

Prospektive Evaluation eines laboradaptierten
Substitutionsschemas zur Senkung der symptomatischen
Hypocalcämie nach Schilddrüsenresektion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Juliane Dehnel, geb. Hennig

aus

Suhl

2014

Dekan: (Herr) Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: (Herr) Professor Dr. S. Coerper

2. Berichterstatter: (Herr) Professor Dr. S. Beckert

Meiner Familie

I. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
1.1. Allgemeine Einführung	9
1.2. Aufbau und Funktion der Schilddrüse	11
1.2.1. Makroanatomie der Schilddrüse.....	11
1.2.2. Mikroanatomie der Schilddrüse.....	13
1.2.3. Physiologie der Schilddrüse	14
1.3. Aufbau und Funktion der Nebenschilddrüsen	14
1.3.1. Makroanatomie Nebenschilddrüsen	14
1.3.2. Mikroanatomie Nebenschilddrüsen	16
1.3.3. Der Calcium-Phosphathaushalt.....	16
1.3.3.1. Passager klinische und laborchemische Hypocalcämie	17
1.3.3.2. Permanente Hypocalcämie	18
1.3.4. Physiologie und Regulation der Nebenschilddrüsen	18
1.3.4.1. Intaktes Parathormon	18
1.3.4.2. Calcitonin	19
1.3.4.3. 1,25-Dihydroxycholecalciferol	19
1.3.5. Pulsatilität und circadiane Rhythmik des iParathormon.....	20
1.4. Pathophysiologie der Nebenschilddrüsen	21
1.4.1. Hyperparathyreoidismus	21
1.4.2. Hypoparathyreoidismus.....	22
1.4.2.1. Passagerer Hypoparathyreoidismus	22
1.4.2.2. Permanenter Hypoparathyreoidismus	22
1.5. Aktueller Forschungsstand zur postoperativen Hypocalcämie.....	23
1.5.1. Forschungsstand in der Literatur.....	23

1.5.2. Forschungsstand im Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg.....	25
1.6. Hypothesen und Fragestellung	27
2. Material und Methodik	27
2.1. Studiendesign	27
2.2. Patientenkollektiv	28
2.3. Klinische Durchführung	30
2.3.1. Vorbereitung:.....	30
2.3.2. Durchführung:	30
2.3.2.1. Aufnahme und Vorbereitung zur Operation.....	30
2.3.2.3. Intraoperatives Vorgehen	33
2.3.2.4. Postoperatives Vorgehen	33
2.3.2.5. Follow-up.....	36
2.3.3. Die Schilddrüsenoperation am Schilddrüsenzentrum.....	37
Martha-Maria Nürnberg - operatives Vorgehen im Detail.....	37
2.3.4. Resektionsausmaße.....	38
2.3.5. Minimal invasive videoassisierte Thyreoidektomie (MIVAT).....	38
2.5. Zusammenfassung zentraler Definitionen	39
2.6. Laborparameterbestimmung	40
2.7. Datenerfassung.....	40
2.8. Statistische Auswertung	41
2.9. Erstellung des Symptomatic-Hypocalcemia-Prediction (SHP) - Scores..	43
3. Ergebnisse	44
3.1. Charakteristika des Gesamtkollektivs	44
3.2. Bewertung diagnostischer Testverfahren.....	49
3.2. Laboradaptierte Substitutionstherapie nach Schema.....	50

3.3. Patientenkollektiv postoperative symptomatische Hypocalcämie (psH)	56
3.4. Allgemeines Risikoprofil der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie.....	65
3.5. Symptomatic Hypocalcemia Prediction (SHP) - Score.....	66
3.6. Die permanente Hypocalcämie	67
4. Diskussion.....	69
4.1. Hintergrund des Therapiekonzeptes	69
4.2. Umsetzung des Therapiekonzeptes.....	70
4.3. Ergebnisse des Therapiekonzeptes	71
4.4. Risikoprofil der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie.....	74
4.5. Der Symptomatic-Hypocalcemia-Prediction (SHP) -Score.....	76
4.6. Die permanente Hypocalcämie	77
4.7. Einordnung des Therapiekonzeptes in die Literatur	78
4.8. Beurteilung der Laborparameter nach statistischen Gütekriterien.....	81
4.9. Evaluierung der gestellten Hypothesen.....	83
4.10. Schlussfolgerung.....	85
5. Ausblick.....	86
6. Zusammenfassung.....	86
7. Literaturverzeichnis	90
8. Anhang.....	97
9. Danksagung	106

II. Abkürzungsverzeichnis

Ca²⁺ = ionisiertes, freies Calcium zweifach positiv

EDTA = Ethylendiamintetraacetat

FFT bds. = Fasttotale Resektion beidseits

FTT/Hemi = Fasttotale Resektion mit kontralateraler Hemithyreoidektomie

fT3 = freies Trijodthyronin

fT4 = freies Thyroxin

g = Gramm

g/d = Gramm pro Tag

g/dl = Gramm pro Deziliter

pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus

sHPT = sekundärer Hyperparathyreoidismus

tHPT = tertiärer Hyperparathyreoidismus

i.v. = intravenös

J/N = Ja / Nein

LK = Lymphknoten

LN = Lymphonodektomie

mg = Milligramm

min = Minute

MIVAT = Minimalinvasive videoassistierte Thyreoidektomie

ml = Milliliter

mmol/l = Millimol pro Liter

m/w = männlich / weiblich

n.s. = nicht signifikant

OP = Operation

o.g. = oben genannt

pg/ml = Pikogramm pro Milliliter

pHC = permanente Hypocalcämie

pHP = permanenter Hypoparathyreoidismus

psH = passagere symptomatische Hypocalcämie

PTH = Parathormon, Parathyrin

iPTH/iParathormon = intaktes Parathormon

Subt./Hemi = Subtotale Resektion mit kontralateraler Hemithyreoidektomie

SEM = standard error of the mean

TBG = Thyroxin-bindendes Globulin

TRH = Thyreotropin Releasing Hormon

TSH = Thyroidea Stimulierendes Hormon = Thyreotropin

TX = Thyreoidektomie

TX + LN = Thyreoidektomie mit Lymphonodektomie

T3 = Trijodthyronin

T4 = Thyroxin

vs = versus

\bar{x} = arithmetisches Mittel

z.B. = zum Beispiel

$\mu\text{g/d}$ = Mikrogramm pro Tag

$\mu\text{mol/l}$ = Mikromol pro Liter

> = größer als

< = kleiner als

% = Prozent

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

Lorenz Heister (1683-1758), Professor der Anatomie und Chirurgie in Altdorf bei Nürnberg, beschrieb 1742 erstmals die operative Entfernung der Schilddrüse, welche zum damaligen Zeitpunkt aus Gründen massiver Volumenzunahme am Hals mit trachealer Enge durchgeführt wurde [1]. Die Schilddrüsenresektion war damals noch eine lebensgefährliche Operation durch intra- und postoperative Blutungen und Infektionen. Aufgrund einer anfänglichen intraoperativen Mortalitätsrate Theodor Billroth's (1829-1894) von 36%, ist die damalige Aussage des deutschen Chirurgen Johann Friedrich Dieffenbach (1792-1847): "goiter surgery is one of the most thankless, most perilous undertakings" (Schilddrüsenchirurgie ist eine der undankbarsten, gefährlichsten Unternehmen) [1] begründet. Mit Einführung der Prinzipien der Antisepsis 1867 durch Lord Joseph Lister [2] und der Hämostase durch Thomas Spencer Welles 1874 konnten die chirurgischen Operationstechniken verfeinert werden. In der Schilddrüsenchirurgie waren Theodor Kocher (1841-1917) und Theodor Billroth (1829-1894) zwei der bedeutendsten Chirurgen des 19. Jahrhunderts und Wegbereiter der Schilddrüsenchirurgie. Billroth und sein Schüler Wölfler strebten stets nach der totalen Entfernung der Schilddrüse um ein Rezidiv zu vermeiden. Folge dieser ausgedehnten Resektion jedoch war, wie Billroth und seine Schüler Wölfler und von Eiselsberg erkannten, die postoperative Tetanie. Zwar war Sir Richard Owen 1850 durch Dissektion eines Nashorns auf die Existenz der Nebenschilddrüsen gestoßen [3], welche zuvor dem englischen Physiker und Anatomist Thomas Wharton (1614-1673) trotz einer detaillierten Beschreibung der Schilddrüse entgangen waren, jedoch wurde dieser Entdeckung zunächst keine Bedeutung beigemessen, da eine histologische Untersuchung fehlte [1]. Dennoch wurde Billroth der Zusammenhang zwischen dem Verlust der Nebenschilddrüsen und der postoperativen Tetanie bewusst. Wölfler beschrieb detailliert 1879 die erste Tetanie bei einem von Billroth's Patienten nach Thyreoidektomie [4]. Einer von 48 Patienten, welche Billroth im

Jahre 1881 operierte, starb an einer Tetanie [4]. Ein weiterer Schüler Billroth`s, Johann v. Mickulicz-Radecki (1850-1905) erkannte die Auswirkungen einer zu ausgedehnten Schilddrüsenresektion und ersetzte diese daher durch eine bilaterale Teilresektion um den möglichen Schaden an den Kehlkopfnerve und den Nebenschilddrüsen zu reduzieren [1]. Kocher erkannte, dass die drei Hauptkomplikationen der Thyreoidektomie die Parese des Nervus laryngeus recurrens, das Myxödem und die Tetanie sind [5]. Daher arbeitete er präzise unter Befolgung des Prinzips der Hämostase und Antisepsis und war bestrebt das vollständige Schilddrüsengewebe zu entfernen mit nur geringem Schaden außerhalb der Kapsel [4]. William Halsted (1852-1922) beschrieb Billroth`s operatives Vorgehen im Vergleich zu Kocher`s Technik folgendermaßen: "... Billroth, operating more rapidly, and as I recall his manner, with less regard for tissues and less concern for hemorrhage, might easily have removed the parathyroids or at least interfered with their blood supply, and have left remnants of the thyroid." [6]. Halsted`s Schüler Herbert M. Evans und John Hopkins propagierten zur Schonung der versorgenden Gefäße der Nebenschilddrüsen die schilddüsennahe Ligatur. 1891 wurde durch den französischen Physiologen Eugene Grey die Idee der Autotransplantation entwickelt aufgrund von Parathyroidektomien an Tieren mit konsekutiver Entwicklung einer Tetanie. Schließlich schlußfolgerte William J. MacCallum logisch, dass aufgrund der Symptomatik ein Zusammenhang zwischen dem Calciummetabolismus und der Nebenschilddrüsen bestehen muss. Dies wurde durch Carl Voegtlin experimentell bestätigt und die Therapie der Symptomatik mittels Calciuminfusionen oder Extrakt der Nebenschilddrüse entwickelt [1].

1.2. Aufbau und Funktion der Schilddrüse

1.2.1. Makroanatomie der Schilddrüse

Die Schilddrüse (*Glandula thyroidea*) ist eine rotbraune Hormondrüse, dessen mittleres Gesamtvolumen bei Frauen 18ml und bei Männern 25ml beträgt. Sie findet sich caudal des *Cartilago thyroidea* auf Höhe des 6.-7. Halswirbelkörpers ventral der Trachea und liegt mit seinen beiden Lappen an Pharynx, Larynx und Oesophagus an. Ventral wird sie von der *Lamina prätrachealis* der Faszia *cervicalis* und lateral vom *Musculus sternohyoideus* und *Musculus sternothyroideus* begrenzt. Weiter lateral dieser Muskeln liegt der *Musculus sternocleidomastoideus*. Eingehüllt wird die Schilddrüse in eine Kapsel, welche aus einem inneren, zarten, der Schilddrüse anhaftendem Blatt (*Capsula interna*) besteht und einem externen Blatt (*Capsula fibrosa /externa*), welches sich aus der mittleren Halsfaszie bildet und mit der Carotisscheide, Trachea und Larynx verwachsen ist. Der Raum zwischen den beiden Blättern birgt große Äste der Schilddrüsengefäße und die Nebenschilddrüsen (*Glandulae parathyroideae*). Die *Capsula externa* wird im Bereich der Anheftung der Schilddrüse an die Trachea als *Ligamentum suspensorium posterius*, Berry`s Ligament bezeichnet und ist durch seine zusätzlich feste Verbindung mit dem Kehlkopf der Grund für die Schluckbeweglichkeit der Schilddrüse. Die Lappen sind ventral auf Höhe des 2.- 3. Trachealringes durch eine Gewebebrücke, den *Isthmus glandulae thyroidea* miteinander verbunden, welcher in seiner Ausprägung stark variieren kann bis hin zum vollständigen Fehlen. Als *Lobus pyramidalis* wird ein inkonstant vorkommender, cranialer Ausläufer der Schilddrüse bezeichnet, welcher sich bis zum Zungengrund erstrecken kann und ein embryonales Rudiment des *Ductus thyroglossus* darstellt. Die arterielle Versorgung über den oberen Pol wird durch die *Arteria thyroidea superior* gewährleistet, ein Ast der *Arteria carotis communis*. Sie entspringt direkt oberhalb der Schildknorpellamina, läuft über den *Musculus constrictor pharyngis inferior* zum oberen Pol und gibt meist noch einen Ast für die craniale Nebenschilddrüse ab. Die Arterie wird in variabler Weise dicht oberhalb des Pols oder dorsal davon von dem *Ramus externus* des *Nervus laryngeus superior* gekreuzt, welcher

somit bei der Mobilisation des oberen Pols gefährdet ist. Der venöse Abfluss erfolgt über die Vena thyroidea superior in die Vena jugularis interna. Die Arteria thyroidea inferior gewährleistet die arterielle Versorgung der Schilddrüse über den unteren Pol. Sie entspringt meist aus dem Truncus thyrocervicalis, kann aber auch aus der Arteria subclavia, Arteria carotis communis, Arteria vertebralis oder Arteria thoracica interna entspringen. Ihr Abgang ist hinter der tiefen Halsfaszie, der Lamina praevertebralis, welche sie durchbrechen muss, um am vorderen, unteren Pol nach Aufteilung in kleinere Äste, in die Schilddrüse einzudringen. Hier findet sich meist die Kreuzungsstelle mit dem Nervus laryngeus recurrens, welche beim operativen Vorgehen häufig als Anhalt zum Identifizieren und Darstellen des Nerven benutzt wird. Bei etwa 10% der Menschen findet sich eine Arteria thyroidea ima, welche aus der Aorta oder dem Truncus brachiocephalicus hervorgeht und in den unteren Pol mündet. Der venöse Abfluss des unteren Pols erfolgt über die Venae thyroideae inferiores in die Vena brachiocephalica. Das venöse Blut des mittleren Teils der Schilddrüse wird über die Vena thyroidea media (Kocher Vene) in die Vena jugularis interna abgeleitet. Der Lymphabfluss wird durch die paratrachealen (zentrales Kompartiment), cervicalen (laterales Kompartiment) und mediastinalen (mediastinales Kompartiment) Lymphknotengruppen gewährleistet. Die Innervation der Schilddrüse erfolgt sensibel und parasymphatisch aus dem Nervus vagus durch den Nervus laryngeus superior und inferior. Letzterer ist ein kehlkopfnaher Endast des Nervus laryngeus recurrens. Dieser entspringt aus dem Nervus vagus rechts etwa auf Höhe der Arteria subclavia dextra, zieht unter ihr hindurch nach cranial um in einer Rinne zwischen Trachea und Oesophagus, dorsal der Schilddrüse zum Kehlkopf zu laufen, wo er der motorischen Innervation der inneren Kehlkopfmuskeln dient. Links entspringt er dem Nervus vagus etwa auf Höhe des Aortenbogens, unter welchem er hindurch zieht um nach cranial in ähnlicher Weise, wie rechts zu verlaufen. [7, 8].

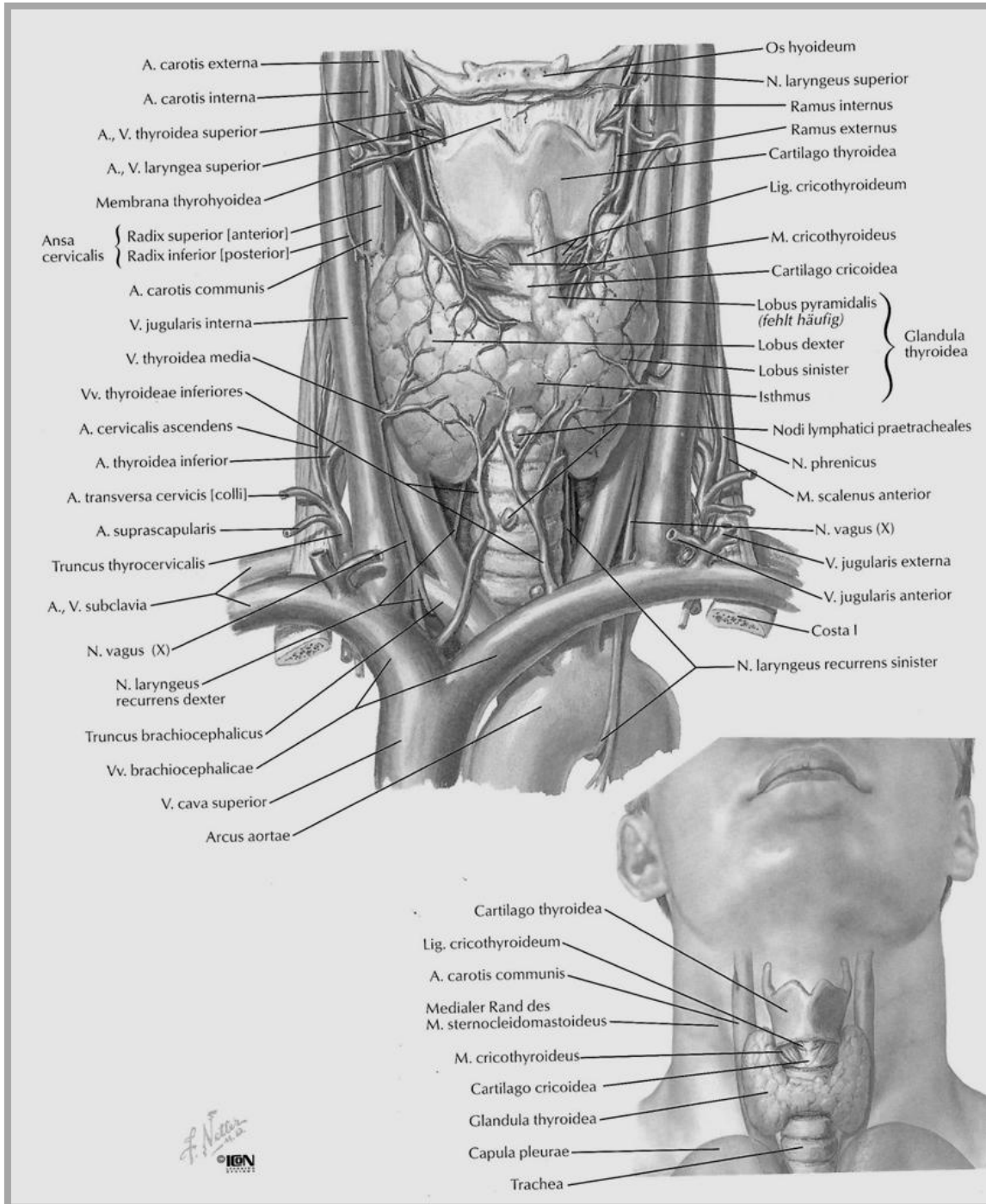


Abbildung 1: Schilddrüse (Glandula thyroidea): Ansicht von ventral [9]

1.2.2. Mikroanatomie der Schilddrüse

Typisch für die Mikroanatomie der Schilddrüse ist ihre Läppchenstruktur, welche sich aus mehreren Follikeln und dem umgebenden Stromagewebe zusammensetzt. Im Stromagewebe sind reichlich Blut- und Lymphgefäße

enthalten. Die Kapillaren enthalten zudem gefensterte Endothelzellen zum besseren Stoffaustausch. Die Epithelzellen der Follikel, auch Thyreozyten genannt, bilden ein einschichtiges Epithel, welches die zentrale jodhaltige Masse, das Kolloid umgrenzt. Inaktive, speichernde Follikel haben ein plattes Epithel und es befindet sich viel Kolloid im Inneren, daher sind sie sehr groß. Aktive Follikel besitzen ein kubisches Epithel und sind eher klein. Im Follikel Epithel befinden sich zusätzlich parafollikuläre Zellen, die sogenannten C-Zellen. Diese entwickeln sich aus dem ultimobranchialen Körper und besitzen die Fähigkeit das Hormon Calcitonin zu produzieren, welches ein Gegenspieler des Parathormons aus den Nebenschilddrüsen ist [10].

1.2.3. Physiologie der Schilddrüse

Die Thyreozyten synthetisieren mithilfe von Jodid die beiden Hormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Thyroxin) und speichern sie entweder gebunden an Thyreoglobulin in den Follikeln (Kolloid) oder sie werden direkt an die Blutbahn im Verhältnis 1:10 sezerniert. In der Blutbahn sind die beiden Hormone zu etwa 75% an das Transportprotein Thyroxinbindendes Globulin (TBG) gebunden, desweiteren an Transthyretin und Albumin. Wirksam werden sie jedoch erst als freie Hormone (fT3, fT4). Thyroxin wird in den peripheren Organen je nach Bedarf durch Monodejodierung in die biologisch aktive Form Trijodthyronin überführt, welche eine ca. fünffach stärkere Wirkung besitzt als Thyroxin. Die Regulation der Schilddrüsenhormone erfolgt über einen Regelkreis zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Hormonserumkonzentration. Das im Hypothalamus gebildete Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) stimuliert die Abgabe des Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH), welches die Jodaufnahme, die Synthese und Sekretion von T3 und T4 fördert. Mehrfache Rückkopplungsmechanismen sind wichtig für die Feinregulierung [11, 12].

1.3. Aufbau und Funktion der Nebenschilddrüsen

1.3.1. Makroanatomie Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen (Glandulae parathyroideae) sind zwischen den beiden Blättern der Schilddrüsenkapsel lokalisiert, Anzahl und Position können

variieren. In der Regel finden sich jedoch vier Nebenschilddrüsen. Ein Paar liegt variabel dorsolateral an den Schilddrüsenlappen oder im Bereich des oberen Schilddrüsenpols. Das untere Paar liegt jeweils im Bereich des unteren Schilddrüsenpols, nahe der Eintrittsstelle der Arteria thyroidea inferior. Sie stellen sich als linsenförmige, bräunliche Körperchen dar. Nicht selten befinden sie sich an atypischen Stellen, wie z.B. retrosternal oder intrathyroidal [13].

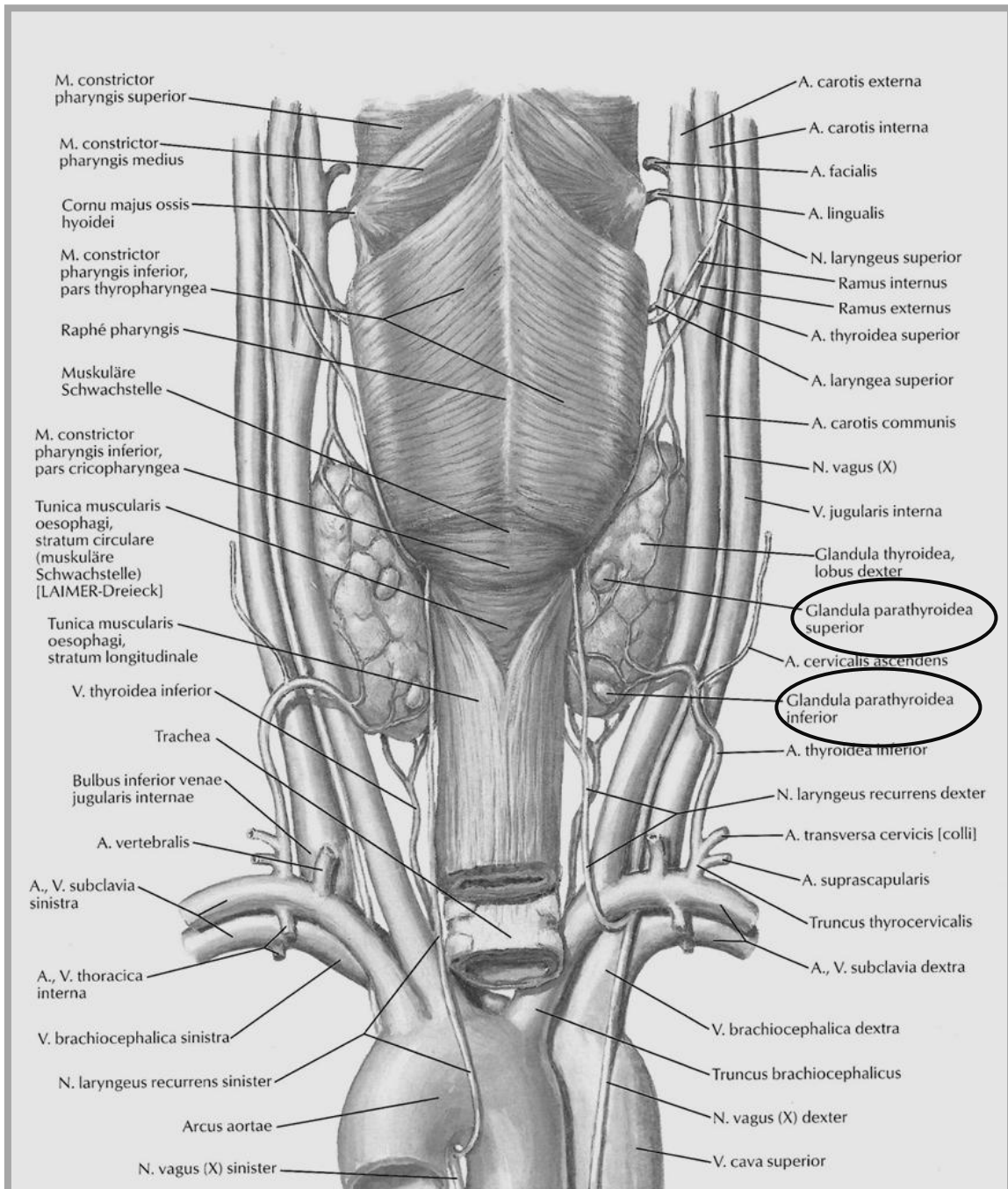


Abbildung 2: Schilddrüse und Nebenschilddrüsen [14]

1.3.2. Mikroanatomie Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen, auch Epithelkörperchen genannt, bestehen aus vielen, unterschiedlich großen und kleinen Epithelzellen, welche unregelmäßige Stränge bilden, begrenzt durch zarte Bindegewebssepten. Die Epithelzellen lassen sich dem Zelltyp der Hauptzellen zuordnen. Die hellen Hauptzellen sind meist nur mäßig aktiv und enthalten ein glykogenreiches Zytoplasma. Die aktiven Hauptzellen, oder auch dunkle Hauptzellen genannt, besitzen ein dunkleres Zytoplasma durch reicher entwickelte Zellorganellen. Eine seltenere Variante sind die großen, mitochondrienreichen oxyphilen Zellen. Desweiteren finden sich im fortschreitenden Alter eine zunehmende Anzahl an univakuolären Fettzellen. Die Funktion der Epithelkörperchen ist die Bildung und Sekretion des Parathormons und somit ein wichtiger Regulator im Calciumhaushalt. [15]

1.3.3. Der Calcium-Phosphathaushalt

Calcium ist ein zentraler Regulator zahlreicher Zellfunktionen. 99% befinden sich im Knochen, 1% ist in Körperflüssigkeiten gelöst [16]. Im Zytosol besitzt es eine Konzentration von circa 0,1-0,01µmol/l. Im Serum liegt die Gesamtkonzentration bei 2,20mmol/l bis 2,55mmol/l. Circa 40% liegen in proteingebundener Form vor, vor allem an Albumin. Aktiv ist jedoch nur das ionisierte, freie Calcium (Ca^{2+}), welches circa eine Konzentration von 1,3mmol/l im Serum aufweist [16]. Es ist z.B. verantwortlich für die Kontraktion in den Muskelzellen, die Exozytose von Neurotransmittern in den präsynaptischen Enden der Neurone, die Exozytose in den endo- und neuroendokrinen Zellen, die Erregung sensorischer Zellen, die Migration in Leukozyten und Tumorzellen, die Aktivierung von Thrombozyten sowie die Motilität der Spermien. Das extrazelluläre Calcium wird streng durch Hormone geregelt und stellt selbst das Rückkopplungssignal im Regelkreis dar. Eng verbunden mit dem Calciumhaushalt ist der Phosphathaushalt. Pro Tag werden circa 480-1400mg Calcium und 1,4g Phosphat mit der Nahrung aufgenommen und bei Bedarf aus dem Darm absorbiert [16]. Bei ausgeglichener Bilanz wird das Calcium größtenteils mit dem Stuhl wieder ausgeschieden, der Rest wird renal eliminiert. Phosphat wird ebenfalls enteral absorbiert und renal ausgeschieden, wenn kein Bedarf

besteht. Calcium und Phosphat bilden ein Produkt, ein Calciumphosphatsalz, welches schlecht löslich ist und bei zu hoher Konzentration ausfällt. Es gibt drei Regulatoren des Calciumhaushaltes, diese sind das Parathormon, Calcitonin und 1,25-Dihydroxycholecalciferol (= 1,25 (OH)₂-Vitamin D₃). Diese wirken vor allem am Darm, den Nieren und den Knochen. [17, 16].

1.3.3.1. Passager klinische und laborchemische Hypocalcämie

Wenn das Serumcalcium gesamt unter 2,20mmol/l sinkt oder das freie, ionisierte Calcium unter 1,2mmol/l abfällt, wird dies als laborchemische Hypocalcämie bezeichnet. Im Rahmen einer durchgeführten Schilddrüsenoperation ist meist der Hypoparathyreoidismus die Ursache für die folgende Hypocalcämie. Weitere Ursachen, wie der operative Stress und Calcitoninsekretion durch chirurgische Manipulation dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Da gemäß dem Regelkreis eine kompensatorische Parathormonerhöhung bei Hypocalcämie stattfinden müßte, ist bereits ein an der unteren Norm befindliches Parathormon Ausdruck einer Nebenschilddrüseninsuffizienz. In der Literatur reichen die Angaben über eine postoperative Hypocalcämie von 3,9% bis über 50% bei Patienten nach Thyreoidektomie [18, 19]. Eine symptomatische Hypocalcämie besteht bereits, wenn leichte Symptome, wie periorale und akrale Parästhesien auftreten. Bei asymptomatischen Patienten mit laborchemischer Hypocalcämie kann gelegentlich durch Provokation mittels Chvostek- oder Trousseau-Zeichen eine latente Tetanie nachgewiesen werden. Schwere Symptome entstehen durch ausgeprägte Destabilisierung des Ruhepotenzials bei Calciummangel. Daher kommt es zu Tetanien, Karpopedalspasmen, Muskelkrämpfen mit Schwäche und Abdominalkrämpfen. Desweiteren kann ein Laryngo- oder Bronchospasmus auftreten, es kann zu ZNS-Veränderungen kommen mit Verwirrung, Depression, epileptischen Anfällen, Koma oder es zeigen sich kardiale Manifestationen wie ein verlängertes QT-Intervall und Arrhythmien.

Als operationsferne Ursachen für eine Hypocalcämie kommen neben einer Parathormonresistenz auch ein 1,25 (OH)₂-Vitamin D₃-Mangel, dessen inadäquate Aktivierung oder eine 1,25 (OH)₂-Vitamin D₃ - Resistenz in

Betracht, sowie weitere Erkrankungen wie die akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse, Tumorlyse, Hyperphosphatämie, osteoblastische Knochenmetastasen oder das „hungry bone“-Syndrom nach Parathyreoidektomie in Betracht.

1.3.3.2. Permanente Hypocalcämie

Als permanente Hypocalcämie wird von den meisten Autoren das Persistieren eines erniedrigten Serumcalciums über 6 Monate bezeichnet [18, 20]. Es kann dabei neben den unter 1.3.3.1. genannten Symptomen zusätzlich zur Herzinsuffizienz, Basalganglienverkalkung und zum Katarakt kommen.

1.3.4. Physiologie und Regulation der Nebenschilddrüsen

1.3.4.1. Intaktes Parathormon

Das intakte Parathormon, auch Parathyrin (PTH) genannt, ist ein Peptidhormon bestehend aus 84 Aminosäuren, welches in den Epithelkörperchen synthetisiert und aus diesen sezerniert wird [16]. Im Blut liegt der Normwert bei 15-65pg/ml mit tageszeitlichen Schwankungen. Desweiteren werden aus den Epithelkörperchen inaktive PTH-Fragmente sezerniert, die bei Messungen des „total PTH“ miteinfaßt werden. Daher wird zur genaueren Quantifizierung die Messung des biointakten Parathormons mittels immunometrischen, immunoradiometrischen oder immunoenzymometrischen Assays favorisiert. Die Stabilität des intakten Parathormon ist im EDTA-Plasma besser als im Serum, daher wird die Messung im EDTA-Plasma empfohlen. Ein nennenswerter Abbau bei 24stündiger Lagerung bei Raumtemperatur oder 48 Stunden im Kühlschrank ist im EDTA-Plasma nicht festzustellen (5%). Im Serum sind bei Raumtemperatur nach vier Stunden schon mehr als zehn Prozent abgebaut [21]. In vivo beträgt die Halbwertszeit circa 2,5 bis 5 Minuten [21]. Die Synthese und Sekretion wird durch die Konzentration von freiem Calcium, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, Magnesium und Phosphat reguliert. Sinkt das ionisierte Calcium unter etwa 1,2mmol/l wird vermehrt intaktes Parathormon sezerniert um den Spiegel wieder anzuheben bei gleichbleibendem Phosphat. Dies geschieht durch Aktivierung der Osteoklasten zur Mobilisation von Calcium

und Phosphat, Stimulation der Calcitriolsynthese, welches die Calciumresorption im Darm fördert, gesteigerte renale Calciumreabsorption sowie Hemmung der Phosphatresorption, was wiederum zu einer gesteigerten Freisetzung aus dem Knochen führt. Ein hohes Calcium und 1,25-Dihydroxycholecalciferol hemmt wiederum die Ausschüttung von intaktem Parathormon [17, 16].

1.3.4.2. Calcitonin

Calcitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet, welche Ca^{2+} -Sensoren besitzen. Ein ansteigendes Serumcalcium bewirkt die Exozytose von Calcitonin. Es ist der Gegenspieler des intakten Parathormon, hemmt die Osteoklastentätigkeit und fördert gleichzeitig den Ca^{2+} -Einbau in die Knochen [17, 16].

1.3.4.3. 1,25-Dihydroxycholecalciferol

Calcitriol (= 1,25-Dihydroxycholecalciferol) wird aus dem Prohormon Vitamin D₃ über diverse Zwischenstufen unter Beteiligung von Haut mit UV-Bestrahlung, Leber und Niere synthetisiert. Die Regulation der Synthese setzt am letzten Syntheseschritt in der Niere an. Bei Vorhandensein einer Hypocalcämie wird der letzte Syntheseschritt, die 1- α -Hydroxylase durch das Parathormon aktiviert [17]. Gehemmt wird die Synthese durch eine inhibierende Rückkopplung des Calcitriol selbst, welches desweiteren gleichzeitig die Parathormonsekretion hemmt und die Plasmakonzentration von Ca^{2+} und Phosphat durch Förderung der intestinalen Absorption, anhebt. Wichtigstes Zielorgan des Calcitriols ist der Darm, jedoch wirkt es auch auf Knochen, Plazenta, Milchdrüsen, Haarfollikel, Haut und weitere Organe. Es fördert vor allem die intestinale Absorption und die Mineralisierung des Skeletts. Bei hoher Konzentration entkalkt es jedoch den Knochen, was durch das Parathormon zusätzlich potenziert wird [17, 16].

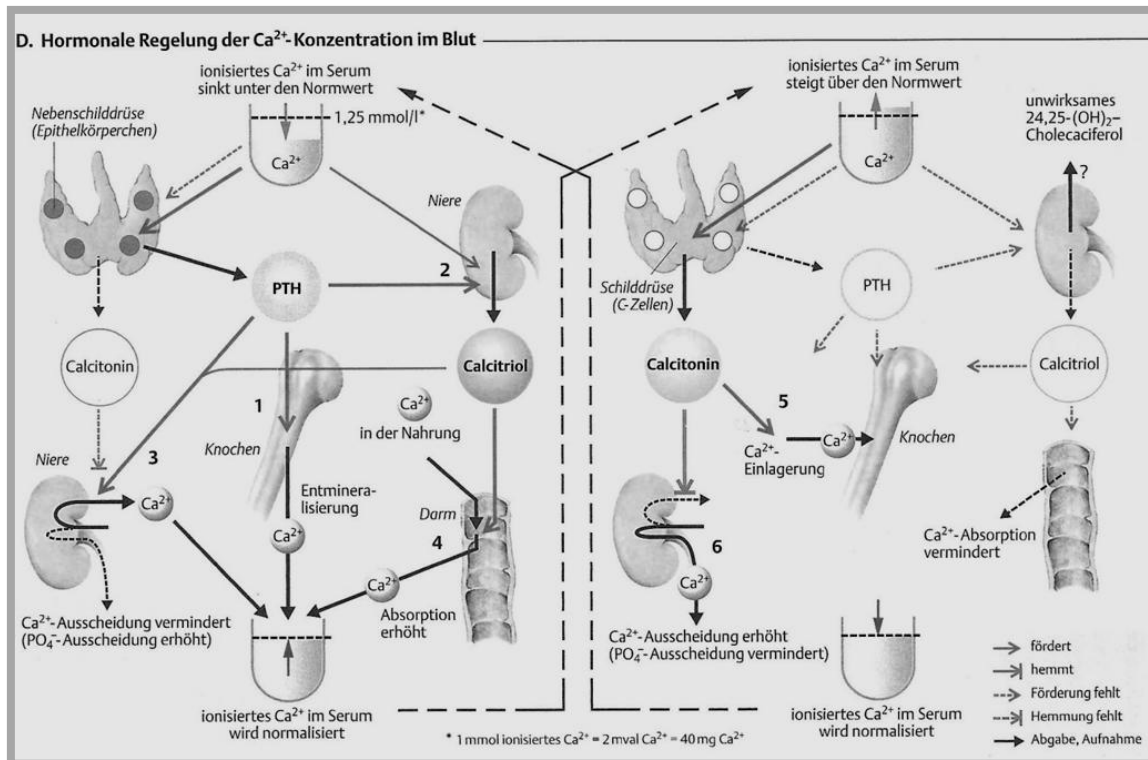


Abbildung 3: Calcium- und Phosphathaushalt [22]

1.3.5. Pulsatilität und circadiane Rhythmik des iParathormon

Das Parathormon unterliegt einer geringen Pulsatilität beim Gesunden bis zu 5pg/ml, bei Patienten mit schwerem primären Hyperparathyreoidismus ist diese ausgeprägter. Es wurde von Schmidt-Gayk und Roth 2005 sowohl eine minütige Pulsatilität als auch ein Intervall von 30 bis 45 min erkannt. Nach Schmidt-Gayk und Roth sind die Werte des intakten Parathormons am Nachmittag circa 9,425 pg/ml höher als am Morgen [21]. Desweiteren beschrieben sie eine steigende Tendenz zum Abend hin, wie auch schon C.D. Arnaud [23] während das Calcium eine abendliche Senke aufweist mit einem nächtlichen Nadir zwischen 02.00 und 04.00 Uhr [24]. Die Arbeitsgruppe M. Radjaipour, E. Kindtner, H. Rösler und M. Eggstein der Medizinischen Klinik Tübingen fanden 1984 einen Peak des intakten Parathormon zwischen 24.00 und 02.00 Uhr [25], was mit den Ergebnissen anderer Autoren weitestgehend korreliert [23, 24].

1.4. Pathophysiologie der Nebenschilddrüsen

1.4.1. Hyperparathyreoidismus

Laborchemisch besteht ein Hyperparathyreoidismus bei einem intakten Parathormon über 65pg/ml. Bei Pathologien der Nebenschilddrüse selbst, kommt es zum sogenannten primären Hyperparathyreoidismus. Das solitäre Nebenschilddrüsenadenom ist mit 87% die häufigste Pathologie der Nebenschilddrüse [26]. Desweiteren kann eine Hyperplasie aller Epithelkörperchen im Rahmen eines Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN)-Syndroms Typ I auftreten, dies geschieht etwa in 9% der Fälle [26]. Eher selten sind multiple Adenome und das Nebenschilddrüsenkarzinom mit 3% und <1%, jeweils [26]. Bei allen genannten Pathologien kommt es durch eine erhöhte Parathormonsekretion zur Störung des Calciumstoffwechsels. Eine Hypercalcämie resultiert aus den Angriffspunkten des Parathormon: Steigerung der intestinalen, Calcitriol-vermittelten Calciumabsorption, Mobilisation des Calcium aus dem Knochen und zunehmende renale Calciumreabsorption und Phosphat- und Bikarbonatausscheidung. Typische Krankheitsbilder sind Nephrolithiasis, diffuse Osteoporose, Chondrokalzinose, gastrointestinale Symptome wie Obstipation und Übelkeit, Ulcera im Magen, Muskelschwäche und Ermüdbarkeit und psychische Veränderungen wie Depressionen, abnehmende Leistungsfähigkeit, Psychosen. Unterscheiden sollte man hiervon den sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) welcher eine kompensatorische Reaktion auf eine lang anhaltende Hypocalcämie darstellt und primär keine Erkrankung der Nebenschilddrüse ist. Der renale Typ ist die Folge einer chronischen Niereninsuffizienz mit einhergehender Hypocalcämie, der seltenere intestinale Typ wird verursacht durch chronische Darmerkrankungen. Symptome sind hier vor allem Knochen- und Gelenkschmerzen, Spontanfrakturen oder extraossäre Verkalkungen und Pruritus durch Calciumphosphatablagerungen in den Weichteilen und der Haut. Der tertiäre Hyperparathyreoidismus ist Resultat eines fixierten sHPT durch zunehmende Autonomie des hyperplastischen Nebenschilddrüsen Gewebes. [27, 21].

1.4.2. Hypoparathyreoidismus

1.4.2.1. Passagerer Hypoparathyreoidismus

Der passagere Hypoparathyreoidismus ist ein Abfall des intakten Parathormon unter 15pg/ml und tritt meist im Rahmen einer Schilddrüsenoperation auf. Eine durch operative Manipulation entstehende arterielle Minderperfusion, venöse Infarzierung oder akzidentielle Entfernung der Nebenschilddrüsen führen zu einer Nebenschilddrüseninsuffizienz mit konsekutivem Parathormonmangel.

Eine seltenere, weitere Ursache für einen passageren Parathormonmangel ist bei Neugeborenen die noch nicht aktivierte Parathormonsynthese, sofern die Mutter während der Schwangerschaft an einem unbehandelten Hyperparathyreoidismus litt.

1.4.2.2. Permanenter Hypoparathyreoidismus

Persistiert der Parathormonmangel mehr als 6 Monate nach einer operativen Intervention an der Schilddrüse, wird dieser als permanenter Hypoparathyreoidismus bezeichnet [28, 29, 30]. Dieser entwickelt sich in 0%-12,5% [31, 30] der Fälle.

Andere Ursachen für einen permanenten Hypoparathyreoidismus sind Parathormon-Gen-Mutationen, X-linked Hypoparathyreoidismus, der idiopathische Hypoparathyreoidismus, das DiGeorge-Syndrom mit Nebenschilddrüsenagenesie und das Kenney-Syndrom ebenfalls mit Nebenschilddrüsenagenesie oder Bildung eines biologisch inaktiven Parathormons. Ebenfalls kann ein permanenter Hypoparathyreoidismus nach Bestrahlung, autoimmun, sekundär bei infiltrativen Prozessen wie dem Morbus Wilson oder durch eine Hämochromatose, einen Magnesiummangel bzw. Exzess oder eine zu hohe Konzentration an $1,25\text{ (OH)}_2$ -Vitamin D3 durch exogene Zufuhr auftreten [17, 16].

1.5. Aktueller Forschungsstand zur postoperativen Hypocalcämie

1.5.1. Forschungsstand in der Literatur

Studien zur Verringerung der Inzidenz der passageren und permanenten Hypocalcämie werden fortwährend durchgeführt, da dies neben der Lähmung der Nervus laryngeus recurrens eine der wichtigsten Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie ist, welche es zu vermeiden gilt. Eine schwere Hypocalcämie kann die Lebensqualität eines Patienten stark einschränken. Dieser Umstand, des dadurch verlängerten Krankenhausaufenthalts sowie die mit der Hypocalcämie verbundenen erhöhten Kosten sind Gründe für die Suche nach prädiktiven Parametern und verbesserten Therapiekonzepten zur Senkung der Inzidenz einer postoperativen symptomatischen Hypocalcämie. Die Inzidenz der passageren Hypocalcämie hat eine große Bandbreite, welche von 3,9% bis 55,3% [18, 19] angegeben wird. Die Rate der postoperativen permanenten Hypocalcämie in den hier recherchierten Studien liegt zwischen 0% und 12,5% [31, 30].

Seit vielen Jahren wird mit großer Hoffnung die Parathormonmessung in diversen Studien mit unterschiedlichem Design zur Prädiktion einer symptomatischen Hypocalcämie analysiert. So führte Grodski et al. 2008 eine retrospektive Analyse aller seit 2000 in der Medline Datenbank vorhandenen , prospektiven Studien mit den Schlüsselwörtern Parathormon, Thyreoidektomie und Hypocalcämie durch. Hier fanden sich diverse Studien mit unterschiedlich großen Kollektiven (23 [32] -1006 [33] Patienten), die sich mit den optimalen Zeitpunkten einer Parathormonbestimmung zur Vorhersage einer Hypocalcämie beschäftigten. Problematisch ist die unterschiedliche Aussagekraft des Parathormons bei den sehr stark variierenden Definitionen der postoperativen Hypocalcämie mit oder ohne Beachtung von klinischen Symptomen. Dennoch zeigte sich trotz der großen Variabilität in den Arbeiten ein gemeinsamer Konsens: "There is a strong correlation of postoperative PTH with post-thyroidectomy hypocalcemia." [34]. Jedoch war es bisher keinem Autor möglich,

einen sicheren Parathormonwert oder einen prozentualen Abfall mit 100prozentigen Vorhersagewert anzugeben [34]. Die initiale Euphorie über die Parathormonmessung wurde daher mittlerweile wieder gedämpft [34].

Es gibt aktuell kein allgemein gültiges und bewährtes Konzept zur Prävention der Hypocalcämie nach beidseitiger Schilddrüsenoperation, daher werden stets neue Ansätze evaluiert. Ein Ansatz ist der prophylaktische Einsatz von Calcium oder Calcium und Vitamin D nach Thyreoidektomie. Sanabria erstellte 2010 eine Meta-Analyse über vier Studien [35, 36, 37, 38]. Er schlussfolgerte aus diesen Daten, dass die prophylaktische Therapie mit Vitamin D und oralem Calcium die Inzidenz der symptomatischen Hypocalcämie um fast 70% senkt [39]. Einen ebenso sehr interessanten, prophylaktischen Therapieansatz stellte Uruno in seiner Veröffentlichung von 2006 vor. In dieser prospektiven Fall-Kontroll Studie konnte er zeigen, dass allein die prophylaktische Calciuminfusion 3 bis 8 Stunden nach der Operation zu signifikant höheren Serumcalciumwerten am ersten postoperativen Tag führte ($7,91 \pm 0,49 \text{ mg/dl}$ vs. $7,65 \pm 0,54 \text{ mg/dl}$, $p < 0,0001$) und dass diese Patienten zudem signifikant weniger Hypocalcämiesymptome wie Taubheitsgefühle (13,2% vs. 23,4%, $p = 0,0029$) oder Tetanien (2,06% vs. 8,55%, $p = 0,0386$; [40]) aufwiesen. Auch Grodski verabreichte allen Patienten postoperativ prophylaktisch 1,2g Calcium jedoch per os und stellte zudem einen Algorithmus zum postoperativen Vorgehen nach Thyreoidektomie auf, ausgehend vom intaktem Parathormon [34] wie auch Pisanu [28], Wiseman [41] und Carter [19]. Desweiteren präsentierte Grodski ein Entlassprotokoll für die weitere ambulante Kontrolle und Therapie sowie die Reduktion der Substitutionstherapie [34]. Es kann also zusammenfassend festgestellt werden, dass folgende Maßnahmen signifikant den postoperativen Calciumspiegel und die postoperative symptomatische Hypocalcämie beeinflussen: die postoperative Calciuminfusion 3 bis 8 Stunden nach der Operation und die Calcium- und Vitamin-D-Substitution. Eine Kombination dieser Maßnahmen im Rahmen eines laboradaptierten Substitutionsschemas ist bislang nur durch Grodski & Serpell untersucht jedoch ohne Darlegung von Zahlen in den hier recherchierten Studien. Daher erfolgte die Erstellung eines

modifizierten Therapiekonzeptes in Anlehnung an Grodski's Vorschlag mit folgender prospektiver Evaluation.

1.5.2. Forschungsstand im Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg

Mit Anstieg der Thyreoidektomierate am Krankenhaus Martha-Maria in Nürnberg in den vergangenen 10 Jahren stieg auch die Inzidenz für eine postoperative Hypocalcämie kontinuierlich an gemäß den Daten von Herrn W. Stengl, Oberarzt Chirurgische Klinik Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg [42]. Lag die Rate der Thyreoidektomie 2003 noch bei 10,4% mit einer Hypocalcämierate von 8,7% so stieg sie im Laufe der Jahre kontinuierlich an bis sie Anfang 2010 einen Anteil von 52,8% an den Schilddrüsenoperationen erreichte und die Hypocalcämierate ihr Maximum von 17,25% fand [42] bei lediglich symptomorientierter Therapie. Daher erfolgte 2010 die Implementierung eines neues Therapiekonzeptes um die Inzidenz der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie nach beidseitiger Schilddrüsenresektion zu senken. Das Konzept basiert auf dem Therapieregime von Grodski&Serpell [34] und umfasst zum Einen die prophylaktische Gabe von 1g Calciumgluconat 10% intravenös 2-6 Stunden postoperativ und zum Anderen ein strenges Substitutionsschema, welches sich am postoperativen iParathormon und Calcium orientiert (Abb.5). Zudem beinhaltet das Konzept ein Protokoll zur weiteren ambulanten Therapie bzw. Ausschleichen der Substitutionstherapie, welches in den Entlassbrief eingefügt wurde (Abb. 6). In einer Untersuchung 2012 im Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg wurden die Daten aus dem Jahr 2010 vor und nach Einführung dieses Therapiekonzeptes analysiert. Hier konnten wir zeigen, dass die symptomatische Hypocalcämierate von 17,25% auf 6,3% gesenkt werden konnte [42]. Da es sich hier jedoch um ein sehr inhomogenes Patientenkollektiv handelte und die Daten lediglich retrospektiv erhoben wurden, erfolgte nun eine prospektive Evaluation des Therapieschemas.

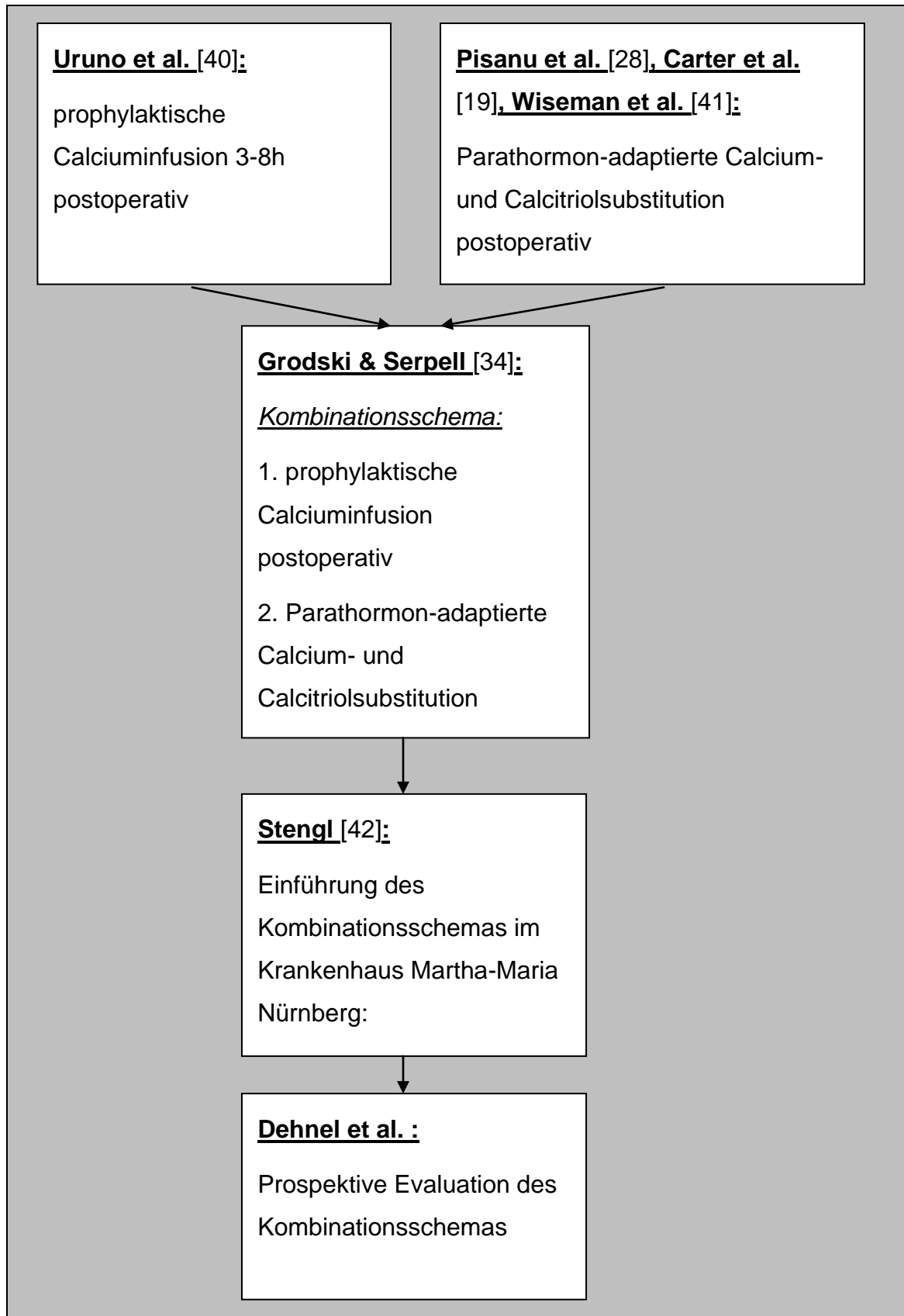


Abbildung 4: Hintergrund für die Entstehung der vorliegenden Studie

1.6. Hypothesen und Fragestellung

Ziel der Arbeit ist die prospektive Evaluation des 2010 eingeführten Therapiekonzepts zur Senkung der postoperativen Hypocalcämie.

Wir stellen folgende Hypothesen auf:

1. Die signifikant reduzierte Rate der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie beweist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von 2012 und bestätigt das Therapiekonzept.
2. Für Patienten mit postoperativer symptomatischer Hypocalcämie gibt es ein stratifizierbares laborchemisches und klinisches Risikoprofil.

Folgende Fragestellungen wurden daher betrachtet:

1. Wie hoch ist die klinisch relevante postoperative Hypocalcämierate nach Anwendung des Therapiekonzeptes und welche Faktoren begünstigen dies?
2. Wie hoch ist die permanente Hypocalcämierate im untersuchten Patientenkollektiv und welche Faktoren begünstigen dies?
3. Wie hoch ist der Anteil schwer symptomatischer Patienten mit hypocalcämiebedingtem, verlängerten stationären Aufenthalt?
4. Wie sensitiv und spezifisch sind die erhobenen Laborparameter und wie korrelieren sie untereinander?

2. Material und Methodik

2.1. Studiendesign

Es wurde eine prospektive Evaluation des Behandlungskonzeptes nach beidseitiger Schilddrüsenoperation am Krankenhaus Martha-Maria, Nürnberg durchgeführt.

2.2. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 1. Oktober 2011 bis 31. Oktober 2012 wurden im Schilddrüsenzentrum des Krankenhaus Martha-Maria in Nürnberg 1046 Patienten an der Schilddrüse oder Nebenschilddrüsen operiert. Um ein möglichst homogenes und gut analysierbares Kollektiv zu gewinnen, wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- einer der folgenden Operationsmodi: Thyreoidektomie, Fasttotale Resektion beidseits, Hemithyreoidektomie einseitig/fasttotale Resektion kontralateral, Hemithyreoidektomie einseitig/subtotale Resektion kontralateral, Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion
- vorliegende Einwilligungserklärung
- vollständige Unterlagen

Folgende Ausschlußkriterien :

- Rezidivstruma
- einseitige Schilddrüsenresektion
- Erkrankungen, die auf den Calcium-Haushalt Einfluss nehmen (z.B. Resorptionsstörungen)
- Erkrankungen der Nebenschilddrüsen (Adenome)
- unvollständige Unterlagen

Die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten von den insgesamt 1046 zu operierenden Patienten im Gesamtzeitraum primär 387 Patienten. Von diesen jedoch mussten 57 Patienten nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen werden, entweder aufgrund fehlender notwendiger Daten und Parameter postoperativ (n=47) oder einer Signalschwäche des Nervus laryngeus recurrens mit resultierender einseitiger Resektion (n=10).

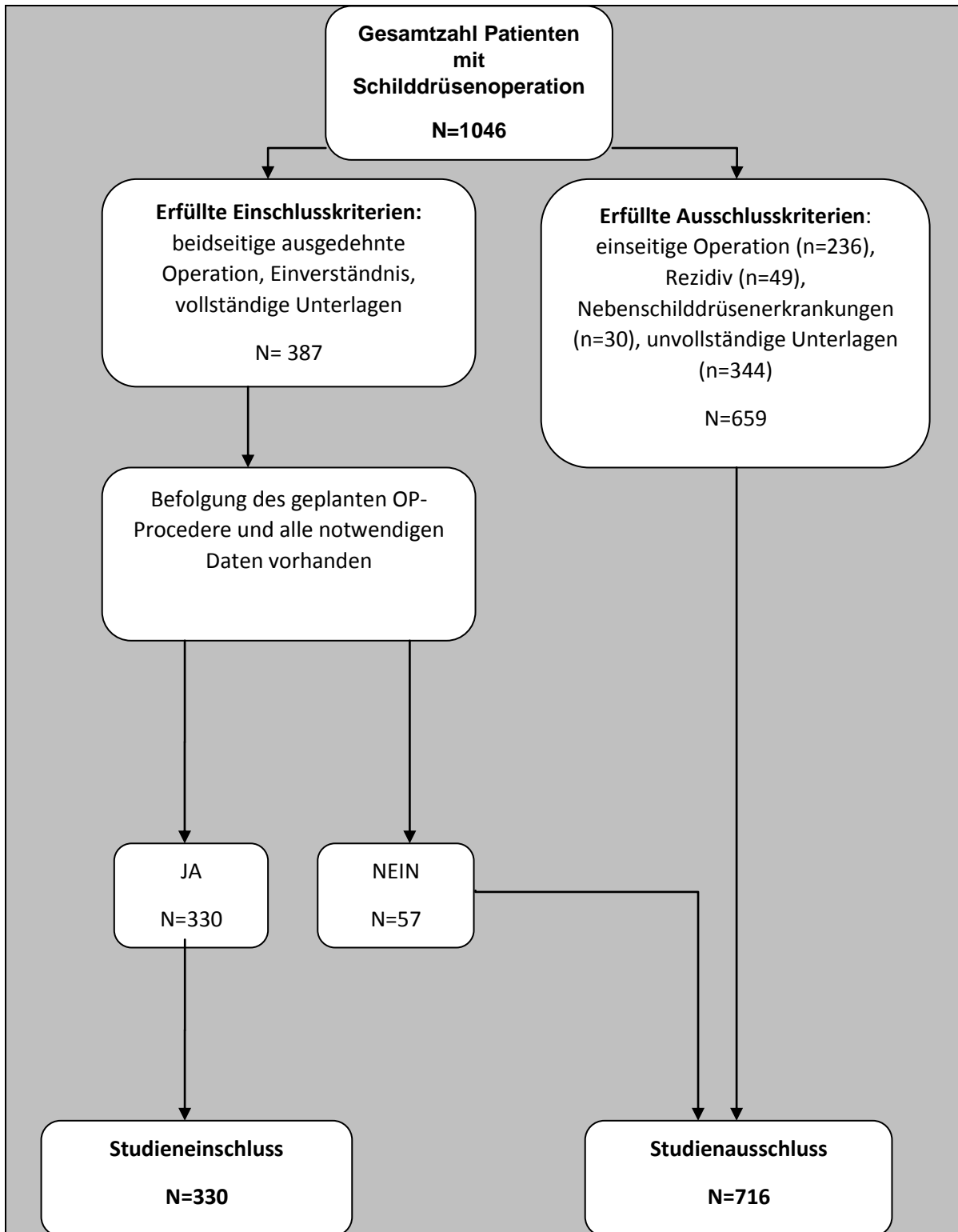


Abbildung 5: Entscheidungsbaum zur Erstellung des Patientenkollektivs

2.3. Klinische Durchführung

2.3.1. Vorbereitung:

Es erfolgte die Erstellung eines Studienprotokolls zur Vorlage und Antragstellung bei der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Dieser Antrag wurde am 11.10.2011 zustimmend bewertet (siehe Anhang Nr. 1). Desweiteren wurde ein Erhebungsbogen erstellt, welcher nach Einschluss des Patienten in der Akte bis zur Entlassung mitgeführt wurde (siehe Anhang Nr. 2). Es erfolgte die Erstellung eines Patienteninformationsblattes. Hier wurde allgemein verständlich der Inhalt der Studie und die Auswirkungen auf den Teilnehmer erläutert (siehe Anhang Nr.3). Eine Datenschutzerklärung und Einverständniserklärung wurden ebenso vorbereitet (siehe Anhang Nr.4).

2.3.2. Durchführung:

2.3.2.1. Aufnahme und Vorbereitung zur Operation

Bei allen Patienten, die sich zur beidseitigen Schilddrüsenresektion vorstellen, erfolgte zunächst am Aufnahmetag die Sichtung und Dokumentation der vorliegenden Befunde sowie die Prüfung der Indikation zur Operation. Hierbei war obligat eine aktuelle Schilddrüsenultraschalluntersuchung mit Beschreibung des Lymphknotenstatus und ein laryngoskopischer Befund der Stimmbandfunktion. Eine Schilddrüsen szintigraphie, welche nicht älter als 1 Jahr sein sollte und die in Abbildung 6 genannten Laborwerte, nicht älter als 14 Tage, waren ebenso notwendig.

Präoperative Laborparameter:

- Blutbild: Leukozyten in nl
- Erythrozyten in Mio/ μ l
- Hämoglobin in g/dl
- Hämatokrit in l/l
- MCV (mean corpuscular/cell volume) in fl
- MCH (mean corpuscular/cellular hemoglobin) in pg
- MCHC (mean corpuscular/cellular hemoglobin concentration) in g Hb/dl Ery
- Thrombozyten in nl

- Quick in %
- PTT (Partielle Thromboplastin Zeit) in sek
- Kreatinin in mg/dl
- Kalium in mmol/l
- Calcium in mmol/l
- intaktes Parathormon in pg/ml
- Albumin in g/dl
- TSH (Thyreozyten-stimulierendes Hormon) in μ U/ml
- fT4 (freies Thyroxin) in ng/dl
- Glucose im Serum in mg/dl
- G-GT (Gamma-Glutamyl-Transferase) in U/l
- zusätzlich: Calcitonin in pmol/l oder ng/l bei Knotenstruma

Abbildung 6: präoperativ notwendige Laborparameter

Desweiteren war bei Patienten, die älter als 40 Jahre waren oder ein individuelles kardiales Risiko hatten ein Elektrokardiogramm mit den Standardableitungen, welches nicht älter als 6 Wochen war, notwendig. Für Patienten über 60 Jahre oder individuellem kardiopulmonalem Risiko war zudem ein Röntgenthorax in einer Ebene zur Beurteilung der kardiopulmonalen Situation erforderlich gewesen. Fehlende Befunde wurden nachgefordert oder intern erhoben. Es erfolgte die Anamnese des Patienten, eine körperliche Untersuchung und Aufklärung für die Operation durch den chirurgischen Arzt. Im Falle einer retrosternalen Ausdehnung der Schilddrüse mit unklaren kaudalen Grenzen wurde zusätzlich eine Computertomographie des Halses und oberen Thorax nativ durchgeführt. Anschließend erfolgte die Blutentnahme um die notwendigen Laborparameter (Abb. 6) für die Narkose und die Operation zu bestimmen und fehlende Parameter zu vervollständigen. Bei allen Patienten erfolgte die Blutentnahme vor 11.00 Uhr morgens, da das intakte Parathormon tageszeitlichen Schwankungen unterliegt.

Präoperativ benötigte Befunde:

- Sonographie der Schilddrüse mit Lymphknotenstatus
- Szintigraphie der Schilddrüse (max. 1 Jahr alt)
- HNO-Konsil
- Labor (siehe Abb. 6)
- EKG mit Standardableitungen (Patienten > 40 Jahre, individuelles Risiko)
- Röntgen-Thorax 1 Ebene (Patienten > 60 Jahre, individuelles Risiko)

Abbildung 7: Präoperativ notwendige Befunde

Für Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, erfolgte im Rahmen der Operationsvorbereitung eine separate Aufklärung über die Studienteilnahme. Im Falle des Einverständnisses wurde die Einverständniserklärung sowie die Datenschutzerklärung unterzeichnet und ein zusätzliches Patienteninformationsblatt ausgehändigt. Desweiteren wurden die Daten der Patienten in eine Datenbank pseudoanonymisiert aufgenommen.

2.3.2.3. Intraoperatives Vorgehen

Am Tag der Operation wurden die Patienten in geplanter Weise in Intubationsnarkose operiert. Nach unserem Operationsstandard erfolgte stets die Darstellung und Schonung des N. laryngeus recurrens sowie der Nebenschilddrüsen. Ist es zu einer visuell sichtbaren Minderperfusion der Nebenschilddrüsen im Rahmen der Operation gekommen wurde die betreffende Nebenschilddrüse entnommen, zur Oberflächenvergrößerung zerkleinert und in den rechten Musculus sternocleidomastoideus autotransplantiert. Desweiteren wurde das Schilddrüsenresektat vor Abgabe zur histologischen Aufarbeitung auf anheftende oder intrathyroidal gelegene Nebenschilddrüsen untersucht. Bei positivem Fund wurden auch diese autotransplantiert. Die Anzahl der identifizierten und replantierten Nebenschilddrüsen wurde auf einem separaten standardisierten Beiblatt dokumentiert (siehe Anhang Nr. 5: Gelber Zettel). Im Anschluss an die Operation wurde die Operationsdauer, das Resektionsausmaß, die Anzahl der optisch gesicherten und der replantierten Nebenschilddrüsen in dem Erhebungsbogen dokumentiert.

2.3.2.4. Postoperatives Vorgehen

Allen Patienten wurde 2-6 Stunden postoperativ 1g Calciumgluconat 10% intravenös als Kurzinfusion in 250ml NaCl verabreicht. Postoperativ erfolgte im Rahmen der Visite die Kontrolle auf klinische Hypocalcämiezeichen (Tab.2). Desweiteren erfolgte gemäß dem Therapiekonzept die Bestimmung des Serumcalcium gesamt und intakten Parathormon aus dem venösen Serum zwischen 08.00 und 10.00 Uhr am Morgen des ersten postoperativen Tages. Die darauffolgende Zuteilung zu den Substitutionsgruppen erfolgte ausschließlich anhand der resultierenden Laborwerte , unabhängig von klinischen Hypocalcämiezeichen gemäß Abbildung 8.

Definition der Substitutionsgruppen:

1 : iParathormon > 15pg/ml

2 : iParathormon $\geq 6 \leq 15$ pg/ml + Serumcalcium $\geq 2,0$ mmol/l

3 : iParathormon $\geq 6 \leq 15$ pg/ml + Serumcalcium < 2,0mmol/l

4 : iParathormon < 6pg/ml

Abbildung 8: Definition der Substitutionsgruppen

Das Substitutionsschema (Abb. 9) sieht vor, dass alle Patienten, die ein normwertiges iParathormon hatten sowie ein normwertiges oder vermindertes Serumcalcium, symptomatisch therapiert wurden. Das bedeutet, dass hier keine weiteren Laborkontrollen durchgeführt wurden und bei Entwicklung von Hypocalcämiesymptomen wie Kribbelparästhesien oder Taubheitsgefühlen eine Substitutionstherapie ,je nach Ausprägung, begonnen wurde. Bei Patienten mit einem iParathormon zwischen 6 und 15 pg/ml wurde einmal täglich eine Calciumkontrolle durchgeführt. Lag das Serumcalcium gesamt unter 2,0mmol/l erfolgte eine Therapie mit Calcium 3g bis 4g täglich per os sowie Calcitriol 0,5 µg zweimal täglich per os. War der Calciumwert größer gleich 2,0mmol/l erfolgte lediglich eine Substitution mit 3g bis 4g Calcium per os. Patienten, welche ein iParathormon unter 6pg/ml aufwiesen, wurden mit Calcium 3g bis 4g per os täglich und Calcitriol 0,5µg per os zweimal täglich substituiert. Außerdem erfolgte hier zweimal täglich eine Calciumkontrolle.

Alle Patienten, welche postoperativ über Kribbelparästhesien oder Taubheit akral oder perioral geklagt haben, Tetanien hatten oder bei der klinischen Prüfung ein positives Chvostek-Zeichen aufwiesen, wurden als symptomatisch eingestuft und es wurde ein Follow-Up durchgeführt. Fiel das Serumcalcium gesamt unter 2,0mmol/l (8,02 mg/dl) in einer der postoperativen Kontrollen, wurden diese Patienten als laborchemisch hypocalcäm eingestuft. Daher ergab sich eine Einordnung in die Gruppe der postoperativ symptomatisch hypocalcämen Patienten bei eindeutiger klinischer Symptomatik und einem postoperativen Serumcalcium gesamt von kleiner 2,0mmol/l (Tab.2).

Das Substitutionsschema ist im Folgenden graphisch dargestellt (Abb.9).

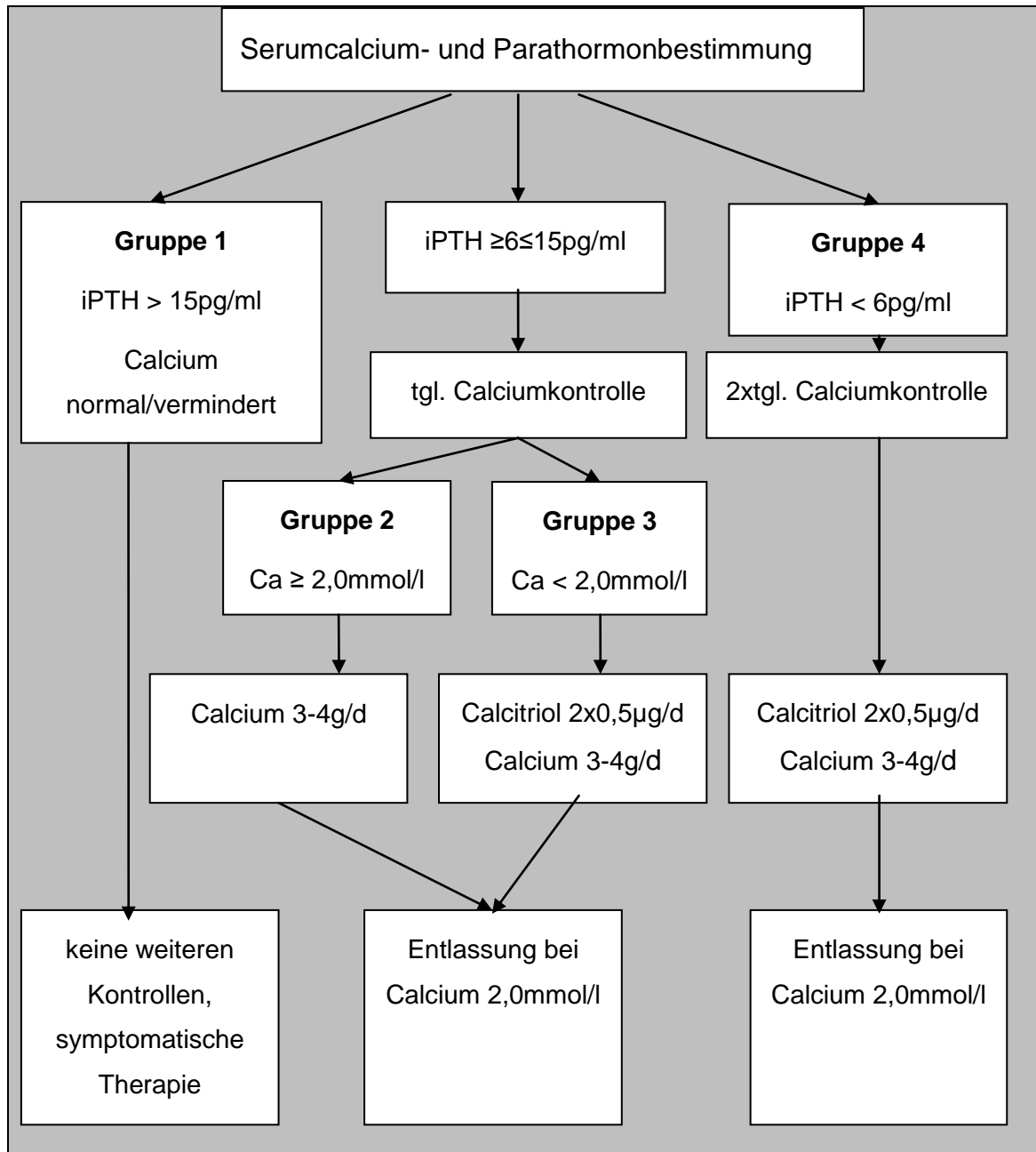


Abbildung 9: Laboradaptiertes Substitutionsschema zur Vermeidung der symptomatischen Hypocalcämie

(Ca=Serumcalcium gesamt, iPTH=intaktes Parathormon, tgl.=täglich)

Der geplante stationäre Aufenthalt im Rahmen einer Schilddrüsenoperation umfasste im Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg 3 Tage, dabei wurden im Klinikalltag der Aufnahme- und Entlasstag als ein gemeinsamer Tag gewertet. In unserer statistischen Auswertung galten sie jedoch als separate Tage, d.h. aus statistischer Sicht ist der geplante stationäre Aufenthalt 4 Tage. Ein

stationärer Aufenthalt von mehr als 4 Tagen wird im Folgenden als verlängerte stationäre Verweildauer bezeichnet. Alle Patienten wurden bei einem Serumcalcium gesamt von mindestens 2mmol/l und steigender Tendenz entlassen und für Patienten mit Hypocalcämiesymptomen war auch unter Substitutionstherapie die vollständige Regredienz der klinischen Symptomatik ein zusätzliches Entlasskriterium.

Im Entlassbrief wurde ein Schema zur calciumadaptierten Reduktion der Substitutionstherapie eingefügt. Dies ist im Folgenden dargestellt (Tab.1):

Tabelle 1 : Schema zur calciumadaptierten Reduktion der Substitutionstherapie

	Serumcalcium	Calciumsubstitution	Calcitriolsubstitution
Entlassung	< 2,0mmol/l	3 x 1g/d	2 x 0,5µg/d
1. Woche	≥ 2,0mmol/l	2 x 1g/d	2 x 0,25µg/d
2. Woche	≥ 2,0mmol/l	2 x 0,5g/d	1 x 0,25µg/d
3. Woche	≥ 2,0mmol/l	1 x 0,5g/d	-
4. Woche	≥ 2,0mmol/l	-	-

2.3.2.5. Follow-up

Nach einem Zeitraum von 8-12 Monaten postoperativ wurde bei allen Patienten mit symptomatischer Hypocalcämie und bei Patienten mit Recurrensparese ein Telefoninterview durchgeführt. Es wurde zum Einen die Persistenz der Hypocalcämiesymptomatik und ein permanenter Substitutionsbedarf evaluiert, zum Anderen wurde die HNO-ärztlich bestätigte Rückbildung der Recurrensparese untersucht. Als permanente Hypocalcämie wurden Patienten eingestuft, welche nach mehr als 6 Monaten weiterhin einer Substitutionstherapie unterlagen und ohne diese klinische Symptome aufwiesen (Tab.2). Es wurde keine erneute Laborparameterbestimmung vorgenommen. Auch eine permanente Recurrensparese wurde als HNO-ärztlich fortbestehende Parese über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten definiert. Alle interviewten Patienten wurden außerdem nach sonstigen Komplikationen

befragt, die mit der Operation einen Zusammenhang haben könnten. Falls Patienten telefonisch mehrfach nicht erreichbar waren, wurde der Hausarzt kontaktiert.

2.3.3. Die Schilddrüsenoperation am Schilddrüsenzentrum Martha-Maria Nürnberg - operatives Vorgehen im Detail

Es erfolgte nach endotrachealer Intubation und Anschluss der Tubuselektrode die Operation in Allgemeinnarkose. Hierfür wurde der Patient in angedeuteter Beach-Chair-Position gelagert mit Überstreckung der Halswirbelsäule zum Exponieren der Schilddrüsenloge. Nach sterilem Abwaschen und Abdecken erfolgte nun die horizontale Inzision der Haut an der vorher, am wachen Patienten markierten, Position. Dies war üblicherweise ca. 2cm cranial des Jugulums. Die Inzision war je nach vorherbeschriebener Schilddrüsengröße 4- 8cm lang (Kocher'scher Kragenschnitt). Nun folgte die Präparation des Platysmas und der Subcutis unter fortwährender Blutstillung mittels Elektrokauter bis zur Darstellung der Linea alba zwischen den beiden Musculi sternohyoidei. Zur Separation dieser Muskeln wurde die Linea alba scharf mittels Elektrokauter inzidiert auf einer Länge von ca. 5cm. Nach Präparation cranial bis zum Ligamentum cricothyroideum konnte die ventrale Halsmuskulatur auseinandergedrängt werden und die Schilddrüse in ihrer Kapsel mittels Einsetzen der Roux Haken exponiert werden. Nun erfolgte zunächst die makroanatomische Beurteilung und Zuwendung zur dominierenden Seite, wobei die dominierende Seite entweder die Größere oder Diejenige war, bei der ein höherer Malignitätsverdacht bestand. Hier wurde allem voran der N. vagus in der Gefäßnervenscheide mittels Neurostimulator (BCS- Sonde, C2 Nerve Stimulator von Inomed®) aufgesucht und seine Funktion überprüft mittels akustischem Signal und visueller EMG-Kurve. Ein positives EMG-Signal galt bei einem Ausschlag von mehr als 100µV (0,1 mV) nach Stimulation über die Sonde mit 1-2 mA. Dann erfolgte das Aufsuchen des Nervus laryngeus recurrens mittels Neurostimulator und die schrittweise Präparation der Schilddrüse unter permanenter Blutstillung und Versorgung der Gefäße mittels Ligatur, Clipapplikation oder Ultraschallschere. Bei der Präparation wurde desweiteren besonders auf die Schonung der Glandulae parathyroideae und

ihrer zu- und abführenden Gefäße geachtet. Kam es bei der Präparation zu optischen Zeichen der Minderperfusion oder Infarzierung, wurde die betreffende Nebenschilddrüse entnommen, in ca 1mm große Stücke zerteilt und am Operationsende in den rechtsseitigen Musculus sternocleidomastoideus autotransplantiert. Nach vollständiger Präparation des zu resezierenden Anteils, wurde dieser auf anhaftenden oder intrakapsulär gelegenen Nebenschilddrüsen untersucht. Bei positivem Ergebnis, wurde auch diese Nebenschilddrüse später autotransplantiert. Nach kompletter Resektion erfolgte die abschließende Kontrolle des N. laryngeus recurrens und des N. Vagus mittels Neurostimulator. Bei positiver Stimulation folgte die Zuwendung zur kontralateralen Seite und selbiges Vorgehen. Bei Verlust eines validen Signals auf der ersten Seite folgte nach Resektion des Präparates ein frühzeitiger Abbruch der Operation um eine beidseitige Parese nicht zu riskieren. Abschließend erfolgte nach ausgedehnter Blutstillung gegeben falls das Einbringen einer Redondrainage CH12, das Adaptieren der geraden Halsmuskulatur, des Platysmas und der Wundverschluß mittels intracutan resorbierbarer Naht. Das Ende der Operation wurde durch Anlegen eines sterilen Wundverbandes und Anschluss der Drainage an eine Redonflasche gekennzeichnet.

2.3.4. Resektionsausmaße

Die Thyreoidektomie war definiert als vollständige Resektion der Schilddrüse ohne Belassen eines Restes. Die fasttotale Resektion (Near-total-Resektion) beinhaltete eine Resektion des Schilddrüsenlappens bis auf einen Rest von < 2ml. Die subtotale oder funktionelle Resektion ist die Entfernung eines Schilddrüsenlappens mit dem Belassen eines Rests von <5ml. Die Angabe der Lymphknotendissektion (Lymphonodektomie) enthält sowohl die Dissektion des medialen als auch des medialen und lateralen Kompartiments.

2.3.5. Minimal invasive videoassistierte Thyreoidektomie (MIVAT)

Es erfolgte neben der konventionellen Operation an der Schilddrüse (siehe 2.3.3.) ebenfalls die minimal invasive Variante mit Zugang über einen circa 2cm langen, horizontalen Halsschnitt, wie in der Publikation A. Pinieks [43] beschrieben.

2.5. Zusammenfassung zentraler Definitionen

Tabelle 2 stellt die Definition der Normocalcämie und der Hypocalcämie mit Unterteilung in symptomatisch und asymptomatisch dar. Die symptomatische Hypocalcämie umfasst ebenso die passagere als auch die permanente Hypocalcämie mit den aufgelisteten Kriterien. Bei einmaliger Unterschreitung des Serumcalcium gesamt von 2,0mmol/l im gesamten stationären Aufenthalt, wurde dies als hypocalcäm definiert.

Tabelle 2: Definition der postoperativen symptomatischen und asymptomatischen Hypocalcämie sowie Normocalcämie

Bezeichnung		Labor	Klinische Symptome	Dauer
Postoperative symptomatische Hypocalcämie		Calcium gesamt < 2mmol/l	Kribbelparästhesien oder Taubheitsgefühl akral/ perioral <u>oder</u> pos. Chvostek-Zeichen <u>oder</u> Tetanie	
	passager	s.o.	s.o.	< 6 Monate
	permanent		Substitutionspflicht sonst Entwicklung von Symptomen s.o.	≥ 6 Monate
Postoperative asymptomatische Hypocalcämie		Calcium gesamt < 2mmol/l	Keine	
Normocalcämie		Calcium gesamt ≥2,0mmol/l	Keine	

2.6. Laborparameterbestimmung

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte durch venöse Punktion am nicht nüchternen Patienten vor 11 Uhr vormittags aufgrund der circadianen Rhythmik des intakten Parathormons mit Füllung eines braunen 5ml Serum-Gel-Röhrchens (Farbcodierung nach EN 14820) und zweier roter, 3ml EDTA-Röhrchen (Farbcodierung nach EN 14820). Das biintakte Parathormon wurde mittels eines Elektrochemoluminiszenz-Immunoassay PTH STAT der Firma Roche auf dem Gerät Elecsys 2010 aus dem EDTA-Plasma bestimmt. Die übrigen Laborwerte wurden mittels Standardverfahren des hausinternen Labors bestimmt.

2.7. Datenerfassung

Die Auswertung der folgenden Parameter erfolgte durch Einspeisen der Daten in eine elektronische Datenbank und Systematisierung durch das Softwareprogramm SPSS.

Präoperative Parameter:

- Geburtsdatum
- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Gesamtcalcium (mmol/l)
- intaktes Parathormon (pg/ml)
- Hauptdiagnose

Intraoperative Parameter:

- Resektionsausmaß (beidseits total, beidseits fasttotal, fasttotal/total, subtotal/total, beidseits total mit LK-Dissektion)
- Minimalinvasive videoassistierte Thyreoidektomie (MIVAT)
- Zeitdauer (min)

- optisch gesicherte Nebenschilddrüsen (Anzahl)
- autotransplantierte Nebenschilddrüsen (Anzahl)

Postoperative Parameter:

- 1g Calciumgluconat i.v. (J/N)
- Gesamtcalcium (mmol/l)
- intaktes Parathormon (pg/ml)
- Gesamtcalcium zweiter postoperativer Tag (mmol/l)
- Gesamtcalcium dritter postoperativer Tag (mmol/l)
- Hypocalcämiesymptome (J/N)
- Calciumsubstitution (g/d)
- Calcitriolsubstitution (µg/d)
- Komplikationen (keine, Nachblutung mit Revision, Hämatom, Recurrensparese, Infektion, Lymphfistel, neurologische Defizite, sonstiges)
- stationärer Aufenthalt (in Tagen)
- Ursache verlängerter Verweildauer (Hypocalcämie J/N)
- Permanente Hypocalcämie (J/N)
- Permanente Recurrensparese (J/N)

2.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung der Statistik- und Analysesoftware SPSS. Es wurde eine deskriptive Statistik erstellt sowie die Häufigkeitsverteilungen sämtlicher klinischer Parameter. Um die Unabhängigkeit zweier dichotomer Variablen zu bestimmen, wurde der Exakte Test nach Fisher (exakter Chi-Quadrat-Test) herangezogen. Da dieser Test keine Voraussetzung an den Umfang der Stichprobe stellt, kann er auch bei kleinem Umfang zuverlässig die Unabhängigkeit ermitteln. Für Vergleiche

innerhalb einer Gruppe wurde der gepaarte T-Test verwendet. Für intergruppiäre Vergleiche wurde als Signifikanztest der nichtparametrische Wilcoxon-Mann-Whitney- U-Test angewendet, da eine Normalverteilung nicht sicher angenommen werden konnte. Die Werte sind als $n \pm \text{SEM}$ [Min-Max] angegeben, wobei SEM (standard error of the mean) den Standardfehler des Mittelwertes beschreibt. Das Signifikanzniveau wurde bei sämtlichen statistischen Tests auf $\alpha < 0,05$ festgelegt.

In der Analyse der Substitutionsgruppen, wurde die Gruppe 1 mit normwertigem Parathormon als Kontrollgruppe herangezogen. Daher erfolgten alle Vergleiche der Gruppen 2-4 gegen Gruppe 1. In besonderen Fällen erfolgte der Vergleich gegen eine andere Gruppe, dies wurde jedoch separat gekennzeichnet

Da in einem intakten Regelkreis bei einer Hypocalcämie ein reaktiv erhöhtes iParathormon resultieren müsste, wurde zur Prüfung dessen die Bildung eines Quotienten aus dem Serumcalcium und iParathormon vorgenommen. Bei erniedrigtem iParathormon postoperativ als Folge einer Nebenschilddrüseninsuffizienz findet sich ein erhöhter Calcium-/iParathormon-Quotient. Daher wurde zur Beurteilung der veränderten Nebenschilddrüsenfunktion zusätzlich dieser Quotient bestimmt.

Die Bewertung der diagnostischen Tests erfolgte durch die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem Wert und negativ prädiktivem Wert. Die Aussage der einzelnen Bewertungskriterien sind folgende:

Sensitivität = Wahrscheinlichkeit, dass bei Kranken der Test positiv ausfällt.

Spezifität = Wahrscheinlichkeit, dass bei Gesunden der Test negativ ausfällt.

Positiv prädiktiver Wert = Wahrscheinlichkeit, dass bei testpositivem Patienten die Krankheit vorliegt.

Negativ prädiktiver Wert = Wahrscheinlichkeit, dass bei testnegativem Patienten keine Krankheit vorliegt.

Die Berechnung erfolgte nach folgendem Schema (Abb.10):

		Krankheit		
		Vorhanden	Nicht vorhanden	
Testergebnis	Positiv	A	B	$A/(A+B) =$ Positiver prädiktiver Wert
	Negativ	C	D	$D/(C+D) =$ Negativ prädiktiver Wert
		$A/(A+C) =$ Sensitivität	$D/(B+D) =$ Spezifität	

Abbildung 10: Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem Wert und negativ prädiktivem Wert

2.9. Erstellung des Symptomatic-Hypocalcemia-Prediction (SHP) - Scores

Es wurde anhand des untersuchten Patientenkollektivs ein rein klinischer Risikoscore zur frühzeitigen Abschätzung psH (postoperative symptomatische Hypocalcämie) - gefährdeter Patienten entwickelt. Hierfür wurden die klinischen Parameter verwendet, welche eine Signifikanz zwischen dem psH-Kollektiv und Kontrollkollektiv aufwiesen. Als Grenzwert der Operationsdauer wurde ein beliebiger Wert zwischen den Mittelwerten des psH-Kollektivs und der Kontrollgruppe gewählt. Der Grenzwert des Alters wurde aus dem Mittelwert des psH-Kollektivs und der Kontrollgruppe gebildet. Die Vergabe von 0-3 Punkten an jeden Patienten erfolgte nach folgendem Schema (Abb. 11):

Symptomatic Hypocalcemia Prediction Score (SHP-Score):

- 1 Punkt: Operationsdauer \geq 90 Minuten
- 1 Punkt: Alter $<$ 53 Jahre
- 1 Punkt: Autotransplantierte Nebenschilddrüsen

Abbildung 11: Punktevergabe im SHP-Score

3. Ergebnisse

Zur Evaluation des Therapiekonzeptes wurde in dieser Studie ein Patientenkollektiv von 330 Patienten untersucht, welche im Schilddrüsenzentrum des Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg mit einer beidseitigen Schilddrüsenresektion behandelt wurden.

3.1. Charakteristika des Gesamtkollektivs

Tabelle 3: Allgemeine Daten des untersuchten Patientenkollektivs (n=330)

(m=männlich, w=weiblich, J=Jahre, d=Tage, Ca=Serumcalcium gesamt, iPTH=intaktes Parathormon, \bar{X} = arithmetisches Mittel, SEM= Standardfehler, Min= Minimum, Max= Maximum)

Paramter	Unterteilung	Anzahl n (%)	
Geschlecht (m/w)		89 (27) / 241 (73)	
Alter (J) $\bar{X} \pm \text{SEM}$ [Min-Max]		54,58 \pm 0,73 [18-84]	
Liegedauer (d) $\bar{X} \pm \text{SEM}$ [Min-Max]		4,3 \pm 0,09 [2-25]	
Diagnosen	Struma nodosa	264	(80,0)
	M. Basedow	30	(9,0)
	Hashimoto	9	(2,7)
	Malignom	27	(8,1)
Resektionen	Thyreoidektomie	229	(69,5)
	Fasttotale Resekt. bds.	15	(4,5)
	Subtotal + Hemithyr.	38	(11,5)
	Fasttotale Resekt.+ Hemithyr	36	(10,9)
	Thyreoidektomie + LK-Diss	12	(3,6)
Komplikationen	Pass. Parese	6	(1,8)
	Perm. Parese	0	(0)
	Postop. sympt. Hypocalcämie	36	(11)

	Nachblutung	9 (2,7)
	Wundinfektion	2 (0,6)
Nebenschilddrüsen (n)	Identifikation	782 von 1320 (59,2)
	Autotransplantation	99 von 1320 (7,5)
Ca präop. (mmol/l) $\bar{X} \pm \text{SEM}$ [Min-Max]		2,38 \pm 0,01 [2,13-2,70]
iPTH präop. (pg/ml) $\bar{X} \pm \text{SEM}$ [Min-Max]		47,2 \pm 1,06 [17,3-190]

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 54,5 \pm 0,73 [18-84] Jahren. Das Gesamtkollektiv bildete sich aus 241 weiblichen Patienten (73%) und 89 männlichen Patienten (27%). Am häufigsten operiert wurden Patienten im Alter zwischen 40 und 49 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 12 dargestellt.

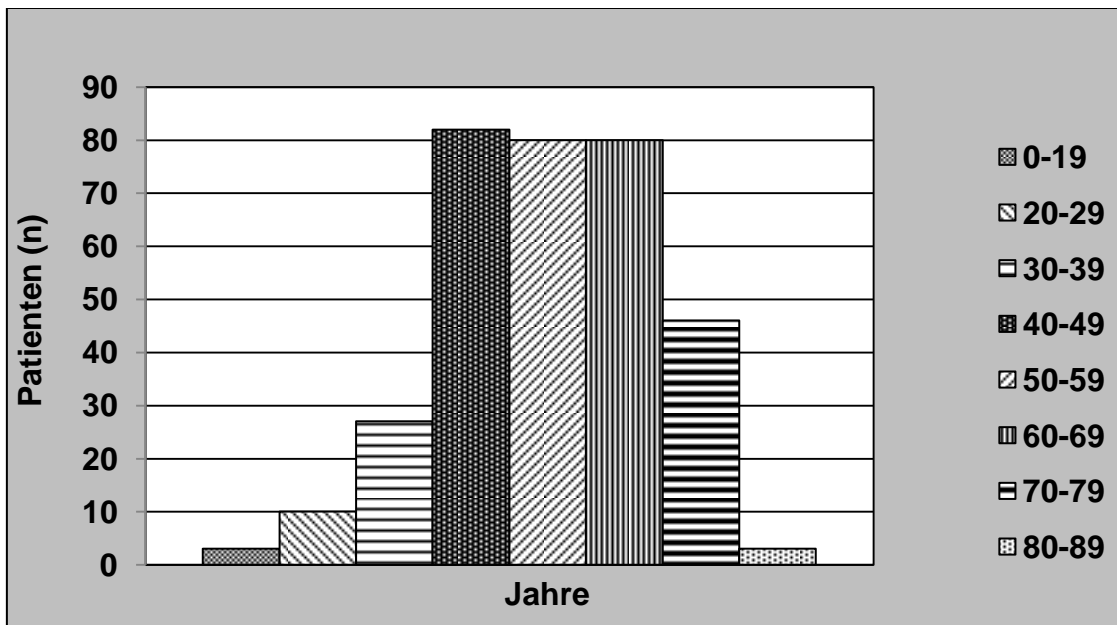


Abbildung 12: Altersverteilung im untersuchten Patientenkollektiv (n=330)

Der mittlere stationäre Aufenthalt betrug 4,3 \pm 0,09 [2-25] Tage. Die häufigste Diagnose war die Struma nodosa (n=264; 80%) gefolgt von der Diagnose des Morbus Basedow (n=30; 9,1%), des Malignoms (n=27; 8,1%) und der Hashimoto Thyreoiditis (n=9; 2,7%) im Gesamtkollektiv (Tab.3).

Wie in Abbildung 13 dargestellt, war die Thyreoidektomie mit 69,4% die am häufigsten durchgeführte Operation im untersuchten Patientenkollektiv (Tab.3). 307 Patienten wurden konventionell operiert.

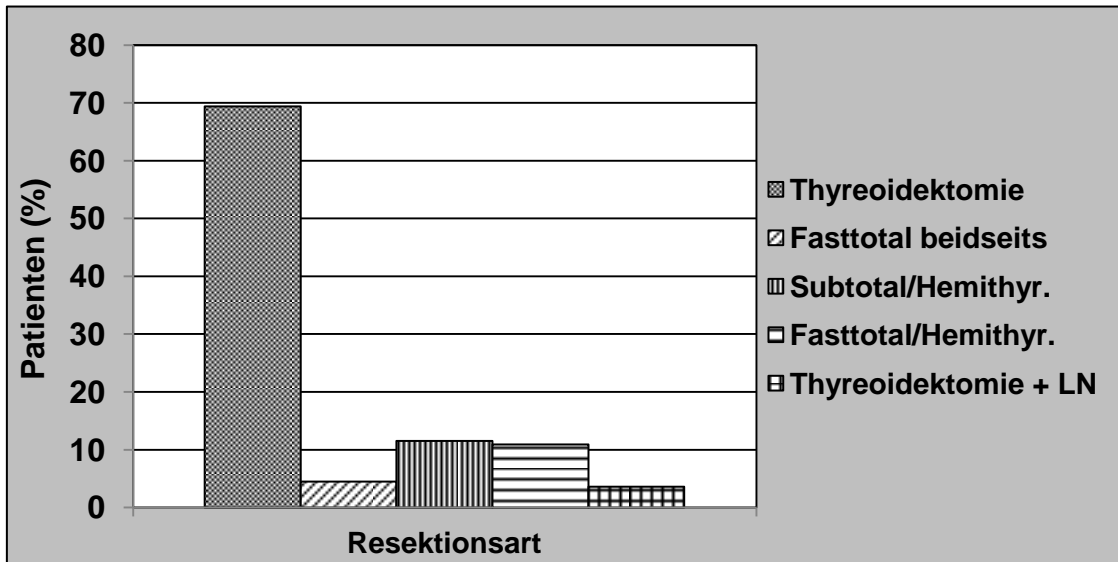


Abbildung 13: Verteilung der Resektionsausmaße in Prozent zum Gesamtkollektiv (n=330)

Tabelle 4: Resektionsverfahren in Bezug zur Operationsdauer (n=330)
(\bar{X} = arithmetisches Mittel, SEM= Standardfehler, Min= Minimum, Max= Maximum)

Resektionsausmaß	Operationsdauer (min) $\bar{X} \pm \text{SEM}$ [Min-Max]	n (%)
Thyreoidektomie	80,99 \pm 1,96 [35-230]	229 (69,5)
Fasttotale Resektion beidseits	84,2 \pm 5,39 [45-120]	15 (4,5)
Subtotale Resektion plus Hemithyreoidektomie	89,60 \pm 5,25 [40-190]	38 (11,5)
Fasttotale Resektion plus Hemithyreoidektomie	82,22 \pm 4,66 [35-145]	36 (10,9)
Thyreoidektomie plus LK-Dissektion	159,91 \pm 17,83 [70-260]	12 (3,6)

Die mittlere Dauer aller Operationen lag bei $85 \pm 1,8$ [35-260] Minuten. Die längste Operationsdauer zeigte sich bei Thyreoidektomie mit Lymphdissektion ($159,91 \pm 17,83$ [70-260] Minuten (Tab.4). Bei 23 Patienten konnte eine minimal invasive videoassistierte Resektion der Schilddrüse (MIVAT) durchgeführt werden.

Intraoperativ wurde bei allen Patienten angestrebt die Nebenschilddrüsen optisch zu sichern. Von 1320 potentiellen Nebenschilddrüsen gelang die Darstellung von 782 Nebenschilddrüsen (59,2%). Am häufigsten sind zwei identifizierte und geschonte Nebenschilddrüsen pro Patient dokumentiert (n=127 von 330 Patienten, 38,5%) wie in Abbildung 14 dargestellt.

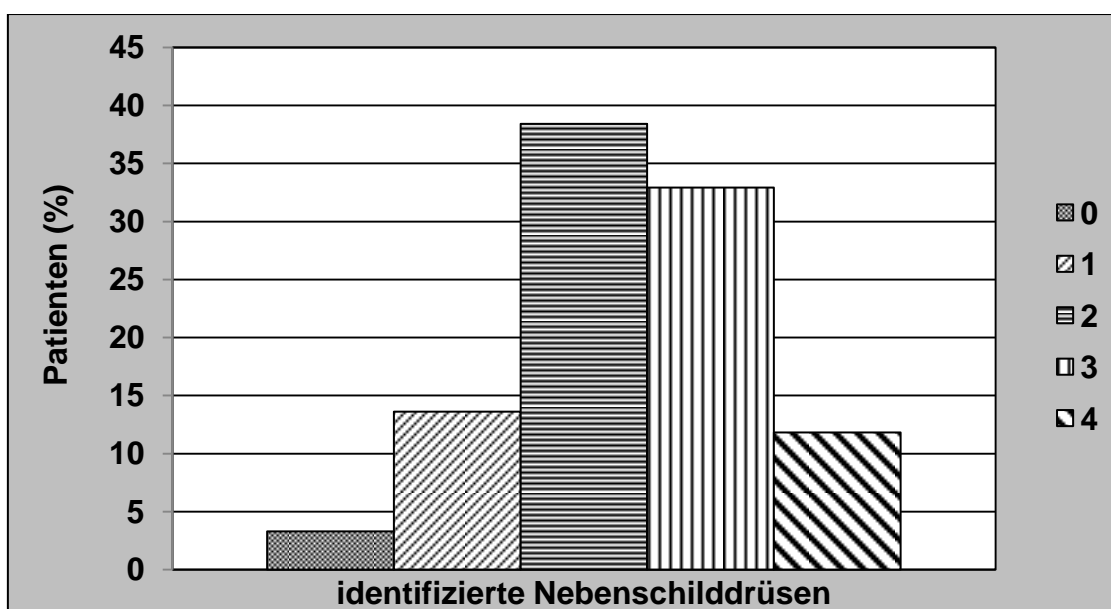


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der identifizierten Nebenschilddrüsen in % zum Gesamtkollektiv (n=330)

Es erfolgte eine Autotransplantation von 99 Nebenschilddrüsen (7,5%). Dabei wurde 67 Patienten eine Nebenschilddrüse, 16 Patienten wurden zwei Nebenschilddrüsen autotransplantiert.

270 Patienten des Gesamtkollektivs (81,8%) wiesen keinerlei Komplikationen auf. Bei 60 Patienten (18,2%) sind Komplikationen verzeichnet, welche teilweise miteinander kombiniert auftraten. Die operationspflichtige Komplikation der Nachblutung trat in 9 Fällen auf (2,7%). Konservativ therapierte Komplikationen fanden sich in 51 Fällen (15,5%). Die häufigste Komplikation ist

die postoperative symptomatische Hypocalcämie (10,9%) gefolgt von der Nachblutung (2,7%). Eine Übersicht der Komplikationen ist in Tabelle 5 dargestellt (vgl. Tab.3).

Tabelle 5: Komplikationen im untersuchten Patientenkollektiv (n=330)

Komplikation	n (%)	Therapie
Nachblutung	9 (2,7)	Operative Revision
Hämatom	3 (0,9)	Konservativ
Wundinfektion	2 (0,6)	Konservativ
Recurrensparese passager	6 (1,8)	Konservativ
Recurrensparese permanent	0	-
<u>Postop. symptomatische Hypocalcämie (psH):</u>	36 (10,9)	Konservativ
• Hypocalcämie passager	30 (9)	
• Hypocalcämie permanent	6 (1,8)	
Lymphfistel	2 (0,6)	Konservativ
Lagerungsschaden Arm	1(0,3)	Konservativ
Exanthem	1(0,3)	Konservativ

3.2. Bewertung diagnostischer Testverfahren

Es erfolgte die Bewertung der Parameter Calcium und iParathormon in Bezug auf die postoperative symptomatische Hypocalcämie (Tab.6). Durch eine Kombination von Calcium <2mmol/l und iParathormon <6pg/ml konnte eine Spezifität und ein positiv prädiktiver Wert von 100% erreicht werden, die Sensitivität lag bei 61%, der negativ prädiktive Wert bei 99%.

Tabelle 6: Bewertung der Calcium- und iParathormonbestimmung in Bezug auf die postoperative symptomatische Hypocalcämie

(iPTH= intaktes Parathormon, Pos. Präd. Wert= positiv prädiktiver Wert, Neg. präd. Wert= negativ prädiktiver Wert)

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Pos. Präd. Wert (%)	Neg. Präd. Wert (%)
Calcium < 2,0mmol/l	100	91	58	100
iPTH < 6,0pg/ml	22	97	44	91
Calcium < 2,0mmol/l + iPTH < 6pg/ml	61	100	100	99
iPTH-Abfall > 70%	86	88	47	98

3.2. Laboradaptierte Substitutionstherapie nach Schema

Die Verteilung des Patientenkollektivs im Therapieschema ergibt sich gemäß der Definition der Substitutionsgruppen (siehe Abb.8) wie in Abbildung 15 dargestellt mit 241 Patienten in Gruppe 1 (73%), 49 Patienten in Gruppe 2 (14,8%), 22 Patienten in Gruppe 3 (6,7%) und 18 Patienten in Gruppe 4 (5,4%).

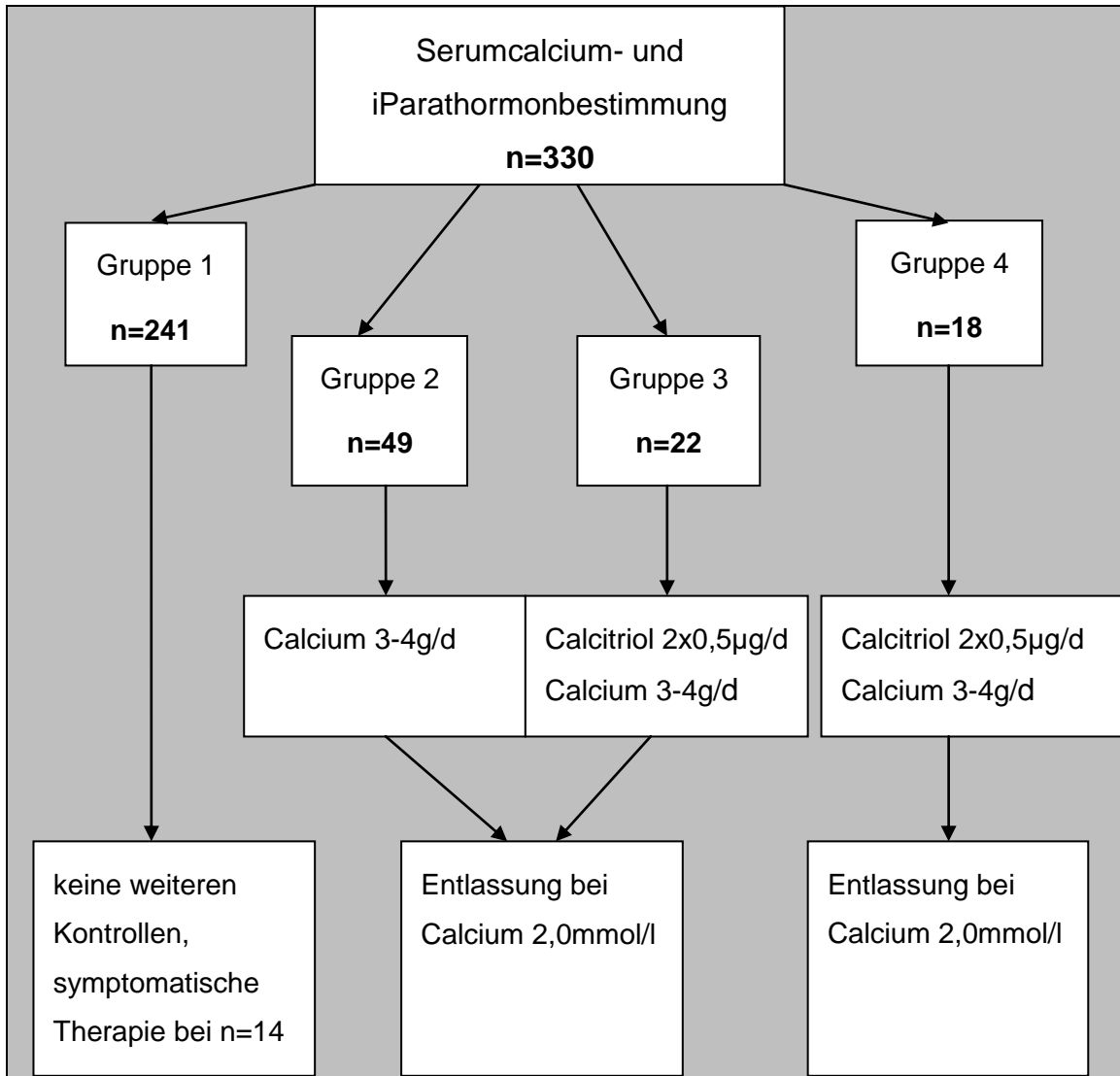


Abbildung 15: Patientenverteilung in Substitutionsgruppen mit entsprechender Therapie

In allen Substitutionsgruppen fand sich die Struma nodosa als häufigste Diagnose und die Thyreoidektomie als häufigstes Resektionsausmaß (Tab.7). Die Operationsdauer der Gruppen 2, 3 und 4 sind nicht signifikant länger, als

die der Gruppe 1 ($p=0,168$, $p=0,135$, $p=0,213$). Die Detektionsrate der Nebenschilddrüsen näherte sich in allen Gruppen an (1: 58%, 2:62,5%, 3:60,7%, 4:59,7%, Tab.7). Die niedrigste Autotransplantationsrate von Nebenschilddrüsen wurde in Gruppe 1 (6%) verzeichnet. Die Gruppen 2, 3 und 4 wiesen eine Autotransplantationsrate von 10,5%, 14% und 9,7% auf (Tab.7).

Tabelle 7: Prä- und intraoperative Daten der Substitutionsgruppen

(OP-Dauer= Operationsdauer, min= Minuten, NSD-Identif.= Nebenschilddrüsen-Identifikation, NSD-Autotr.= Nebenschilddrüsen-Autotransplantation, TX= Thyreoidektomie, \bar{X} = arithmetisches Mittel, SEM= Standardfehler, Min= Minimum, Max= Maximum)

	Gruppe 1 n= 241 (%)	Gruppe 2 n= 50 (%)	Gruppe 3 n=21 (%)	Gruppe 4 n=18 (%)
Häufigste Diagnose (n)	Struma nodosa 199 (82)	Struma nodosa 39 (78)	Struma nodosa 16 (76)	Struma nodosa 11 (61)
Häufigste Resektion	TX 170 (70)	TX 36 (72)	TX 13 (62)	TX 11 (61)
OP-Dauer $\bar{X} \pm \text{SEM}$ [Min-Max] (min)	82,0+1,96 [35-230]	91,0+5,5 [40-260]	98,18+9,9 [45-240]	95,0+10,8 [35-235]
NSD-Identif.	563 von 968 (58)	125 von 200 (62,5)	51 von 84 (60,7)	43 von 72 (59,7)
NSD-Autotr.	59 von 968 (6)	21 von 200 (10,5)	12 von 84 (14)	7 von 72 (9,7)

Die Gruppe 1 erreichte eine mittlere Verweildauer von $4,08 \pm 0,05$ [2-12] Tagen, die Gruppen 2,3, und 4 wiesen eine Verweildauer von $4,18 \pm 0,12$ [3-9] Tagen, $4,94 \pm 0,31$ [3-9] Tagen und $6,72 \pm 1,45$ [4-25] Tagen auf (Tab.9). Nach statistischer Testung zeigte sich zur Gruppe 1 in Gruppe 3 und 4 eine signifikant längere stationäre Verweildauer ($p < 0,001$, Abb.16).

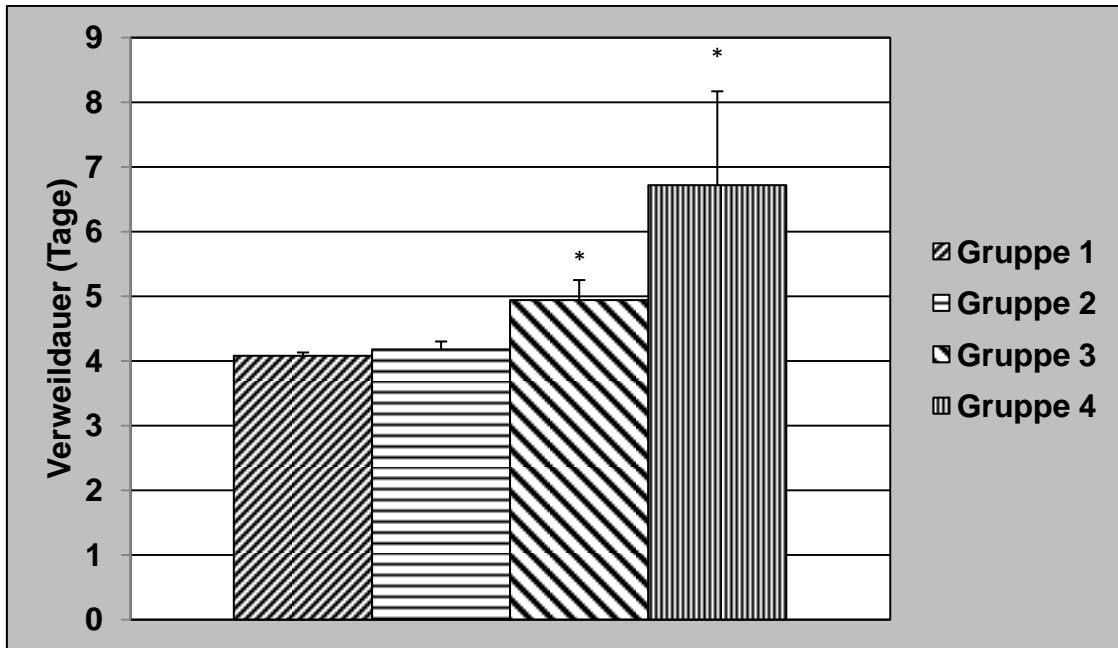


Abbildung 16: Stationäre Verweildauer der Substitutionsgruppen in Tagen + Standardfehler , * $p < 0,001$ zu Gruppe 1

Die Rate der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie betrug in den Gruppen 2, 3 und 4 18%, 66,7% und 44% und ist damit signifikant höher als in Gruppe 1 mit 2% ($p < 0,001$). Die Rate der permanenten Hypocalcämie war mit 14% und 11% in den Gruppen 3 und 4 signifikant höher als in Gruppe 1 mit 0% ($p < 0,001$, Tab.8). In keiner Gruppe traten schwere Symptome wie Tetanien, Karpopedalspasmen oder Broncho-/Laryngospasmen auf. Es entwickelten sich bei allen symptomatischen Patienten lediglich Kribbelparästhesien perioral oder akral.

Tabelle 8: Resultate im postoperativen Substitutionsschema

(Verw. Dauer= Verweildauer, \bar{X} = arithmetisches Mittel, SEM= Standardfehler, Min=Minimum, Max= Maximum) , *p= zu Gruppe 1

	Gruppe 1 n=241 (%)	Gruppe 2 n=50 (%)	Gruppe 3 n=21 (%)	Gruppe 4 n=18 (%)
Verw. Dauer $\bar{X} \pm \text{SEM}$ [Min-Max] (Tage)	4,08±0,05 [2-11]	4,18±0,12 [2-8]	4,94±0,31 [2-8] p< 0,001*	6,72±1,45 [3-24] p< 0,001*
Postoperative symptomatische Hypocalcämie (n)	5 (2%)	9 (18%) p< 0,001*	14 (66,7%) p< 0,001*	8 (44%) p< 0,001*
Permanente Hypocalcämie (n)	0%	1 (2%)	3 (14%) p< 0,001*	2 (11%) p< 0,001*

Desweiteren ist keiner der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erneut stationär aufgenommen worden aufgrund einer Hypocalcämiesymptomatik. Alle Patienten konnten durch ihren Hausarzt oder Endokrinologen ambulant betreut werden, einschließlich der Patienten mit permanenter Hypocalcämie.

Die Laborparameter der jeweiligen Gruppen sind in Tabelle 10 dargestellt. Es zeigte sich präoperativ ein signifikant niedrigeres Calcium der Gruppe 4 in Bezug auf Gruppe 1 (p=0,039). Desweiteren fand sich ein signifikant niedrigeres Calcium am ersten und zweiten postoperativen Tag in den Gruppen 2 (p< 0,001, p=0,020), 3 (p< 0,001) und 4 (p< 0,001, p=0,021) in Bezug auf Gruppe 1 (Tab.9, Abb.17) sowie ein signifikant niedrigeres postoperatives Parathormon in den Gruppen 2 und 4 (p< 0,001) in Bezug auf Gruppe 1. Die Bildung eines Quotienten aus dem Serumcalcium des ersten postoperativen Tages und des iParathormons postoperativ zeigte einen signifikant größeren Quotienten in Gruppe 2,3, und 4 in Bezug auf Gruppe 1 (p< 0,001, Tab.9).

Tabelle 9: Laborparameter der Substitutionsgruppen prä- und postoperativ

Angaben sind arithmetisches Mittel \pm Standardfehler [Minimum- Maximum]

(Ca= Serumcalcium gesamt, iPTH= intaktes Parathormon, präop= präoperativ, postop= postoperativ), *p = zu Gruppe 1

	Gruppe 1 (n=241)	Gruppe 2 (n=50)	Gruppe 3 (n=21)	Gruppe 4 (n=18)
Calcium präop (mmol/l)	2,38 \pm 0,006 [2,13-2,70] n=241	2,40 \pm 0,013 [2,22-2,61] n=50 p= 0,161*	2,32 \pm 0,021 [2,13-2,51] n=21 p= 0,061*	2,43 \pm 0,024 [2,23-2,62] n=18 p= 0,039*
Calcium Tag 1 postop (mmol/l)	2,19 \pm 0,008 [1,82-2,85] n=241	2,13 \pm 0,015 [2,0-2,57] n=50 p< 0,001*	1,88 \pm 0,025 [1,58-2,57] n=21 p< 0,001*	2,05 \pm 0,040 [1,63-2,37] n=18 p< 0,001*
Calcium Tag 2 postop (mmol/l)	2,14 \pm 0,034 [1,90-2,51] n=20	2,01 \pm 0,030 [1,70-2,31] n=30 p= 0,020*	1,86 \pm 0,035 [1,53-2,22] n=21 p< 0,001*	1,97 \pm 0,056 [1,54-2,39] n=17 p= 0,021*
Calcium Tag 3 postop (mmol/l)	2,07 \pm 0,047 [1,95-2,25] n=6	2,06 \pm 0,028 [1,84-2,28] n=15 p= 0,869*	2,03 \pm 0,040 [1,73-2,64] n=20 p= 0,380*	2,12 \pm 0,053 [1,89-2,41] n=12 p= 0,687*
iPTH präop (pg/ml)	48,39 \pm 1,267 [17,9-190] n=241	41,20 \pm 2,431 [17,3-110,9] n=50 p= 0,004*	48,5 \pm 4,054 [28,1-96,3] n=21 p= 0,862*	46,3 \pm 4,294 [20,9-85,9] n=18 p= 0,635*
iPTH Tag 1 postop (pg/ml)	32,82 \pm 0,86 [15,2-97,6] n=241	11,31 \pm 0,360 [6,10-15,0] n=50 p< 0,001*	9,32 \pm 0,504 [6,1-13,50] n=21 p< 0,001*	4,45 \pm 0,286 [1,50-5,90] n=18 p< 0,001*

Fortsetzung Tabelle 9: Laborparameter der Substitutionsgruppen prä- und postoperativ

Angaben sind arithmetisches Mittel \pm Standardfehler [Minimum- Maximum]

(Ca= Serumcalcium gesamt, iPTH= intaktes Parathormon, präop= präoperativ, postop= postoperativ), *p = zu Gruppe 1

Tag 1:	0,0761 \pm 0,002	0,1986 \pm 0,007	0,2139 \pm 0,012	0,5216 \pm 0,06
Ca/ iPTH	[0,02-0,17]	[0,14-0,33]	[0,13-0,32]	3 [0,34-1,44]
		p < 0,001*	p < 0,001*	p < 0,001*

Um die unterschiedliche Entwicklung der Serumcalciumwerte besser deuten zu können, erfolgte eine graphische Darstellung (Abb.17).

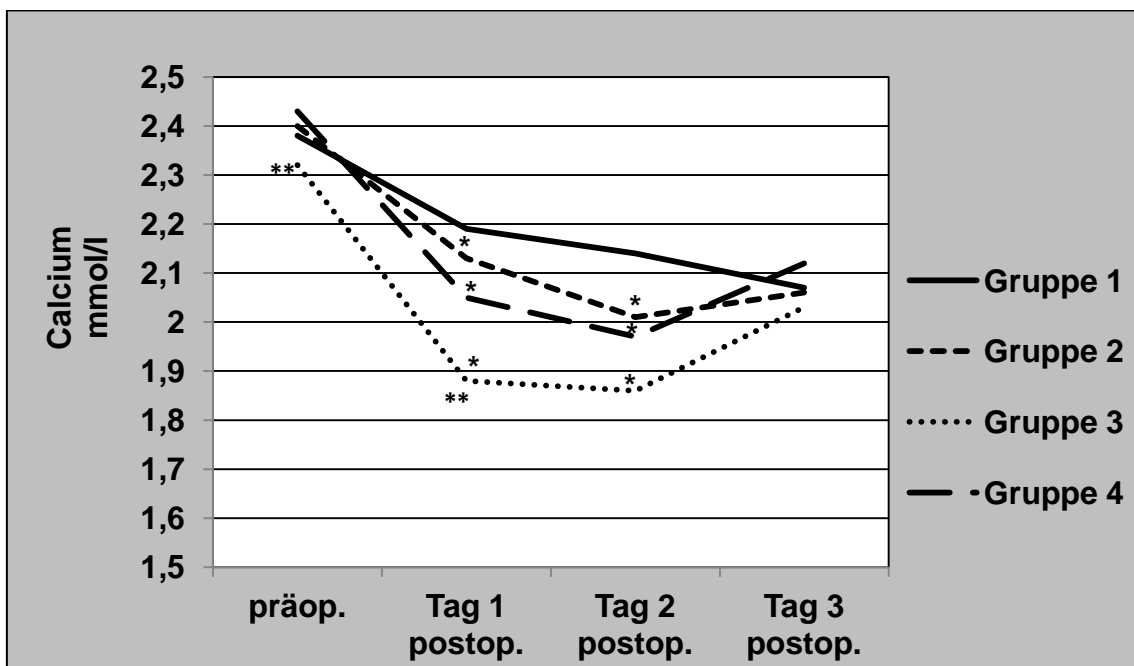


Abbildung 17: Verlauf des prä- und postoperativen Calciums der Substitutionsgruppen (präop= präoperativ, postop= postoperativ), *p < 0,05 zu Gruppe 1, **p ≤ 0,003 zu Gruppe 4

Im Vergleich der Gruppen 3 und 4 fand sich präoperativ und am ersten postoperativen Tag ein signifikant niedrigeres Serumcalcium in Gruppe 3 (p=0,003, p < 0,001).

3.3. Patientenkollektiv postoperative symptomatische Hypocalcämie (psH)

Das Patientenkollektiv mit postoperativer symptomatischer Hypocalcämie (psH) bildete sich anhand der Definitionen (Tab.7), wie in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Bildung des psH- und Kontrollkollektivs

(psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie, asympt.= asymptomatisch, postop=postoperativ) , % vom Gesamtkollektiv

Beginn der Hypocalcämie am	psH-Kollektiv n (%)		Kontrollkollektiv n (%)	
	Passager	permanent	Asympt. Hypocalcämie	Normocalcämie
1. Tag postop.	20	4	18	
2. Tag postop	9	2	6	
3. Tag postop.	1	0	2	
Summe	30 (9,1)	6 (1,8)	26 (7,9)	268 (81,2)
Kollektiv gesamt	36 (11)		294 (89)	

Das Kollektiv der postoperativen symptomatischen Patienten umfasste 36 Betroffene im Gesamtkollektiv, dies entsprach einem Anteil von 11%. Als Kontrollgruppe wurde das Kollektiv der normocalcämien und hypocalcäm asymptomatischen Patienten herangezogen, dieses umfasste 294 Patienten. Das psH-Kollektiv zeigte ein signifikant niedrigeres Alter im Vergleich zum Kontrollkollektiv ($p=0,043$). Die Verteilung der Geschlechter zeigten zwischen den Gruppen keine signifikante Differenz ($p=0,778$, Tab.11). Die Verteilung der Diagnosen ohne signifikante Differenzen zwischen den beiden Kollektiven ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Allgemeine präoperative Daten des psH- Kollektivs und Kontrollkollektivs (*psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie, w= weiblich, m= männlich, \bar{x} = arithmetisches Mittel, SEM= Standardfehler, Min= Minimum, Max= Maximum*)

Parameter		psH-Kollektiv n=36 (%)	Kontrollkollektiv n=294 (%)	p- Wert
Alter $\bar{x} \pm \text{SEM}$ [Min-Max] (Jahren)		50,6 \pm 1,927 [22-75]	55 \pm 0,785 [18-84]	0,043
Geschlecht w/m		27 (75)/9(25)	214 (73)/ 80(27)	0,778
Diagnose	Struma nodosa	26 (72,2)	238 (81)	0,271
	M. Basedow	4 (11,1)	26 (8,8)	0,161
	Hashimoto-Thyreoiditis	2 (5,6)	7 (2,4)	0,133
	Malignom	4 (11,1)	23 (7,8)	0,311

Bei Analyse der präoperativen Laborparameter zeigte sich, dass zwischen dem psH-Kollektiv und dem Kontrollkollektiv bei keinem der Werte präoperativ statistisch signifikanten Differenzen bestehen ($p > 0,05$, Tab.12). Auch die Ratio aus präoperativem Serumcalcium gesamt und iParathormon ist statistisch nicht signifikant zwischen beiden Kollektiven (Tab.12).

Tabelle 12: Präoperative Laborparameter des psH- Kollektivs und Kontrollkollektivs *Angaben sind arithmetisches Mittel \pm Standardfehler [Minimum-Maximum], (psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie, präop= präoperativ, iPTH= intaktes Parathormon)*

	psH-Kollektiv n=36	Kontrollkollektiv n=294	p-Wert
Präop. Calcium (mmol/l)	2,35 \pm 0,016 [2,13-2,54]	2,38 \pm 0,005 [2,13-2,70]	0,167
Präop. iPTH (pg/ml)	49,77 \pm 2,77 [19,9-96,3]	46,95 \pm 1,13 [17,3-190]	0,171

Es fand sich zwischen den beiden Patientenkollektiven keine statistisch signifikante Differenz in der Verteilung der Resektionsausmaße ($p > 0,05$, Tab.13).

Tabelle 13: Resektionsausmaße des psH - Kollektivs und Kontrollkollektivs
(psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie, bds.= beidseits)

	psH-Kollektiv n=36 (%)	Kontrollkollektiv n=294 (%)	p -Wert
Thyreoidektomie	26 (72,2)	203 (69,0)	0,697
Fasttotale Resektionen bds.	2 (5,6)	13 (4,4)	0,758
Subtotale Resektion plus Hemithyreoidektomie	4 (11,1)	34 (11,6)	0,936
Fasttotale Resektion plus Hemithyreoidektomie	1 (2,8)	35 (11,9)	0,098
Thyreoidektomie plus LK-Dissektion	3 (8,3)	9 (3,1)	0,111

Von 23 Patienten, die mittels minimal invasiver videoassistierter Thyreoidektomie therapiert wurden, wies 1 Patient eine psH auf (4,3%).

Die Operationsdauer des psH-Kollektivs war signifikant länger ($109,6 \pm 7,64$ [50-240] min) als die, des Kontrollkollektivs ($82 \pm 1,83$ [35-260] min, $p < 0,001$, Abb.18).

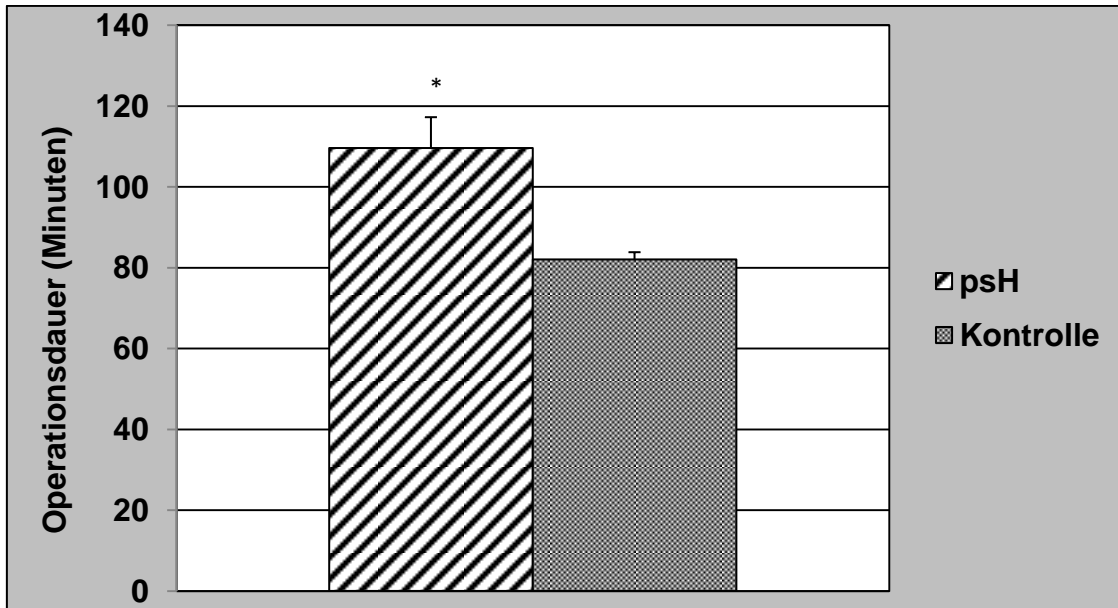


Abbildung 18: Operationsdauer des psH- Kollektivs und Kontrollkollektivs + Standardfehler; (psH= *passager symptomatische Hypocalcämie*), * $p < 0,001$

Betrachtet man die identifizierten Nebenschilddrüsen zeigte sich eine gehäufte Detektion von 2 und 3 Nebenschilddrüsen in beiden untersuchten Kollektiven (Tab.14). Insgesamt konnten in der Kontrollgruppe 696 von potenziellen 1180 Nebenschilddrüsen identifiziert werden (59%), in dem psH-Kollektiv waren es 86 von möglichen 144 Nebenschilddrüsen (60%, Tab. 14).

Tabelle 14: Anzahl der identifizierten Nebenschilddrüsen bei n Patienten des psH- Kollektivs und Kontrollkollektivs

(psH= *postoperative symptomatische Hypocalcämie*, NSD= *Nebenschilddrüsen*), Angabe in 0 bis 4 identifizierte Nebenschilddrüsen bei n Patienten des jeweiligen Kollektivs

Identifizierte Nebenschilddrüsen	psH-Kollektiv n=36 (%)	Kontrollkollektiv n=294 (%)
0	1 (3)	10 (3)
1	4 (11)	41 (14)
2	14 (39)	113 (38)
3	14 (39)	95 (32)

4	3 (8,3)	36 (12)
Gesamt NSD	86 von 144 (60)	696 von 1180 (59)

Bei 83 Patienten wurde eine Autotransplantation durchgeführt. 19 (22,9%) dieser Patienten wiesen eine symptomatische Hypocalcämie auf, davon waren 16 (19,3%) passager und 3 Patienten (3,6%) permanent hypocalcäm.

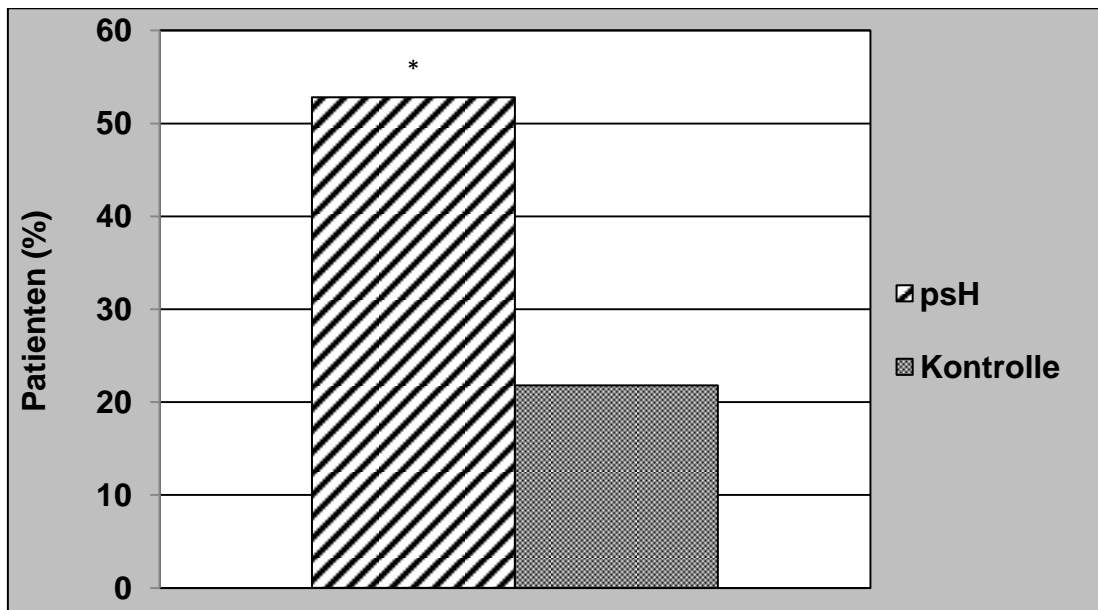


Abbildung 19: Prozentualer Anteil der Patienten mit autotransplantierten Nebenschilddrüsen des psH- Kollektivs und des Kontrollkollektivs (psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie), * $p < 0,001$

Wie in Abbildung 19 dargestellt, fand sich im psH-Kollektiv eine signifikant höhere Rate an Autotransplantationen als im Kontrollkollektiv (52,8% vs. 21,8%, $p = 0,0001$).

Die Rate der weiteren Komplikationen im Kollektiv der psH-Patienten ist mit 6 von 36 Patienten (16,7%) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 18 von 294 Patienten (6%) höher. Unter den Komplikationen des psH-Kollektivs waren zwei operationspflichtige Nachblutungen, eine Lymphfistel, ein Hämatom, eine konservativ therapierte Infektion und eine Recurrensparese.

Die Verweildauer des psH-Kollektivs war mit $5,5 \pm 0,591$ [3-25] Tagen signifikant länger als die der Patienten der Kontrollgruppe ($4,1 \pm 0,076$ [2-22] Tagen, $p < 0,001$, Abb. 20).

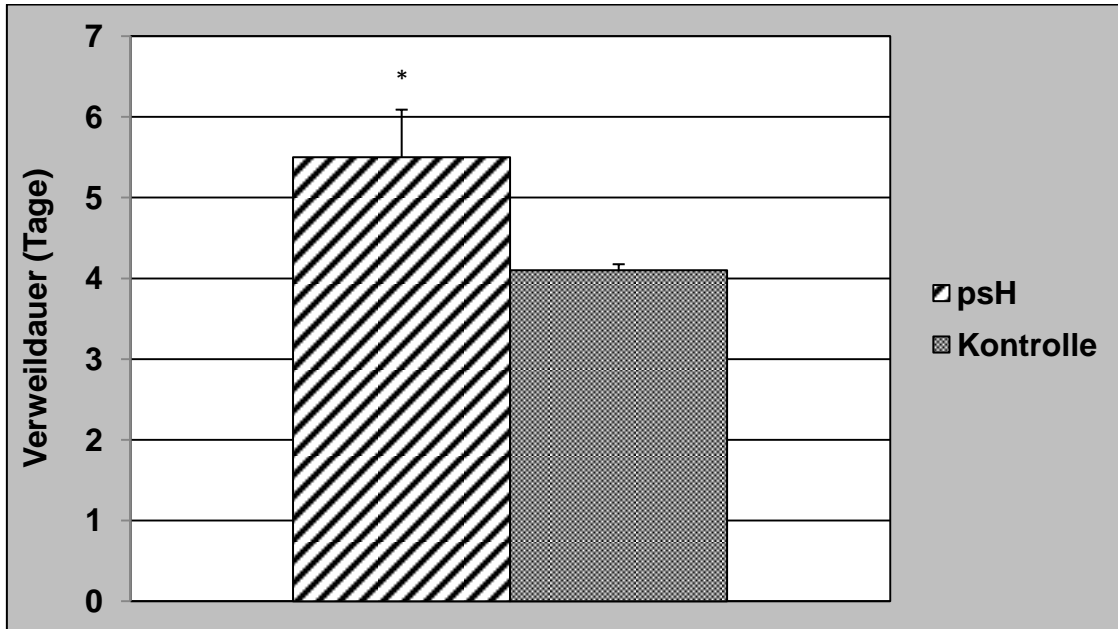


Abbildung 20: Signifikant unterschiedliche Verweildauer des psH- Kollektivs und Kontrollkollektivs + Standardfehler (*psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie*), * $p < 0,001$

Das Kollektiv der psH-Patienten wies 20 Patienten (55,6%) auf, die aufgrund der symptomatischen Hypocalcämie verlängert stationär blieben (mehr als 3 Tage postoperativ, siehe 2.3.2.). Im Kontrollkollektiv blieben 22 Patienten (7,5%) verlängert stationär, jedoch aufgrund anderer Komplikationen.

Bei Analyse der postoperativen Laborparameter fand in dem psH-Kollektiv am ersten und zweiten postoperativen Tag ein signifikant niedrigeres Serumcalcium gesamt im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$, Tab.15). Das postoperative iParathormon erwies sich ebenfalls als signifikant niedriger im psH-Kollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$, Tab.15).

Tabelle 15: Postoperative Laborwerte des psH- Kollektivs und Kontrollkollektivs

Angaben sind arithmetisches Mittel \pm Standardfehler [Minimum- Maximum]
 (psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie, Ca= Serumcalcium gesamt, iPTH= intaktes Parathormon)

	psH-Kollektiv n=36	Kontrollkollektiv n=294	p-Wert
Ca Tag 1 (mmol/l)	1,94 \pm 0,024 [1,58-2,21] N=36	2,18 \pm 0,007[1,86-2,85] N=294	<0,001
Ca Tag 2 (mmol/l)	1,86 \pm 0,028 [1,53-2,35] N=36	2,09 \pm 0,022[1,71-2,51] N=52	<0,001
Ca Tag 3 (mmol/l)	2,04 \pm 0,029 [1,73-2,64] N=31	2,10 \pm 0,031[1,84-2,41] N=21	0,070
iPTH Tag 1 (pg/ml)	9,36 \pm 0,746 [3,2-22,1] N=36	28,61 \pm 0,882[1,5-97,6] N=294	<0,001

Zur Verdeutlichung der veränderten Nebenschilddrüsenfunktion, erfolgte die Bestimmung des Calcium-/iParathormon-Quotienten (siehe 2.8.), wie in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Quotient aus Calcium und intaktem Parathormon präoperativ und am 1. Tag postoperativ des psH- Kollektivs und Kontrollkollektivs

Angaben sind arithmetisches Mittel \pm Standardfehler [Minimum- Maximum]
 (psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie, Ca= Serumcalcium gesamt, iPTH= intaktes Parathormon)

	psH-Kollektiv (n=36)	Kontrollkollektiv (n=294)	p-Wert
Präop.: Ca/iPTH	0,0581 \pm 0,001 [0,01-0,14]	0,0528 \pm 0,003 [0,02-0,12]	0,140
Tag 1: Ca/iPTH	0,253 \pm 0,019 [0,08-0,62]	0,112 \pm 0,007 [0,02-1,44]	<0,001

Hier zeigten sich im Vergleich der Kollektive präoperativ keine signifikanten Differenzen des Quotienten ($p=0,140$), postoperativ jedoch fand sich ein hochsignifikant größerer Quotient im psH-Kollektiv ($p < 0,001$, Tab. 16).

Um den Verlauf der Calciumwerte nach der Operation besser darstellen und interpretieren zu können, erfolgte eine gesonderte Betrachtung der asymptomatischen, aber hypocalcämen Patienten im Vergleich zu den Patienten mit Normocalcämie und postoperativer symptomatischer Hypocalcämie (psH). Diese Daten sind in Abbildung 21 graphisch dargestellt.

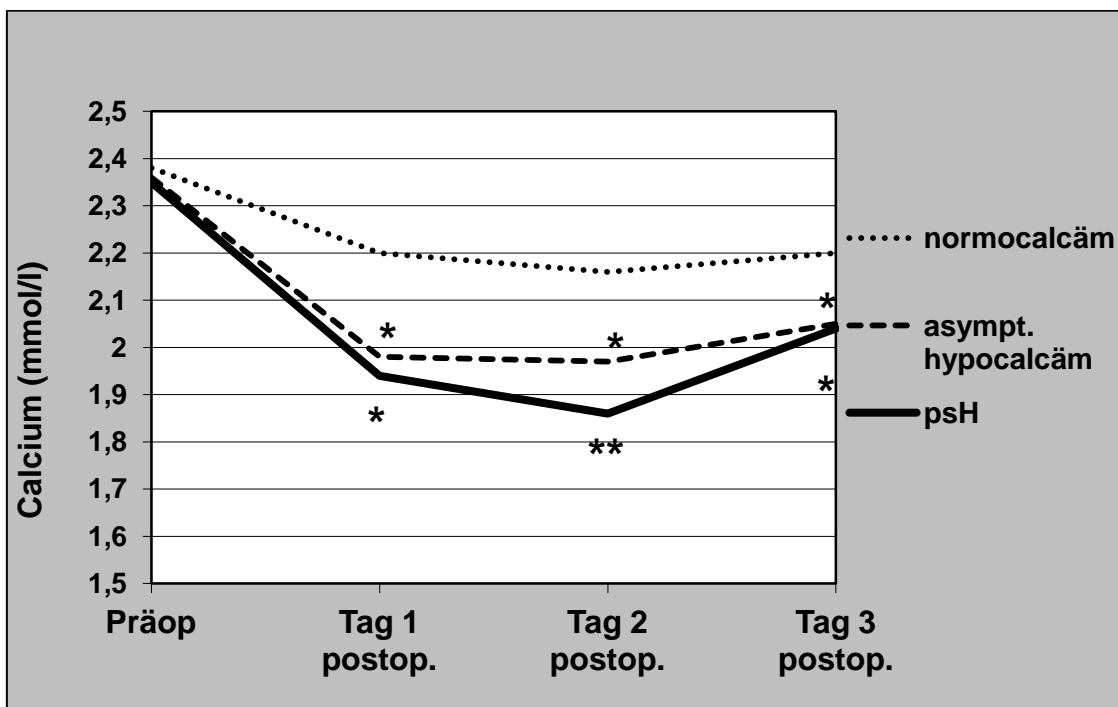


Abbildung 21: Gesamtverlauf des Serumcalcium in den Kollektiven mit Normocalcämie ($n=268$), asymptomatischer Hypocalcämie ($n=26$) und psH ($n= 36$) (*psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie, asympt.= asymptomatisch, präop= präoperativ, postop= postoperativ*), * $p \leq 0,05$ zu Kollektiv normocalcäm, ** $p \leq 0,05$ zu Kollektiv normocalcäm und asympt. hypocalcäm

Bei Betrachtung der Serumcalciumwerte im Verlauf fand sich im Kollektiv der psH- Patienten und asymptomatisch hypocalcämen Patienten ein signifikant niedrigeres Serumcalcium an allen postoperativen Tagen im Vergleich zum Kollektiv mit Normocalcämie ($p \leq 0,05$). Das psH-Kollektiv weist zudem am zweiten postoperativen Tag ein signifikant niedrigeres Serumcalcium auf, als das Kollektiv der hypocalcäm, asymptomatischen Patienten ($p=0,012$).

Desweiteren erfolgte die prä- und postoperative Betrachtung des iParathormons im Vergleich von psH-Kollektiv zum Kontrollkollektiv (Abb.22).

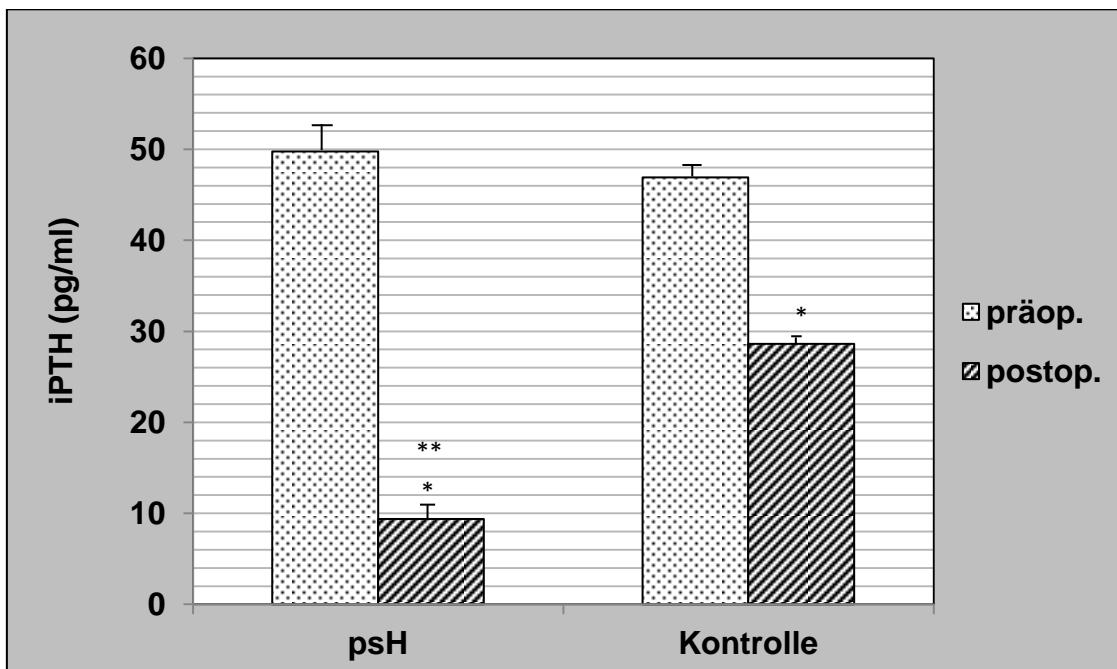


Abbildung 22: Vergleich des prä- und postoperativen iParathormon im psH-Kollektiv und Kontrollkollektiv + Standardfehler (*psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie, iPTH= intaktes Parathormon, präop= präoperativ, postop= postoperativ*), * $p < 0,001$ zu präoperativ, ** $p < 0,001$ zu postoperativem iPTH der Kontrolle

In beiden Gruppen fiel das iParathormon signifikant ab ($p < 0,001$). Im psH-Kollektiv jedoch fand sich ein signifikant stärkerer Abfall des iParathormons ($40,41 \pm 2,79$ [9,9-84,10] pg/ml) im Vergleich zum Kontrollkollektiv ($18,26 \pm 1,078$ [-29,8-102,1] pg/ml, $p < 0,001$), so dass ein signifikant niedrigeres postoperatives iParathormon im psH-Kollektiv resultierte ($9,36 \pm 0,746$ [3,20-22,10] pg/ml vs. $28,61 \pm 0,882$ [1,50-97,60] pg/ml; $p < 0,001$, Tab.15, Abb.22).

3.4. Allgemeines Risikoprofil der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie

Das allgemeine Risikoprofil der symptomatischen Hypocalcämie setzt sich aus den klinischen und laborchemischen Parametern mit nachgewiesener Signifikanz zusammen. Dies wurde in Tabelle 17 dargelegt.

Tabelle 17: Risikoprofil der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie
Angaben sind arithmetisches Mittel \pm Standardfehler [Minimum- Maximum]
(psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie, postop= postoperativ, Ca= Serumcalcium gesamt, iPTH= intaktes Parathormon)

	psH-Kollektiv n=36 (%)	Kontrollkollektiv n=294 (%)	Signifikanz (p)
Alter (J)	50,6 \pm 1,927 [22-75]	55 \pm 0,785 [18-84]	JA (0,043)
Operationsdauer (min)	109,6 \pm 7,64 [50-240]	82 \pm 1,83 [35-260]	JA (<0,001)
NSD- Autotransplantation (Patienten)	19 (52,8)	64 (21,8)	JA (<0,001)
Postop Ca Tag 1 (mmol/l)	1,94 \pm 0,024 [1,58-2,21]	2,18 \pm 0,007[1,86- 2,85]	JA (<0,001)
Postop Ca Tag 2 (mmol/l)	1,86 \pm 0,028 [1,53-2,35]	2,09 \pm 0,022[1,71- 2,51]	JA (<0,001)
iPTH Tag 1 (pg/ml)	9,36 \pm 0,746 [3,2- 22,1]	28,61 \pm 0,882[1,5- 97,6]	JA (0,0001)
Tag 1: Ca/iPTH	0,253 \pm 0,019 [0,08-0,62]	0,112 \pm 0,007 [0,02-1,44]	JA (<0,001)

3.5. Symptomatic Hypocalcemia Prediction (SHP) - Score

Es erfolgte an jeden Patienten die Vergabe von einem Punkt bei einer Operationsdauer ≥ 90 Minuten, Alter < 53 Jahren und bei der Autotransplantation von Nebenschilddrüsen (siehe Abb.11). Somit konnte jeder Patient zwischen 0 und 3 Punkten erreichen. Das Resultat der Punktvergabe ist in Abbildung 23 dargestellt. Patienten mit 0 Punkten hatten zu 1% eine psH, Patienten mit 1 Punkt zu 10,6%, mit 2 Punkten zu 17,8% und mit 3 Punkten zu 35,3% (Abb.23).



	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Patienten	97	132	84	17
psH (%)	1 (1)	14 (10,6)	15 (17,8)	6(35,3)

Abbildung 23: Symptomatic Hypocalcemia Prediction- (SHP) -Score, Anteil der psH-Patienten an den Kollektiven mit 0, 1, 2 und 3 Punkten in %
(psH= postoperative symptomatische Hypocalcämie)

3.6. Die permanente Hypocalcämie

Von 330 Patienten entwickelten 30 Patienten eine passager symptomatische Hypocalcämie (9%) und 6 Patienten eine permanente Hypocalcämie (1,8%). In der Gruppe der Patienten mit permanenter Hypocalcämie waren 5 von 6 Patienten weiblichen Geschlechts, zu 83,3% lag eine Struma nodosa vor und wurde eine Thyreoidektomie durchgeführt. Es ist bei keinem der Patienten eine MIVAT durchgeführt worden. Die mittlere Operationszeit war mit $98,3 \pm 7,5$ [75-125] min nicht signifikant kürzer als im psH-Kollektiv ($109,6 \pm 7,64$ [50-240] min, $p=0,820$). Mit 14 identifizierten Nebenschilddrüsen von möglichen 24 (58,3%) lag die Identifikationsrate in dem Bereich des psH-Kollektivs (60%). Es wurde bei 3 dieser 6 Patienten (50%) eine Autotransplantation vorgenommen.

Zur genaueren Beurteilung des Calciumverlaufes bei Patienten, die eine permanente Hypocalcämie entwickelt haben, erfolgte eine differenzierte Betrachtung der Patienten mit passagerer und permanenter Hypocalcämie im Vergleich mit graphischer Darstellung in Abbildung 24.

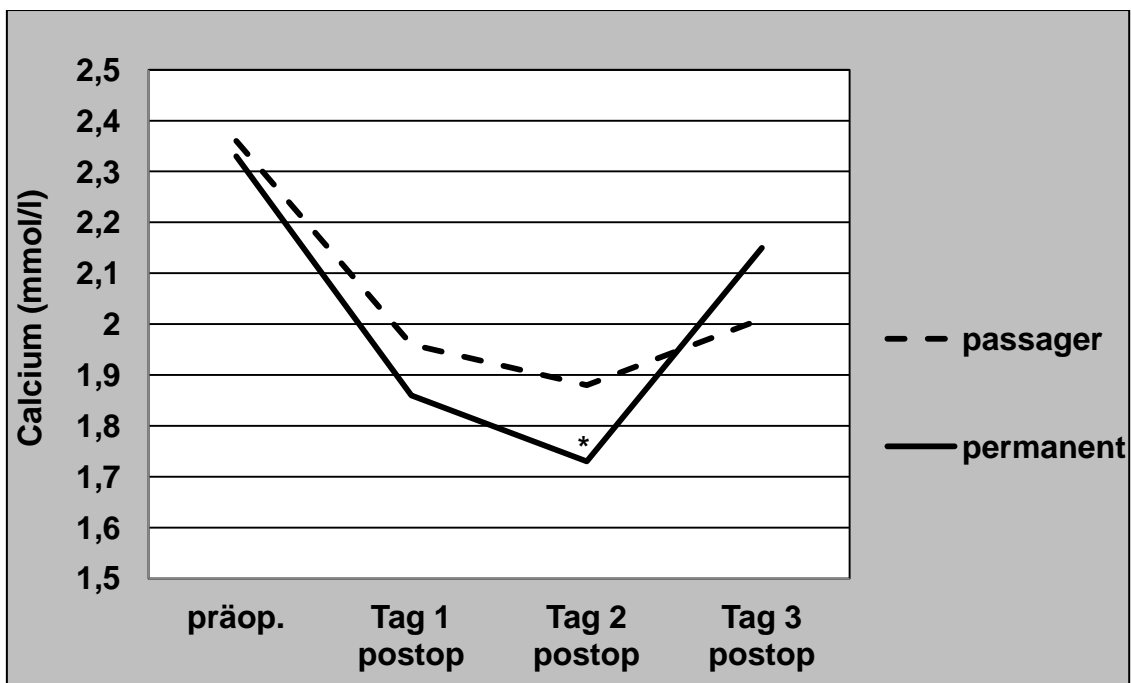


Abbildung 24: Verlauf des Serumcalcium gesamt im Vergleich zwischen den Kollektiven der passageren und permanenten symptomatischen Hypocalcämie (präop= präoperativ, postop= postoperativ), * $p=0,032$ zu passager

Es zeigte sich im Verlauf, dass die Patienten mit permanenter Hypocalcämie am zweiten postoperativen Tag auf einen signifikant niedrigeren Serumcalciumwert abfielen, als die Patienten der passageren Hypocalcämie ($p=0,032$, Abb. 24). Sowohl die passager symptomatischen Patienten, als auch die der permanenten Hypocalcämie erreichten am 3. postoperativen Tag Serumcalciumwerte ohne signifikante Differenzen zum Kontrollkollektiv ($2,10 \pm 0,031 [1,84-2,41]$ mmol/l, passager $p=0,295$ zu Kontrolle, permanent $p=0,90$ zu Kontrolle).

Die Kollektive der passageren und permanenten Hypocalcämie hatten ein signifikant niedrigeres postoperatives iParathormon in Bezug auf den präoperativen Wert ($p < 0,001$), jedoch fand sich keine signifikante Differenz des postoperativen iParathormon der permanenten Gruppe zur passageren Gruppe ($p=0,174$), wie in Abbildung 25 dargestellt.

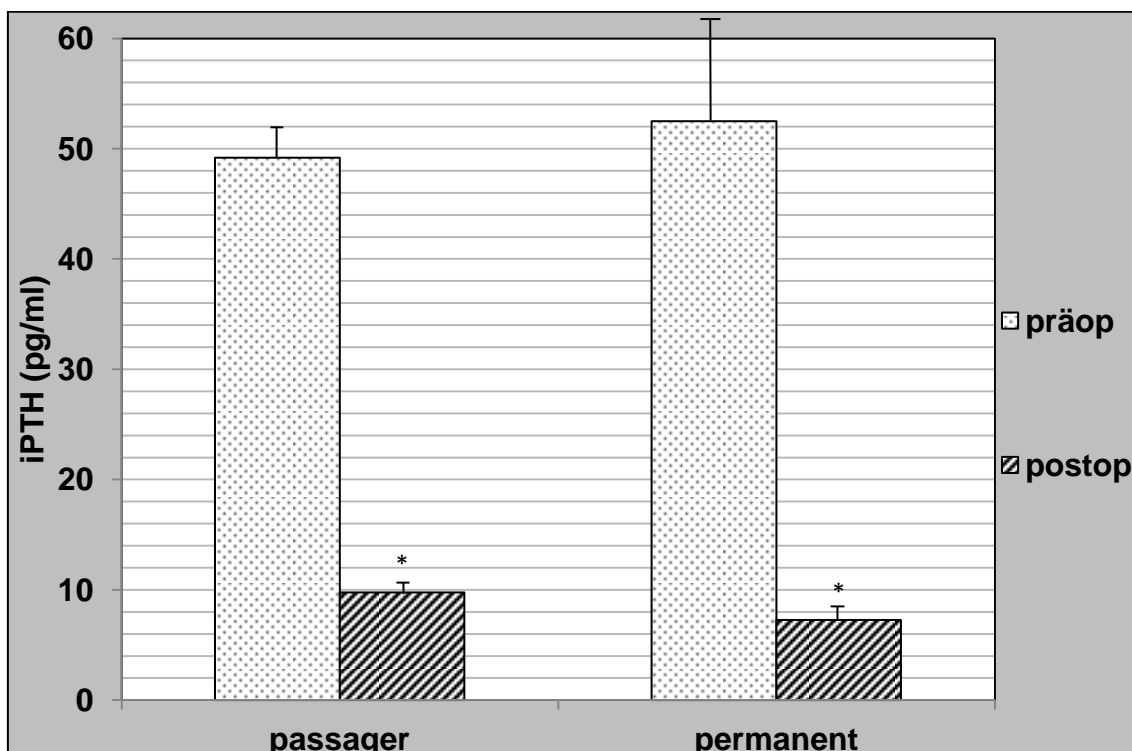


Abbildung 25: Vergleich iParathormon in den Kollektiven passagere (n=30) und permanente (n=6) Hypocalcämie + Standardfehler (iPTH= intaktes Parathormon, präop= präoperativ, postop= postoperativ), * $p < 0,001$ zu präop.

Die mittlere Verweildauer der permanent hypocalcämien Patienten lag mit 5,17 ±,0543 [3-7]Tagen nur 0,88 Tage über dem Mittel des Gesamtkollektivs. Jeder dieser Patienten war symptomatisch während des stationären Aufenthaltes, erhielt gemäß dem Therapieschema die optimale Substitutionstherapie und wurde erst nach vollständiger Regredienz der Symptomatik unter Weiterführung der Substitutionstherapie entlassen.

4. Diskussion

Eine permanente Evaluierung und Optimierung bestehender Therapiekonzepte ist der Grundbaustein für die optimale Versorgung aller Patienten. Das 2010 im Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg eingeführte Therapiekonzept nach beidseitiger Schilddrüsenoperation wurde evaluiert, um retrospektiv ermittelte Ergebnisse prospektiv unter standardisierten Bedingungen zu reproduzieren und das bestehende Therapiekonzept zu bestätigen.

4.1. Hintergrund des Therapiekonzeptes

Uruno konnte 2006 mittels prophylaktischer Calciuminfusion bereits eine signifikante Senkung der Tetanierate ($p=0,0386$, [40]) erzielen. Die Analyse Urunos umfasste 547 Patienten ausschließlich mit totaler Thyreoidektomie. Dieses Kollektiv ist daher bedingt vergleichbar mit dem hier untersuchten Patientenkollektiv, da im hier vorgestellten Kollektiv die Thyreoidektomierate bei 69,5% lag. Zusätzlich erfolgte in unserer Studie neben dem Einschluss von Patienten mit totaler Thyreoidektomie auch der Einschluss von Patienten mit subtotaler und fasttotaler Resektion sowie mit Lymphdissektion (siehe Einschlusskriterien 2.2.).

Sanbria schlußfolgerte aus seiner Metaanalyse 2011 eine fast 70prozentige Reduktion der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie durch prophylaktische Calcitriol und Calcium- Substitution [39]. Er analysierte und verglich die Ergebnisse von vier Studien, welche zusammen 706 Patienten einschlossen mit Verabreichung von Calcium oder Calcium+Vitamin D an alle thyreoidektomierten Patienten postoperativ [39]. Die Kollektive innerhalb dieser

Analyse sind heterogen die Größe betreffend (Roh N=90, Bellantone N=79, Pisaniello N=120, Tartaglia N=417), jedoch gleichen sie sich in dem durchgeführten Resektionsausmaß (totale Thyreoidektomie). Wie schon im Vergleich zu Urunos Kollektiv ist hier die Vergleichbarkeit zu unserem Kollektiv nur bedingt gegeben, da es einen erheblichen Unterschied in der Kollektivgröße gibt und wir zusätzlich zu den Patienten mit Thyreoidektomie auch Patienten mit subtotaler und fasttotaler Resektion sowie mit Lymphdissektion eingeschlossen haben. Die begleitende Lymphdissektion war bei Tartaglia und Bellantone ein Ausschlusskriterium.

Die Vergleichbarkeit zu den beiden genannten Studien ist somit zwar nur bedingt, jedoch waren die positiven Ergebnisse beider Studien Anhalt zur Entwicklung eines standardisierten Therapiekonzeptes unter Nutzung dieser Ansätze. In Anlehnung an Grodskis Therapiekonzept [34] erfolgte daher ein Entwurf eines Therapiekonzeptes mit der prophylaktischen Gabe von 1g Calciumgluconat 10% iv. am Operationsabend und die Erarbeitung eines Algorithmus zur frühzeitigen Substitutionstherapie mit Calcium und Vitamin D (Abb. 8). Ergänzend wurde ein Entlassprotokoll zur Reduktion der Substitutionstherapie erarbeitet (Tab.1), um die adäquate ambulante Weiterbehandlung zu sichern.

4.2. Umsetzung des Therapiekonzeptes

Um für die Studie ein klar definiertes Patientenkollektiv zu gewinnen, wurden harte Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Desweiteren war eine Implementierungsphase für die präoperative Bestimmung aller notwendigen Laborparameter (siehe Abb.6) im Rahmen der Studie und die vollständige Dokumentation der Daten (siehe Erhebungsbogen, Anhang Nr.2) notwendig. Nach anfänglich lückenhafter Dokumentation und Erfüllung der Einschlusskriterien, kam es im Verlauf zu einer besseren Aufnahme und Umsetzung des notwendigen Procedere in allen beteiligten Fachbereichen mit entsprechender Dokumentation um Patienten in die Studie einschließen zu können. Dies führte jedoch zum primären Ausschluss von 659 Patienten (siehe

Abb.5). Die hohe Ausschlussrate ist aber ein akzeptables Tribut für ein homogenes und gut zu analysierendes Patientenkollektiv.

Die prophylaktische Gabe von 1g Calciumgluconat 10% erfolgte 2-6 Stunden postoperativ mittels Kurzinfusion intravenös vergleichbar zu Urano (3-8 Stunden postoperativ, 78-156mg Calcium als Kurzinfusion über 30-60 Minuten [40]. Die Therapie mit Calcium und Vitamin D ist modifiziert im Vergleich zu Sanabrias untersuchten Studien [36, 37, 38, 35]. Die Therapie erfolgte in unserem Konzept nach laboradaptierter Einordnung in einen Substitutionsalgorithmus und nicht prophylaktisch bei allen Patienten. Der Grund für diese veränderte Vorgehensweise zu Sanabria war, dass eine laboradaptierte anstatt prophylaktische Therapie den Patienten vor unnötiger Medikamenteneinnahme schützt und die Institution vor unnötigen Kosten bewahrt [39].

Die Einteilung der Patienten in die Substitutionsgruppen richtete sich primär nach dem iParathormon des ersten postoperativen Tages und sekundär nach dem postoperativen Serumcalcium gesamt. Diese Einteilung wurde unabhängig von klinischen Hypocalcämiesymptomen vorgenommen. Die Therapie erfolgte wie in Abbildung 9 dargestellt, in Einzelfällen wurde eine zusätzliche Laborentnahme durchgeführt oder darauf verzichtet. Bei allen Patienten wurde in den Entlassbrief das Schema zur Reduktion einer möglichen Substitutionstherapie eingefügt.

4.3. Ergebnisse des Therapiekonzeptes

Es finden sich in der Literatur diverse Raten einer postoperativen symptomatischen Hypocalcämie, die von 4% [19] bis über 55% [18] reichen. Die Rate der symptomatischen Hypocalcämie in der vorliegenden Arbeit liegt daher mit 11% im unteren Bereich der Literatur. Die meisten Autoren betrachten eine Hypocalcämie ab einem Serumcalcium gesamt von 8,0mg/dl oder 2,0mmol/l und niedriger da eine Entwicklung von Hypocalcämiesymptomen darüber ungewöhnlich ist [34]. Die Spanne der analysierten Laborparameter reicht von Gesamtcalcium, über ionisiertes Calcium bis zum errechneten

korrigierten Calcium [44] und die Festlegung des Grenzwertes für eine Hypocalcämie reicht von 2,12mmol/l [45] bis 1,875mmol/l [41]. Dies führt zur erschweren Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. Desweiteren ist nicht bei allen Studien die Hypocalcämiesymptomatik so eindeutig definiert, wie Urano es tat [40]. Um eine gute Vergleichbarkeit unserer Daten mit der internationalen Literatur zu gewährleisten wurde der Grenzwert des Serumcalcium gesamt auf 2,0mmol/l festgelegt, obwohl der Normwertbereich des hausinternen Labors bei 2,20-2,55mmol/l liegt und die Symptomatik einer Hypocalcämie eindeutig definiert (Tab.2). Ein Vergleich der Literatur unter Einbeziehung der hier vorgestellten Daten ist in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Rate symptomatischer Hypocalcämien (psH) thyreoidektomierter Patienten in veröffentlichten Studien und eigene Daten

(TT= totale Thyreoidektomie, CT=Komplettierungsthyreoidektomie, LN=Lymphonodektomie, sCa= Serumcalcium, 8,0mg/dl \triangleq 2,0mmol/l, 7,5mg/dl \triangleq 1,875mmol/l)

Autor		Kollektiv	Hypocalcämie	psH
Bellantone et al. [38]		N=79	sCa <8,0mg/dl	36,7%
Del Rio et al. [33]		N=1006	sCa<7,5mg/dl	25,1%
Kim JH et al. [18]		N=112	sCa <8,0mg/dl	55,3%
Nair et al. [20]		N=806	sCa <8,0mg/dl	11%
Pisaniello et al. [35]		N=120	sCa <8,0mg/dl	4,2%
Pisanu et al. [28]		N=112	sCa <8,0mg/dl	14%
Roh et al. [36]		N=90	sCa <8,0mg/dl	15,5%
Tartaglia et al. [37]		N=417	sCa <8,0mg/dl	22,5%
Stengl [42]	vor Konzept Einführung	N=211	sCa<2,0mmol/l	25,6%
	6 Mon. Konzeptnutzung	N=164	sCa<2,0mmol/l	9,1%
Eigene Daten		N=229	sCa<2,0mmol/l	11,3%

Die Analyse der Verweildauer zeigte, dass aufgrund der niedrigen Rate der symptomatische Hypocalcämie eine mittlere Verweildauer des Gesamtkollektivs von $4,3 \pm 0,09$ [2-25] Tagen erzielt werden konnte. Lediglich 20 Patienten (6%) des Gesamtkollektivs blieben aufgrund der symptomatischen Hypocalcämie länger als 3 Tage postoperativ stationär. Da das Therapiekonzept die Rate symptomatisch hypocalcämischer Patienten effektiv senken konnte im Vergleich zu der Zeit vor Konzeptnutzung 2010, ist anzunehmen, dass auch die Anzahl der Patienten mit verlängerter Verweildauer aufgrund symptomatischer Hypocalcämien gesenkt werden konnte.

In der Gruppenanalyse zeigten die prä- und intraoperativen Daten im untersuchten Patientenkollektiv eine homogene Gruppenverteilung (Tab.7). Postoperativ fand sich erwartungsgemäß in den Gruppen 2,3 und 4 im Vergleich zu Gruppe 1 eine signifikant höhere Rate einer postoperativen symptomatischen Hypocalcämie ($p < 0,001$). Die Rate der permanenten Hypocalcämie war in Gruppe 3 und 4 im Vergleich zu Gruppe 1 signifikant höher ($p < 0,001$).

Bei Betrachtung der Calciumwerte im postoperativen Verlauf (Abb.13) fällt auf, dass Gruppe 3 signifikant stärker abfällt als Gruppe 4 ($p < 0,001$) obwohl die Patienten in Gruppe 4 per definitionem niedrigere postoperative iParathormonwerte aufweisen als Gruppe 3 ($4,45 \pm 0,286$ [1,50-5,90] pg/ml vs. $9,32 \pm 0,504$ [6,1-13,50] pg/ml). Zudem zeigte sich bei Betrachtung der Rate der symptomatischen Hypocalcämie in Gruppe 3 eine höhere Rate als in Gruppe 4 (66,7% vs. 44,45). Auch bei Betrachtung der Rate der permanenten Hypocalcämie fand sich in Gruppe 3 eine höhere Rate als in Gruppe 4 (14% vs. 11%). Gruppe 3 weist definitionsgemäß nur Patienten mit einem Serumcalcium $< 2,0$ mmol/l auf. Da jedoch in Gruppe 4 gemäß dem Schema keine weiterführende Unterteilung nach dem Serumcalcium enthalten ist, sind hier Patienten mit einem Serumcalcium $< 2,0$ mmol/l und $\geq 2,0$ mmol/l enthalten. Die fehlende Unterteilung in Gruppe 4 könnte Ursache der erhöhten Calciumwerte, niedrigeren psH-Rate und niedrigeren Rate der permanenten Hypocalcämie im Vergleich zu Gruppe 3 sein. Daher erfolgte probatorisch die Erarbeitung eines primär calciumadaptierten Schemas mit sekundärer Einteilung nach dem

iParathormon. Es resultierten 6 Gruppen, mit dessen Hilfe eine noch differenziertere Substitutionstherapie möglich wäre, jedoch ist die Implementierung eines Schemas mit dieser hohen Anzahl an Gruppen in den klinischen Alltag aufgrund seiner Komplexität als sehr schwierig zu bewerten.

4.4. Risikoprofil der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie

Im hier untersuchten Kollektiv der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie fanden sich als klinische Risikofaktoren das jüngere Alter, die häufigere Autotransplantation von Nebenschilddrüsen und die längere Operationszeit im Vergleich zum Kontrollkollektiv ($p=0,043$, $p<0,001$, $p<0,001$, Tab.17). Wie auch in der Studie von Carter [19] sowie Salinger [46] fand sich in unserem untersuchten Patientenkollektiv ein signifikant jüngeres Alter der symptomatisch hypocalcämischen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($50,6\pm 1,927$ [22-75] Jahren vs. $55\pm 0,785$ [18-84] Jahren, $p=0,043$). Die Rate der Patienten mit autotransplantierten Nebenschilddrüsen im psH-Kollektiv lag signifikant höher als im Kontrollkollektiv (52,8% vs. 21,8%, $p<0,001$, Tab.17), was sich auch in der Erhebung BH Langs gezeigt hat [47]. Trupka und Siemel hatten 2002 bereits dargelegt, dass die Inzidenz einer symptomatischen Hypocalcämie bei Patienten mit Autotransplantation der Nebenschilddrüsen höher ist als bei Patienten ohne autotransplantierte Nebenschilddrüsen (21,6% vs. 14,7%, n.s.; [48]). Bei Pfeleiderer zeigte sich zudem, dass die Rate der Hypocalcämie mit der Anzahl der gesehenen Nebenschilddrüsen positiv korreliert [45]. Dies lässt sich durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Als weiterer Risikofaktor stellte sich die Operationsdauer heraus, die bei Patienten mit symptomatischer Hypocalcämie signifikant verlängert war im Vergleich zum Kontrollkollektiv ($p<0,001$, Tab.17) was sich ebenfalls in den Ergebnissen von BH Lang gezeigt hatte ($p=0,002$, [47]). Diese erklärt sich zum Teil durch die höhere Rate an Thyreoidektomien mit Lymphdissektionen im psH-Kollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe (8,3% vs. 3,3%).

Die laborchemischen Parameter des Risikoprofils zeigten im psH-Kollektiv am ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant niedrigere Calciumwerte im Vergleich zum Kontrollkollektiv ($p < 0,001$, Tab.17). Durch eine gesonderte Betrachtung der asymptomatischen, jedoch hypocalcämen Patienten konnte gezeigt werden, dass alle hypocalcämen Patienten (symptomatisch und asymptomatisch) im gesamten postoperativen Verlauf ein signifikant niedrigeres Serumcalcium aufweisen, als Patienten mit Normocalcämie ($p < 0,001$, Abb.17). Zusätzlich fällt das Serumcalcium der psH-Patienten am zweiten postoperativen Tag auf einen signifikant niedrigeren Wert als das der hypocalcäm asymptomatischen Patienten ($p = 0,012$, Abb.17). Trotzdem beide Gruppen substituiert wurden, erfolgte also eine schneller Erholung der hypocalcäm asymptomatischen Gruppe, obwohl keine signifikanten Differenzen am ersten postoperativen Tag zwischen beiden Gruppen bestanden ($p = 0,549$). Da das iParathormon des ersten postoperativen Tages der hypocalcäm asymptomatischen Gruppe mit $16,94 \pm 2,10$ [3,5-45,9] pg/ml deutlich über dem der psH-Gruppe lag ($9,35 \pm 0,746$ [3,2-22,1] pg/ml), ist die schnellere Erholung der Calciumwerte zum Teil auf eine weniger ausgeprägte Insuffizienz der Nebenschilddrüsen zurück zu führen. Wir nehmen an, dass die frühzeitige Substitutionstherapie die vorübergehende Insuffizienz der Nebenschilddrüsen in der hypocalcäm asymptomatischen Gruppe kompensieren und eine klinische Manifestation verhindern konnte. In dem psH-Kollektiv gibt das niedrige postoperative iParathormon einen Hinweis auf eine stärkere Insuffizienz der Nebenschilddrüsen, welche trotz frühzeitigem Einsatz der Substitutionstherapie die klinische Symptomatik zur Folge hatte. Ein Zeugnis der optimalen Therapie der psH-Patienten ist die Erholung des Calciumwertes am dritten postoperativen Tag auf das Niveau der hypocalcäm asymptomatischen Patienten ohne signifikante Differenzen ($p = 0,556$, Abb.17). Schließlich bildeten wir einen Quotient aus Calcium und iParathormon, welcher bei einem intakten Regelkreis durch eine Hypocalcämie kleiner werden müsste, da das iParathormon reaktiv ansteigt. Fällt dieser reaktive Anstieg postoperativ aus, ist von einer Nebenschilddrüseninsuffizienz auszugehen und der Quotient nimmt größere Werte an. In den hier recherchierten Studien fand sich kein Autor, der

sich diesen Quotienten zu Nutze gemacht hat, um die Nebenschilddrüsenaktivität im physiologischen Regelkreis zu beurteilen. Präoperativ zeigten der Quotient des psH-Kollektivs und der Kontrollgruppe keine signifikanten Differenzen ($p=0,140$, Tab.17), da der Regelkreis noch intakt war. Postoperativ jedoch fand sich im psH-Kollektiv ein signifikant größerer Quotient im Vergleich zum Kontrollkollektiv ($p<0,001$, Tab.16), was auf eine Nebenschilddrüseninsuffizienz mit konsekutiver Störung des physiologischen Regelkreises hindeutet.

4.5. Der Symptomatic-Hypocalcemia-Prediction (SHP) - Score

Der SHP- Score wurde entwickelt um eine frühzeitige Abschätzung psH-gefährdeter Patienten unabhängig von laborchemischen Parametern durchführen zu können. Da im Klinikalltag gemäß dem Therapiekonzept die Bestimmung der Laborparameter erst am ersten postoperativen Tag erfolgte, kann mittels einer Risikoabschätzung die Notwendigkeit einer vorgezogenen Laborparameterbestimmung oder intensivierten Überwachung der Patienten geprüft werden. Zur Erstellung des Scores wurden die klinischen Parameter verwendet, welche eine Signifikanz zwischen psH-Kollektiv und Kontrollkollektiv aufwiesen (Abb. 7): Operationsdauer ≥ 90 Minuten, Alter < 53 Jahren und Autotransplantation einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen. Bei Betrachtung der SHP-Kurve (Abb.23) zeigt sich eine positive Korrelation des Anteils der psH-Patienten mit dem Punktwert. Je mehr Punkte ein Patient erhält, desto höher steigt das Risiko eine symptomatische Hypocalcämie zu entwickeln. Da bei einem Punktwert von 3 die psH-Rate im untersuchten Patientenkollektiv bei 35,3% lag, ist bei diesen Patienten eine vorgezogene Laborparameterbestimmung sinnvoll, um eine eventuell resultierende Therapie nach dem Substitutionsschema noch frühzeitiger beginnen zu können, zB. bereits am Operationsabend. Es gibt zu bedenken, dass bei niedriger Fallzahl des psH-Kollektivs eine klinische Anwendung des Scores in weiteren Kollektiven zur Verifizierung der allgemeinen Gültigkeit empfehlenswert ist.

4.6. Die permanente Hypocalcämie

Bei der Mehrzahl der Arbeiten in der Literatur ist eine permanente Hypocalcämie als Notwendigkeit der Substitutionstherapie, Fortbestehen der laborchemischen Hypocalcämie oder der klinischen Symptomatik für länger als 6 Monate definiert [18, 20, 45]. Auch wir haben die permanente Hypocalcämie als Substitutionspflicht von mehr als 6 Monaten definiert, bei ansonsten recurrenter Symptomatik unabhängig von Laborparametern. Die Rate in der hier recherchierten Literatur reicht von 0% [31] bis über 12% [30]. Im untersuchten Kollektiv der vorliegenden Arbeit fand sich eine Rate von 1,8% und ist damit im unteren Bereich in der Literatur anzusiedeln. Im Vergleich der Laborwerte zwischen passager und permanent hypocalcämischen Patienten sank am zweiten postoperativen der Calciumwert der permanenten Gruppe auf einen signifikant niedrigeren Wert im Vergleich zu der passageren Gruppe ($p=0,032$, Abb. 24). Eine hochdosierte Substitutionstherapie wurde gemäß dem Schema durchgeführt, welche als Ergebnis am dritten postoperativen Tag keine signifikanten Differenzen des Calciumwertes der Patienten mit permanenter Hypocalcämie mehr im Vergleich dem Kollektiv der passager symptomatischen Patienten ($p=0,295$) hatte. Die permanente Gruppe wies sogar ein höheres Serumcalcium am dritten postoperativen Tag auf als die Gruppe der passager symptomatischen Patienten ($2,15\pm 0,126$ [1,94-2,64] mmol/l vs. $2,01\pm 0,024$ [1,73-2,29] mmol/l, Abb.25). Die schnelle Erholung des Serumcalciumwertes ist auf die frühzeitige Substitutionstherapie zurück zu führen. In der prospektiven Analyse von Trupka und Siemel 2002 wies keiner der Patienten mit autotransplantierten Nebenschilddrüsen eine permanente Hypocalcämie auf und sie schlussfolgerten daher, dass die Autotransplantation von wenigstens einer Nebenschilddrüse das Risiko einer permanenten Hypocalcämie reduzieren kann [48]. In unserem Kollektiv entwickelten von 83 Patienten mit Autotransplantation 3 Patienten (3,6%) eine permanente Hypocalcämie, weshalb wir die Aussage von Trupka und Siemel nicht bestätigen können.

4.7. Einordnung des Therapiekonzeptes in die Literatur

Der primär bestimmende Faktor in diesem Konzept ist das iParathormon wie auch in den Algorithmen von S. Grodski 2008 [34], Y. Carter 2013 [19], A. Pisanu 2013 [28] und M. Raffaelli 2012 [49] dargestellt. Die Grenzwerte des iParathormon der Gruppen unseres Schemas sind jedoch different zu den Konzepten von Y. Carter 2013, A. Pisanu 2013 und M. Raffaelli 2012. Lediglich S. Grodski nutzt die Einteilung nach iParathormon $> 15\text{pg/ml}$ ($1,6\text{pmol/l}$), iParathormon $5,64\text{-}15\text{pg/ml}$ ($0,6\text{-}1,6\text{pmol/l}$) und $<5,46\text{ pg/ml}$ ($0,6\text{pmol/l}$) [34] fast identisch zu der Einteilung des vorliegenden Konzeptes. Durch die Einteilung nach dem iParathormon ergeben sich drei Gruppen, von denen die Gruppe 2 (iPTH $6\text{-}16\text{pg/ml}$) nochmals nach dem Serumcalcium unterteilt wird (Abb. 5) wie auch Grodski das tat [34]. Es resultieren daher vier Gruppen mit entsprechender Substitutionstherapie (Abb. 5). Die Festlegung der Therapie erfolgte mit Orientierung an dem Konzept von S. Grodski, welches in der Monash University laut Grodski bereits zu einer Reduktion der Hypocalcämieraten, verkürzten stationären Verweildauer, verminderten Tetanieraten und damit zu größerer Patientenzufriedenheit [34] geführt hatte.

Es fand sich in den hier recherchierten Studien nur die Arbeit Lazard's 2012, in welcher ein calciumbasierter Algorithmus mittels Bestimmung des Serumcalcium 20 Stunden postoperativ und nachfolgender Unterteilung der Patienten in Calciumgruppen angewandt wurde. Er betrachtete diesen Weg als kostengünstige Alternative zu der postoperativen iParathormonbestimmung trotz einer Rate der symptomatischen Hypocalcämie (korrigiertes Calcium $\leq 1,9\text{mmol/l}$) von 39,4%. Da dies deutlich über den Raten der hier recherchierten iparathormonbasierten Schemata und den eigenen Daten liegt (siehe Tab.19), sehen wir dies nicht als gleichwertige Alternative. Das Schema von Grodski&Serpell ist fast identisch zu dem hier vorliegenden Konzept, bis auf eine minimale, einheitenbedingte Abweichung in den Grenzwerten für Gruppe 2 und 3 (iPTH $0,6\text{-}1,6\text{pmol/l} \cong 5,64\text{-}15\text{pg/ml}$). Dieses Schema war klinisch gut umsetzbar und wies eine ausreichend gute Diskriminierung der

Patienten auf, um eine optimale Therapie gewährleisten zu können. In den hier recherchierten Studien fanden sich jedoch keine Zahlen Grodskis zur Untermauerung der positiven Resultate [34]. Ein weiteres Konzept, ist das Therapiekonzept von Pisanu, welcher die Patienten ebenso in 4 Gruppen einteilte. Jedoch erfolgte die iParathormonbestimmung bereits 6 Stunden postoperativ, nicht wie im hier vorgelegten Konzept am ersten postoperativen Tag. Desweiteren unterscheidet sich Pisanus Konzept von unserem durch abweichende Grenzwerte für iParathormon und Serumcalcium (siehe Tab.19). Die Praktikabilität ist sicher vergleichbar mit dem hier untersuchten Therapieschema, jedoch zeigten die Ergebnisse Pisanus eine leicht höhere Rate einer symptomatischen Hypocalcämie als in dem hier untersuchten Kollektiv bei Vergleich der thyreoidektomierten Patienten (14% [28] vs. 11,3%), was auf eine etwas bessere Effizienz des hier vorgestellten Konzeptes hinweist. Ein weiteres Schema für thyreoidektomierte Patienten stellte Raffaelli 2012 vor, welches durch die Einteilung in drei Gruppen noch leichter umzusetzen ist, als das hier untersuchte Konzept. Bei differenten Grenzwerten kam es zu einer niedrigeren Rate einer symptomatischen Hypocalcämie im Vergleich zu unserem Konzept (6,5% [49] vs. 11,3%, siehe Tab.19). An dem Kollektiv, das Y. Carters retrospektiv analysierte, wurde ein Schema mit lediglich 2 Gruppen angewandt (iPTH ≥ 10 pg/ml, iPTH < 10 pg/ml) [19], welches im klinischen Alltag sehr leicht praktikabel ist, und obwohl es eine schlechtere Diskriminierung als das hier vorliegende Schema aufweist, lag die Rate der symptomatischen Hypocalcämie bei 3,9% [19].

Tabelle 19: Vergleich verschiedener Konzepte mit Angabe der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie (psH) thyreoidektomierter Patienten

(iPTH=intaktes Parathormon in pg/ml, sCa=Serumcalcium in mmol/l, H20-preop= Differenz zwischen Calcium 20Stunden postoperativ und Calcium präoperativ, o.Z.=ohne Zahlen)

Autor	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	psH
Lazard et al. [50]	Ca ≤1,9	Ca 1,9-1,95	Ca 1,95-2,0 +H20-preop ≤ - 0,30	Ca > 1,95 + H20-preop > -0,30	39,4%
Grodski & Serpell [34]	iPTH>15	iPTH 5,64-15 sCa≥2,0	iPTH 5,64-15 sCa<2,0	iPTH<5,64	o.Z.
Pisanu et al. [28]	iPTH>12,1 sCa>1,993	iPTH≤12,1 sCa<1,993	iPTH>12,1 sCa>1,993	iPTH≤12,1 sCa<1,993	14%
Raffaelli et al. [49]	iPTH>10 sCa≥2,125	iPTH>10 sCa<2,125	iPTH≤10	-----	6,5%
Carter et al. [19]	iPTH≥10	iPTH<10	-----	-----	3,9%
Eigenes Konzept	iPTH>15	iPTH 6-15 sCa≥2,0	iPTH 6-15 sCa<2,0	iPTH<6	11%

Tabelle 19 zeigt, dass die Einteilung der Substitutionsgruppen unseres Schemas vergleichbar mit weiteren Konzepten aus der Weltliteratur ist. Resümierend stellen wir fest, dass allein das Vorhandensein eines Konzeptes mit laboradaptierter Substitutionstherapie nach beidseitiger Schilddrüsenresektion anstelle einer rein symptomorientierten Therapie eine wichtige Maßnahme ist. Es dient der Sicherung einer guten Therapie unserer Patienten mit Erhaltung einer niedrigen Rate einer symptomatischen Hypocalcämie. Es ergibt sich anhand der vergleichenden Literaturrecherche und den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie als bestes Konzept nach Thyreoidektomie die primär iparathormonbasierte Substitutionstherapie.

4.8. Beurteilung der Laborparameter nach statistischen Gütekriterien

Grodski und Serpell haben 2008 eine Metaanalyse unter anderem zur Genauigkeit der Parathormonmessung in Bezug auf die Vorhersage einer symptomatischen Hypocalcämie veröffentlicht [34]. Sie fanden diverse Studien mit verschiedenen Kollektiven, welche unterschiedlichste Grenzwerte und optimale Zeitpunkte der PTH-Messung als guten prognostischen Faktor aufzeigten. Trotz der Vielzahl der Ergebnisse kamen laut Grodski fast alle Autoren zu dem Konsens, dass eine strenge Korrelation des postoperativen iParathormon mit der Hypocalcämie nach Thyreoidektomie besteht [34]. Aufgrund dessen erfolgte eine Analyse der Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiven Wertes für das iParathormon mit verschiedenen Grenzwerten in Bezug auf die postoperative symptomatische Hypocalcämie. Kein Autor kann bisher ein absolutes iParathormon oder einen prozentualen Parathormonabfall definieren, der eine 100 prozentige Sensitivität und Spezifität hervorbringt (Grodski S, 2008), was wir mit dem untersuchten Kollektiv bestätigen können (Tab.6, Tab.18). Desweiteren wurde das Serumcalcium gesamt nach den Gütekriterien analysiert. Im hier untersuchten Patientenkollektiv zeigte ich bei einem Serumcalcium $<2\text{mmol/l}$ eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 91%. Es fand sich jedoch ein positiv prädiktiver Wert von 58% im Gegensatz zu JH Kim 2011, in dessen Studie sich ein positiv prädiktiver Wert von 100% ergab ([18] Tab 18). Die höchste Treffsicherheit konnte bei einer Kombination aus mehreren Parametern in der vorliegenden Studie sowie in der internationalen Literatur erzielt werden (Tab.18). So zeigte Alia et al., dass für einen Parathormonabfall um 62,5% in Kombination mit einem postoperativen iParathormon $<18\text{pg/ml}$ in seinem Kollektiv eine Sensitivität von 90%, Spezifität von 97,9%, ein positiv prädiktiver Wert von 96,4% und ein negativ prädiktiver Wert von 94% vorlag [51]. Wir können bestätigen, dass eine Kombination mehrerer Parameter zu besseren Resultaten führt, denn im untersuchten Kollektiv lag bei einem Serumcalcium gesamt $<2,0\text{mmol/l}$ in Kombination mit einem iParathormon $<6,0\text{pg/ml}$ die

Spezifität und der positiv prädiktive Wert bei 100%, negativ prädiktiver Wert bei 99% und die Sensitivität bei 61%.

Tabelle 18:

Bewertung der Aussagekraft von iParathormon und Calcium für die postoperative symptomatische Hypocalcämie in der Literatur und in der vorliegenden Studie

(Sens=Sensitivität, Spez= Spezifität, PPW=positiv prädiktiver Wert, NPW=negativ prädiktiver Wert, iPTH/PTH=intaktes Parathormon/ Parathormon, Ca= Serumcalcium)

Autor	Sens. (%)	Spez. (%)	PPW (%)	NPW (%)	Parameter
Alía P 2007 [51]	90,0	97,9	96,4	94,0	PTH-Abfall um 62,5% (präop./10min postop.) + PTH<18 pg/ml (10 min postop.)
Kim JH 2011 [18]	81,4	91,1	89,7	83,7	PTH<10 pg/ml (1.Tag postop.)
	53,3	100,0	100,0	70,4	Ca (ionisiert) <8,0mg/dl $\hat{=}$ 2,0mmol/l (1.Tag postop.)
Kim JP 2013 [52]	89	88	85	k.A.	PTH<10,6 pg/ml (6Stunden postop.)
Nair CG 2013 [20]	50	90	11	98	PTH<10 pg/ml (10min postop.)
Eigene Daten	100	91	58	100	Calcium (gesamt) < 2,0mmol/l (1.,2. oder 3. Tag postop
	22	97	44	91	iPTH < 6pg/ml (1.Tag postop.)

	61	100	100	99	Calcium (gesamt) < 2,0mmol/l (1.,2. oder 3. Tag postop) +
	86	88	47	98	iPTH < 6pg/ml (1.Tag postop.)
					iPTH-Abfall > 70%

Die Vorhersagewerte der hier vorliegenden Studie zeigen, dass diese gut mit den Werten in der Literatur vergleichbar sind und bestätigen die Weltliteratur in dem Punkt, dass es bis dato keinen sicheren Vorhersagewert einer postoperativ symptomatischen Hypocalcämie gibt. Es liegt nahe, dass dies Gegenstand weiterer Studien sein wird.

4.9. Evaluierung der gestellten Hypothesen

"Die signifikant reduzierte Rate der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie beweist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von 2012 und bestätigt das Therapiekonzept." lautete die erste, gestellte Hypothese.

Im Juli 2010 wurde im Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg ein kombiniertes Therapiekonzept unter Verwendung von 1g Calciumgluconat 10% als Kurzinfusion am Operationsabend, die Befolgung eines laboradaptierten Substitutionsalgorithmus und die standardisierte Reduktion der Substitutionstherapie, eingeführt. Es hatte sich bereits 2012 in einer retrospektiven Analyse von W. Stengl gezeigt, dass eine signifikante Reduktion der Inzidenz symptomatischer Hypocalcämien nach Schilddrüsenoperationen erzielt worden war ($p=0,0001$ [42]). Betrug die Rate der symptomatischen Hypocalcämie im ersten Halbjahr des Jahres 2010 noch 17,25% (69/400) so konnte diese durch die Nutzung des beschriebenen Konzeptes im hier untersuchten Patientenkollektiv auf 11% (36/330) reduziert werden. Es fand sich vor Einführung des Konzeptes eine psH-Rate bei thyreoidektomierten Patienten von 25,6% (54/211 [42]), welche durch Anwendung des

Substitutionsschemas im untersuchten Patientenkollektiv auf 11,3% (26/229) gesenkt werden konnte (Abb. 26, Tab.20).

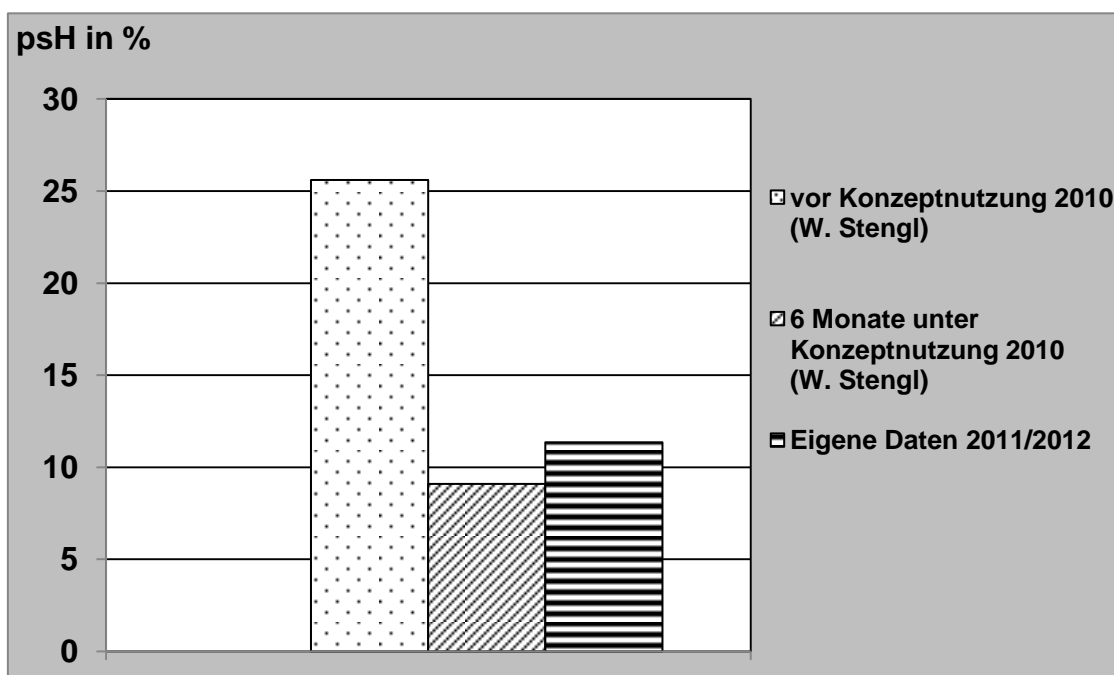


Abbildung 26: Inzidenz der symptomatischen Hypocalcämie von thyreoidektomierten Patienten vor Konzeptnutzung 2010, nach 6monatiger Konzeptnutzung [42] und des hier untersuchten Kollektivs 2011/2012 (psH=postoperative symptomatische Hypocalcämie)

Insgesamt kann man daher die reduzierte Inzidenz für eine symptomatische Hypocalcämie des untersuchten Kollektivs gegenüber der Rate vor Konzeptnutzung als Ergebnis eines erfolgreichen Therapieregimes betrachten.

Die zweite Hypothese der vorliegenden Arbeit "Für Patienten mit postoperativer symptomatischer Hypocalcämie gibt es ein stratifizierbares laborchemisches und klinisches Risikoprofil." kann ebenfalls bestätigt werden. Zum Einen konnte ein Risikoprofil (Tab. 17) erstellt werden, mit klinischen und laborchemischen Parametern, welche signifikant häufiger bei Patienten auftreten, die im Verlauf eine postoperative symptomatische Hypocalcämie entwickeln (siehe 4.4). Zum Anderen resultiert aus dem Risikoprofil ein rein klinischer Risikoscore, welcher unabhängig von Laborparametern, möglicherweise bereits intraoperativ oder direkt postoperativ genutzt werden kann, um das Risiko einer symptomatischen Hypocalcämie abzuschätzen und entsprechend frühzeitige Maßnahmen ergreifen zu können (siehe 4.5, Abb. 23).

4.10. Schlussfolgerung

Das untersuchte Therapiekonzept stellt eine vergleichbare Alternative zu weiteren Konzepten der Literatur dar [28, 19, 49, 34]. Die iparathormonbasierte Vorgehensweise entspricht dem internationalen Standard und sollte stets der rein symptomorientierten Therapie vorgezogen werden, da nur durch dieses strukturierte Vorgehen die Rate der symptomatischen Hypocalcämie bei thyreoidektomierten Patienten effektiv gesenkt werden konnte (von 25,6% auf 11,3%).

Ein guter prädiktiver Faktor zur Vorhersage einer symptomatischen Therapie besteht für das untersuchte Patientenkollektiv als auch in der Literatur aus der Kombination von zwei Parametern ([51],Tab.18). Im untersuchten Kollektiv ergab die Kombination aus Serumcalcium gesamt $<2,0\text{mmol/l}$ und iParathormon $<6,0\text{pg/ml}$ eine Spezifität und positiv prädiktiven Wert von 100%, einen negativ prädiktiven Wert von 99% und eine Sensitivität von 61%.

Es ist möglich ein Risikoprofil für Patienten mit postoperativer symptomatischer Hypocalcämie zu erstellen (Tab.17). Das laborchemische Risikoprofil zeigte an allen postoperativen Tagen ein signifikant niedrigeres Serumcalcium gesamt bei diesen Patienten ($p<0,001$). Zudem kann ein weiterer Calciumabfall am zweiten postoperativen Tag auf die Entwicklung einer permanenten Hypocalcämie hindeuten, denn im untersuchten Patientenkollektiv sank der Calciumwert der permanenten Gruppe unter Substitutionstherapie auf einen signifikant niedrigeren Wert im Vergleich zu der passageren Gruppe ($p=0,032$, Abb. 24). Konform zur internationalen Literatur weist das klinische Risikoprofil für Patienten mit einer symptomatischen Hypocalcämie ein jüngeres Alter auf [19, 46], häufigere Autotransplantationen von Nebenschilddrüsen [47] und eine längere Operationszeit [47]. Der Symptomatic-Hypocalcemia-Prediction (SHP) -Score, welcher aus diesen klinischen Risikofaktoren entwickelt wurde, könnte durch Punktvergabe an jeden Patienten, diejenigen herausfiltern, bei welchen eine frühzeitige Laborparameterbestimmung und intensivere Überwachung mit

vorzeitigem Beginn der Substitutionstherapie notwendig ist um eine postoperative symptomatische Hypocalcämie zu verhindern oder zu mildern.

5. Ausblick

Die postoperative passagere und permanente Hypocalcämie nach Schilddrüsenoperation wird sicher nie vollständig eliminiert werden können und doch finden sich immer neue Möglichkeiten diese Komplikation besser zu beherrschen. Mithilfe eines gut konzipierten Therapieregimes, wie das Vorliegende, kann die Inzidenz der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie zunehmend gesenkt werden und damit bei stetig mehr Patienten die Lebensqualität erhalten werden. Durch zusätzliche Anwendung eines klinischen Risikoscores können nicht gefährdete Patienten möglicherweise frühzeitig entlassen werden und bei Risikopatienten durch eine noch frühzeitigere Substitution die Schwere der Symptome gemildert werden. Die Einteilung der Patienten in laborabhängige Gruppen mit festgelegtem Algorithmus erlaubt allen beteiligten Personen eine schnelle Übersicht über die anstehende Behandlungsstrategie und vermeidet möglicherweise Fehler in der Therapie. Die Einführung eines solchen, laboradaptierten Therapiekonzeptes kann zu einer Senkung der Inzidenz der symptomatischen Hypocalcämie in jedem anderen Patientenkollektiv führen und kann daher als ein notwendiger Baustein für die optimale Versorgung unserer Patienten nach beidseitiger Schilddrüsenoperation angesehen werden.

6. Zusammenfassung

Da die postoperative symptomatische Hypocalcämie (psH) in der Schilddrüsenchirurgie eine gefürchtete Komplikation mit teilweise schwerwiegenden Folgen ist, ist das Wissen um Risikofaktoren sowie die Sicherheit ein optimales Therapiekonzept für unsere Patienten zu nutzen, unumgänglich. Nachdem im Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg vor 2010 lediglich eine symptomorientierte Therapie nach Schilddrüsenresektion durchgeführt wurde bei jedoch steigender Inzidenz der postoperativen

symptomatischen Hypocalcämie (Jan-Jun 2010: 17,25% [42]), erfolgte ab Juli 2010 die Implementierung eines neuen Therapiekonzepts zur Senkung der Inzidenz symptomatischer Hypocalcämien durch Oberarzt W. Stengl. Dieses bestand aus der prophylaktischen Gabe von 1g Calciumgluconat 10% als Kurzinfusion am Operationsabend, einem iparathormonbasierten Substitutionsschema (Abb.9) ab dem ersten postoperativen Tag mit Einteilung der Patienten in vier Gruppen (Abb.8) und einem Protokoll zur Reduktion der Substitutionstherapie im Anschluss an den stationären Aufenthalt (Tab.1). Nachdem W. Stengl eine retrospektive Analyse über die Inzidenz der symptomatischen Hypocalcämie 6 Monate vor und nach Einführung dieses Konzeptes durchgeführt hatte, fand er eine signifikant gesenkte Inzidenz der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie. Daraus ergab sich die Frage nach der Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse unter kontrollierten Bedingungen zur Bestätigung des Therapiekonzeptes. Desweiteren wurde die Frage nach einem klinischen und laborchemischen Risikoprofil für die Entwicklung einer symptomatischen Hypocalcämie interessant. Daher erfolgte eine klinische, prospektive Studie mit Einschluss von 330 Patienten, die sich zur beidseitigen Schilddrüsenoperation vorstellten über einen Zeitraum von 13 Monaten mit einem Follow-Up von 8-12 Monaten. Alle Patienten wurden mit dem beschriebenen Therapiekonzept behandelt und es erfolgte eine detaillierte Dokumentation. Eine symptomatische Hypocalcämie wurde bei einem Serumcalcium $<2\text{mmol/l}$ und eindeutiger klinischer Symptomatik wie Kribbelparästhesien oder Taubheitsgefühle akral der perioral oder Tetanien dokumentiert. Die Rate der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie des Gesamtkollektivs konnte im Vergleich zur Zeit vor Nutzung des Therapiekonzeptes effektiv von 17,25% [42] auf 11% gesenkt werden. Thyreoidektomierte Patienten wiesen sogar eine von 25,6% [42] auf 11,3% gesenkte Inzidenz der symptomatischen Hypocalcämie auf. Die Rate der permanenten Hypocalcämie lag im Gesamtkollektiv bei 1,8%. Die Patienten wurden laborabhängig in die Gruppe 1 ($iPTH > 15\text{pg/ml}$), Gruppe 2 ($iPTH 6-15\text{pg/ml}$, Calcium $< 2\text{mmol/l}$), Gruppe 3 ($6-15\text{pg/ml}$, Calcium $\geq 2\text{mmol/l}$) und Gruppe 4 ($iPTH > 15\text{pg/ml}$) eingeteilt und entsprechend therapiert (Abb.9). Es

resultierten in den Gruppen 2,3 und 4 im Vergleich zu Gruppe 1 signifikant höhere Raten einer postoperativen symptomatischen Hypocalcämie ($p < 0,001$) und in Gruppe 3 und 4 im Vergleich zu Gruppe 1 war auch die Rate der permanenten Hypocalcämie signifikant höher ($p < 0,001$). Desweiteren fand sich in den Gruppe 2,3, und 4 am ersten und zweiten postoperativen Tag ein signifikant niedrigeres Serumcalcium gesamt ($p < 0,05$). Die stationäre Verweildauer der Gruppen 3 und 4 war signifikant länger zur Gruppe 1 ($p < 0,001$). Die Patienten mit postoperativer symptomatischer Hypocalcämie wiesen ein signifikant jüngeres Alter auf ($p = 0,043$), es war signifikant häufiger eine Autotransplantation der Nebenschilddrüsen durchgeführt worden ($p < 0,001$) und die Operationszeit war signifikant länger ($p < 0,001$) als im Kontrollkollektiv. Diese resultierenden klinischen Risikofaktoren für eine postoperative symptomatische Hypocalcämie wurden zur Erstellung des Symptomatic-Hypocalcemia-Prediction (SHP)- Score verwendet, in welchem jeder Patient für die Erfüllung eines dieser drei Kriterien einen Punkt erhielt. Am untersuchten Patientenkollektiv ist bei 3 Punkten die psH-Rate 35,3%. Bei Patienten in dieser Kategorie könnte eine vorzeitige Laborparameterentnahme z.B. am Operationsabend sinnvoll sein um mit dem vorzeitigen Beginn der Substitutionstherapie eine Milderung oder Verhinderung einer postoperativen symptomatischen Hypocalcämie zu erreichen. Patienten mit der Entwicklung einer permanenten Hypocalcämie wiesen einen zusätzlichen Abfall des Serumcalcium gesamt am zweiten postoperativen Tag auf einen signifikant niedrigeren Wert im Vergleich zu Patienten mit passager symptomatischer Hypocalcämie auf ($p = 0,032$, Abb. 24). Daher kann ein zusätzlicher Abfall des Serumcalcium gesamt am zweiten postoperativen Tag unter Substitutionstherapie als Hinweis auf eine starke Nebenschilddrüseninsuffizienz betrachtet werden mit möglicher Entwicklung einer permanenten Hypocalcämie im Verlauf. Sowohl die passager symptomatischen Patienten, als auch die der permanenten Hypocalcämie erreichten am 3. postoperativen Tag Serumcalciumwerte ohne signifikante Differenzen zum Kontrollkollektiv ($p = 0,295$, $p = 0,90$) als Zeichen der optimalen Substitutionstherapie, so dass lediglich 20 Patienten des Gesamtkollektivs (6%) aufgrund der

symptomatischen Hypocalcämie verlängert stationär (>3Tage postoperativ) blieben.

Zusammenfassend kann das hier vorliegende Therapiekonzept als gleichwertiges Schema zur internationalen Literatur bewertet werden mit guter Praktikabilität, effektiv gesenkter Rate symptomatischer Hypocalcämien, welche nach circa 2 jähriger Anwendung des Konzeptes weiterhin reproduzierbar war, und niedriger Rate an Patienten mit verlängertem stationärem Aufenthalt.

Desweiteren kann ein klinischer Score unterstützend für eine frühe Abschätzung des Risikos einer symptomatischen Hypocalcämie genutzt werden mit daraus folgender vorzeitiger Bestimmung der Laborparameter und unverzüglichem Beginn der Substitutionstherapie um die postoperative symptomatische Hypocalcämie zu mildern oder zu verhindern.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Oertli D. und Udelsmann R., „History of thyroid und parathyroid surgery,“ in *Surgery of the Thyroid an Parathyroid Glands*, Berlin Heidelberg New York, Springer, 2007 pp. 1-6.
- [2] Lister J., *The collected papers of Joseph, Baron Lister*, Birmingham: Classics of Medicine Library (Ala. Box 76108, Birmingham, Ala., 35223), 1979.
- [3] Modarai B., Sawyer A. und Ellis H., „The glands of Owen,“ *J R Soc Med*, 97(10): 494–495, 2004.
- [4] Welbourn R., „The History of Endokrine Surgery,“ New York, Praeger Publishers, 1990 pp. 33-35.
- [5] Zimmermann L. und Veith I., „Great ideas in the history of surgery,“ San Francisco, California, Norman Publishing, 1993 pp. 501-503.
- [6] Halsted W., „The operative story of goiter. The author`s operation,“ *John Hopkins Hosp Rep*, 1920, pp. 19:71-257.
- [7] Moll K. und Moll M., „Schilddrüse,“ in *Kurzlehrbuch Anatomie*, München, Urban und Fischer, 2000 pp. 324-326.
- [8] Souza-Offtermatt G., Staubach K., Sterk P. und Udolph A., „Schilddrüse,“ in *Intensivkurs Chirurgie*, München, Urban&Fischer, 2004, pp. 255-263.
- [9] Netter Frank H., „Schilddrüse (Glandula thyroidea): Ansicht von ventral,“ in *Atlas der Anatomie des Menschen*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2000, Tafel 68.
- [10] Welsch U., „Schilddrüse,“ in *Sobotta- Lehrbuch Histologie*, Jena, Urban und Fischer, 2003, pp. 381-387.

- [11] Hick C. und Hick A., „Schilddrüse,“ in *Kurzlehrbuch Physiologie*, München Jena, Urban&Fischer, 2002, pp. 232-233.
- [12] Silbernagel S. und Despopoulos A., „Schilddrüsenhormone,“ in *Taschenatlas der Physiologie*, Stuttgart, Thieme, 2000, pp. 286-289.
- [13] Moll K. und Moll M., „Epithelkörperchen,“ in *Kurzlehrbuch Anatomie*, München Jena, Urban&Fischer, 2000b, p. 326.
- [14] Netter Frank H., „Schilddrüse und Nebenschilddrüsen,“ in *Atlas der Anatomie des Menschen*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2000, p. Tafel 69.
- [15] Welsch U., „Nebenschilddrüse,“ in *Sobotta- Lehrbuch Histologie*, Jena, Urban&Fischer, 2003, pp. 387-390.
- [16] Silbernagel S. und Despopoulos A., „Calcium-Phosphathaushalt,“ in *Taschenatlas Physiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2000, p. 290.
- [17] Hick C. und Hick A., „Kalzium-Haushalt,“ in *Kurzlehrbuch Physiologie*, München, Urban und Fischer, 2002b, pp. 237-238.
- [18] Kim J., Chung M. und Son Y., „Reliable Early Prediction for Different Types of Post-Thyroidectomy Hypocalcemia,“ pp. 4(2):95-100, 2011.
- [19] Carter Y., Chen H. und Sippel R., „An intact parathyroid hormone-based protocol for the prevention and treatment of symptomatic hypocalcemia after thyroidectomy,“ *J Surg Res.*, pp. pii: S0022-4804(13)00901-3. doi: 10.1016/j.jss.2013.09.026. [Epub ahead of print], 2013.
- [20] Nair C., Babu M., Menon R. und Jacob P., „Hypocalcaemia following total thyroidectomy: An analysis of 806 patients,“ *Indian J Endocrinol Metab*, pp. 17(2):298-303, 2013.

- [21] Schmidt-Gayk H., Roth H.-J. und Abbott GmbH & Co., „Klinische Wertigkeit der Parathormonbestimmung,“ *ABBOTT TIMES*, pp. 1-4, 2005.
- [22] Silbernagel S. und Despopoulos A., „Calcium- und Phosphathaushalt II,“ in *Taschenatlas der Physiologie*, Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag, 2000, p. 293.
- [23] Arnaud C., Tsao H. und Littledike T., „Radioimmunoassay of human parathyroid hormone in serum,“ *J Clin Invest.*, pp. 50(1):21-34, 1971.
- [24] Jubiz W., Canterbury J., Reiss E. und Tyler F., „Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels,“ *J Clin Invest*, pp. 51(8):2040-2046, 1972.
- [25] Radjaipour M., Kindtner E., Rösler H. und Eggstein M., „Circadiane Rhythmik der Konzentration von Parathyrin und Calcitonin im Serum,“ *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, pp. 175-178, 1986.
- [26] Dehnam D. und Norman J., „Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure,“ *J Am Coll Surg*, pp. 186(3):293-305, 1998.
- [27] Souza-Offtermatt G., Staubach K., Sterk P. und Udolph A., „Nebenschilddrüse,“ in *Intensivkurs Chirurgie*, München, Urban und Fischer, 2004, pp. 263-267.
- [28] Pisanu A., Saba A., Coghe F. und Uccheddu A., „Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement,“ *Langenbecks Arch Surg.*, pp. 398(3):423-30, 2013.

- [29] Powers J., Joy K., Ruscio A. und Lagast H., „Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the USA using a large claims database,“ *J Bone Miner Res*, p. DOI: 10.1002/jbmr.2004, 2013.
- [30] Yano Y., Masaki C., Sugino K., Nagahama M., Kitagawa W., Sibuya H. und Ito K., „Serum Intact Parathyroid Hormone Level After Total Thyroidectomy or Total Thyroidectomy Plus Lymph Node Dissection for Thyroid Nodules: Report From 296 Surgical Cases,“ *Int J Endocrinol Metab*, p. 10(4): 594–598, 2012.
- [31] Sciumè C., Geraci G., Pisello F., Facella T., Li Volsi F., Licata A. und Modica G., „Complications in thyroid surgery: symptomatic post-operative hypoparathyroidism incidence, surgical technique, and treatment,“ *Ann Ital Chir*, pp. 77(2):115-22, 2006.
- [32] Warren F., Andersen P., Wax M. und Cohen J., „Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery,“ *Laryngoscope*, pp. 112(10):1866-70, 2002.
- [33] Del Rio P., Arcuri M., Ferreri G., Sommaruga L. und Sianesi M., „The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy,“ *Otolaryngol Head Neck Surg*, pp. 134(4):584-6, 2005.
- [34] Grodski S. und Serpell J., „Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia,“ *World J Surg.*, pp. 32(7):1367-73, 2008.
- [35] Pisaniello D., Parmeggiani D., Piatto A., Avenia N., d'Ajello M., Monacelli M, Calzolari F., Sanguinetti A., Parmeggiani U. und Sperlongano P., „Which therapy to prevent post-thyroidectomy hypocalcemia?,“ *G Chir.*, pp. 26(10):357-61, 2005.
- [36] Roh J. und Park C., „Routine oral calcium an vitamin D supplements fpr

preventing of hypocalcemia after total thyroidectomy," *Am J Surg*, pp. 192(5): 675-8, 2006.

[37] Tartaglia F., Giuliani A., Sgueglia M., Biancari F., Juvonen T. und Campana F., „Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy," *Am J Surg.*, pp. 190(3):424-9., 2005.

[38] Bellantone R., Lombardi C., Raffaelli M., Boscherini M., Alesina P., De Crea C., Traini E. und Princi P., „Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy?," *Surgery.*, pp. 132(6):1109-13, 2002.

[39] Sanabria A., Dominguez L., Vega V., Osorio C. und Duarte D., „Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis.," *Int J Surg.*, pp. 9(1):46-51., 2011.

[40] Uruno T., Miyauchi A., Shimizu K., Tomoda C., Takamura T., Ito Y., Miya A, Kobayashi K., Matsuzuka F., Amino N. und Kuma K., „A prophylactic infusion of calcium solution reduces the risk of symptomatic hypocalcemia in patients after total thyroidectomy.," *World J Surg.*, pp. 30(3):304-8, 2006.

[41] Wiseman J., Mossanen M., Ituarte P., Bath J. und Yeh M., „An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy.," *World J Surg*, pp. 34(3):532-7, 2010.

[42] W. Stengl, *Reduktion der Inzidenz der postoperativen symptomatischen Hypocalcämie nach Schilddrüsenresektion n*, G. M. S. G. P. House, Hrsg., Düsseldorf, 2012, p. DOI: 10.3205/12dgch015.

[43] Piniek A., Schuhmann R. und Coerper S., „Minimally invasive video-assisted thyroidectomy : Establishment in a thyroid center," *Chirurg.*, Epub ahead of print, 2013.

- [44] Jessie W. und Harrison B., „Hypocalcemia after Thyroidectomy: The Need for Improved Definitions,“ *World J Endocrine Surg*, pp. 2(1):17-20, 2010.
- [45] Pfeleiderer A., Ahmad N., Draper M., Vrotsou K. und Smith W., „The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies.,“ *Ann R Coll Surg Engl*, pp. 91(2):140-6, 2009.
- [46] Salinger E. und Moore J., „Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone.,“ *Am J Surg.*, pp. S0002-9610(13)00503-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.08.020. [Epub ahead of print], 2013.
- [47] Lang B., Wong K., Cowling B., Fong Y., Chan D. und Hung G., „Do low preoperative vitamin D levels reduce the accuracy of quick parathyroid hormone in predicting postthyroidectomy hypocalcemia?,“ *Ann Surg Oncol.*, pp. 20(3):739-45, 2013.
- [48] Trupka A. und Siemel W., „Autotransplantation of at least one parathyroid gland during thyroidectomy in benign thyroid disease minimizes the risk of permanent hypoparathyroidism.,“ *Zentralbl Chir.*, pp. 127(5):439-42, 2002.
- [49] Raffaelli M., De Crea C., Carrozza C., D'Amato G., Zuppi C., Bellantone R. und Lombardi C., „Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment.,“ *World J Surg.*, pp. 36(6):1307-13, 2012.
- [50] Lazard D., Godiris-Petit G., Wagner I., Sarfati E. und Chabolle F., „Early detection of hypocalcemia after total/completion thyroidectomy: routinely usable algorithm based on serum calcium level,“ *World J Surg.*, pp. 36(11):2590-7, 2012.
- [51] Alia P., Moreno P., Rigo R., Francos J.-M. und Navarro M.-Á,


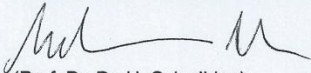
„Postresection Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone Decline Accurately Predict Hypocalcemia After Thyroidectomy,“ *Am J Clin Pathol*, pp. 127:592-597, 2007.

[52] Kim JP., Park JJ., Son HY., Kim RB., Kim HY und Woo SH., „Effectiveness of an i-PTH measurement in predicting post thyroidectomy hypocalcemia: prospective controlled study,“ *Yonsei Med J*, pp. 54(3):637-642, 2013.

[53] Lang B. und Wong K., „How Useful Are Perioperative Biochemical Parameters in Predicting the Duration of Calcium and/or Vitamin D Supplementation After Total Thyroidectomy?,“ *World J Surg*, [Epub ahead of print], 28 Aug 2013.

8. Anhang

Nr. 1. - Ethikantrag Ethikkommission FAU Erlangen-Nürnberg

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg		Medizinische Fakultät Ethik-Kommission	
<u>Ethik-Kommission · Krankenhausstr. 12 · 91054 Erlangen</u>		Gebäude: Marquardsenstr. 11 Raum: EG Ansprechpartner: Herr Dr. Ralf Müller Telefon: 09131/85-26209 Telefax: 09131/85-26021 E-Mail: ralf.mueller@zuv.uni-erlangen.de	
Herrn Prof. Dr. med. S. Coerper Krankenhaus Martha-Maria Stadenstraße 58 90491 Nürnberg	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">EINGEGANGEN 24. Okt. 2011 Erled.</div>	Erlangen, 18.10.2011	
Antrag an die Ethik-Kommission/Re.-No. 4557 Prädiktion einer postoperativen Hypocalcämie durch Parathormonmessung – eine prospektive Studie Patienteninformation und Einwilligungserklärung; Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung (Eingang der Unterlagen am 28.09.2010)			
Sehr geehrter Herr Kollege Coerper,			
die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät hat in ihrer Sitzung vom 11.10.2011 über berufsethische und berufsrechtliche Aspekte Ihres oben bezeichneten Antrags beraten.			
Die Studie wurde mit den folgenden Hinweisen zustimmend bewertet:			
<ul style="list-style-type: none">• Die Patienteninformation bedarf bezüglich ihres Informationsgehaltes einer Überarbeitung. Sowohl die ambulanten auswärtigen Untersuchungen, als auch das Prozedere der stationären Aufnahme sollten genauer erläutert werden. Des Weiteren sollten Fachbegriffe (z.B. postoperativ, Reevaluierung, Prädiktion) für Laien besser verständlich umschrieben werden.• Das Risiko bei einer (zusätzlichen) Blutentnahme ist nahe Null, jedoch nicht gleich Null. Die Patienten sollten daher über mögliche Risiken / Komplikationen (z.B. Schmerz an der Einstichstelle, Hämatombildung, o.ä.) aufgeklärt werden.			
Auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg verbleibt die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projekts uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern/innen. Sollten sich zu diesem Projekt ethisch relevante Nachträge ergeben, bitte ich Sie, diese der Ethik-Kommission unverzüglich zusammen mit einer Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation bekannt zu geben. Änderungen in den Dokumenten sind zum Zweck einer beschleunigten Bearbeitung deutlich zu kennzeichnen. Die Ethik-Kommission erbittet einen Kurzbericht nach Abschluss der Studie.			
Die Gültigkeit des Votums der Ethik-Kommission ist an die im Antrag angegebene Laufzeit der Studie gebunden. Wird keine Laufzeit angegeben, ist die Gültigkeit des Votums auf fünf Jahre begrenzt.			
Mit freundlichen kollegialen Grüßen			
			
(Prof. Dr. Dr. H. Schwilden) Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission			
Anlage: Teilnehmerliste			
Vorsitzender Prof. Dr. P. Betz Stellv. Vorsitzender Prof. Dr. Dr. H. Schwilden	Postanschrift Krankenhausstr. 12 91054 Erlangen	Telefon ++49 9131 85-22270 Telefax ++49 9131 85-26021	E-Mail ethik@zuv.uni-erlangen.de Internet www.ethik.med.uni-erlangen.de



An der Sitzung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg am 11.10.2011
haben teilgenommen:

Frau Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Frauenbeauftragte der Medizinischen Fakultät
Fachgebiet Pathologie
Leiterin der Nephropathologischen Abteilung

Herr Prof. Dr. med. Dieter Harms

Fachgebiet Kinderheilkunde
ehem. Leitender Oberarzt an der Kinder- und Jugendklinik

Herr Prof. Dr. med. Renke Maas

Fachgebiet Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Herr Dr. h.c. Wolfgang Schaffer

Präsident des Oberlandesgerichts Nürnberg a.D.

Herr Prof. Dr. med. Georg Schett

Fachgebiet Innere Medizin
Direktor der Medizinischen Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Herr Prof. Dr. phil. Günter R. Schmidt

Fachgebiet Praktische Theologie (Katechetik und Religionspädagogik)
ehem. Leiter am Institut für Praktische Theologie

Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Schwilden

Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission
Fachgebiet Experimentelle Anästhesiologie
Leiter der Experimentellen Anästhesiologie, Anästhesiologische Klinik

Nr. 2 : Erhebungsbogen : Prädiktion einer postoperativen Hypocalcämie

Studien-Nr:					
Diagnose präop:	1 = Struma nodosa	2 = M. Basedow	3 = Hashimoto	4 = Malignom	
Parameter	Aufnahme	Operationstag	1. Tag postop.	2.Tag postop.	3 Tag postop.
Datum					
Calcium in mmol/l					
Albumin in g/dl					
PTH in pg/ml (<11.00)					
Resektionsausmaß		1 = Thyreoidektomie 2 = Fasttotal bds. 3 = Hemi/Fasttotal 4= Hemi/ Subtotal 5= Tx + LK-Diss			
OP-Dauer in min					
NSD optisch gesichert		Anzahl:			
NSD-Replantation		Anzahl:			
Calcium i.v. postop.		ja nein			
HypoCa-Symptome			1 = nein 2 = ja	1 = nein 2 = ja	1 = nein 2 = ja
Calcium Subst. in g/d					
Calcitriol Subst. in µg/d					
Komplikationen					
Verlängerung des stat Aufenthaltes	bis zum :				
	Aufgrund:				

Nr. 3: Patienteninformationsblatt

Informationsblatt für Patienten

Vorhersage eines Calciummangels nach der Operation durch Parathormonmessung –eine prospektive Studie

Prof. Dr.med. S. Coerper (Projektleiter und Chefarzt der chirurgischen Klinik)

OA Dr. med. R. Schuhmann (leitender Oberarzt der chirurgischen Klinik)

OA W. Stengl (Oberarzt der chirurgischen Klinik)

Juliane Hennig (Assistenzärztin der chirurgischen Klinik und Doktorantin)

Liebe Patienten,

Bei Ihnen ist eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt worden, welche operierte werden sollte. Die Erstuntersuchungen wie Sonographie, Schilddrüsenszintigraphie und Blutentnahme wurden bereits durch Ihren Nuklearmediziner und Hausarzt durchgeführt. Sie werden nun von uns stationär aufgenommen, es werden die notwendigen zusätzlichen Untersuchungen (zB. Röntgen, EKG, CT) und Blutentnahmen zur Vorbereitung auf die Operation vorgenommen. Desweiteren werden Sie über die Operation und mögliche Komplikationen aufgeklärt.

Nach Schilddrüsenoperationen können verschiedene Komplikationen auftreten, u.a das Unvermögen der Nebenschilddrüsen adäquat zu arbeiten Dies kann bei Ihnen zu Kribbeln bis hin zu Krämpfen führen. Um dies frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, wird mit der Blutentnahme vor der Operation neben den standardmäßigen Blutwerten zusätzlich das Parathormon bestimmt. Dies ist ein Hormon für die Funktionsfähigkeit der Nebenschilddrüsen. Da die Bestimmung des Parathormon im Rahmen der normalen Blutentnahme stattfindet, ergeben sich für Sie keine zusätzlichen Risiken. Sollte eine zusätzliche Blutentnahme notwendig sein, könnte dies mit Schmerzen an der Einstichstelle, einem blauen Fleck oder einer Infektion einhergehen. Zusätzlich dokumentieren wir Ihre Daten. Nach der Operation wird dieses Hormon erneut bestimmt und der Abfall während der Operation ausgerechnet. Hiervon erwarten wir uns frühe Hinweise auf eine Funktionsstörung der Nebenschilddrüsen. Desweiteren erfolgt eine telefonische Nachfrage nach 3 Monaten bei Calciummangelsymptomen wie Kribbel und Einnahme von Calcium und Vitamin D3 bei Entlassung. Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

Nr. 4: Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung

**Einwilligungserklärung
zur wissenschaftlichen Verwendung von Blut- bzw. Gewebeproben
und personenbezogenen Daten**

Sehr geehrte Frau _____ / Sehr geehrter Herr

_____,

hiermit bitten wir Sie um Ihr Einverständnis zur wissenschaftlichen Verwendung Ihrer Blut- bzw. Gewebeprobe und Ihrer personenbezogenen Daten, wie sie Ihnen in der Probandeninformation näher erläutert worden ist.

Prädiktion einer postoperativen Hypocalcämie durch Parathormonmessung – eine prospektive Studie

***Prof. Dr. med. Stephan Coerper, Chefarzt der Chirurgischen Klinik,
Krankenhaus Martha-Maria, Stadenstrasse 58, 90491 Nürnberg
Ansprechpartner: Frau Juliane Hennig***

A. Allgemeines

Ich bin durch den Studienarzt über den Zweck, den Ablauf, die Bedeutung der klinischen Studie sowie die Vorteile und Risiken, die damit verbunden sein können, mündlich aufgeklärt worden.

Die schriftliche Probandeninformation habe ich gelesen. Alle meine Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt bekommen. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen.

Meine folgenden Erklärungen reichen nur so weit, wie mir dies im Rahmen der schriftlichen Probandeninformation bzw. in der mündlichen Erläuterung näher dargelegt wurde.

Meine folgenden Erklärungen berechtigen und verpflichten die oben einleitend genannte Institution.

B. Einwilligung in die Entnahme und Nutzung der Blut- bzw. Gewebeprobe

(Zutreffendes bitte ankreuzen)

B 1 Ich bin mit der **Entnahme** einer Blut- bzw. Gewebeprobe einverstanden und überlasse die mir entnommene Blut- bzw. Gewebeprobe hiermit der oben genannten Institution.

Ich **stimme zu**, dass die Blut- bzw. Gewebeprobe unter der Verantwortung der oben genannten Institution in verschlüsselter Form (d.h. so, dass eine Zuordnung zu meiner Person nur über weitere Hilfsmittel – etwa eine Referenzliste – möglich ist)

- ◆ für Studien mit der oben genannten Fragestellung verwendet wird.
- ◆ Ich bin damit einverstanden, dass ich ggf. (soweit möglich) von der einleitend genannten Institution kontaktiert werde, um meine Zustimmung zur Verwendung meiner Blut- bzw. Gewebeprobe in weiteren Studien zu erlauben.

oder

- ◆ Ich verlange bereits heute, dass meine Blut- bzw. Gewebeprobe nach Abschluss der genannten Studien vernichtet wird.

oder

- ◆ für Studien mit **allen** wissenschaftlich in Betracht kommenden Fragestellungen verwendet wird.

B 5 [UNENTGELTLICHKEIT]

Ich bin mir bewusst, dass ich für die Überlassung meiner Blutprobe kein Entgelt oder eine Aufwandsentschädigung erhalte.

Ich bin mir bewusst, keinerlei Ansprüche auf Vergütung, Tantieme oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen zu haben, die möglicherweise auf der Basis der Forschung mit meiner Blut- bzw. Gewebeprobe erlangt werden.

B 6 Widerruf der Zustimmung zur Probenverwendung

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung zur Verwendung meiner Blut- bzw. Gewebeprobe jederzeit und ohne Angabe von Gründe gegenüber der oben genannten Institution / Person widerrufen kann und dass dies keinen Einfluss auf meine etwaige weitere ärztliche Behandlung hat.

Im Falle des Widerrufs bin ich damit einverstanden, dass meine Blut- bzw. Gewebeprobe zu Kontrollzwecken weiter aufbewahrt wird. Ich habe jedoch das Recht, deren Vernichtung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Vernichtung nicht entgegenstehen.

Ich bin mir bewusst, dass eine Vernichtung der Blut- bzw. Gewebeprobe auf meinen Wunsch nicht möglich ist, wenn sie so weit verschlüsselt („anonymisiert“) wurde, dass eine Verbindung zwischen den Proben und meiner Person nicht oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft möglich ist.

Datum

Name der Probandin / des Probanden

Unterschrift

Nr.5: "Gelber Zettel"

Chirurgische Klinik, Krankenhaus Martha-Maria Nürnberg
Op-Dokumentation für die Station



MARTHA
MARIA
Unternehmen
Menschliche

Patient/in: _____
Station: _____

Diagnose: _____

Op-Datum: _____

Operation: _____

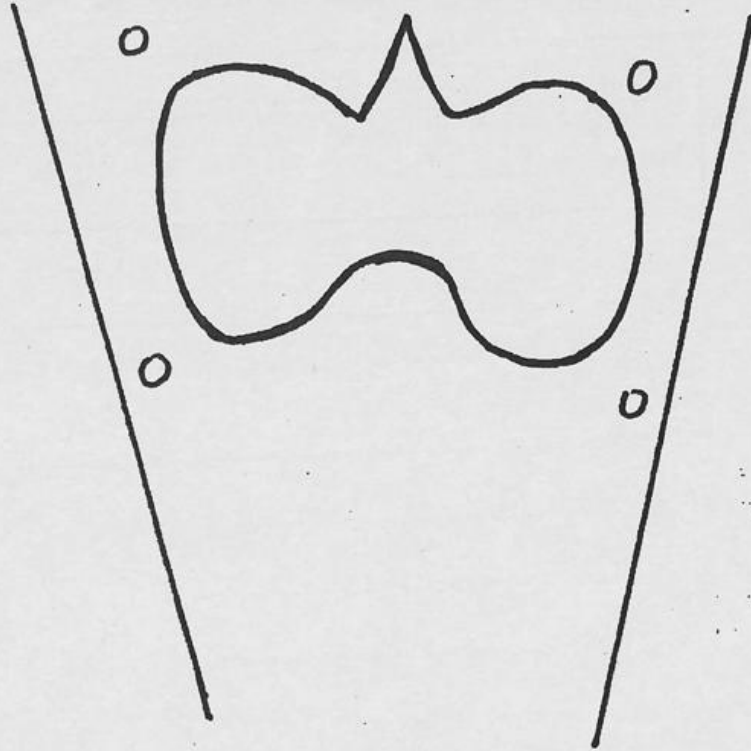
Op-Team: _____

Drainagen: _____

Procedere: _____

Unterschrift: _____

OP: _____



⊗ SD-Rest

● Knoten präop

↷ Replantation

○ auffällige LK

Neuromonitoring:

Vagus	re.	li.
Recurrens		

⊕ gute Funktion

⊕↓ abgeschwächt

⊖ Signalverlust

9. Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere Herrn Professor Dr. med. S. Coerper, Chefarzt der Chirurgischen Klinik des Krankenhaus Martha-Maria in Nürnberg. Durch seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten sowie durch seine fundierten Ratschläge und das abschließende Korrekturlesen konnte die vorliegende Arbeit erfolgreich fertig gestellt werden.

Desweiteren danke ich Herrn Dr. R. Schuhmann, leitender Oberarzt der chirurgischen Klinik und Herrn Oberarzt W. Stengl für ihre Unterstützung und fundierten Ratschläge.

Ebenso bedanke ich mich beim Team der chirurgischen Klinik des Krankenhaus Martha-Maria in Nürnberg, die durch die sorgfältige Dokumentation eine vollständige Datenerhebung erst möglich gemacht haben.

Abschließend möchte ich meiner Familie und Freunden danken, welche mir durch Schaffung von Freiräumen die erfolgreiche Beendigung der Dissertationsschrift ermöglicht haben.