate der Patienten mit postoperativer „Hypokalzämie“ und M. Basedow mit 33,9% ebenfalls deutlich höher als die der Patienten ohne M. Basedow (11,3%) [20]. Als potentieller Risikofaktor für die Ausbildung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus wurde

beim M. Basedow von einigen Autoren auch ein präoperativer Vitamin D-Mangel diskutiert [79].

Ferner konnte in unserer Arbeit bei Patienten, die histologisch an einer Hashimoto Thyreoiditis litten, keine signifikante Risikoerhöhung nachgewiesen werden.

Die Entzündungsreaktion im Schilddrüsengewebe bei Autoimmunreaktionen scheint somit, zumindest was unsere Daten anbelangt, keinen Einfluss auf eine Gefährdung der Nebenschilddrüsen während der Operation zu haben.

Das Operationsausmaß wurde mehrfach als Faktor, der die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Hypoparathyreoidismus erhöht, beschrieben [6, 10, 21, 48, 64, 69].

Die Thyreoidektomie zeigte bei uns im Vergleich zu einer Operation nach Hartley-Dunhill (MVA $p < 0,001$; OR 4,98; 95%-Konfidenzintervall: 2,20 – 11,26), sowie die Thyreoidektomie mit Neck dissection im Vergleich zur Thyreoidektomie ohne Neck dissection (UVA $p = 0,016$; OR 1,38; 95%-Konfidenzintervall: 1,061 – 1,803) ein signifikant erhöhtes Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus. Letzteres Ergebnis konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden.

Zu sehr ähnlichen Ergebnissen, gelangten Paek et al. in einer koreanischen Studie, die 2013 publiziert wurde. Dabei wurden 531 Patienten untersucht, die sich auf Grund eines Schilddrüsenkarzinoms einer Thyreoidektomie mit oder ohne Neck dissection unterzogen. Ein „transienter Hypoparathyreoidismus“ wurde anhand eines Serumkalziumspiegel $< 2,0 \text{ mmol/l}$ definiert. 21,8% der Patienten hatten einen „transienten Hypoparathyreoidismus“, 3,6% der Patienten entwickelten einen „permanenten Hypoparathyreoidismus“ über 12 Monate Nachbeobachtungszeit hinaus.

Als signifikanter Risikofaktor für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zeigte sich auch in der multivariaten Analyse eine Neck dissection (OR 2,63; 95%-Konfidenzintervall: 1,71 – 4,05). Eine Thyreoiditis konnte, analog zu unseren Ergebnissen, nicht als Risikofaktor identifiziert werden.[48]

Auch Bergenfelz et al. konnten als Risikofaktor für die Ausbildung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus eine zentrale Lymphknotendisektion (OR 2,25; 95%-Konfidenzintervall: 1,41 - 3,60) identifizieren. [6]

In unserer Studie zeigt sich, dass eine Thyreoidektomie im Vergleich zu einer Operation nach Hartley-Dunhill in der multivariaten Analyse das Risiko für einen Hypoparathyreoidismus deutlich anhebt. Die Ursache hierfür ist bei der Dunhill-Operation vermutlich im Belassen eines kleinen Schilddrüsenrestes im Bereich des Eintritts des Nervus recurrens in den Kehlkopf zu sehen. Etwas lateral dieser Position befindet sich typischer Weise die kraniale Nebenschilddrüse, die auf diese Weise erhalten wird.

Ungewöhnlich erscheint zunächst die Beobachtung, dass eine zusätzlich durchgeführte Neck dissection im Vergleich zur Thyreoidektomie ohne Neck dissection lediglich in der univariaten Analyse einen weiteren Risikozuwachs aufweist. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Eingriffe durch 11 verschiedene Operateure unterschiedlicher Ausbildungsstufen und Erfahrungen in der Schilddrüsenchirurgie erfolgten. Während eine Thyreoidektomie durch alle Operateure erfolgte, wurden die dokumentierten Lymphknotendisektionen nur durch die erfahrensten Operateure durchgeführt.

In Bezug auf den persistierenden Hypoparathyreoidismus waren in unseren Daten prozentual die meisten Patienten in der Gruppe mit Schilddrüsenkarzinom zu finden (6,2%). Dies korreliert mit Daten aus einer Studie von Burge et al., die in der univariaten Analyse ein signifikant erhöhtes Risiko für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zeigen konnten. Dies ließ sich in der multivariaten Analyse jedoch lediglich für ein fortgeschrittenes Tumorstadium zeigen[9].

In Bezug auf die Operationsmethode war mit 7,9% (6 von 76 Patienten) der größte Anteil der Patienten mit persistierenden Hypoparathyreoidismus in der Gruppe mit Thyreoidektomie und Neck dissection zu finden. Bei nur 1 der 71 Patienten (1,7%) bei denen eine Operation nach Hartley-Dunhill durchgeführt wurde, entwickelte sich ein persistierender Hypoparathyreoidismus. In einer 2010 durchgeführten retrospektiven Analyse von 442 Patienten konnten Sitges-Serra et al. weder ein erhöhtes Risiko für einen „permanenten Hypoparathyreoidismus“ in der Gruppe der

Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, noch in der Gruppe der Patienten mit Lymphknotendisektion nachweisen [64].

Wir gehen Anhand unserer Daten trotzdem davon aus, dass bei Erkrankung an einem Schilddrüsenkarzinom, auf Grund der radikaleren Operation, jedoch auch auf Grund einer möglichen Tumorinfiltration der Nebenschilddrüsen bei fortgeschrittenen Karzinomen, ein höheres Risiko für einen persistierenden Hypoparathyreoidismus besteht.

Ein höheres Gewicht des bei Operation entfernten Resektats erhöhte in unserer Auswertung weder das Risiko für einen postoperativen, noch für einen persistierenden Hypoparathyreoidismus. Die Mehrzahl, der durch Edafe et al. ausgewerteten Studien, kommt zu dem gleichen Ergebnis [20]. Eine der wenigen Studien von Hallgrimson et al., die ein signifikant erhöhtes Risiko für ein höheres Resektatgewicht nachweisen konnte, untersuchte ausschließlich Patienten mit M. Basedow als Schilddrüsenerkrankung. [25]

4.3 Darstellung und Autotransplantation der Nebenschilddrüsen

Die Darstellung der Nebenschilddrüsen während der Operation ist ein Faktor, der theoretisch häufiger zu einem intraoperativen Erhalt der Nebenschilddrüsen führen sollte und somit auch zu einer niedrigeren Rate an Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus. Dem gegenüber kann man die Annahme stellen, dass eine Verletzung bzw. Durchblutungsstörung der NSD durch die Darstellung der selbigen wahrscheinlicher wird. In unserer Auswertung konnten wir dennoch keinen signifikanten Risikounterschied in Bezug auf einen postoperativen Hypoparathyreoidismus im Vergleich der Gruppen mit Darstellung von ≤ 2 bzw. > 2 Nebenschilddrüsen feststellen ($p=0,501$).

Auch in der Metanalyse von Edafe et al. kommen 13 der 19 Studien zu diesem Faktor auf keinen relevanten Risikounterschied. Nur eine der Arbeiten konnte ein erhöhtes Risiko in der Gruppe mit einer geringeren Anzahl an Nebenschilddrüsendarstellungen nachweisen. Bei fünf Arbeiten war das Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus bei einer geringeren Anzahl an dargestellten NSD sogar

vermindert. [20] Del Rio et al. untersuchten ein relativ kleines Kollektiv von 116 Patienten und kommen zu dem Schluss, dass Darstellung und Erhalt von mindestens 2 Nebenschilddrüsen das Risiko für eine „postoperative Hypokalzämie“ signifikant senkt. [54] Wichtig ist in diesem Zusammenhang allerdings, dass in unserem Kollektiv die Rate an dargestellten Nebenschilddrüsen sehr hoch war. Bei allen Patienten wurden Nebenschilddrüsen dargestellt und die Anzahl von mindestens 2 dargestellten NSD wurde bei 96,7% unserer Patienten erreicht. Bei 68,7% wurden sogar drei oder vier NSD dargestellt.

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass es durch eine vorsichtige Darstellung der NSD weder zu einem stark erhöhten Risiko der Durchblutungsstörung kommt, noch dass eine Darstellung von mehr als zwei NSD eine zusätzliche Risikoreduktion in Bezug auf einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zur Folge hat.

Signifikant erhöht war dagegen in unserer Auswertung das Risiko in univariater und multivariater Analyse bei Patienten mit Autotransplantation von mindestens einer Nebenschilddrüse einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu entwickeln (MVA $p < 0,001$, OR 3,50; 95%-Konfidenzintervall: 2,13 – 5,77). Dies bestätigten zahlreiche erfolgreiche Studien [4, 6, 20, 45, 48, 64]. So entwickelten in der Studie von Sitges-Serra et al. 92% der 12 Patienten, bei denen 2 oder mehr NSD replantiert wurden, eine „Hypokalzämie“. [64] Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Asari et al. in deren Untersuchung 36,5% der Patienten mit Autotransplantation einen „transienten Hypoparathyreoidismus“ entwickelten. Verglichen mit 14,1% unter den Patienten ohne Autotransplantation war dies ein signifikanter Unterschied. [4]

Passend zu diesen Ergebnissen konnten auch Lang et al. zeigen, dass es signifikant häufiger zu einer postoperativen „Hypokalzämie“ nach Autotransplantation von einer oder mehr Nebenschilddrüsen kam. 30,4% der Patienten mit Autotransplantation von mindestens einer Nebenschilddrüse entwickelten einen Hypoparathyreoidismus, im Gegensatz zu lediglich 10,6% der Patienten ohne Autotransplantation. [37]

Der histologische Nachweis von Nebenschilddrüsengewebe im Resektat als Risikofaktor wurde in vorliegenden Studien kontrovers eingestuft. Einige Studien konnten kein erhöhtes Risiko feststellen [10, 21, 72], mehrere Auswertungen ergaben jedoch analog zu unseren Ergebnissen eine signifikante Risikoerhöhung [20, 45, 48,

64]. In unserer Auswertung stellte sich der histologische Nachweis von NSD-Gewebe im Resektat sowohl in univariater, als auch in multivariater Analyse ($p=0,005$, OR 2,48; 95%-Konfidenzintervall: 1,31 - 4,70) als signifikanter Risikofaktor heraus.

Zum Beispiel Paek et al. konnten den histologische Nachweis einer akzidentellen NSD-Entfernung (OR 1,78; 95%-Konfidenzintervall: 1,15 - 2,75) als signifikanten Risikofaktor herausstellen. [48] Für eine Metaanalyse in der Untersuchung von Edafe et al. waren vier Studien verfügbar (OR 1,90; 95%-Konfidenzintervall: 1,31-2,74), die das signifikant erhöhte Risiko in unseren Ergebnissen bestätigen konnte. [20] Zu den gleichen Ergebnissen kommen Noureldine et al., die ebenfalls in der multivariaten Analyse zu einer signifikanten Risikoerhöhung für eine akzidentelle Nebenschilddrüsenentfernung kamen. [45]

In Bezug auf den persistierenden Hypoparathyreoidismus war auffällig, dass nur einer der Patienten, bei denen keine Nebenschilddrüsenautotransplantation durchgeführt wurde, einen persistierenden Hypoparathyreoidismus entwickelte. Bei allen anderen Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus wurde mindestens eine Nebenschilddrüse autotransplantiert. Dieser Risikounterschied war bei sehr kleiner Gruppengröße auch statistisch signifikant ($p=0,008$, OR 15,85, 95%-Konfidenzintervall: 2,037 - 123,166). Für die Darstellung von ≤ 2 Nebenschilddrüsen konnte dies nicht belegt werden, jedoch kam es in dieser Gruppe mit 6,2% im Vergleich zu 2,4% unter den Patienten mit >2 dargestellten NSD deutlich häufiger zu einem persistierendem Hypoparathyreoidismus. In Bezug auf eine akzidentelle Entfernung von Nebenschilddrüsen konnten in unseren Daten keine relevanten Unterschiede in den beiden Gruppen mit und ohne persistierendem Hypoparathyreoidismus festgestellt werden.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen postulieren Trupka et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2002 das Gegenteil dessen, was man aus unseren Zahlen schließen könnte. In ihrem Kollektiv von 146 Patienten entwickelten zwar Patienten mit NSD-Autotransplantation signifikant häufiger einen „temporären Hypoparathyreoidismus“, jedoch entwickelte keiner der Patienten, bei dem eine NSD-Autotransplantation durchgeführt wurde, einen persistierenden Hypoparathyreoidismus über 6 Monate hinaus. Im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv wurden jedoch nur Patienten untersucht, die aufgrund einer benignen Schilddrüsenerkrankung operiert wurden.

Des Weiteren wurden nur bei 25% der Patienten NSD-Autotransplantationen durchgeführt (44,9% bei unseren Patienten). [73] Auch Edafe et al. kommen in einer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass keine der 115 untersuchten Studien einen Zusammenhang zwischen NSD-Autotransplantation und „persistierender Hypokalzämie“ zeigen konnte und schließen daraus, dass es eventuell besser sei, das Risiko eines transienten Hypoparathyreoidismus für die Verhinderung eines permanenten Hypoparathyreoidismus durch Autotransplantation in Kauf zu nehmen. [20] Auch in einer großen multizentrischen Studie von Thomusch et al. entwickelte keiner der Patienten mit NSD-Autotransplantation einen persistierenden Hypoparathyreoidismus über 6 Monate hinaus [69]. Somit stellt sich die Frage, warum so viele unserer Patienten trotz Autotransplantation einen persistierenden Hypoparathyreoidismus entwickelten.

Eine Studie von Asari et al. stützt dagegen unsere Ergebnisse. Hier wurde bei beiden Patienten, die einen persistierenden Hypoparathyreoidismus entwickelten eine NSD-Autotransplantation durchgeführt [4]. Auch Sitges-Serra et al. postulieren korrelierend zu unseren Ergebnissen in ihrer Arbeit, dass eine NSD-Autotransplantation die Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion nicht sicher verbessert. [64]

4.4 Präoperative Vitamin-D-Werte

Von großem wissenschaftlichem Interesse ist derzeit die Frage, ob präoperative Vitamin-D-Spiegel die Ausbildung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus beeinflussen. Würde sich die Korrelation bestätigen, könnte sich durch eine präoperative Vitamin-D-Substitution ein postoperativer Hypoparathyreoidismus bei den betroffenen Patienten mit relativ geringem Aufwand vermeiden lassen.

Einige bisher publizierter Studien [21, 31, 47] postulieren diesen Bezug. So konnten Erbil et al. in Ihrem Kollektiv von 200 Patienten eine signifikante Risikoerhöhung für eine postoperative „Hypokalzämie“ bei präoperativen 25-OH-Vitamin-D-Werten <15ng/ml zeigen. [21] Ozogul et al. konnten eine 3,4fache Risikoerhöhung für Patienten mit einem „niedrigen“ Vitamin D-Spiegel nachweisen. Ein genauer Wert wird in der Publikation jedoch nicht genannt. [47] Auch wurde in beiden Untersuchungen keine multivariate Analyse durchgeführt.

Dieser Zusammenhang zwischen präoperativ erniedrigten 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln und postoperativem Hypoparathyreoidismus konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Eine aktuelle US-amerikanische Studie von Falcone et al. scheint dies zu bestätigen. Auch diese konnte keine Risikoerhöhung nachweisen. Es wurden die Daten von 304 an der Schilddrüse operierte Patienten ausgewertet, die sich einer beidseitigen Schilddrüsenoperation mit oder ohne Neck dissection unterzogen. Der mittlere präoperative 25-OH-Vitamin-D Spiegel lag bei 25ng/ml und die Rate an postoperativer „Hypokalzämie“ bei 37,5%, was unseren Ergebnissen mit einem Mittelwert von $20,2 \pm 11,3$ ng/ml und einer Rate von 34,3% für den postoperativen Hypoparathyreoidismus in etwa entsprach. [22]

In einem Anfang 2015 von Leinung et al. [39] veröffentlichten Review zum Thema postoperative Hypokalzämie wurde die Frage zu den präoperativen 25-OH-Vitamin-D Werten erneut aufgeworfen. „Waren postoperative PTH Spiegel bei Patienten mit einem präoperativen Vitamin D Mangel niedriger?“ (Seite 3) [37] Auf Grund der von uns postoperativ erfassten Parathormonwerte, kann diese Frage bezogen auf unser operiertes Patientenkollektiv ganz klar mit „Nein“ beantwortet werden. Die mittleren postoperativen Parathormonspiegel der Patienten mit 25-OH-Vitamin-D-Spiegel <10 ng/ml, waren sogar höher als die der Patienten mit höheren 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln. Eine mögliche Erklärung für diese Befunde sind die bekanntermaßen reaktiv erhöhten Parathormonspiegel, die bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel auch häufig präoperativ gemessen werden und sich auch in den postoperativ höher gemessenen Parathormonwerten widerspiegeln könnten.

Gegensätzlich zu unseren Ergebnissen steht auch die 2011 von Kirkby-Bott et al. [31] veröffentlichte Studie, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativen 25-OH-Vitamin-D Spiegeln und „transienter Hypokalzämie“ zeigen konnte. Es wurden ebenfalls Patienten mit präoperativen 25-OH-Vitamin-D Werten <10 ng/ml mit Patienten verglichen, die Werte von 10-20ng/ml oder >20 ng/ml aufwiesen. Allerdings handelte es sich hier um ein deutlich kleineres Patientenkollektiv von 166 Patienten, und im Gegensatz zu unserer Auswertung wurden nicht erniedrigte Parathormonwerte der Patienten als Endpunkt betrachtet, sondern ein albuminkorrigierter postoperativer Kalziumspiegel von $<2,0$ mg/dl. Die Rate an Patienten mit „transienter Hypokalzämie“ war 26,6%. Analog zu unseren Ergebnissen waren auch in dieser Studie die prä- und postoperativen Parathormonwerte bei den

Patienten mit präoperativen Vitamin-D-Spiegeln $<10\text{ng/ml}$ höher als in den anderen beiden Gruppen. Bei Kirkby-Bott et. al. kann also nicht von einem Zusammenhang zwischen niedrigen postoperativen Parathormonwerten und präoperativen Vitamin-D gesprochen werden. In ihrer Veröffentlichung wird dies als Argument gegen die Verlässlichkeit des postoperativen Parathormons, eine postoperative Hypokalzämie vorherzusagen, gesehen. Lediglich ein Patient des Kollektivs entwickelte einen über mehr als 6 Monate andauernden „permanenten“ Hypoparathyreoidismus. In ihrer Schlussfolgerung gehen Kirkby-Bott et al. davon aus, dass ein Vitamin D-Mangel das Risiko eines permanenten Hypoparathyreoidismus nicht erhöht. [31]

4.5 Postoperative Parathormonwerte

In den vergangenen Jahren wurde der postoperative Parathormonspiegel als prädiktiver Faktor für eine Hypokalzämie kontrovers diskutiert. Aktuelle Arbeiten bestätigen, dass die Messung des Parathormonspiegels innerhalb der ersten 24h postoperativ stark mit der späteren Funktion der Nebenschilddrüsen und der Entwicklung einer Hypokalzämie korreliert. [4, 20, 45, 50, 61, 62] Selberherr et al. kommen zu dem Schluss, dass die einmalige Messung des Parathormons ab 12-24h postoperativ die spätere Funktion der Nebenschilddrüsen sicher voraussagen kann. Der postoperative Kalziumspiegel unterliegt vielfältigeren Einflussfaktoren. So zweifeln Selberherr et al. die Korrelation des Kalziumwerts am ersten postoperativen Tag mit der späteren Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus an. [61, 62]

Edafe et al. bescheinigen einem sinkenden Kalziumspiegel innerhalb der ersten 24h nach Operation in ihrer Metaanalyse ebenfalls eine schlechte Vorhersagekraft für eine „transiente Hypokalzämie“ [20]. Auch Asari et. al. kommen zu dem Schluss, dass Serumkalziumspiegel, die an den beiden ersten postoperativen Tagen gemessen werden, einen transienten Hypoparathyreoidismus nicht zuverlässig vorhersagen können [4].

Im Gegensatz dazu steht eine Studie von Aluffi et al., die postoperative Kalziumwerte $<7,5\text{mg/dl}$ ($<1,88\text{ mmol/l}$) als verlässlichen prognostischen Parameter für die Entwicklung eines persistierenden Hypoparathyreoidismus sieht [2]. Dies konnten wir allerdings ebenfalls nicht bestätigen. Die mittleren Kalziumwerte der Patienten mit

persistierendem Hypoparathyreoidismus in den ersten 24h postoperativ lagen in unserem Kollektiv sogar über denen der Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus.

Unsere Daten bestätigen die hohe Prädiktion des postoperativen Parathormonspiegels für den persistierenden Hypoparathyreoidismus. Keiner der dreizehn Patienten, die einen persistierenden Hypoparathyreoidismus entwickelten, hatten am ersten postoperativen Tag Parathormonwerte ≥ 10 pg/ml. Somit kommen wir zu dem Schluss, dass Patienten mit Parathormonwerten < 10 pg/ml bzw. mit fehlender Nachweisbarkeit von Parathormon unmittelbar nach der Operation ein höheres prognostisches Risiko, einen persistierenden Hypoparathyreoidismus zu entwickeln, haben. Parathormonwerte ≥ 10 pg/ml scheinen wiederum klar für eine gute Nebenschilddrüsenfunktion und dagegen zu sprechen, dass ein Patient im Verlauf einen persistierenden Hypoparathyreoidismus entwickeln wird. Passend dazu schließen Hermann et al. in ihrer Auswertung der intra- und postoperativen Parathormonspiegel, sowie Kalziumspiegel von 402 Patienten, dass normale PTH-Werte 3h postoperativ und normale Kalziumspiegel am ersten postoperativen Tag die Entwicklung eines persistierenden Hypoparathyreoidismus ausschließen [26]. Sitges-Serra et al. kommen in ihrer Arbeit ebenfalls zu dem Ergebnis, dass nicht nachweisbare Parathormonwerte unmittelbar nach der Operation stark mit der Entwicklung eines persistierenden Hypoparathyreoidismus assoziiert sind [64].

In der Arbeit von Kirkby-Bott et al. [31] sprechen die Autoren allerdings auch von einer bestehenden Unzuverlässigkeit des Parathormonwertes. Wie auch durch unsere Daten bestätigt, seien die postoperativen PTH-Werte durch einen präoperativen Mangel an Vitamin-D verfälscht und würden dadurch erhöht gemessen. Dies würde zu einer schlechten Vorhersagekraft des Parathormons in Bezug auf eine postoperative Hypokalzämie führen. Sie plädieren deshalb dafür, die Vitamin-D-Spiegel präoperativ zu kontrollieren und zu korrigieren. [31] Aus unserer Sicht spielt ein eventuell etwas erhöhter Ausgangswert des Parathormons bei Vitamin-D-Mangel jedoch keine entscheidende Rolle, da die Parathormonwerte nur eine sehr kurze Halbwertszeit (3-5min [26]) aufweisen und so, wie bereits beschrieben, bei bestehender Nebenschilddrüsenunterfunktion innerhalb weniger Stunden nach Operation

unabhängig vom Vitamin-D-Spiegel unter die relevante Grenze von <10 bzw. 15ng/ml abfallen.

4.6 Schlussfolgerungen

Völlig unabhängig von unseren Ergebnissen ist eine der wichtigsten Schlussfolgerungen aus dieser Arbeit, dass eine einheitliche, möglichst international gültige Definition für den postoperativen Hypoparathyreoidismus, wie auch schon in vorhergehenden Arbeiten angemahnt [28], dringend notwendig ist. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist sonst nicht gegeben und zukünftige Studien sind, genauso wie bisherige, in ihrer Effektivität und Allgemeingültigkeit eingeschränkt. Die Einteilung der Patienten in drei Risikogruppen über die postoperativen Parathormonwerte, wie von Selberherr et. al Anfang 2015 vorgeschlagen, könnte auch bei der Definition eine wegweisende Richtung vorgeben [61, 62]. Die Empfehlung einer routinemäßigen postoperativen Parathormonbestimmung wird voraussichtlich auch Eingang in die bereits geplante Aktualisierung der Leitlinien zur Schilddrüsenchirurgie finden.

Aus unseren Zahlen lässt sich folgern, dass eventuell etwas zurückhaltender mit der Entnahme von Nebenschilddrüsen und anschließender Replantation umgegangen werden sollte. In unserem Kollektiv war die Autotransplantationsrate mit 44,9% relativ hoch und führte nicht, wie von den Operateuren vermutet, zu einer deutlichen Verringerung der Rate an postoperativem Hypoparathyreoidismus. Eine akzidentelle Entfernung von Nebenschilddrüsengewebe, sollte durch Identifikation der Nebenschilddrüsen, soweit wie möglich vermieden werden. Ferner ist eine genaue Untersuchung der entnommenen Präparate, um eventuell entfernte Nebenschilddrüsen doch noch replantieren zu können, wichtig. Ein absoluter Schutz vor einem persistierenden Hypoparathyreoidismus kann durch NSD-Autotransplantation nicht gewährleistet werden. Richtig ist sicherlich, was Selberherr und Niederle in ihrer Arbeit schreiben: „Es gilt der wichtige Grundsatz, dass jede Nebenschilddrüse so zu behandeln ist, als wäre sie die letzte verbliebene!“ (Seite 14) [61] Für eine sorgfältige Darstellung der Nebenschilddrüsen spricht auch, dass in unserem Kollektiv die Rate an Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus

unter den Patienten mit ≤ 2 dargestellten Nebenschilddrüsen höher war, als in der Vergleichsgruppe mit > 2 dargestellten Nebenschilddrüsen.

Für die Vorhersage eines persistierenden Hypoparathyreoidismus scheint der postoperative Parathormonwert eine entscheidende Rolle zu spielen. Bei Patienten mit Parathormonwerten < 10 pg/ml muss eine engmaschige postoperative Kontrolle erfolgen. Patienten mit Parathormonwerten ≥ 10 pg/ml scheinen ein recht geringes Risiko zu haben, im Verlauf einen persistierenden Hypoparathyreoidismus zu entwickeln.

Weibliches Geschlecht, sowie radikale Operationen (Thyreoidektomie im Vergleich zur Operation nach Hartley-Dunhill, sowie Thyreoidektomie mit Neck dissection im Vergleich zu Thyreoidektomie ohne Neck dissection) konnten erneut als Risikogruppen für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus bestätigt werden.

Da das weibliche Geschlecht unbeeinflussbar, sowie eine radikalere Operation zumindest in der Tumorchirurgie unvermeidbar ist, ist diesen beiden Gruppen in der postoperativen Kontrolle besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

Als Vorteile unserer Arbeit gegenüber anderen Studien sind die postoperativ erhobenen Parathormonwerte und die daran festgelegte Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus zu sehen. Von erniedrigten Kalziumspiegeln auf einen Hypoparathyreoidismus zu schließen scheint, wie ausführlich beschrieben, nicht suffizient zu sein. So konnten wir den hohen prädiktiven Wert eines stark erniedrigten Parathormonspiegels für einen persistierenden Hypoparathyreoidismus herausstellen. Des Weiteren konnte in unserer Arbeit, durch die präoperativ erfassten 25-OH-Werte ein direkter Bezug zu den postoperativen Parathormonwerten, ohne Umweg über Kalziumwerte hergestellt werden. Im Unterschied zu einigen anderen Arbeiten versuchten wir Risikofaktoren des persistierenden Hypoparathyreoidismus herauszuarbeiten und führten dazu aufwändige Nachuntersuchungen durch. Des Weiteren wurden Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse als weitere Faktoren betrachtet.

Als Nachteile unserer Arbeit kann gesehen werden, dass keine systematische Erfassung der subjektiven Symptome bei Patienten mit postoperativem Hypoparathyreoidismus erfolgte. So hätte man die Relevanz bezüglich der erhobenen Laborwerte auf die unmittelbare Lebensqualität der Patienten besser erfassen können

und zum Beispiel auch untersuchen können, ob zwischen Frauen und Männern auch Unterschiede bezüglich der Beschwerden bestehen.

Des Weiteren ist die Nachbeobachtungszeit unserer Patienten kritisch zu betrachten. Nach der am häufigsten genutzten Definition liegt ein persistierender Hypoparathyreoidismus erst nach ca. 6 Monaten vor. Unsere Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel allerdings nur 4,8 Monate. Auf der anderen Seite ist dem entgegen zu stellen, dass mit einer längeren Beobachtungszeit unsere Zahl an Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus höchstens kleiner geworden wäre, da im zeitlichen Verlauf eventuell noch mehr Patienten ihre Medikation abgesetzt hätten.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 361 Patienten, die sich von Juni 2011 bis Mai 2014 an der Universitätsklinik Ulm einer beidseitigen Schilddrüsenoperation unterzogen, hinsichtlich einer postoperativen Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (NSD) untersucht. Ziel war dabei prädiktive Faktoren für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus 24h nach Operation, sowie einen persistierenden Hypoparathyreoidismus nach mehr als 3 Monaten zu bestimmen und die jeweiligen Inzidenzen unter den operierten Patienten zu evaluieren. Es wurden dazu univariate und multivariate statistische Analysen mit Hilfe der logistischen Regression durchgeführt. Als Definition diente hierbei für den postoperativen Hypoparathyreoidismus ein innerhalb der ersten 24h postoperativ gemessener Parathormonspiegel von $<10\text{pg/ml}$ mit typischer klinischer Symptomatik oder eine eindeutige klinische Symptomatik bei höheren Parathormonwerten. Für den persistierenden Hypoparathyreoidismus ein anhaltender Bedarf an medikamentöser Substitutionstherapie über mehr als 3 Monate nach Operation.

Bei 34,3% unserer Patienten konnte ein frühpostoperativer Hypoparathyreoidismus festgestellt werden, bei 3,6% persistierte der Hypoparathyreoidismus und war somit bei 96,4% der Patienten passager. Als signifikante Risikofaktoren für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus konnten in univariater und multivariater Analyse das weibliche Geschlecht, die Durchführung einer NSD-Autotransplantation, sowie der histologische Nachweis von NSD-Gewebe im Resektat bestätigt werden. Mit der größten Risikozunahme war ein zunehmendes Operationsausmaß vergesellschaftet. Eine Thyreoidektomie war gegenüber einer Operation nach Hartley-Dunhill mit einem signifikant erhöhten Risiko verbunden. In der univariaten Analyse konnte dies zusätzlich für Patienten mit Thyreoidektomie und Neck dissection gegenüber Patienten mit Thyreoidektomie ohne Neck dissection dargestellt werden.

Im Gegensatz zu anderen Studien kamen wir zu dem Ergebnis, dass ein präoperativ erniedrigter 25-OH-Vitamin-D Spiegel nicht mit einem erhöhten Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus einhergeht. Umgekehrt bedeutet dies, dass

die präoperative Behandlung eines Vitamin D-Mangels voraussichtlich keinen Effekt auf die Ausbildung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus haben wird.

Für den persistierenden Hypoparathyreoidismus war der postoperative Parathormonwert der stärkste Prädiktor. Am ersten postoperativen Tag hatte keiner der Patienten, die einen persistierenden Hypoparathyreoidismus entwickelten einen Serumspiegel von ≥ 10 pg/ml. Prozentual entwickelte die Patientengruppe, die auf Grund eines Schilddrüsenkarzinoms mit Thyreoidektomie und Neck dissection operiert wurde am häufigsten einen persistierenden Hypoparathyreoidismus. Unter den Patienten, bei denen keine Nebenschilddrüsenautotransplantation durchgeführt wurde, entwickelte sich nur bei einem Patienten ein persistierender Hypoparathyreoidismus. Bei allen anderen Patienten mit persistierendem Hypoparathyreoidismus wurde mindestens eine Nebenschilddrüse autotransplantiert. Dieser Risikounterschied war auch statistisch signifikant.

Schlussfolgern lässt sich in Bezug auf den postoperativen Hypoparathyreoidismus, dass es sich bei Frauen und vor allem Patienten, die sich aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms einer Thyreoidektomie mit Neck dissection unterziehen müssen, um Gruppen mit einem erhöhten Risiko handelt, denen in den postoperativen Kontrollen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden muss. Auch bezogen auf den persistierenden Hypoparathyreoidismus lässt sich folgern, dass bei Erkrankung an einem Schilddrüsenkarzinom, auf Grund der radikaleren Operation und möglichen Tumorinfiltration der Nebenschilddrüsen bei fortgeschrittenen Karzinomen ein höheres Risiko besteht.

Eine großzügige Handhabung der Autotransplantation von Nebenschilddrüsen sollte kritischer betrachtet werden. Bei einer mit 44,9% relativ hohen Autotransplantationsrate, sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass im Vordergrund der Erhalt der Nebenschilddrüsen in Situ stehen sollte und eine akzidentelle Entfernung, soweit wie möglich unbedingt vermieden werden sollte. Ein absoluter Schutz vor einem persistierenden Hypoparathyreoidismus kann durch NSD-Autotransplantation nicht gewährleistet werden.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Abboud B, Sleilaty G, Zeineddine S, Braidy C, Aouad R, Tohme C, Noun R and Sarkis R: Is therapy with calcium and vitamin D and parathyroid autotransplantation useful in total thyroidectomy for preventing hypocalcemia? *Head & neck*. 30, 1148–1154 (2008).
- [2] Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A and Pia F: [Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy]. *Acta otorrinolaringológica española*. 59, 321–324 (2008).
- [3] Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W and Allolio B: Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 146, 215–222 (2002).
- [4] Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C and Niederle B: Hypoparathyroidism after total thyroidectomy A prospective Study. *Archives of Surgery*. 143, 132–137 (2008).
- [5] Bahar G, Feinmesser R, Joshua B-Z, Shpitzer T, Morgenstein S, Popovtzer A and Shvero J: Hyperfunctioning intrathyroid parathyroid gland: a potential cause of failure in parathyroidectomy. *Surgery*. 139, 821–826 (2006).
- [6] Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G and Lausen I: Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 393, 667–673 (2008).
- [7] Bohrer T, Hagemeyer M and Elert O: A clinical chameleon: postoperative hypoparathyroidism. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 392, 423–426 (2007).
- [8] Bohrer T, Paul J, Krannich H, Hasse C and Elert O: The Wuerzburg scale: A new classification system for permanent postoperative hypoparathyroidism. *European Surgery*. 39, 39–44 (2007).
- [9] Burge MR, Zeise TM, Johnsen MW, Conway MJ and Qualls CR: Risks of complication following thyroidectomy. *Journal of general internal medicine*. 13, 24–31 (1998).
- [10] Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, De Cataldis A, Pasquali R and Ceroni AR: Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngology--head*

and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 137, 654–658 (2007).

- [11] Cooper MS and Gittoes NJL: Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ (Clinical research ed.)*. 336, 1298–1302 (2008).
- [12] Dralle H: [High frequency of hypocalcemia after total thyroidectomy. Are low preoperative vitamin D levels responsible?]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen.* 83, 71 (2012).
- [13] Dralle H: [Identification of the recurrent laryngeal nerve and parathyroids in thyroid surgery]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen.* 80, 352–363 (2009).
- [14] Dralle H, Damm I, Scheumann GFW and et al: Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today.* 24, 112–121 (1994).
- [15] Dralle H, Musholt T], Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, Goretzki PE, Niederle B, Scheuba C, Clerici T, Hermann M, Kußmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram P, Trupka A, Zielke A, Karges W, Luster M, Schmid KW, Vordermark D, Schmoll H-J, Mühlenberg R, Schober O, Rimmele H and Machens A: German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.* 398, 347–75 (2013).
- [16] Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, Grond S, Mühlig HP, Richter C, Voss J, Thomusch O, Lippert H, Gastinger I, Brauckhoff M and Gimm O: Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery.* 136, 1310–1322 (2004).
- [17] Dralle PDMDHCH, Schneider R, Lorenz K, Phuong NT, Sekulla C and Machens a.: Stimm lippenpareesen nach Schilddrüsenoperationen. *Der Chirurg.* 86, 698–706 (2015).
- [18] Dusso AS, Brown AJ and Slatopolsky E: Vitamin D. *American journal of physiology. Renal physiology.* 289, 8–28 (2005).
- [19] Ebrahimi H, Edhouse P, Lundgren CI, McMullen T, Sidhu S, Sywak M and Delbridge L: Does autoimmune thyroid disease affect parathyroid autotransplantation and survival? *ANZ journal of surgery.* 79, 383–385 (2009).
- [20] Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L and Balasubramanian SP: Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *The British journal of surgery.* 101, 307–320 (2014).
- [21] Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, İşsever H, Bozbora A, Özarmağan S and Tezelman S: The impact of age, vitamin D3 level, and incidental

- parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *American Journal of Surgery*. 197, 439–446 (2009).
- [22] Falcone TE, Stein DJ, Jumaily JS, Pearce EN, Holick MF, McAneny DB, Jalisi S, Grillone G a, Stone MD, Devaiah AK and Noordzij JP: Correlating Preoperative Vitamin D Status with Post Thyroidectomy Hypocalcemia. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 21, 348–354 (2015).
- [23] Gauger PG, Reeve TS, Wilkinson M and Delbridge LW: Routine parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy: the influence of technique. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 166, 605–609 (2000).
- [24] Grodski S and Serpell J: Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World journal of surgery*. 32, 1367–1373 (2008).
- [25] Hallgrimsson P, Nordenström E, Almquist M and Bergenfelz a. OJ: Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: A swedish multicenter study of 1,157 patients. *World Journal of Surgery*. 36, 1933–1942 (2012).
- [26] Hermann M, Ott J, Promberger R, Kober F, Karik M and Freissmuth M: Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *The British journal of surgery*. 95, 1480–1487 (2008).
- [27] Huang S-M: Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia? *World journal of surgery*. 36, 1503–1508 (2012).
- [28] Jessie W and Harrison B: Hypocalcemia after Thyroidectomy: The Need for Improved Definitions. *World Journal of Endocrine Surgery*. 2, 17–20 (2010).
- [29] Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J and Kranzhöfer K: Krebs in Deutschland 2009/2010. Robert Koch-Institut 9, 1-150 (2013).
- [30] Kaatsch P, Spix C, Katalinic A and Hentschel S: Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch-Institut 8, 1-136 (2012).
- [31] Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B and Palazzo F: Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World journal of surgery*. 35, 324–330 (2011).
- [32] <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/tuv/vitamin-d-125-oh.html>. (29.04.2013)

- [33] <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/tuv/vitamin-d-total.html>. (29.04.2013)
- [34] <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/nop/parathormon.html>. (29.04.2013)
- [35] Komaba H, Goto S and Fukagawa M: Critical issues of PTH assays in CKD. *Bone*. 44, 666–670 (2009).
- [36] <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. (09.10.2016)
- [37] Lang BHH, Yih PCL and Ng KK: A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World Journal of Surgery*. 36, 1300–1306 (2012).
- [38] Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H and Sigurdsson G: High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark a. *Journal of internal medicine*. 229, 415–420 (1991).
- [39] Leinung M and Beyer T: Postoperative Hypocalcemia after Thyroidectomy: Can It be Prevented? *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 21, 452–453 (2015).
- [40] Lupp A, Klenk C, Röcken C, Evert M, Mawrin C and Schulz S: Immunohistochemical identification of the PTHR1 parathyroid hormone receptor in normal and neoplastic human tissues. *European journal of endocrinology* 162, 979–986 (2010).
- [41] Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VCZ and Lazaretti-Castro M: Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 50, 664–673 (2006).
- [42] Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, Lakatos P, Bajnok L, Garceau R, Mosekilde L, Lagast H, Shoback D and Bilezikian JP: Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 1, 275–283 (2013).
- [43] Mohebati a and Shaha a R: Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical anatomy (New York, N.Y.)*. 25, 19–31 (2012).

- [44] Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, Kussmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram J, Schabram P, Scheuba C, Simon D, Steinmüller T, Trupka AW, Wahl R a, Zielke A, Bockisch A, Karges W, Luster M and Schmid KW: German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 396, 639–649 (2011).
- [45] Noureldine SI, Genther DJ, Lopez M, Agrawal N and Tufano RP: Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: an analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 140, 1006–1013 (2014).
- [46] Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS and Wells SA: Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Annals of surgery*. 223, 472–478(1996).
- [47] Ozogul B, Akcay MN, Akcay G and Bulut OH: Factors Affecting Hypocalcaemia Following Total Thyroidectomy: A Prospective Study. *The Eurasian Journal of Medicine*. 46, 15–21 (2014).
- [48] Paek SH, Lee YM, Min SY, Kim SW, Chung KW and Youn YK: Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy for thyroid cancer. *World journal of surgery*. 37, 94–101 (2013).
- [49] Pattou F, Combemale F and Fabre S: Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World journal of surgery*. 22, 718–724 (1998).
- [50] Raffaelli M, De Crea C, Carrozza C, D'Amato G, Zuppi C, Bellantone R and Lombardi CP: Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. *World Journal of surgery*. 36, 1307–1313 (2012).
- [51] Reeve T and Thompson NW: Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World journal of surgery*. 24, 971–975 (2000).
- [52] Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R and Wrbitzky R: Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany : Ultrasonography Screening in. 14, 926–932 (2004).
- [53] Rejnmark L, Underbjerg L and Sikjaer T: Therapy of hypoparathyroidism by replacement with parathyroid hormone. *Scientifica*. 2014, 1-8 (2014).
- [54] Del Rio P, Iapichino G, Arcuri MF, Sara T and Sianesi M: Is the Number of Parathyroid Glands Identified During Total Thyroidectomy a Real Predictive Factor of Postoperative Hypocalcemia? *The Endocrinologist*. 19, 60–61 (2009).

- [55] Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P and Witte J: [Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*. 70, 999–1010 (1999).
- [56] Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR and Pezzullo L: Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World journal of surgery*. 28, 271–276 (2004).
- [57] Rubin MR, Sliney J, McMahon DJ, Silverberg SJ and Bilezikian JP: Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 21, 1927–1934 (2010).
- [58] Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H and Dralle H: Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World journal of surgery*. 18, 559–567 (1994).
- [59] Schmid KW: Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Der Onkologe*. 16, 644–656 (2010).
- [60] Schumm-Dräger PM and Feldkamp J: Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. *Prävention und Gesundheitsförderung*. 2, 153–158 (2007).
- [61] Selberherr a and Niederle B: [Avoidance and management of hypoparathyroidism after thyroid gland surgery]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*. 86, 13–16 (2015).
- [62] Selberherr A, Scheuba C, Riss P and Niederle B: Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: Efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery*. 157, 349–353 (2015).
- [63] Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. *The New England journal of medicine*. 359, 391–403 (2008).
- [64] Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP and Sancho JJ: Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *The British journal of surgery*. 97, 1687–1695 (2010).
- [65] Song CM, Jung JH, Ji YB, Min HJ, Ahn YH and Tae K: Relationship between hypoparathyroidism and the number of parathyroid glands preserved during thyroidectomy. *World journal of surgical oncology*. 12, 200–209 (2014).
- [66] Sousa ADA, Salles JMP, Soares JMA, Moraes GM De, Carvalho JR and Savassi-Rocha PR: Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 39, 476–482 (2012).

- [67] https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401137014.pdf?__blob=publicationFile (19.12.2014).
- [68] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M and Dralle H: The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 133, 180–185 (2003).
- [69] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I and Dralle H: Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World journal of surgery*. 24, 1335–1341 (2000).
- [70] Tisell LE, Hansson G, Jansson S and Salander H: Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 99, 60–66 (1986).
- [71] Tisell LE, Nilsson B, Mölne J, Hansson G, Fjälling M, Jansson S and Wingren U: Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World journal of surgery*. 20, 854–859 (1996).
- [72] Tredici P, Grosso E, Gibelli B, Massaro MA, Arrigoni C and Tradati N: Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 31, 144–148 (2011).
- [73] Trupka A and Siene W: [Autotransplantation of at least one parathyroid gland during thyroidectomy in benign thyroid disease minimizes the risk of permanent hypoparathyroidism]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 127, 439–442 (2002).
- [74] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L and Rejnmark L: Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 28, 2277–2285 (2013).
- [75] Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U and Meng W: The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 13, 803–810 (2003).
- [76] Walker RP, Paloyan E, Kelley TF, Gopalsami C and Jarosz H: Parathyroid autotransplantation in patients undergoing a total thyroidectomy: a review of 261 patients. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 111, 258–264 (1994).

- [77] Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C and Cutler GB: Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 88, 4214–4220 (2003).
- [78] Winer KK, Zhang B, Shrader J a, Peterson D, Smith M, Albert PS and Cutler GB: Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 97, 391–399 (2012).
- [79] Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Uchino S, Watanabe S, Ohshima A, Kawamoto H, Toda M and Yamashita H: Calcium and its regulating hormones in patients with graves disease: sex differences and relation to postoperative tetany. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 166, 924–928 (2000).
- [80] Zaidi M, Inzerillo A., Moonga B., Bevis PJ. and Huang CL-H: Forty years of calcitonin—where are we now? A tribute to the work of Iain Macintyre, FRS. *Bone*. 30, 655–663 (2002).

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.