

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

aus dem
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie
Direktor: Prof. Dr. Wolf O. Bechstein

betreut am
AGAPLESION Elisabethenstift Darmstadt
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Erkennung und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie

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

vorgelegt von
Trong Anh Nguyen

aus Bac Giang (Vietnam)

Frankfurt am Main, 2023

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referent/in: Prof. Dr. Guido Woeste

Korreferent/in: Prof. Dr. Udo Rolle

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	7
Abstract (English)	9
1 Einleitung	11
1.1 Definition Hypoparathyreoidismus	11
1.2 Ursachen	11
1.3 Unterscheidung transient und permanent	11
1.4 Epidemiologie	11
1.5 Klinische Zeichen	12
1.6 Geschichte	13
1.7 Anatomie und Embryologie	13
2 Zielsetzung und Hypothesen	15
3 Material und Methoden	16
3.1 Patientengut	16
3.2 Ausschlusskriterien	16
3.3 Datenerhebung	16
3.4 Operationsindikationen	17
3.4.1 Struma nodosa mit suspekten Knoten oder lokalen Beschwerden	17
3.4.2 Therapierefraktäre Hyperthyreose	17
3.4.3 Schilddrüsenkarzinom	18
3.5 Präoperative Diagnostik	20
3.6 Postoperative klinische Visiten	20
3.7 Postoperative laborchemische Kontrollen	21
3.8 Behandlungsschema bei postoperativem Hypoparathyreoidismus	21
3.9 Datenauswertung, Statistik	22
4 Ergebnisse	23
4.1 Ergebnisübersicht	23
4.2 Postoperative Werte für Kalzium und Parathormon	27
4.3 Postoperativer Hypoparathyreoidismus	29

4.3.1	Klinische Apparenz	31
4.3.2	Kalzium- und Parathormonabfall	32
4.4	Vergleich der Gruppen bzgl. der OP-Indikationen	34
4.5	Einflussfaktor Geschlecht	35
4.6	Einflussfaktoren Volumen und Gewicht der Schilddrüse	37
4.7	Einflussfaktor intraoperative Nebenschilddrüsenreplantation	37
4.8	Einflussfaktor akzidentielle Parathyreoidektomie	38
4.9	Einflussfaktoren Lymphadenektomie und Rezidiveingriff	38
5	Diskussion	39
5.1	Ergebnisauswertung	39
5.2	Vergleich mit anderen Arbeiten	45
5.3	Abschließende Schlussfolgerungen	47
5.4	Ausblick, Ziele	48
6	Literaturverzeichnis	50
7	Abbildungs-, Tabellen- und Diagrammverzeichnis	56
8	Danksagung	57
9	Schriftliche Erklärung	58
10	Lebenslauf	60

Abkürzungsverzeichnis

a	annus = Jahr
AIT	Autoimmunthyreopathie
ATS	Arteria thyroidea superior
bds.	beidseits
bspw.	beispielsweise
BMI	Body-Mass-Index
Ca	Kalzium
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
d	day = Tag
DM	Durchmesser
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
Ref.	Referenzbereich
Hypopara	Hypoparathyreoidismus
ITS	Intensivstation
Kps	Kapseln
BT	Brausetabletten
LA	Lymphadenektomie
M.	Musculus
MIBI	Methoxy-isobutyl-isonitril
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medullary thyroid cancer
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NLR	Nervus laryngeus recurrens
NSD	Nebenschilddrüse/n
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	postoperativ
PTH	Parathormon
Ref.	Referenzbereich

Replant.	Replantation
Rest-TT	Restthyreoidektomie
RP	Recurrensparese
SD	Schilddrüse
sonogr.	sonographisch
Sympt.	Symptomatik
Tc	Technetium
tgl.	täglich
TSH	Thyroid Stimulating Hormone = Thyreotropin
TT	Totale Thyreoidektomie
unspez.	unspezifisch
vs.	versus
zw.	zwischen

Zusammenfassung

Hintergrund:

Der Hypoparathyreoidismus (Hypopara) ist neben der Recurrensparese eine typische postoperative Komplikation nach Thyreoidektomie. Ziel dieser Arbeit soll die Prozessoptimierung des postoperativen Managements sein, um einen p.o. Hypopara frühzeitig zu erkennen und zu therapieren und somit die klinischen Symptome zu lindern oder zu vermeiden.

Methoden:

Es wurden alle Patienten mit einer beidseitigen Schilddrüsenresektion eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren simultane Nebenschilddrüsen-erkrankungen sowie fortgeschrittene Schilddrüsenmalignome mit geplantem Tumordebulking und/oder langem ITS-Aufenthalt. Postoperativ wurden Parathormon (EDTA) sowie Kalzium (Serum) bestimmt. Bei einem Parathormon (PTH) - Wert unter dem Referenzbereich (15,0-68,3 pg/ml) und/oder einer ausgeprägten Hypokalzämie mit einem Kalziumwert < 1,9 (Ref. 2,20-2,65 mmol/l) und/oder klinischen Zeichen wie Kribbelparästhesien oder Tetanie wurde Kalzium und Vitamin D mittels festem Schema verordnet. Die Symptombesserung wurde klinisch dokumentiert.

Ergebnisse:

Am AGAPLESION Elisabethenstift gGmbH in Darmstadt wurden im Zeitraum zwischen Januar 2019 und Juni 2022 Schilddrüseneingriffe bei insgesamt 465 Patienten durchgeführt. Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 193 Patienten mit Thyreoidektomie in die Auswertung einbezogen. Ein p.o. Hypopara wurde bei 51 Patienten (26,4 %) festgestellt. Bei 40 Patienten (20,7 %) traten Symptome auf (39x Kribbelparästhesie, 1xTetanie). Von den 51 Patienten lag bei 26 (51 %) ein nur leicht erniedrigter Kalziumwert am 1. p.o. Tag vor (zwischen 2,00 und 2,20 mmol/l), bei 10 Patienten (19,6 %) war der Kalziumwert im Normbereich (2,20-2,65 mmol/l). Im Vergleich dazu lag bei 6 von 51 Patienten (11,8 %) ein normwertiger PTH-Wert vor. Bei 20 Patienten (10,4 %) erfolgte intraoperativ eine Nebenschilddrüsen-Replantation in den ipsilateralen

M. sternocleidomastoideus. Davon trat bei 8 Patienten (40 %) ein Hypopara auf. Bei 29 Patienten (15 %) wurde in der Histologie ein akzidentiell mitentferntes Epithelkörperchen nachgewiesen. Davon trat bei 13 Patienten (44,8 %) ein Hypopara auf. Die mittlere Zeit nach OP zur PTH-Bestimmung lag bei 2,41 Tagen. Die mittlere Aufenthaltsdauer der Patienten mit Hypopara betrug 3,86 Tage ($\pm 2,272$), die der restlichen Patienten betrug 2,69 Tage ($\pm 1,759$), $p < 0,001$.

Schlussfolgerungen:

Die PTH-Bestimmung ist neben der klinischen Visite essentiell zur Früherkennung eines p.o. Hypopara. Eine mehrtägige Kalziumbestimmung ist damit nicht zwingend erforderlich, sodass die Verweildauer verkürzt werden kann. Das verordnete Schema zur oralen Substitution von Kalzium und Vitamin D ist auch ambulant fortführbar. Die Replantation einer nicht erhaltbaren NSD hat bei 60 % einen Hypopara verhindert. Die gezielte Darstellung und Erhalt der NSD sollte bei jedem Eingriff eingehalten werden. Insgesamt zeigt diese Arbeit den höheren Stellenwert des postoperativen PTH-Wertes sowie der klinischen Zeichen als das Serumkalzium zur Erkennung und Therapie des Hypopara nach Thyreoidektomie.

Abstract

Background:

Hypoparathyroidism is beside the recurrent laryngeal nerve paralysis a typical postoperative complication after thyroidectomy. The aim of this study is the process optimization of postoperative management to detect and treat postoperative hypoparathyroidism early so clinical symptoms can be allayed or avoided.

Methods:

All patients who underwent bilateral thyroidectomy were included. Exclusion criteria were simultaneous parathyroid diseases and progressed thyroid malignoma with scheduled tumor debulking and/or long stay in intensive care unit. Parathyroid hormone (PTH) and calcium in serum were measured postoperative. In case of lower PTH under the reference range (15.0-68.3 pg/ml) and/or hypocalcaemia with calcium < 1.9 (reference range 2.20-2.65 mmol/l) and/or clinical signs like paraesthesia or tetany calcium and vitamin D were prescribed as a fixed scheme. Clinical recovery was documented.

Results:

At AGAPLESION Elisabethenstift gGmbH in Darmstadt 465 thyroid operations were performed between January 2019 and June 2022. Considering inclusion and exclusion criteria 193 patients with bilateral thyroidectomy were included for analysis. Postoperative hypoparathyroidism was detected in 51 patients (26.4 %). Clinical symptoms were noticed in 40 patients (20.7 %), 39 cases of paraesthesia and 1 case of tetany. In 26 of the 51 hypoparathyroidism patients (51 %) calcium was just gently degraded (between 2.00 and 2.20 mmol/l) on postoperative day 1, in 10 patients (19.6 %) calcium was normal (2.20-2.65 mmol/l). Compared to that in 6 of 51 hypoparathyroidism patients (11.8 %) PTH was normal. In 20 of the 51 hypoparathyroidism patients (10.4 %) parathyroid replantation into ipsilateral sternocleidomastoid muscle was performed, thereof in 8 patients (40 %) a hypoparathyroidism was detected. In 29 patients of all included patients (15 %) histological examination showed an accidental removed parathyroid, thereof

in 13 patients (44.8 %) a hypoparathyroidism was detected. The mean time after operation for PTH level measurement was 2.41 days. The mean length of stay in hospital of the patients with hypoparathyroidism was 3.86 days (\pm 2.272), the mean length of the other patients was 2.69 days (\pm 1.759), $p < 0.001$.

Conclusions:

PTH level measurement additional to clinical ward rounds is essential for early detection of postoperative hypoparathyroidism. In this way multi-day calcium control is not necessary, so the length of stay can be shortened. The scheme for substitution of calcium and Vitamin D is also feasible as ambulant treatment. The replantation of a not preservable parathyroid prevented a hypoparathyroidism in 60 %. Targeted localisation and preservation of the parathyroids should be performed in all thyroid operations. All in all this study shows the higher importance of postoperative PTH level and clinical symptoms than serum calcium for detection and therapy of hypoparathyroidism after thyroidectomy.

1 Einleitung

1.1 Definition Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus (Hypopara) ist eine angeborene oder erworbene Unterfunktion der Nebenschilddrüsen, die zu einem Mangel an Parathormon führt.¹ Dies führt zu einer Hypokalzämie, einer Hyperkalzurie und einer Hyperphosphatämie.²

1.2 Ursachen

In ca. 75 % der Fälle ist die Ursache für einen Hypopara ein operativer Eingriff an der Schilddrüse mit versehentlicher NSD-Verletzung/-Entfernung oder Beeinträchtigung der Durchblutung. In den restlichen 25 % der Fälle kommen als Ursache autoimmune und genetische Faktoren (z.B. DiGeorge-Syndrom) sowie maligne Erkrankungen und Bestrahlungen im Halsbereich in Frage.³

1.3 Unterscheidung transient und permanent

Ein transients Hypopara dauert nicht länger als 6 Monate nach einer Schilddrüsen-OP an, wohingegen ein permanenter Hypopara länger als 6 Monate postoperativ fortbesteht.²

1.4 Epidemiologie

Für die Prävalenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus (p.o. Hypopara) sind nur wenige Untersuchungen vorhanden. Exemplarisch beschreibt eine dänische Beobachtungsstudie, die über den Zeitraum von 24 Jahren erfolgte, die Prävalenz des p.o. Hypopara von 22 pro 100.000 Einwohner.⁴

In den verschiedenen Studien variieren die Angaben zur Inzidenz des p.o. Hypopara sehr stark. Beim transients Hypopara variiert sie zwischen 5,4 - 50,2 %, beim permanenten Hypopara zwischen 0,5 - 4,4 %.^{5,6,7,8,9}

Von den betroffenen Patienten sind etwa 70 bis 80 % weiblich, da Schilddrüsenresektionen bei Frauen häufiger vorgenommen werden.³

1.5 Klinische Zeichen

Ein unmittelbar nach Thyreoidektomie auftretender Hypopara macht sich in den meisten Fällen mit Taubheitsgefühlen am Mund, an den Akren und Extremitäten bemerkbar. In seltenen Fällen tritt eine Tetanie auf, die eine sofortige i.v. Kalziumsubstitution erforderlich macht. Im Langzeitverlauf kann ein persistierender Hypopara vielfältige klinische Manifestationen vorzeigen, die insgesamt die Lebensqualität stark einschränken können.¹⁰ Die häufigsten Manifestationen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Neuromuskulär	Missempfindungen Taubheit Tetanie Kraftlosigkeit Myalgie
Kardiovaskulär	Arrhythmien Palpitationen Synkopen Herzinsuffizienz
Neurologisch	Übererregbarkeit Depression Müdigkeit Ängstlichkeit Schlaflosigkeit Kopfschmerzen Krampfanfälle Gedächtnisschwäche
Dermatologisch	Haarausfall Trockene und raue Haut Juckreiz

Tabelle 1: Klinische Manifestationen des Hypoparathyreoidismus³

1.6 Geschichte

Der Schweizer Chirurg Emil Theodor Kocher (1841-1917) gilt als der Begründer der Schilddrüsenchirurgie. Vor seiner Zeit waren vereinzelt Schilddrüsenoperationen am Menschen beschrieben worden, allerdings gelang erst Kocher die erfolgreiche Durchführung einer größeren Anzahl an Schilddrüseneingriffen.¹¹

Die humanen Nebenschilddrüsen wurden erstmals durch die deutschen Ärzte und Anatomen/Embryologen Robert Remak (1815-1865) und Rudolf Virchow (1821-1902) erkannt. Die Identifikation, histologische Beschreibung und Namensgebung gehen auf den schwedischen Anatom Ivar Sandström (1852-1889) zurück.¹²

Die Zusammenhänge zwischen Nebenschilddrüsen, Kalzium und neuromuskulären Symptomen wie Tetanie wurden durch den kanadischen Pathologen William George MacCullum (1874-1944) und den Schweizer Chemiker Carl Voegtlin (1879-1960) erstmals beschrieben.¹²

1.7 Anatomie und Embryologie

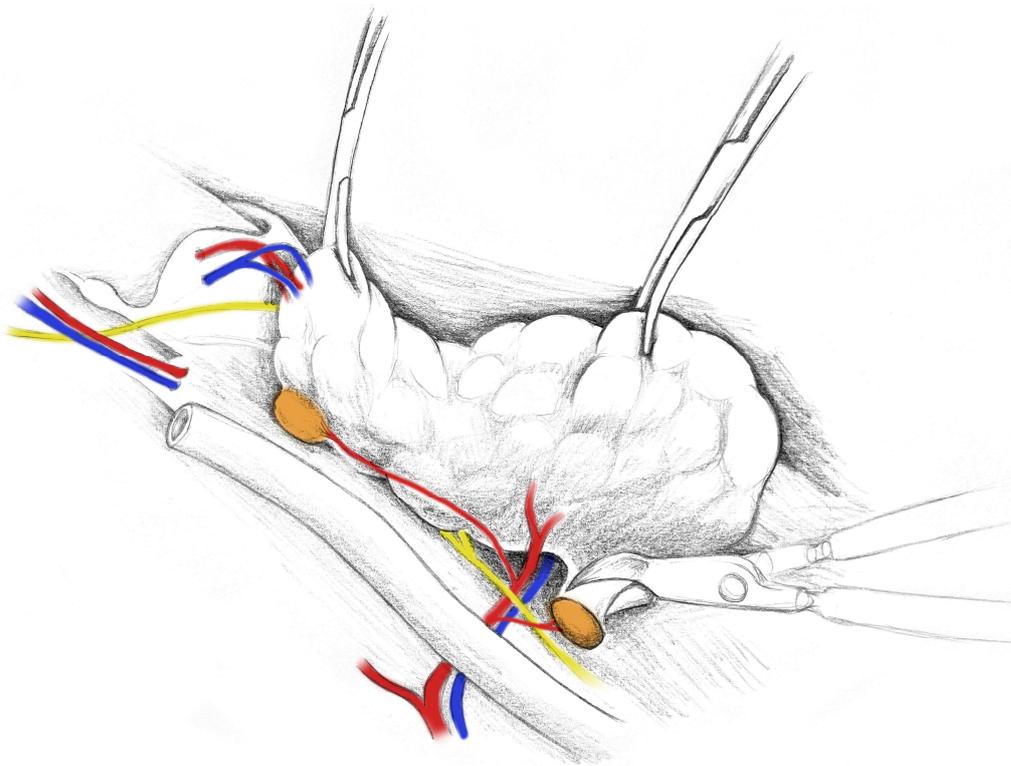


Abbildung 1: Laterale Ansicht auf die rechten Nebenschilddrüsen
Mit freundlicher Genehmigung von *Duke van Dam*, 2022

Die Nebenschilddrüsen (NSD) sind meist vier kleine 3-6 mm messende Organe mit einem Gewicht von jeweils 30-40 mg.¹³ Diese liegen dorsal der Schilddrüse, zwei auf der linken und zwei auf der rechten Seite, häufig der Schilddrüsenkapsel eng anliegend (siehe Abbildung 1). Aufgrund ihrer Größe und ihrer Farbe, mostrich-gelb bis braun, sind sie schwer vom umgebenden Fettgewebe zu unterscheiden.¹³ Die oberen NSD liegen typischerweise dorsokranial der Kreuzung zwischen Nervus laryngeus recurrens (NLR) und Arteria thyreoidea superior (ATS), auf Höhe des Eingangsbereichs vom NLR in den Larynx. Die unteren NSD sind ventrokaudal dieser Kreuzungsstelle lokalisiert, nahe dem unteren Schilddrüsenpol.^{14,15} In seltenen Fällen ist auch eine intrathyreoidale Lage möglich. Aufgrund der längeren Deszensusstrecke der unteren NSD, gemeinsam mit dem Thymus, ist deren Lagevariabilität größer als die der oberen NSD.¹⁶ Ektope NSD finden sich in 11,6 % im Hals und in 4,3 % im Mediastinum.¹⁷

2 Zielsetzung und Hypothesen

Mit dieser Arbeit sollen die Möglichkeiten der Prozessoptimierung der frühzeitigen Erkennung und Therapie des Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie abgeleitet werden. Dabei ist eine frühzeitige Linderung oder sogar Vermeidung der klinischen Symptome zu erreichen. Ebenso spielt der ökonomische Faktor eine wichtige Rolle. Die Anzahl der Laborwertkontrollen sollen reduziert werden. Die stationäre Aufenthaltsdauer soll verkürzt werden. Insgesamt ist eine Steigerung der Patientenzufriedenheit als allgemeines Ziel der klinischen Tätigkeit anzusehen.

Folgende Kernhypothese und Nebenzielgröße werden untersucht:

Kernhypothese

Die postoperative Parathormonbestimmung sowie die klinischen Zeichen haben eine größere Aussagekraft als die Kalziumbestimmung zur Erkennung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus.

Nebenzielgröße

Die Gesamtverweildauer wird als Nebenzielgröße untersucht. Eine frühzeitige Erkennung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus lässt eine frühzeitige Therapie zu. Somit soll die Verweildauer verkürzt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Im Zeitraum zwischen 01.01.2019 und 30.06.2022 wurden in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des AGAPLESION Elisabethenstift Darmstadt bei insgesamt 465 Patienten Eingriffe an der Schilddrüse durchgeführt. Davon wurden 193 Patienten mit beidseitiger Resektion (subtotal oder total) in die Auswertung eingeschlossen. Alle Eingriffe wurden durch einen Oberarzt oder den Chefarzt unter Nutzung der Lupenbrille sowie Anwendung des kontinuierlichen intraoperativen Neuromonitorings (CIONM) von N. vagus und intraoperativen Neuromonitorings (IONM) des N. laryngeus recurrens durchgeführt.

3.2 Ausschlusskriterien

Es wurden die Patienten mit einseitiger Resektion ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit simultaner Nebenschilddrüsenerkrankung aus der Analyse herausgenommen. Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenmalignomen mit geplantem Tumordebulking sowie Patienten mit langem ITS-Aufenthalt wurden ebenfalls ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten mit einem Alter von unter 18 Jahren nicht mit einbezogen.

3.3 Datenerhebung

Zur Patientenidentifizierung wurde das Krankenhausinformationssystem ORBIS verwendet. Mittels Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) wurden zunächst alle Schilddrüseneingriffe ermittelt und die beidseitigen Resektionen herausgefiltert. Durch digitale Aktenrecherche wurden die zur Auswertung benötigten Daten herausgesucht. Hierbei wurden Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs, OP-Indikation und -Prozedur erfasst.

Von den laborchemischen Daten wurden der Serumkalziumwert (Referenzbereich 2,20-2,65 mmol/l) von präoperativ, Tag eins, zwei und drei nach OP herausgesucht. Ebenso wurden der p.o. Parathormonwert (Referenzbereich 15,0-68,3 pg/ml) sowie der Tag der PTH-Bestimmung notiert. Die Laborparameterbestimmung an unserem Standort erfolgt über die Firma

SYNLAB Holding. Die Kosten betragen für Parathormon via EDTA-Röhrchen 5,60 € und für Kalzium via Serumröhrchen 0,47 €.

Zur Erfassung der klinischen Symptome eines Hypopara sowie deren Verlauf wurden die ärztlichen Visiteneinträge studiert.

Das Schilddrüsenvolumen konnte in den präoperativen Sonographien ermittelt werden.

Aus den OP-Dokumentationen wurden das Gewicht des Präparates, welches direkt nach Resektion gemessen wurde, sowie eine mögliche NSD-Replantation erfasst.

Die histologischen Befunde zeigten die endgültigen Diagnosen. Aus diesen Befunden konnten auch akzidentiell entfernte Nebenschilddrüsen nachgewiesen werden.

Weiterhin wurden aus den Verlaufseinträgen und Arztbriefen andere Komplikationen wie Nachblutung, Recurrensparese und Wundinfektion sowie deren Revisionspflichtigkeit erfasst.

Das Aufnahme- und Entlassungsdatum wurde jeweils notiert und zur Berechnung der Aufenthaltsdauer herangezogen.

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle notiert.

3.4 Operationsindikationen

3.4.1 Struma nodosa mit suspekten Knoten oder lokalen Beschwerden

Bei Struma nodosa mit malignomsuspekten Knoten in der Szintigraphie (Tc, MIBI) und/oder in der Sonographie (unscharfe Begrenzung, Hypervaskularisation) ist leitliniengerecht die chirurgische Therapie zur Klärung der Dignität indiziert.¹⁸ Bei Auftreten von lokalen Beschwerden durch das verdrängende Wachstum einer großen Struma wie Dysphonie, Dyspnoe, Dysphagie oder zervikales Druckgefühl besteht ebenfalls eine OP-Indikation.

3.4.2 Therapierefraktäre Hyperthyreose

Eine weitere OP-Indikation ist die mittels thyreostatischer Medikation nicht beherrschbare Hyperthyreose. Ursächlich hierfür können eine Schilddrüsenautonomie, Autoimmunthyreopathien wie Morbus Basedow und

Hashimoto-Thyreoiditis oder auch die intravenöse Gabe von Kontrastmittel im Rahmen von medizinischen Diagnostikverfahren sein.

Der autonome Solitärknoten (unifokale funktionelle Autonomie, heißer Knoten) kann je nach Größe, klinischer Symptomatik und Laborchemie (TSH) operiert, mit Radiojod therapiert oder beobachtet werden. Bei symptomatischen autonomen Knoten und fehlenden Kontraindikationen zur Operation stellt die chirurgische Therapie unabhängig von der Knotengröße eine effektive Behandlungsoption mit niedrigem Risiko dar.

3.4.3 Schilddrüsenkarzinom

Im Rahmen von präoperativen Biopsieentnahmen aus der Schilddrüse oder zervikalen Lymphknoten können bereits Karzinomzellen nachgewiesen werden. Dies stellt ebenfalls eine OP-Indikation dar. Das Ausmaß der Resektion ist abhängig von der Karzinomart sowie des Stagings. Beispielsweise wird bei Nachweis eines papillären Schilddrüsenkarzinoms aus einem Schilddrüsenknoten sowie sonographischem Nachweis von suspekten zervikalen Lymphknoten neben der Thyreoidektomie auch eine Lymphadenektomie des jeweiligen Kompartments durchgeführt, ohne auf die endgültige Histologie mit dem genauen Tumorstadium warten zu müssen.

Dagegen ist bei postoperativen Zufallsbefunden von Schilddrüsenkarzinomen eine Nachresektion oder Komplettierungsoperation abhängig von Tumorart und Tumorstadium indiziert.

Die häufigsten Befunde hierfür sind das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom. Bei einem Tumorstadium pT1a (siehe Tabelle 2) sind keine weiteren chirurgischen Maßnahmen erforderlich. Ab einem Stadium pT1b ist eine Komplettierung im Sinne einer Restthyreoidektomie im Falle einer vorangegangenen Hemithyreoidektomie notwendig. Bei sonographischem Nachweis von suspekten Lymphknoten ist simultan zusätzlich eine zervikozentrale Lymphadenektomie notwendig.¹⁸ Seltener findet sich ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC), welches zumeist mit einem erhöhten präoperativen Calcitonin-Wert einhergeht. Beim sporadischen und hereditären MTC ist eine Thyreoidektomie notwendig. Das Ausmaß der ggf. notwendigen Lymphadenektomie ist abhängig vom Lymphknotenstatus und basalen und stimulierten Calcitonin-Werten.

T0	kein Primärtumor nachweisbar
T1a	Tumor-DM ≤ 1 cm, keine Organüberschreitung
T1b	Tumor-DM > 1 bis ≤ 2 cm, keine Organüberschreitung
T2	Tumor-DM > 2 bis ≤ 4 cm, keine Organüberschreitung
T3	Tumor-DM > 4 cm und jeder Tumor-DM mit minimaler Invasion
T4a	jeder Tumor-DM mit lokaler Invasion (Larynx, Trachea, Ösophagus, N. recurrens)
T4b	jeder Tumor-DM mit Invasion von A. carotis und/oder mediastinalen Gefäßen
N0	kein Lymphknotenbefall
N1a	Lymphknotenbefall des zervikozenralen Kompartments
N1b	Lymphknotenbefall über dem zervikozenralen Kompartiment hinaus
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasierung

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (UICC 2009, 7. Version)¹⁹

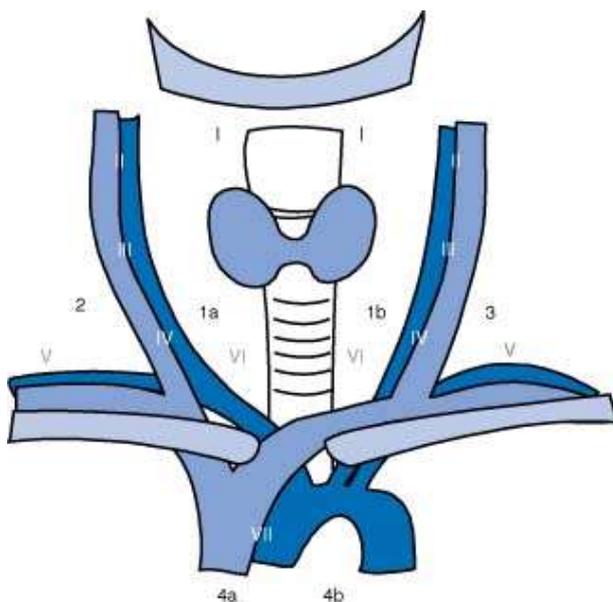


Abbildung 2: Lymphknotenkompartimente nach Dralle²⁰: 1 - zervikozenral (a - rechts, b - links), 2 - zervikolateral rechts, 3 - zervikolateral links, 4 - mediastinal (a - rechts, b - links)

3.5 Präoperative Diagnostik

Die Sonographie stellt eine vorrangige Rolle zur Detektion und Beurteilung von Schilddrüsenknoten dar. Eine erweiterte nuklearmedizinische Diagnostik mittels Szintigraphie kann eine näherbringende Beurteilung der Funktionalität dieser Knoten ermöglichen. Eine Feinnadelpunktion kann nähere Informationen zur Zytologie bringen. Bei großen und verdrängend wachsenden Strumen werden Nativ-CT oder MRT zur Darstellung der Ausbreitung der Schilddrüse herangezogen.

Schilddrüsen-spezifische Blutwerte werden regelhaft bestimmt. Dazu gehören die freien Schilddrüsenhormone, Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH), Calcitonin, Autoantikörper bei klinischem Verdacht einer Autoimmunthyreopathie, bei Karzinomverdacht Thyreoglobulin und Carcinoembryonales Antigen (CEA).

Insbesondere werden präoperativ Kalzium und Parathormon bestimmt zur späteren Analyse der Dynamik nach erfolgter Schilddrüsenresektion.

Präoperativ erhalten alle Patienten zudem eine Stimm lippenkontrolle durch einen Facharzt der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.

3.6 Postoperative klinische Visiten

Die postoperativ durchgeführten klinischen Visiten erfolgten sowohl durch das ärztliche Personal als auch durch das Pflegepersonal zu jeder Schicht. Neben der Kontrolle von Verband und eventuellen Drainagen wurden hierbei die Patienten explizit nach Symptomen eines Hypoparathyreoidismus wie Kribbelparästhesien und Muskelkrämpfe befragt. Bei kurzfristiger Hypokalzämie standen vorwiegend neuromuskuläre Beschwerden wie Taubheitsgefühl an den Akren und am Mund im Vordergrund (siehe Tabelle 1). Bei regelhaftem Behandlungsverlauf erfolgte die Entlassung in der Regel am 2. postoperativen Tag.

3.7 Postoperative laborchemische Kontrollen

Neben den Routinekontrollen der Laborwerte wie kleines Blutbild und patientenbezogene Serumwerte wurden nach Thyreoidektomie Kalzium und Parathormon bestimmt. Serumkalzium wurde hierbei am ersten, zweiten und ggf. dritten POD bestimmt. Parathormon wurde in der Regel einmalig am 1. postoperativen Tag bestimmt.

3.8 Behandlungsschema bei postoperativem Hypoparathyreoidismus

Ein postoperativer Hypoparathyreoidismus (Hypopara) wurde definiert als der Zustand mit Auftreten von mindestens eines der drei folgenden Faktoren:

- klinische Zeichen wie Kribbelparästhesien und Muskelkrämpfe
- Parathormonwert unter dem Referenzbereich ($< 15 \text{ pg/ml}$)
- Kalziumwert unter $1,9 \text{ mmol/l}$.

Bei Auftreten von Symptomen eines Hypopara, vorwiegend Taubheitsgefühl an den Akren und am Mund (siehe oben), erhielten die Patienten sofort eine orale Substitution mit Kalzium (Kalzium 1g Brausetablette, dreimal tgl.) und Vitamin D in aktivierter Form (Decostriol $0,5\mu\text{g}$ Kapsel, zweimal tgl.) als festes Schema für 14 Tage. Dies geschah unabhängig von den postoperativ kontrollierten Laborwerten und Zeitpunkt der Feststellung der Beschwerden. In einigen Fällen traten oben genannte Beschwerden bereits am OP-Tag auf. Bei Auftreten einer Tetanie wurde dazu die sofortige intravenöse Gabe von Kalzium notwendig. Ein Therapieerfolg wurde anhand der klinischen Visite mit Feststellung einer Beschwerderegressions registriert.

Ebenfalls wurde das Substitutionsschema bei Patienten angewendet, bei denen in den p.o. Laborkontrollen ein PTH unter dem Referenzbereich und/oder eine ausgeprägte Hypokalzämie von $< 1,9 \text{ mmol/l}$ festgestellt wurde. Die Grenze des Serumkalziumwertes von $1,9 \text{ mmol/l}$ wurde bewusst gewählt nach eigenen Erfahrungswerten im klinischen Alltag sowie angelehnt an die Empfehlungen in der Leitlinie zur Therapie von benignen Schilddrüsenerkrankungen mit einem Grenzwert von $< 2,0 \text{ mmol/l}$.

Der Bereich des Kalziumwertes zwischen $2,00$ und $2,20 \text{ mmol/l}$ wurde festgelegt als der Bereich des leicht erniedrigten Kalziums, welcher als alleiniger Wert keine therapeutische Konsequenz mit sich zieht.

3.9 Datenauswertung, Statistik

Die erhobenen Daten in der Excel-Tabelle wurden in die Analyse-Software IBM SPSS Statistics übertragen. Durch Verfahren der deskriptiven Statistik wurden die Ergebnisse anschaulich dargestellt mittels Mittelwerten mit Standardabweichungen.

Die Patienten wurden in zwei Hauptgruppen aufgeteilt. Gruppe A umfasste die Patienten ohne Hypoparathyreoidismus, Gruppe B diejenigen mit Hypoparathyreoidismus.

Der Vergleich der Mittelwerte der zu untersuchten Parameter zwischen den beiden Gruppen erfolgte mittels t-Test, wobei ein $p < 0,05$ einen signifikanten Unterschied anzeigte. Hierzu war die Unterscheidung in gleiche Varianzen und nicht gleiche Varianzen notwendig, dies erfolgte mittels Levene-Test. Eine Signifikanz von $> 5\%$ zeigte hierbei gleiche Varianzen an.

Mittels Chi-Quadrat-Test über eine Kreuztabelle wurden Ergebnisse in absoluten Zahlen zwischen den beiden Gruppen untersucht. Auch hier gab ein $p < 0,05$ einen signifikanten Unterschied an.

Die Tabellen und Diagramme wurden mit Microsoft Excel, IBM SPSS und Apple Numbers erstellt.

Aus der Datenbank Pubmed sowie aus Lehrbüchern konnten Artikel zum Vergleich und Diskussion der eigenen Daten herausgesucht werden.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisübersicht

In der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Krankenhauses AGAPLESION Elisabethenstift Darmstadt wurden in der Zeit zwischen 01.01.2019 und 30.06.2022 bei insgesamt 465 Patienten Eingriffe an der Schilddrüse durchgeführt. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 193 Patienten in die Auswertung einbezogen werden, bei denen eine Thyreoidektomie, d.h. beidseitige Resektion, erfolgte. Die Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über das Patientengut.

Der Anteil der weiblichen Patienten lag bei 76,7 %.

Der Mittelwert des Alters zum Zeitpunkt der Operation lag bei 57,4 Jahren. Das Diagramm 1 zeigt dafür nahezu eine Normalverteilung (Gauß-Verteilung).

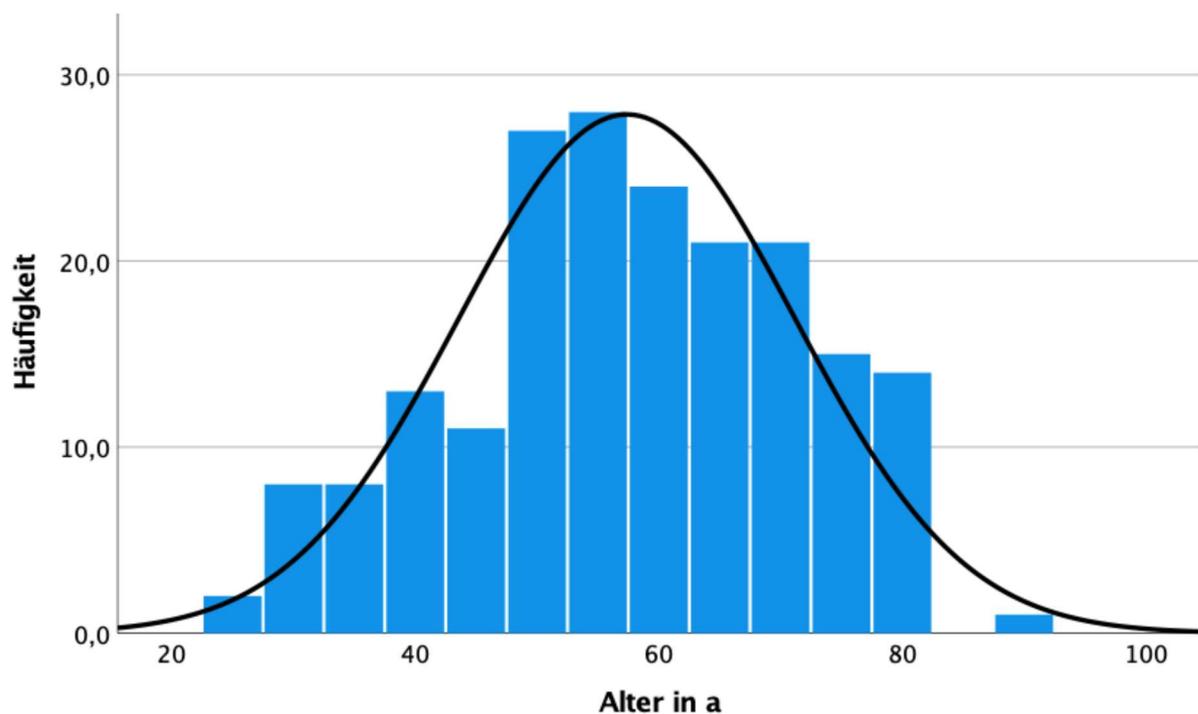


Diagramm 1: Alter zum Zeitpunkt der OP

Patientengut gesamt: N = 193		
Geschlecht	weiblich	148 (76,7 %)
	männlich	45 (23,3 %)
Alter bei OP in a		57,4 ± 13,81 (Range 25-88, Median 57)
SD-Volumen in ml	gesamt	48,04 ± 34,510
	weiblich	40,95 ± 30,369
	männlich	72,34 ± 37,100
Aufenthaltsdauer in d		3,0 ± 1,971
OP-Indikationen	malignomsuspekte Knoten	125 (55,6 %)
	Morbus Basedow	35 (15,6 %)
	SD-Autonomie	30 (13,3 %)
	andere AIT (z.B. Hashimoto)	17 (7,6 %)
	Struma mit lokalen Sympt.	12 (5,3 %)
	SD-Malignom	6 (2,7 %)
Prozedur	TT	179 (92,7 %)
	TT + LA	8 (4,1 %)
	Komplettierung (bds.)	4 (2,1 %)
	Rest-TT	2 (1,0 %)
	Hartley-Dunhill	1 (0,5 %)
Histologie	Struma nodosa	104 (53,9 %)
	Malignom	38 (19,7 %)
	Morbus Basedow	23 (11,9 %)
	andere AIT	14 (7,3 %)
	Adenom	14 (7,3 %)
Präparatgewicht in g	gesamt	60,40 ± 51,954
	weiblich	51,84 ± 48,454
	männlich	88,38 ± 53,677
Hypopara p.o.	gesamt	51/193 (26,4 %)
	davon klinisch apparent	40/51 (78,4 %)
Weitere Komplikationen	Nachblutung	3 (1,6 %)
	RP gesamt	23 (11,9 %)
	RP permanent	1 (0,5 %)
	Wundkomplikationen	18 (9,3 %)
	Revisionen	9 (4,7 %)

Tabelle 3: Patientengut

Erläuterungen: „andere AIT“: Hashimoto-Thyreoiditis od. unspesz. Thyreoiditis, TT = totale Thyreoidektomie, LA = Lymphadenektomie, Rest-TT = Restthyreoidektomie bds., Hartley-Dunhill = totale Resektion einer Seite und subtotale Resektion der Gegenseite, RP = Recurrensparese.

Malignome: papilläres SD-Ca 32 (84,2 %), medulläres SD-Ca 2 (5,3 %), follikuläres SD-Ca 1 (2,6 %), gering differenziertes SD-Ca 1 (2,6 %), anaplastisches SD-Ca 1 (2,6 %).

Das mittlere Schilddrüsenvolumen wurde präoperativ ermittelt und lag bei Männern mit 72,34 ml (Normwert bis 25 ml) signifikant über dem Wert bei den Frauen, welcher 40,95 ml (Normwert bis 18 ml) betrug ($p < 0,001$).

Die mittlere stationäre Verweildauer lag bei 3,0 Tagen (Standardabweichung 1,971, Range 1-17).

Das Diagramm 2 fasst die OP-Indikationen zusammen. Mit nahezu 55,6 % kamen malignomsuspekte Knoten am häufigsten vor. Ein präoperativ histologisch gesichertes SD-Malignom kam mit 2,7 % am wenigsten häufig vor.

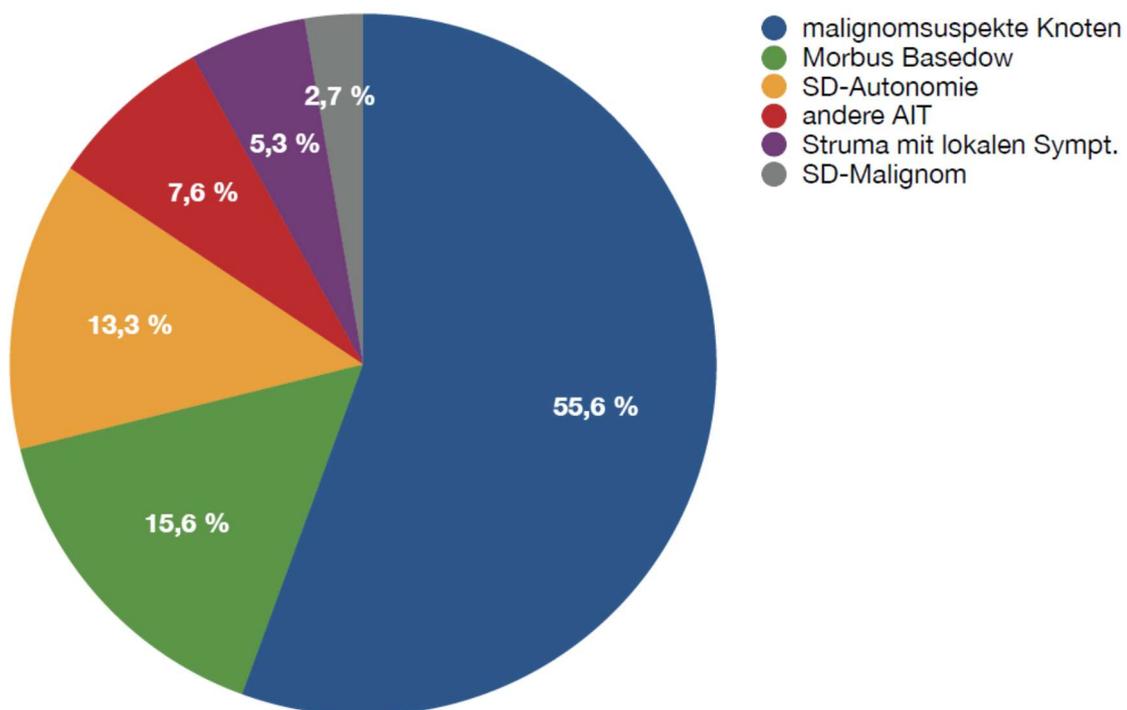


Diagramm 2: OP-Indikationen

Von den 193 Eingriffen erfolgten 187 (96,9 %) einzeitige Thyreoidektomien als Primäreingriff. Hiervon waren bei 8 Patienten additiv eine simultane zervikozentrale Lymphadenektomie bei intraoperativem Nachweis eines papillären oder follikulären SD-Karzinoms in der Schnellschnittuntersuchung mit einem Tumordurchmesser von > 1 cm (T1b) notwendig geworden.

In 4 Fällen (2,1 %) erfolgte eine zweizeitige Resektion aufgrund eines erst postoperativ in der endgültigen Histologie als Zufallsbefund festgestellten SD-

Karzinoms ab einem T1b-Stadium oder einer notwendigen Erholungsphase nach Signalverlust des intraoperativen Neuromonitorings mit passagerer Recurrensparese. Bei 2 Patienten (1,0 %) erfolgte ein Rezidiveingriff mit Restthyreoidektomie auf beiden Seiten.

Eine Übersicht der histologischen Befunde zeigt das Diagramm 3. Die histologische Aufarbeitung der Präparate zeigte in über der Hälfte der Fälle (53,9 %) eine benigne Struma nodosa. Dazu zählten auch unspezifische SD-Zysten. Bei 38 Patienten (19,7 %) konnte ein Malignom festgestellt werden, wobei nur bei 6 Patienten präoperativ eine histologische Sicherung erfolgen konnte. Bei den restlichen 32 Patienten war es größtenteils ein Zufallsbefund. Eine Autoimmunthyreopathie (M. Basedow und andere wie Hashimoto-Thyreoiditis) konnte bei 37 Patienten (19,2 %) histologisch nachgewiesen werden. In der präoperativen Diagnostik (Klinik und Laborchemie) wurden bei 52 Patienten (23,3 %), also häufiger, eine AIT diagnostiziert. Ein SD-Adenom wurde in 14 Fällen (7,3 %) histologisch nachgewiesen.

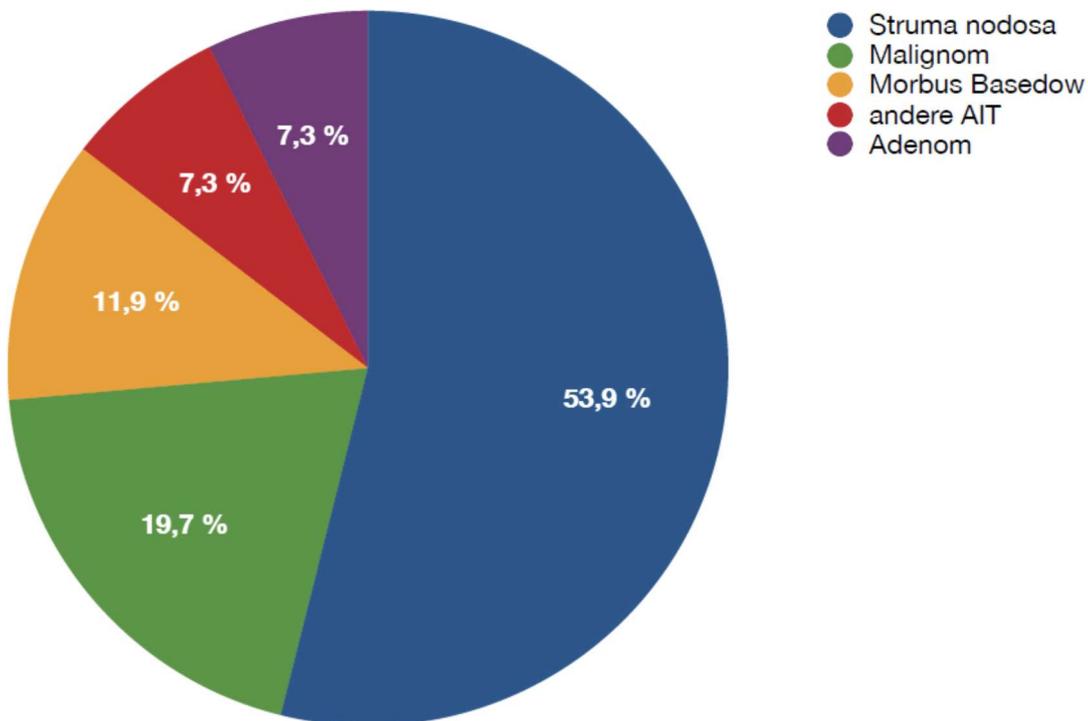


Diagramm 3: Histologische Befunde

Das mittlere Gewicht des Gesamtpräparates betrug bei Männern 88,38 g (SD 53,477, Range 12,0-269,5) und bei Frauen 51,84 g (SD 48,454, Range 8,0-285,5), $p < 0,001$, was anhand des höheren mittleren Volumens bei den männlichen Patienten zu erwarten war.

Die permanente Recurrensparese trat bei 1 Patienten (0,5 %) auf. Bei 22 Patienten (11,4 %) trat eine passagere Störung der Stimmlippenfunktion auf mit nachfolgend kompletter Erholung nach durchschnittlich 33,25 Tagen (SD 4,787, Range 29-40) postoperativ.

Wundkomplikationen waren bei 18 Patienten (9,3 %) und eine Nachblutung bei 3 Patienten (1,6 %) festgestellt worden. Davon war bei 9 Patienten (4,7 %) eine operative Revision notwendig gewesen. Zu den Wundkomplikationen wurden ausgeprägte Schwellung, Rötung, Schmerzen, Überwärmung, Eiterentleerung sowie Wunddehiszenz gezählt.

4.2 Postoperative Werte für Kalzium und Parathormon

In den postoperativen Laborkontrollen wurden Werte für Kalzium und Parathormon bestimmt. Die Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die postoperativen Werte des Gesamtkollektivs, der Gruppe A (ohne laborchemischen oder klinischen Hypopara) und der Gruppe B (mit laborchemischem oder klinischem Hypopara).

	Gesamtkollektiv	Gruppe A	Gruppe B	p
PTH p.o.	28,00 ± 26,570	47,04 ± 23,778	9,68 ± 12,549	< 0,001
POD PTH-Bestimm.	2,41 ± 1,833	1,64 ± 0,842	2,87 ± 2,117	= 0,019
Ca POD 1	2,15 ± 0,141	2,20 ± 0,110	2,01 ± 0,125	< 0,001
Ca POD 2	2,08 ± 0,155	2,15 ± 0,118	1,92 ± 0,112	< 0,001
Ca POD 3	2,04 ± 0,171	2,15 ± 0,116	1,98 ± 0,166	< 0,001

Tabelle 4: Postoperative Laborwerte - PTH in pg/ml (Ref. 15-68), Ca in mmol/l (Ref. 2,20-2,65)

Der mittlere PTH-Wert der Gruppe B war signifikant geringer als der der Gruppe A ($p < 0,001$). Der Unterschied wird im Diagramm 4 verdeutlicht.

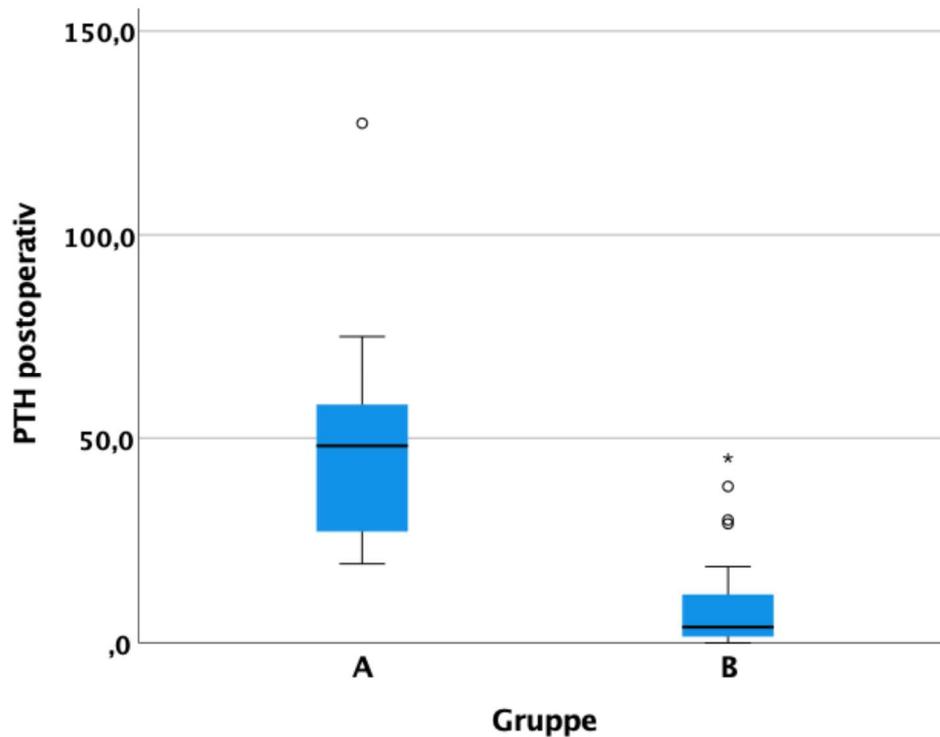


Diagramm 4: Vergleich PTH postoperativ zwischen Gruppe A und B

Die mittleren Kalziumwerte waren in Gruppe B signifikant niedriger als in Gruppe A ($p < 0,001$ bei Ca POD 1-3). Warum der Stellenwert des Kalziumwertes trotzdem niedriger als der des PTH-Wertes ist, wird in der Diskussion näher gelegt.

4.3 Postoperativer Hypoparathyreoidismus

Wie im Punkt 3.8. beschrieben, wird ein postoperativer Hypoparathyreoidismus definiert als der Zustand mit Auftreten von mindestens eines der drei folgenden Faktoren:

- klinische Zeichen wie Kribbelparästhesien und Muskelkrämpfe
- Parathormonwert unter dem Referenzbereich (< 15 pg/ml)
- Kalziumwert unter 1,9 mmol/l.

Ein p.o. Hypopara kann somit sowohl anhand von Laborparametern als auch klinisch festgestellt werden. Es wurden Patienten mit einem PTH-Wert unterhalb des Referenzbereiches sowie Patienten mit einem Kalziumwert < 1,9 mmol/l zur Gruppe B hinzugefügt. Ebenfalls wurden Patienten mit klinischen Symptomen (in unserem Kollektiv waren es Kribbelparästhesien und Tetanie) unabhängig von den Laborwerten mit zur Gruppe B gezählt. Insgesamt wurden somit 51 Patienten (26,4 % des Gesamtkollektivs) als Patienten mit p.o. Hypopara detektiert. Dies war die häufigste Komplikationsart nach Thyreoidektomie in unserem Kollektiv. Von den 51 Hypopara-Patienten waren 40 Patienten (78,4 %) klinisch apparent in Form von Kribbelparästhesien (39 Patienten) und Tetanie (1 Patient) an den Akren und Extremitäten. Bei 20 von 51 Patienten (39,2 %) lag der postoperative PTH-Wert unter dem Referenzbereich. Bei 10 von 51 Patienten (19,6 %) lag der postoperative Ca-Wert unter 1,9 mmol/l. Eine Zusammenfassung der Hypopara-Patienten unter Beachtung der genannten Definition zeigt Tabelle 5.

Hypopara-Patienten gesamt: 51/193 (26,4 %)		
	davon klinisch apparent	40/51 (78,4 %)
	davon PTH < 15 pg/ml	20/51 (39,2 %)
	davon Ca < 1,9 mmol/l	10/51 (19,6 %)
	klinisch apparent und PTH < 15 pg/ml	15/51 (29,4 %)
	klinisch apparent und Ca < 1,9 mmol/l	10/51 (19,6 %)
	PTH < 15 pg/ml und Ca < 1,9 mmol/l	5/51 (9,8 %)
	Patienten mit allen 3 Faktoren	5/51 (9,8 %)

Tabelle 5: Hypopara-Patienten gesamt - PTH in pg/ml (Ref. 15-68), Ca in mmol/l (Ref. 2,20-2,65)

Bei 11 Patienten (21,6 %) zeigten sich keine Symptome, dafür aber ein erniedrigter PTH-Wert und/oder eine ausgeprägte Hypokalzämie im Serum. Von den 51 Hypopara-Patienten lag bei 26 (51 %) ein Kalziumwert ≥ 2 mmol/l am 1. p.o.Tag vor, bei 10 Patienten (19,6 %) war der Kalziumwert sogar im Normbereich. Im Vergleich dazu lag bei 6 von 51 Patienten (11,8 %) ein normwertiger PTH-Wert vor.

Die Abbildung 3 zeigt das zusammenfassende Schema der Erkennung und Einteilung des postoperativen Hypoparathyreoidismus.

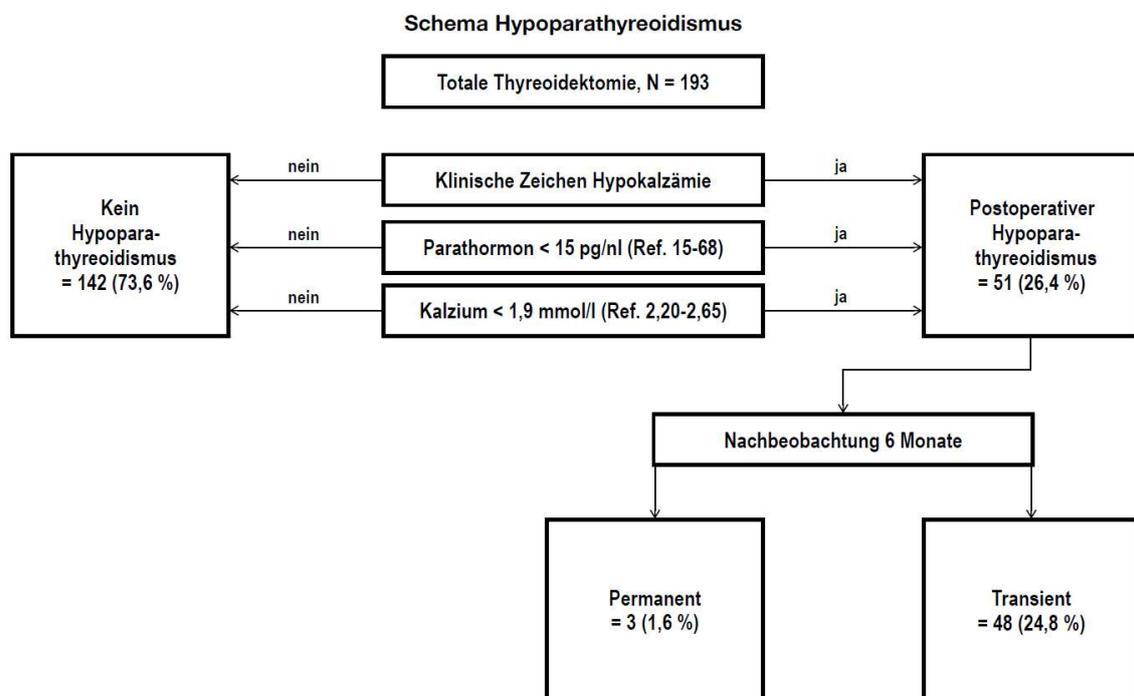


Abbildung 3: Erkennung und Einteilung des Hypoparathyreoidismus

4.3.1 Klinische Apparenz

Von den insgesamt 51 Patienten mit p.o. Hypopara traten bei 40 Patienten (78,4 %) typische Symptome auf. Bei 39 Patienten waren Kribbelparästhesien an den Extremitäten (überwiegend an den Fingern und Händen, seltener an den Armen, Beinen, Füßen sowie perioral) und bei 1 Patient eine Tetanie an den Extremitäten festgestellt worden. Eine vergleichende Übersicht zu den Hypopara-Patienten mit und ohne Symptomen zeigt Tabelle 6.

Klinische Apparenz	ja	nein	p
	40/51 (78,4 %)	11/51 (21,6 %)	
PTH p.o.	8,26 ± 12,974	12,88 ± 11,697	0,398
Ca POD 1	2,01 ± 0,132	2,05 ± 0,095	0,341
Ca POD 2	1,92 ± 0,120	1,91 ± 0,078	0,842
Verweildauer	4,08 ± 2,358	3,09 ± 1,814	0,206

Tabelle 6: Klinische Apparenz bei Hypopara-Patienten

- PTH in pg/ml (Ref. 15-68), Ca in mmol/l (Ref. 2,20-2,65), Verweildauer in d

Der Zeitpunkt des ersten Auftretens der Symptome variierte zwischen POD 0 und 5. Der Mittelwert hiervon lag bei 1,80 d (\pm 1,018).

Eine i.v. Kalziumsubstitution war bei 6 von 51 Patienten (11,8 %) notwendig geworden. Einer dieser Patienten war der o.g. Patient mit Auftreten einer Tetanie. Bei den anderen 5 Patienten erfolgte die i.v. Kalziumgabe additiv bei ausgeprägter Symptomatik oder bei weiter fallenden Kalziumwerten von einem bereits erniedrigten Ausgangswert von $<$ 1,9 mmol/l trotz bereits verordneter p.o. Substitution. Bei allen dieser Patienten konnte eine sofortige Symptomlinderung erreicht werden.

Innerhalb dieser Gruppe lag die mittlere Verweildauer der Patienten mit notwendiger i.v. Substitution mit 6,83 d (\pm 4,070) um mehr als 3 Tage länger als die der Patienten ohne i.v. Substitution mit 3,59 d (\pm 1,559), $p <$ 0,001.

Bei diesen 6 Patienten mit notwendiger i.v. Substitution lag jeweils ein sehr niedriger postoperativer PTH-Wert vor (MW 2,9 \pm 1,117). Der Zeitpunkt der PTH-Bestimmung lag hier im Mittel bei 3,5 d (Range 2-6 d).

Der mittlere Zeitpunkt der PTH-Bestimmung lag bei allen Patienten mit symptomatischem Hypopara bei 2,94 d ($\pm 2,277$), vergleichend dazu lag er bei den Patienten mit asymptomatischem Hypopara bei 2,00 d ($\pm 0,632$), $p = 0,138$. Hier lag zwar keine statistische Signifikanz vor, jedoch wurde im Mittel 1 Tag früher der PTH-Wert bestimmt bei den Patienten mit asymptomatischem Hypopara.

4.3.2 Kalzium- und Parathormonabfall

Der Fokus wurde auf die postoperativen Werte gelegt, was im klinischen Alltag als gutes Instrument dient, den Verlauf nach einer Thyreoidektomie bezogen auf den Hypopara adäquat zu beschreiben. Werden nun ebenfalls die präoperativen Werte hinzugezogen, lässt sich eine Dynamik der Werte erkennen. In Tabelle 7 sind die präoperativen Werte für Kalzium und PTH als Mittelwerte sowie deren Abfall in % ebenfalls als Mittelwerte für die Gruppe A und B dargestellt.

	Gruppe A	Gruppe B	t-Test
Ca präop. in mmol/l	2,40 \pm 0,101	2,39 \pm 0,091	$p = 0,507$
Ca-Abfall POD 1 in % (n = 193)	8,29 \pm 4,731	15,65 \pm 5,510	$p < 0,001$
Ca-Abfall POD 2 in % (n = 181)	10,47 \pm 5,130	19,55 \pm 5,575	$p < 0,001$
Ca-Abfall POD 3 in % (n = 53)	10,11 \pm 5,976	17,30 \pm 7,581	$p = 0,001$
PTH präop. in pg/ml	72,17 \pm 23,087	64,90 \pm 25,950	$p = 0,543$
PTH-Abfall in %	41,86 \pm 25,970	86,52 \pm 14,161	$p < 0,001$

Tabelle 7: Prozentualer Kalzium- und Parathormonabfall im Vergleich prä- und postoperativ

Die mittleren präoperativen Werte für Kalzium und Parathormon der beiden Gruppen A und B unterscheiden sich nicht signifikant, sodass diese herangezogen werden können zur Beschreibung der ähnlichen Ausgangssituation der Patienten beider Gruppen. Die Kalziumwerte am POD 1 bis 3 sowie der postoperative PTH-Wert nimmt in Gruppe B signifikant stärker ab als in Gruppe A. Hierbei ist der deutlichste Wertabfall beim PTH mit 86,52 % zu verzeichnen. Das Diagramm 5 stellt die mittleren Werte des PTH-Abfalls beider Gruppen graphisch dar.

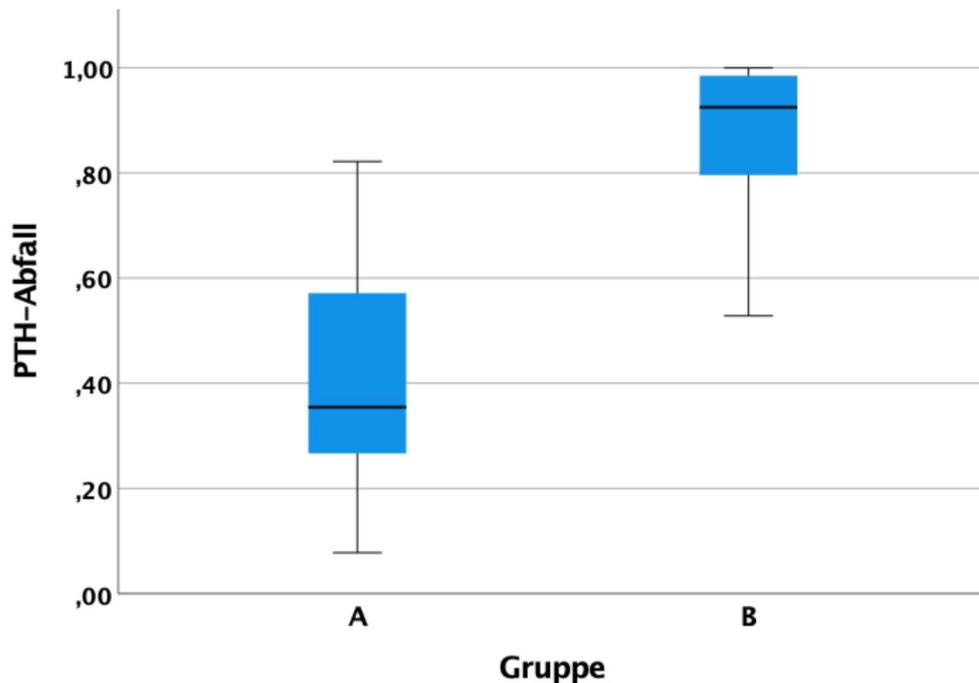


Diagramm 5: Vergleich PTH-Abfall zwischen Gruppe A und B

Der Range des PTH-Abfalls in Gruppe A liegt bei 7,78 – 82,20 %, in Gruppe B liegt er bei 52,82 - 100,00 %. Daraus resultiert, dass diejenigen Patienten des Gesamtkollektivs mit PTH-Abfall von über 82,20 % sicher einen p.o. Hypopara haben, ohne auf andere Parameter zurückgreifen zu müssen. Anders formuliert bedeutet dies eine Sensitivität von 100 % zur Erkennung eines p.o. Hypopara, sobald der PTH-Abfall über 82,20 % beträgt. In Gruppe B waren es 61,5 % der Fälle, also über die Hälfte, bei denen der PTH-Abfall bei über 82,20 % lag. Davon hatten wiederum zwei Drittel der Patienten (66,7 %) typische Symptome einer Hypokalzämie.

Einen genauen Schwellenwert des PTH-Abfalls, ab dem ein p.o. Hypopara angenommen werden kann, existiert noch nicht als allgemeine Empfehlung. Von den 51 Patienten mit p.o. Hypopara lagen bei 6 Patienten (11,8 %) der p.o. PTH-Wert im Normbereich. In diesen Fällen genügt also nicht die alleinige PTH-Bestimmung. 4 von diesen 6 Patienten hatten typische Symptome im Sinne von Kribbelparästhesien, bei diesen 4 Fällen lag der mittlere niedrigste p.o. Kalziumwert bei 2,0 mmol/l ($\pm 0,079$). 2 von den 6 Patienten waren asymptomatisch, sie hatten aber einen p.o. Kalziumwert von $< 1,9$ mmol/l und zählten somit laut Definition zu den Hypopara-Patienten.

4.4 Vergleich der Gruppen bzgl. der OP-Indikationen

In der Tabelle 8 sind die einzelnen OP-Indikationen des Gesamtkollektivs (N=193), der Patienten ohne p.o. Hypopara (Gruppe A, N=142) sowie der Patienten mit p.o. Hypopara (Gruppe B, N=51) aufgelistet. Dabei kann bei einem Patienten mehr als nur 1 OP-Indikation bestehen.

OP-Indikationen Gesamt	Gruppe A	Gruppe B	Chi-Quadrat-Test
malignomsuspekter Knoten: n=125	88	37	p = 0,175
Morbus Basedow: 35	26	9	p = 0,916
SD-Autonomie: 30	24	6	p = 0,385
Andere AIT: 17	14	3	p = 0,390
Struma mit lokalen Sympt.: 12	11	1	p = 0,142
SD-Malignom: 6	4	2	p = 0,697

Tabelle 8: OP-Indikationen der einzelnen Patientengruppen

Nach Berechnung mittels Chi-Quadrat-Test konnte bei keiner OP-Indikation ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Somit kann in dieser Arbeit kein direkter Zusammenhang zwischen OP-Indikation und das Auftreten eines p.o. Hypopara nachgewiesen werden.

4.5 Einflussfaktor Geschlecht

Von den 51 Patienten mit p.o. Hypopara waren 39 (76,5 %) weiblich. Von den restlichen Patienten ohne Hypopara waren 109 (76,8 %) weiblich, $p = 0,966$. Somit unterschied sich der Anteil an weiblichen Patienten zwischen den beiden Gruppen nicht. In den absoluten Zahlen spiegelt der weibliche Anteil die Angaben zur Prävalenz wider. Die Geschlechteranteile werden in Diagramm 6 dargestellt.

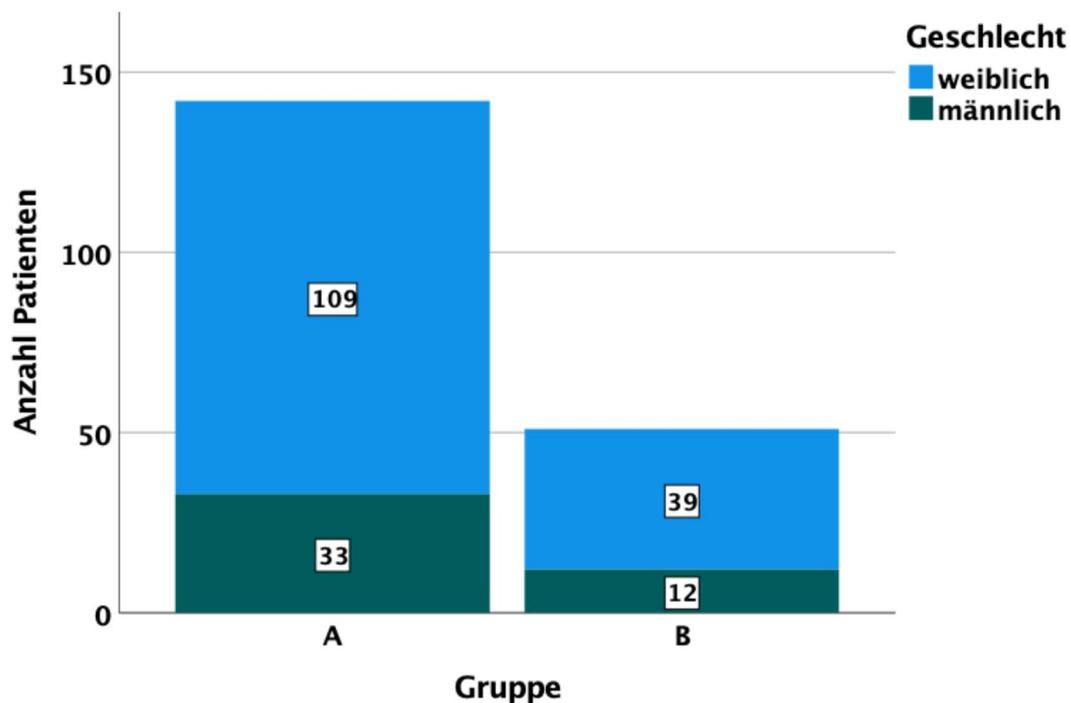


Diagramm 6: Geschlechteranteil der Gruppen A und B

Die Tabelle 9 zeigt die postoperativen Laborwerte und die stationäre Aufenthaltsdauer der Gruppe B mit Unterscheidung in männliches und weibliches Geschlecht.

Gruppe B	weiblich	männlich	t-Test
PTH p.o.	8,92 ± 12,970	11,11 ± 12,335	p = 0,681
Ca POD 1	1,99 ± 0,125	2,08 ± 0,109	p = 0,050
Ca POD 2	1,90 ± 0,110	1,96 ± 0,112	p = 0,124
Ca POD 3	1,97 ± 0,163	2,00 ± 0,175	p = 0,720
Aufenthalt in d	3,46 ± 1,745	5,17 ± 3,243	p = 0,104

Tabelle 9: Vergleich p.o. Werte und Verweildauer zw. den Geschlechtern

Innerhalb der Gruppe B, also alle Patienten mit Auftreten eines p.o. Hypopara eingeschlossen, zeigte sich lediglich beim mittleren Kalziumwert am POD 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei der mittleren Aufenthaltsdauer war der Unterschied zwar nicht signifikant, jedoch war sie bei den männlichen Patienten mehr als 1,5 Tage länger als bei den weiblichen. Dies lässt sich einerseits dadurch erklären, dass die Symptome bei den Männern mit 1,90 d ($\pm 0,876$) etwas später auftraten als bei den Frauen mit 1,77 d ($\pm 1,073$). Zum anderen lagen die p.o. Werte für Parathormon und Kalzium bei den Männern höher als bei den Frauen, beim Kalzium am POD 1 sogar signifikant. Somit ist zu vermuten, dass bei höheren Fallzahlen die Unterschiede signifikanter sein könnten. Denn dann wäre die Substitution von Kalzium und Vitamin D bei den Männern später als bei den Frauen erfolgt. Damit wäre konsekutiv ein längerer Gesamtaufenthalt nötig, um den Therapieerfolg sicher festzustellen.

4.6 Einflussfaktoren Volumen und Gewicht der Schilddrüse

In der Tabelle 10 sind die mittleren SD-Volumina und mittlere Präparatgewichte des Gesamtkollektivs, der Gruppe A und der Gruppe B aufgelistet.

	Gesamtkollektiv	Gruppe A	Gruppe B	p
Mittleres Volumen in ml	48,04 ± 34,510	48,09 ± 33,587	47,90 ± 37,326	0,975
Mittleres Gewicht in g	60,40 ± 51,954	59,22 ± 49,970	63,68 ± 57,484	0,601

Tabelle 10: Mittelwerte für SD-Volumen und Präparatgewicht

In unserem Kollektiv unterschieden sich Volumen ($p = 0,975$) und Gewicht ($p = 0,601$) zwischen Gruppe A und Gruppe B nur minimal. Somit konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines p.o. Hypopara und dem Volumen sowie das Präparatgewicht feststellen.

4.7 Einflussfaktor intraoperative Nebenschilddrüsenreplantation

Bei der Präparation nahe des Kreuzungsbereiches des N. laryngeus recurrens und der A. thyreoidea inferior (dargestellt in Abbildung 1) gelingt in manchen Fällen trotz sicherer Darstellung der NSD kein adäquater Durchblutungserhalt der NSD, sodass hier eine Replantation notwendig wird. Die NSD wird vorerst entfernt und in einem Behälter mit Natriumchloridlösung in physiologischer Konzentration aufgehoben. Nach erfolgter Thyreoidektomie erfolgt dann die NSD-Replantation in den ipsilateralen M. sternocleidomastoideus.

In unserer Arbeit musste bei 20 Patienten (10,4 % des Gesamtkollektivs) eine NSD-Replantation erfolgen. Davon trat bei 8 Patienten (40 %) ein Hypopara auf. Im Umkehrschluss bedeutete dies, dass bei 12 Patienten (60 %) womöglich ein Hypopara verhindert werden konnte.

Von den anderen 173 Patienten waren 43 Patienten von einem Hypopara betroffen. Der Vergleich dieser Patienten und denen mit NSD-Replantation zeigte bei der Berechnung keinen signifikanten Unterschied bezogen auf einen Hypopara ($p = 0,149$).

Insgesamt traten bei 3 Patienten (1,6 %) ein permanenter Hypopara auf. Von diesen 3 Patienten erfolgte jeweils keine NSD-Replantation. Somit kann die Aussage getroffen werden, dass eine NSD-Replantation bei den anderen

Patienten womöglich einen permanenten Hypopara verhindern konnte. Bezogen auf den permanenten Hypopara konnte ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne NSD-Replantation errechnet werden ($p = 0,553$).

4.8 Einflussfaktor akzidentielle Parathyreoidektomie

Bei nicht Gelingen der Darstellung aller vier NSD während der Thyreoidektomie, muss in Erwägung gezogen werden, dass entweder eine atypische Lage der nicht identifizierten NSD vorliegt oder dass eine akzidentielle Parathyreoidektomie erfolgte. Dies zeigt sich in der endgültigen Histologie.

In dieser Arbeit wurde in 29 Fällen (15 %) eine NSD im histologischen Präparat gefunden. Davon war bei 13 Patienten (44,8 %) ein Hypopara aufgetreten. Von den restlichen 164 Fällen ohne akzidentielle Parathyreoidektomie zeigte sich bei 38 Patienten (23,2%) ein Hypopara, $p = 0,015$. Somit konnte ein Zusammenhang zwischen akzidentiemer Parathyreoidektomie und das Auftreten eines p.o. Hypopara festgestellt werden.

Aufgrund der doch hohen Rate an akzidentiemer NSD-Entfernungen und des damit einhergehend deutlichen Zusammenhangs mit dem Auftreten eines Hypopara, ist die sorgsame Präparation mit Darstellung aller vier NSD gerechtfertigt.

4.9 Einflussfaktoren Lymphadenektomie und Rezidiveingriff

In unserer Arbeit lag der Anteil an Thyreoidektomien mit simultaner Lymphadenektomie bei 4,1 % und Rezidiveingriffen bei 1,0 % . Von den 8 Patienten mit Lymphadenektomie wurden 3 mit Hypopara identifiziert (37,5 %). Bei den 2 Rezidiveingriffen lag ein Hypopara in 1 Fall (50%) vor. Bezogen auf das Auftreten eines Hypopara zeigt sich hier keine Signifikanz ($p = 0,468$ und $p = 0,447$).

5 Diskussion

5.1 Ergebnisauswertung

Der operative Eingriff an der Schilddrüse ist einer der häufigsten in Deutschland durchgeführten Operationen. Laut dem Statistischen Bundesamt (Destatis) wurden im Jahr 2021 in Deutschland insgesamt 116.208 Schilddrüseneingriffe durchgeführt.²¹ Repräsentativ kann eine deutsche Studie aus Hannover mit 1966 Schilddrüsenresektionen innerhalb von drei Jahren genannt werden, bei der die Rate des passageren Hypoparathyreoidismus bei 14 % und die des persistierenden Hypoparathyreoidismus bei 0,37 % lag.²² Somit nimmt der postoperative Hypoparathyreoidismus von der absoluten Zahl her ebenfalls einen großen Teil der thyreoidektomierten Patienten ein. Eine optimale Vorgehensweise zur Erkennung und Therapie des p.o. Hypopara festzulegen, ist das Bestreben vieler endokriner Chirurgen.

Im Zeitraum von Januar 2019 bis Juni 2022 wurden in unserem Krankenhaus deutlich mehr Frauen als Männer operiert. Der Anteil der weiblichen Patienten lag bei 76,7 %. Dies lässt vermuten, dass die Prävalenz an Schilddrüsenerkrankungen mit Notwendigkeit einer operativen Therapie bei Frauen höher ist als bei Männern. Representativ kann hierzu eine Kohortenstudie aus England genannt werden, bei der die Relation von Frauen zu Männern bei 4:1 bzgl. einer Strumaerkrankung liegt.²³

Das mittlere Schilddrüsenvolumen lag bei Männern mit 72,34 ml (Normwert bis 25 ml) deutlich über dem Wert bei den Frauen mit 40,95 ml (Normwert bis 18 ml). Eine dänische Studie konnte unabhängige Prädiktoren für eine Strumaerkrankung ableiten. Dies waren das weibliche Geschlecht, Vorhandensein von Schilddrüsenknoten, Rauchen, BMI sowie der TSH-Wert.²⁴ In der Literatur wird das weibliche Geschlecht als bekannter Risikofaktor für das Auftreten eines p.o. Hypopara beschrieben.^{25,26,27} Ein direkter Zusammenhang zwischen dem SD-Volumen und dem Geschlecht konnte in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden. Somit kann vermutet werden, dass in unserem Patientenkollektiv die männlichen Patienten bspw. mit einer symptomatischen Struma entweder zu einem späteren Zeitpunkt als die weiblichen Patienten den

Arzt aufsuchten, oder die Zeichen einer verdrängend wachsenden Struma erst später subjektiv wahrnahmen.

Die mittlere stationäre Verweildauer lag bei 3,0 Tagen ($\pm 1,971$, Range 1-17). Vergleichend für Deutschland kann hierfür eine Studie aus Heidelberg herangezogen werden, bei der die mittlere Verweildauer nach Schilddrüseneingriffen ebenfalls bei 3,0 Tagen ($\pm 1,9$) lag.²⁸

In unserer Arbeit konnte bestätigt werden, dass der postoperative Hypoparathyreoidismus mit 26,4 % die häufigste Komplikation nach Thyreoidektomie ist. Vergleichend dazu kann eine Metaanalyse von 2014 mit 115 eingeschlossenen Beobachtungsstudien herangezogen werden. Hier trat ein p.o. Hypopara bei 19-38 % (Median 27 %) auf.²⁵ Ein adäquates Management ist essentiell zur Vermeidung von Dauerbeschwerden, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Dazu gehört als wesentlicher Bestandteil die frühstmögliche Erkennung eines Hypopara. Ein Teil der Hypopara-Patienten war asymptomatisch. In unserer Arbeit waren es 21,6 %. In der Literatur werden für den asymptomatischen postoperativen Hypoparathyreoidismus Werte zwischen 21 bis 34 % angegeben.^{29,30,31} Daher muss die Bestimmung von bestimmten paraklinischen Parameter herangezogen werden. Als gängige Messwerte weltweit werden hierfür Parathormon und Kalzium angewendet. Die Empfehlungen für einen Cut-Off-Wert bei Parathormon ist sehr variabel und reichen von 12,10 pg/ml bis 40,36 pg/ml.^{32,33,34,35} Für Serumkalzium wurden Cut-Off-Werte im Bereich 1,87 mmol/l bis 2,01 mmol/l angegeben.^{32,36,37,38}

Die aktuelle S2k-Leitlinie zur operativen Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen empfiehlt einen Cut-Off-Wert für Serumkalzium von $<2,00$ mmol/l.³⁹ Daran angelehnt und aus Erfahrungswerten im klinischen Alltag wählten wir bewusst für unsere Arbeit einen Grenzwert des Serumkalziums von 1,9 mmol/l, also um 0,1 Einheiten niedriger als der empfohlene Cut-Off-Wert der Leitlinie, mit dem Ziel einer stärkeren Aussagekraft des Kalziumwertes bezogen auf den Hypopara. Für Deutschland bestehen innerhalb der zahlreichen Kliniken, die Thyreoidektomien durchführen, unterschiedliche Vorgehensweisen. Beispielsweise wird lediglich Kalzium als alleiniger Laborparameter am ersten oder zweiten POD bestimmt.

In unserer Arbeit konnte weiterhin gezeigt werden, dass die PTH-Bestimmung und die klinische Visite einen höheren Stellenwert haben als die Bestimmung des

Kalziums zur Erkennung eines Hypopara. Oftmals werden während des stationären Aufenthaltes mehrfache Kalziumbestimmungen durchgeführt. Diese zeigen bei den Hypopara-Patienten zwar einen signifikanten Abfall in den ersten drei Tagen postoperativ im Vergleich zum präoperativen Wert, allerdings ändert dies nicht das Vorgehen der Therapie eines Hypopara. Das heißt die Dosis und die Dauer der oralen Substitution von Kalzium und Vitamin D muss nicht geändert werden. Da die Erholungsphase der NSD-Funktion bis nach Entlassung noch andauert,⁴⁰ sollte trotz evtl. Wiederanstieg des Kalziums das Substitutionsschema fortgeführt werden. Hier ist die wiederholte Kalziumbestimmung entbehrlich, sodass auch eine unnötige Verlängerung des stationären Aufenthaltes verhindert werden kann.

Eine Studie mit langer Nachbeobachtungszeit mit 964 Patienten von der Sichuan University in China zeigte den langen Erholungszeitraum der Nebenschilddrüsenfunktion. Hier konnte festgestellt werden, dass der mittlere PTH-Wert einen Monat nach OP bei den Patienten mit p.o. Hypopara immer noch unterhalb des Referenzbereiches lag.⁴⁰ Somit kann davon ausgegangen werden, dass eine PTH-Bestimmung innerhalb der ersten Tage nach OP zu verschiedenen Zeitpunkten keinen wesentlichen PTH-Anstieg zeigen wird.

Die mittleren Kalziumwerte waren in der Gruppe B (mit Hypopara) zwar geringer als in Gruppe A (ohne Hypopara), allerdings lagen die Werte am 2. und 3. POD in beiden Gruppen unterhalb des Referenzbereiches. In der Gruppe B lag bei 26 von 51 Patienten (51 %) ein leicht erniedrigter Kalziumwert zwischen 2,00 und 2,20 mmol/l am 1. p.o. Tag vor, bei 10 Patienten (19,6 %) war der Kalziumwert sogar im Normbereich (gerundet auf eine Dezimalstelle). Im Vergleich dazu lag bei 6 von 51 Patienten (11,8 %) ein normwertiger PTH-Wert vor. Somit lag für diese Gruppe, bezogen auf den Hypopara, deutlich häufiger ein wenig aussagekräftiger Kalziumwert als ein wenig aussagekräftiger PTH-Wert vor. Der PTH-Wert hat also eine deutlich höhere Gewichtung als der Kalziumwert zur Beurteilung der p.o. NSD-Funktion.

Durch die Ermöglichung der ambulanten Fortführung der oralen Substitution mit Kalzium und Vitamin D kann also eine frühzeitige Entlassung nach Diagnosesicherung mittels PTH-Bestimmung erfolgen.

Der Zeitpunkt der PTH-Abnahme sollte standardisiert werden. In unserer Arbeit variierten die Abnahmezeitpunkte. Die mittlere Zeit bis zur PTH-Bestimmung lag

bei 2,41 Tagen nach OP. Der mittlere Zeitpunkt der PTH-Bestimmung lag bei Patienten mit symptomatischem Hypopara bei 2,94 d (\pm 2,277), vergleichend dazu lag er bei den Patienten mit asymptomatischem Hypopara bei 2,00 d (\pm 0,632), $p = 0,138$. Hier lag zwar keine statistische Signifikanz vor, jedoch wurde im Mittel 1 Tag zeitiger der PTH-Wert bestimmt bei den Patienten mit asymptomatischem Hypopara. Daraus lässt sich dennoch ableiten, einen optimaleren, zeitigeren Zeitpunkt der postoperativen PTH-Bestimmung anzustreben zur zeitigeren Substitution und somit auch zur zeitigeren Symptomlinderung sowie damit einhergehend zur Verkürzung der stationären Verweildauer.

Die Halbwertszeit von Parathormon ist mit 3-5 min sehr kurz. Daher werden in großen Schilddrüsenzentren teilweise 10min nach Resektion die erste PTH-Bestimmung durchgeführt. Logistisch, technisch und ökonomisch ist dies allerdings nicht an allen Krankenhäusern umsetzbar. Die Würzburger Arbeitsgruppe konnte nach erfolgter Metaanalyse eine Empfehlung zur PTH-Bestimmung innerhalb der ersten 24h postoperativ geben.⁴¹ Die PTH-Bestimmung am Vormittag des ersten Tages nach OP ist für viele Krankenhäuser sicherlich realistischer anwendbar.

Das postoperative Management zu optimieren und vereinheitlichen ist das eine Bestreben. Zum anderen sollte das Bemühen um Darstellung und Schonung der Nebenschilddrüsen beibehalten werden. Eine 2015 im British Journal of Surgery veröffentlichte Studie zeigte den direkten Zusammenhang zwischen der Anzahl der in situ verbliebenden Nebenschilddrüsen und dem Auftreten eines permanenten Hypoparathyreoidismus.⁴²

In der Schilddrüsenchirurgie ist allgemein bekannt, dass die intraoperative Blutung die Erkennung der Nebenschilddrüsen extrem erschwert. Bei einer hypervaskularisierten Struma wie bspw. bei einem Morbus Basedow ist die Blutungsgefahr erhöht. In verschiedenen Studien konnte der Morbus Basedow als Risikofaktor für einen p.o. Hypopara nachgewiesen werden. In diesen Arbeiten war das Auftreten eines Hypopara nach Thyreoidektomie bei Patienten mit Morbus Basedow signifikant höher als bei Patienten mit Struma ohne Autoimmunkomponente.^{43,44,45,46} Das konnte in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Des Weiteren war anzunehmen, dass auch ein Schilddrüsenmalignom die Häufigkeit eines Hypopara steigern könnte. Durch die bereits präoperativ geplante Vorgehensweise der radikalen Resektion mit ggf. Lymphadenektomie steigt die Gefahr einer akzidentiellen Parathyreoidektomie bzw. der Störung der NSD-Durchblutung.^{46,47} Bezogen auf die präoperativ histologisch gesicherten SD-Malignome konnte dies in unserer Arbeit ebenso nicht nachgewiesen werden. Auch bezogen auf die 8 Patienten mit Lymphadenektomie in unserer Arbeit, von denen bei 3 Patienten (37,5 %) ein Hypopara auftrat, konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,468$). Allerdings war bei den geringen Anteilen auch keine ausreichende Aussagekraft zu erwarten.

Eine Arbeit aus Shanghai untersuchte unter anderem die Risikofaktoren für einen postoperativen Hypoparathyroidismus. Hierbei konnte der maximale Durchmesser der Schilddrüse als Risikofaktor für einen Hypopara erkannt werden.⁴⁸ In unserer Arbeit konnte dies nicht nachgewiesen werden, da sich SD-Volumen und Präparatgewicht zwischen den Gruppen A und B nicht signifikant unterschieden.

Der alleinige postoperative PTH-Wert ist für die Vorhersage eines Hypopara weniger präzise als der PTH-Wertabfall, was die zahlreichen in Tabelle 11 zusammengefassten Studien zeigen. Einen einheitlichen Cutt-off-Wert für den PTH-Abfall sollte durch zusätzliche Studien erarbeitet werden. Voraussetzung für die Durchführung ist die zusätzliche PTH-Bestimmung präoperativ. Oftmals werden bereits PTH-Werte durch die Kollegen der Nuklearmedizin oder Endokrinologie bestimmt. Ein optimalerer Zeitpunkt ist kurz vor dem operativen Eingriff zu wählen, um die Einflussfaktoren auf den Kalzium-Parathormon-Haushalt zu minimieren.

Vergleichend zu unserer Arbeit kann eine Studie aus Italien von 2018 herangezogen werden. Hier lag der Anteil an Hypopara-Patienten bei 32,2 %. Ein erniedrigter PTH-Wert sowie ein erhöhter prozentualer PTH-Abfall wurden hier als signifikanter Faktor für einen Hypopara erkannt.⁴⁹ Weitere Arbeiten unterstreichen die Aussage, dass der PTH-Abfall als Prädiktor präziser ist als der alleinige p.o. PTH-Wert oder Serumkalziumwert.^{50,51} Bei einer Studie mit ähnlicher Häufigkeit an p.o. Hypopara von 28,5 % wie bei unserer Studie, konnte ein Schwellenwert für PTH-Abfall von 68,5 % erarbeitet werden, ab dem die

Patienten zur Gruppe ohne p.o. Hypopara eingeordnet wurden und somit am ersten postoperativen Tag ohne Kalzium- und Vit D - Substitution entlassen werden konnten. Hier wurde PTH präoperativ und 4 Stunden postoperativ abgenommen.⁵²

Die Tabelle 11 zeigt einen Überblick über aktuelle Studien ab 2020 mit erarbeitetem Schwellenwert für den Abfall des Parathormons, ab dem ein p.o. Hypopara als sicher anzunehmen ist.

Studie, Jahr	Gesamtkollektiv	PTH p.o.	Cutoff PTH-Abfall
Loncar et al. 2020	N = 81	1 d	70 %
Mo et al. 2020	N = 176	1 d	71 %
Soylu et al. 2020	N = 106	2 h	40,8 %
Hao et al. 2021	N = 91	1 d	70 %
Palmhag et al. 2021	N = 405	2 h	68 %
Lacroix et al. 2022	N = 101	6 h	59,5 %
Unsere Studie 2022	N = 193	1 d	82,2 %

Tabelle 11: Studien mit Cut-off-Wert für PTH-Abfall⁵³⁻⁵⁸

Bei drei der oben genannten Studien sowie bei unserer Arbeit wurde der p.o. PTH-Wert am ersten Tag nach OP bestimmt. Hier liegen die Werte für den relativen PTH-Abfall allesamt über den Werten der Arbeiten, bei denen das PTH bereits 2-6 Stunden nach OP bestimmt wurde. Somit kann aus den aktuellen Studien zusammenfassend Folgendes angenommen werden: je später die p.o. PTH-Bestimmung innerhalb der ersten 24 Stunden nach OP durchgeführt wird, desto größer wird der PTH-Abfall sein.

In unserer Arbeit konnte ein Schwellenwert für den PTH-Abfall von 82,2 % errechnet werden. Somit definiert sich der postoperative Hypopara nun um einen weiteren Faktor, nämlich dem relativen PTH-Abfall von > 82,2 %.

In allen o.g. Studien war die Vorgehensweise bzgl. des OP-Ausmaßes gleich (beidseitige Schilddrüsenresektion). Eine statistische Begründung, warum der Wert in unserer Arbeit höher ist als bei den anderen Arbeiten, kann aus diesen Daten nicht abgeleitet werden.

Um noch genauere Cutt-Off-Werte für den PTH-Abfall bestimmen zu können, müssen weitere Studien zu dieser Thematik durchgeführt werden. In unserer Abteilung werden in den nachfolgenden Jahren ebenfalls weitere Patientenfälle zur Auswertung des PTH-Abfalls herangezogen.

5.2 Vergleich mit anderen Arbeiten

Im deutschsprachigen Raum sind Arbeiten der großen Schilddrüsenzentren zu erwähnen.

Die Kollegen vom Universitätsklinikum Halle an der Saale veröffentlichten 2003 eine Arbeit mit großer Fallzahl von 5846 Patienten. Hier konnten niedrige Raten an Auftreten eines p.o. Hypoparathyreoidismus gezeigt werden. Die Rate an transienten Hypopara lag bei 7,3 %, die der permanenten Hypopara bei 1,5 %.⁶ Vergleichend dazu lag in unserer Arbeit der Anteil an transienten Hypopara mit 24,8 % deutlich höher. Der Anteil an permanenten Hypopara war mit 1,6 % ähnlich niedrig. Ein direkter Vergleich kann nicht gezogen werden, da die Fallzahl aus Halle 30-fach größer ist. Zumal das intraoperative Vorgehen gleich ist mit Darstellung von mindestens zwei makroskopisch intakten Nebenschilddrüsen und mit peripherer Ligatur der A. thyreoidea inferior.

Eine Studie von Mauer et al. von 2020 umfasste 1808 Patienten mit Morbus Basedow, die deutschlandweit aus mehreren Kliniken zur Auswertung herangezogen werden konnten. Hier zeigte sich eine Rate an transienten Hypopara von 29 %.⁵⁹ In unserer Arbeit lag die Rate für einen Hypopara bei Patienten mit Morbus Basedow bei 25,7 %, allerdings bei deutlich geringerer Fallzahl.

Von den Kollegen des Universitätsklinikum Marburg erschien 2008 eine Arbeit zur NSD-Replantation während der Thyreoidektomie bei Morbus Basedow. Die Patienten wurden in 3 Gruppen aufgeteilt, Gruppe 1 (ohne NSD-Replant.), Gruppe 2 (Replant. von einer NSD) und Gruppe 3 (Replant. von zwei NSD). Die Gesamtrate an transienten Hypopara lag bei 21,1 %, die für permanente Hypopara bei 7,8 %. Bei Gruppe 2 mit Replant. von einer NSD trat bei keinem Patienten (0 %) ein permanenter Hypopara auf bei gleichbleibender Rate an transienten Hypopara von 21,1 %. In Gruppe 3 mit Replant. von zwei NSD war allerdings eine Rate von 33,3 % an permanenten Hypopara zu verzeichnen. Dies bedeutete ein signifikanter Unterschied zur Gruppe 2 ($p = 0,012$).⁶⁰ Vergleichend

dazu wurde in unserer Arbeit in allen Fällen der Autotransplantation nur eine NSD replantiert. Hier konnte ebenfalls in keinem Fall (0 %) ein permanenter Hypopara festgestellt werden, sowohl bei Patienten mit Morbus Basedow als auch bei denen ohne Morbus Basedow.

Im nationalen Vergleich liegen unsere Ergebnisse im Bereich der Komplikationsraten bzgl. des Hypoparathyreoidismus. Bei der Rate an permanenten Hypopara liefert unsere Arbeit eine der niedrigsten Raten der veröffentlichten Arbeiten. Auch größere Schilddrüsenzentren verzeichnen eine ähnliche Rate an permanenten Hypopara-Patienten.

Die aktuellste Arbeit wurde von den Kollegen des Universitätsklinikum Würzburg im Oktober 2022 veröffentlicht. Hierbei handelte es sich um eine Metaanalyse des postchirurgischen Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüseneingriffen, die zahlreiche internationale Studien mit einschloss. Insgesamt wurden hierfür 188 Studien identifiziert. Der p.o. Hypopara wurde auch hier als häufigste Komplikation nach Schilddrüseneingriffen genannt. Das Kernergebnis ist ein Wert für den PTH-Abfall von 73 %, welches als sicherer Prädiktor für einen p.o. Hypopara betrachtet werden kann.⁴¹

In einer prospektiven, multizentrischen, europaweiten Studie von Thomusch et al., welche 2018 veröffentlicht wurde, konnten 18.955 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden. Hier konnte für den transienten Hypopara ein Range von 12,9 - 20,0 % und für den permanenten Hypopara ein Range von 0 - 7,0 % festgestellt werden.⁶¹ Die Ergebnisse unserer Arbeit liegen für den permanenten Hypopara im unteren Bereich und für den transienten Hypopara etwas über dem Range der europaweiten Studie. Im Gegensatz zu unserer Arbeit war die Studie von Thomusch et al. eine prospektive Beobachtungsstudie mit Patienten von insgesamt 68 Krankenhäuser aus 6 verschiedenen europäischen Ländern. Interessanterweise wurde der Fokus auf die klinischen Zeichen gelegt, sodass auch Patientenfälle mit nicht vollständigen Laborparameter, bei denen aber eine Substitution mit Kalzium und Vitamin D für einen bestimmten Zeitraum dokumentiert wurde, mit eingeschlossen werden konnten.

Aus den USA kann exemplarisch eine Arbeit von den Kollegen aus Wisconsin 2015 herangezogen werden. Hier wurde bei insgesamt 1054 thyreoidektomierten Patienten für den transienten Hypopara eine Rate von 18 % und für den

permanenten Hypopara eine Rate von 1,9 % errechnet werden.⁶² Damit lagen die Ergebnisse auch hier im Range der Europäer.

Eine amerikanische epidemiologische Arbeit mit Identifikation von 39.008 p.o. Hypopara-Patienten, welche 2013 publiziert wurde, verzeichnete das Vorkommen eines transienten Hypopara mit 21 % und eines permanenten Hypopara mit 5 %.⁶³ Somit zeigt auch diese Untersuchung mit großer Fallzahl ähnliche Raten wie in Europa.

Aus Asien kann exemplarisch eine Arbeit aus China aus dem Jahr 2021, mit 1749 eingeschlossenen Patienten genannt werden. Hier wurden bei papillärem Schilddrüsenkarzinom eine totale Thyreoidektomie als Primäreingriff durchgeführt. Die Rate für den transienten Hypopara lag bei 26,2 % und die für den permanenten bei 3,6 %.⁶⁴ Eine weitere Arbeit aus China ebenfalls aus dem Jahr 2021 konnte 4123 Patienten einschließen, die in 14 verschiedenen großen Krankenhäusern operiert wurden. Hier wurde nur auf den permanenten Hypopara eingegangen. Die Rate hierfür lag bei 11,2 %.⁶⁵

Anhand der Beispiele für internationale Arbeiten mit großen Fallzahlen erkennt man eine Heterogenität bezogen auf die Hypopara-Raten. Der große Anteil der Arbeiten stammen aus dem europäischen Raum. Hierfür lagen multizentrische Studien vor. Auch hier lagen unsere Ergebnisse zum Hypopara im europäischen Durchschnitt. Daraus resultiert, dass unser perioperatives Management der Schilddrüseneingriffe als ein patientensicheres Vorgehen bzgl. des postoperativen Hypoparathyreoidismus zu werten ist.

5.3. Abschließende Schlussfolgerungen

Die Kernhypothese kann abschließend nachfolgend zugestimmt werden. Die postoperative Parathormonbestimmung sowie die klinische Visite haben eine größere Aussagekraft als die Kalziumbestimmung zur Erkennung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. Von den 51 Hypopara-Patienten lag bei 26 (51 %) ein Kalziumwert ≥ 2 mmol/l am POD 1 vor, bei 10 Patienten (19,6 %) war der Kalziumwert im Normbereich. Im Vergleich dazu lag bei 6 von 51 Patienten (11,8 %) ein normwertiger PTH-Wert vor. Dies bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Kalziumwerte keine adäquate Aussagekraft bezogen auf den Hypopara hatten. Dagegen waren zu nahezu 90 % aller Fälle der PTH-Wert aussagekräftig gewesen.

Mit einer Gesamtrate an p.o. Hypopara von 26,4 % (transient 24,8 %, permanent 1,6 %) lagen die Ergebnisse dieser Arbeit im Durchschnitt sowohl von anderen nationalen als auch internationalen Studien.

Zwischen den männlichen und weiblichen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Auftreten eines p.o. Hypopara ($p = 0,966$), obwohl das weibliche Geschlecht als Risikofaktor gilt. Zwischen den einzelnen OP-Indikationen zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied (jeweils $p > 0,05$), obwohl beispielsweise der Morbus Basedow ebenfalls als Risikofaktor gilt.

Die multiplen Kalziumkontrollen nach Thyreoidektomie haben keine Konsequenz bzgl. der Therapie des p.o. Hypopara und sind somit entbehrlich.

Die NSD-Replantation nach akzidentieller Devaskularisation während der Thyreoidektomie kann einen p.o. Hypopara vermeiden. Dies konnte statistisch zwar nicht nachgewiesen werden ($p = 0,149$), zu erkennen war dennoch, dass bei 60 % aller Patienten, bei denen eine NSD-Replant. erfolgte, ein Hypopara nicht auftrat. Auch trat bei keinem Patienten mit NSD-Replant. ein permanenter Hypopara auf. Bei Studien mit größeren Fallzahlen konnte dieser Zusammenhang mit statistischer Signifikanz gezeigt werden.^{66,67}

PTH sollte auch präoperativ bestimmt werden, um eine Berechnung des PTH-Abfalls nach Thyreoidektomie bei Patienten mit Symptomen eines Hypopara mit jedoch normwertigem p.o. PTH-Wert durchführen zu können. Da der PTH-Wertabfall ein präziserer Prädiktor für den p.o. Hypopara ist,⁴⁹⁻⁵¹ sollte zur Berechnung dessen auch der präoperative PTH-Wert bestimmt werden. In unserer Arbeit konnte festgestellt werden, dass bei einem PTH-Abfall von über 82,20 % ein p.o. Hypopara in unserem Patientenkollektiv sicher auftrat.

5.4 Ausblick, Ziele

Die Gesamtverweildauer als Nebenzielgröße lag beim Gesamtkollektiv bei 3,0 Tagen ($\pm 1,971$), bei den Patienten ohne Hypopara bei 2,69 Tagen ($\pm 1,759$) und bei den Patienten mit Hypopara bei 3,86 Tage ($\pm 2,272$). Dies erscheint als sinnvoller Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen mit anderen möglichen Fragestellungen.

In unserer Abteilung werden weitere Arbeiten zum p.o. Hypopara durchführbar sein. Eine prospektive Studie zu diesem Thema mit der Frage nach Verkürzung

der Zeitspanne bis zur Erkennung des Hypopara wäre anzustreben. Damit wird der Beginn der Kalzium- und Vit. D - Substitution womöglich auf einen zeitigeren Zeitpunkt vorverlegt. Damit einhergehend ist wiederum eine verkürzte stationäre Verweildauer zur Beobachtung des Therapieerfolges zu vermuten. Durch das zeitigere Erkennen und somit zeitigeren Therapiebeginn anhand von Laborparametern soll das Auftreten der Symptome optimalerweise verhindert oder zumindest verringert werden.

Neben dem postoperativen Vorgehen werden Untersuchungen zur intraoperativen Erkennung der Nebenschilddrüsen zu diskutieren sein. Die technischen Voraussetzungen für bspw. fluoreszenzbasierte Diagnostik sind gegeben.

Insgesamt besteht das Bestreben nach Verringerung der Komplikationsraten durch sowohl intra- als auch postoperativ optimaler Versorgung zur Steigerung der Lebensqualität der Patienten und damit einhergehend deren Zufriedenheit.

6 Literaturverzeichnis

1. Scholz GH, Scherbaum WA. Hypoparathyreoidismus. In Flasnoecker M. *THIEMEs INNERE MEDIZIN*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 1999:272-273.
2. Khan AA, Koch C, van Uum SHM, et al. Standards of Care for Hypoparathyroidism in Adults. *Eur J Endocrinol*. 2018.
3. Siggelkow H. Hypoparathyreoidismus - Unterfunktion der Nebenschilddrüsen. *CME*. 2021;3.
https://www.cme-kurs.de/cdn2/pdf/Handout_Hypoparathyreoidismus.pdf
4. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(11):2277-85.
5. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg*. 1998 Jul;22(7):718-24.
6. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 2003 Feb;133(2):180-5.
7. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004 Mar;28(3):271-6.
8. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Sep;393(5):667-73.
9. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2010 Nov;97(11):1687-95.
10. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2300-12.
11. Deutsches Schilddrüsenzentrums Web Site
<https://www.deutsches-schilddruesenzentrum.de/pioniere-der-schilddruesenmedizin/>

12. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995 Nov;26(5):801-7.
13. Toneto MG, Prill S, Debon LM, Furlan FZ, Steffen N. The history of the parathyroid surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2016 May-Jun;43(3):214-22.
14. Dralle H; Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie und für die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Rekurrens- und Nebenschilddrüsenpräparation in der Schilddrüsenchirurgie. *Chirurg.* 2009 Apr;80(4):352-63.
15. Suri A, Jyoti D, Kanotra S, Kotwal S. Landmark for Identification and Location of Parathyroid Glands during Thyroidsurgeries. *JK Science Journal of Medical Education and Research.* 2019 Jan:16-20.
16. Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2019 Dec;12(4):1007-1019.
17. Tattera D, Wong LM, Vikse J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2019 Feb;404(1):63-70.
18. Musholt TJ, Bockisch A, Clerici T, et al. Aktualisierung der S2k-Leitlinie : Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Chirurg.* 2018 Sep;89(9):699-709.
19. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):55-63.
20. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2008 May;95(5):586-91.
21. Statistisches Bundesamt (Destatis): Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung. In: *Statistisches Bundesamt.* 2022 https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/_inhalt.html#_u1kmtxr52
22. Franzke T, Frömke C, Jähne J. Postoperativer Hypoparathyreoidismus: Risikofaktoren und ambulante Nachsorge nach Schilddrüsenresektionen [Postoperative hypoparathyroidism: risk factors and out-patient management following thyroid resections]. *Chirurg.* 2010 Oct;81(10):909-14.

23. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Dec;7(6):481-93.
24. Dauksiene D, Petkeviciene J, Klumbiene J, et al. Factors Associated with the Prevalence of Thyroid Nodules and Goiter in Middle-Aged Euthyroid Subjects. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:8401518.
25. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014 Mar;101(4):307-20.
26. Păduraru DN, Ion D, Carsote M, Andronic O, Bolocan A. Post-thyroidectomy Hypocalcemia - Risk Factors and Management. *Chirurgia (Bucur)*. 2019 Sept-Oct;114(5):564-570.
27. Yazıcıoğlu MÖ, Yılmaz A, Kocaöz S, Özçağlayan R, Parlak Ö. Risks and prediction of postoperative hypoparathyroidism due to thyroid surgery. *Sci Rep*. 2021 Jun 4;11(1):11876.
28. Diener MK, Seiler CM, von Frankenberg M, et al. Vascular clips versus ligatures in thyroid surgery-results of a multicenter randomized controlled trial (CLIVIT Trial). *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Oct;397(7):1117-26.
29. Erbil Y, Barbaros U, Salmaslıoğlu A, Yanik BT, Bozbora A, Ozarmağan S. The advantage of near-total thyroidectomy to avoid postoperative hypoparathyroidism in benign multinodular goiter. *Langenbecks Arch Surg*. 2006 Nov;391(6):567-73.
30. Di Fabio F, Casella C, Bugari G, Iacobello C, Salerni B. Identification of patients at low risk for thyroidectomy-related hypocalcemia by intraoperative quick PTH. *World J Surg*. 2006 Aug;30(8):1428-33.
31. Godazandeh G, Kashi Z, Godazandeh F, Tayebi P, Bijani A. Influence of thyroidectomy on postoperative serum calcium level regarding serum vitamin D status. A prospective study. *Caspian J Intern Med*. 2015 Spring;6(2):72-6.
32. Pisanu A, Saba A, Coghe F, Uccheddu A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Mar;398(3):423-30.
33. Filho EBY, Machry RV, Mesquita R, Scheffel RS, Maia AL. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study. *Endocrine*. 2018 Aug;61(2):224-231.

34. Bashir AY, Alzubaidi AN, Bashir MA, et al. The Optimal Parathyroid Hormone Cut-Off Threshold for Early and Safe Management of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *Endocr Pract.* 2021 Sep;27(9):925-933.
35. Mattoo S, Agarwal A, Mayilvaganan S, et al. Role of postoperative intact serum PTH as an early predictor of severe post-thyroidectomy hypocalcemia: a prospective study. *J Endocrinol Invest.* 2021 Sep;44(9):1961-1970.
36. Sala DT, Muresan M, Voidazan S, et al. FIRST DAY SERUM CALCIUM AND PARATHYROID HORMONE LEVELS AS PREDICTIVE FACTORS FOR SAFE DISCHARGE AFTER THYROIDECTOMY. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019 Apr-Jun;15(2):225-230.
37. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg.* 2008 Feb;143(2):132-7; discussion 138.
38. Wang TS, Cayo AK, Wilson SD, Yen TW. The value of postoperative parathyroid hormone levels in predicting the need for long-term vitamin D supplementation after total thyroidectomy. *Ann Surg Oncol.* 2011 Mar;18(3):777-81.
39. Dotzenrath C, Holzer K, Lorenz K, Musholt TJ, Vorländer C. S2k-Leitlinie: Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *AWMF.* 2021 Dec;https://register.awmf.org/assets/guidelines/088-0071_S2k_operative_Therapie_benigner_Schilddruesenerkrankungen_2022-06_1_01.pdf
40. Qiu Y, Xing Z, Xiang Q, Yang Q, Su A, Luo Y. Duration of Parathyroid Function Recovery in Patients With Protracted Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Apr 19;12:665190.
41. Nagel K, Hendricks A, Lenschow C, et al. Definition and diagnosis of postsurgical hypoparathyroidism after thyroid surgery: meta-analysis. *BJS Open.* 2022 Sep 2;6(5):zrac102.
42. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2015 Mar;102(4):359-67.
43. Kwon H, Kim JK, Lim W, Moon BI, Paik NS. Increased risk of postoperative complications after total thyroidectomy with Graves' disease. *Head Neck.* 2019 Feb;41(2):281-285.
44. Welch KC, McHenry CR. Total thyroidectomy: is morbidity higher for Graves' disease than nontoxic goiter? *J Surg Res.* 2011 Sep;170(1):96-9.

45. Mohtashami S, Richardson K, Forest VI, et al. Thyroidectomy for Graves' Disease Predicts Postoperative Neck Hematoma and Hypocalcemia: A North American cohort study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2022 Apr;131(4):341-351.
46. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018 Jul;28(7):830-841.
47. Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer - recent advances and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Nov;14(11):670-683.
48. Ru Z, Mingliang W, Maofei W, Qiaofeng C, Jianming Y. Analysis of Risk Factors for Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. *Front Surg*. 2021 May 21;8:668498.
49. Cannizzaro MA, Okatyeva V, Lo Bianco S, Caruso V, Buffone A. Hypocalcemia after thyroidectomy: iPTH levels and iPTH decline are predictive? Retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018 May 3;30:42-45.
50. Rajan S, Ravindhran B, George B, Bantwal G, Vageesh A, Mohan LN. Parathormone decline levels are better markers of symptomatic hypocalcemia following total thyroidectomy than parathormone alone. *Biomark Med*. 2020 Aug;14(12):1121-1126.
51. Kolahdouzan M, Shahabi Shahmiri S, Hashemi SM, Keleidari B, Nazem M, Mohammadi Mofrad R. Is Decline Rate of Intact Parathyroid Hormone Level a Reliable Criterion for Early Discharge of Patients after Total Thyroidectomy? *Iran J Otorhinolaryngol*. 2017 Sep;29(94):239-246.
52. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery*. 2012 Nov;152(5):863-8.
53. Hao Q, Qin Y, Zhao W, Zhang L, Luo H. A Prospective Study of Vitamin D Supplement in Thyroidectomy Patients Based on Relative Decline of Parathyroid Hormone. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 8;12:626614.
54. Palmhag D, Brydolf J, Zedenius J, Bränström R, Nilsson IL. A single parathyroid hormone measurement two hours after a thyroidectomy reliably predicts permanent hypoparathyroidism. *Scand J Surg*. 2021 Sep;110(3):322-328.
55. Lacroix C, Potard G, Thuillier P, et al. Use of the parathyroid hormone assay at H6 post thyroidectomy: an early predictor of hypocalcemia. *J Endocrinol Invest*. 2022 Jan;45(1):1-8.

56. Soyly S, Teksoz S. EARLIER PREDICTION OF HYPOCALCEMIA BY POSTOPERATIVE SECOND HOUR PARATHYROID HORMONE LEVEL AFTER TOTAL THYROIDECTOMY. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020 Apr-Jun;16(2):250-255.
57. Lončar I, Dulfer RR, Massolt ET, et al. Postoperative parathyroid hormone levels as a predictor for persistent hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2020 Aug;183(2):149-159.
58. Mo K, Shang J, Wang K, et al. Parathyroid Hormone Reduction Predicts Transient Hypocalcemia after Total Thyroidectomy: A Single-Center Prospective Study. *Int J Endocrinol*. 2020 Aug 1;2020:7189857.
59. Maurer E, Vorländer C, Zielke A, et al. Short-Term Outcomes of Surgery for Graves' Disease in Germany. *J Clin Med*. 2020 Dec 11;9(12):4014.
60. Karakas E, Osei-Agyemang T, Schlosser K, et al. The impact of parathyroid gland autotransplantation during bilateral thyroid surgery for Graves' disease on postoperative hypocalcaemia. *Endocr Regul*. 2008 Jun;42(2-3):39-44.
61. Thomusch O, Sekulla C, Billmann F, Seifert G, Dralle H, Lorenz K; Prospective Evaluation Study of Thyroid Surgery (PETS 2) Study Group. Risk profile analysis and complications after surgery for autoimmune thyroid disease. *Br J Surg*. 2018 May;105(6):677-685.
62. Ritter K, Elfenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res*. 2015 Aug;197(2):348-53.
63. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*. 2013 Dec;28(12):2570-6.
64. Qiu Y, Xing Z, Fei Y, Qian Y, Luo Y, Su A. Role of the 2018 American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: a 5-year retrospective study. *BMC Surg*. 2021 Sep 2;21(1):334.
65. Lui DTW, Fung MMH, Lee CH, Fong CHY, Woo YC, Lang BHH. A territory-wide assessment of the incidence of persistent hypoparathyroidism after elective thyroid surgery and its impact on new fracture risk over time. *Surgery*. 2021 Nov;170(5):1369-1375.
66. Ahmed N, Aurangzeb M, Muslim M, Zarin M. Routine parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy: a procedure with predictable outcome. *J Pak Med Assoc*. 2013 Feb;63(2):190-3.
67. Wei T, Li Z, Jin J, et al. Autotransplantation of Inferior Parathyroid glands during central neck dissection for papillary thyroid carcinoma: a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2014 Dec;12(12):1286-90.

7. Abbildungs-, Tabellen- und Diagrammverzeichnis

Abbildungen

1	Laterale Ansicht auf die rechten Nebenschilddrüsen	11
2	Lymphknotenkompartimente nach Dralle	17
3	Erkennung und Einteilung des Hypoparathyreoidismus	28

Tabellen

1	Klinische Manifestationen des Hypoparathyreoidismus	10
2	TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome	17
3	Patientengut	22
4	Postoperative Laborwerte	25
5	Hypopara-Patienten gesamt	27
6	Klinische Apparenz	29
7	Kalzium- und Parathormonabfall im Vergleich prä- und postoperativ	30
8	OP-Indikationen der einzelnen Patientengruppen	32
9	Vergleich p.o. Werte und Verweildauer zw. den Geschlechtern	34
10	Mittelwerte für SD-Volumen und Präparatgewicht	35
11	Studien mit Cutt-off-Wert für PTH-Abfall	42

Diagramme

1	Alter zum Zeitpunkt der OP	21
2	OP-Indikationen	23
3	Histologische Befunde	24
4	Vergleich PTH postoperativ zwischen Gruppe A und B	26
5	Vergleich PTH-Abfall zwischen Gruppe A und B	31
6	Geschlechteranteil der Gruppen A und B	33

9. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Erkennung und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie

in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des AGAPLESION Elisabethenstift Darmstadt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Guido Woeste ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Trong Anh Nguyen, Guido Woeste, Erkennung und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie, Die Chirurgie, Ausgabe 12/2022, Abstracts der 40. Arbeitstagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK), Online-Version Seite 10, Artikel P26, 2022

(Ort, Datum)

(Unterschrift)



Publiziert unter der Creative Commons-Lizenz Namensnennung (CC BY) 4.0 International.
Published under a Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 International License.
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>