

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Der postoperative Hypoparathyreoidismus nach totaler
Thyreoidektomie – eine retrospektive Analyse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hornig, Jan Michael

2018

Dekan: Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth

1. Berichterstatter: PD Dr. Andreas Kirschniak

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Fabian Bamberg

Tag der Disputation: 21.08.2018

***Meinen wunderbaren Eltern gewidmet
in liebevoller Dankbarkeit für alles***

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	10
2. Allgemeine Grundlagen	12
2.1. Anatomie der Nebenschilddrüsen.....	12
2.2. Die Calciumhomöostase	16
2.3. Der Hypoparathyreoidismus	17
2.4. Operationstechnik	20
3. Material und Methoden.....	21
3.1. Datenerfassung	21
3.2. Analyseparameter	22
3.3. Fragebogen	24
4. Ergebnisse.....	25
4.1. Patientenkollektiv.....	25
4.2. Altersverteilung	26
4.3. Operationsindikationen.....	27
4.4. Intraoperative Daten	29
4.4.1 Identifikation der Nebenschilddrüsen	30
4.4.2 Autotransplantation von Nebenschilddrüsen	32
4.5. Postoperative Daten	34
4.5.1 Geschlechterspezifische Auswertung	38
4.5.2 Calciumwertverläufe bei verschiedenen Vorerkrankungen	40
4.5.3 Calciumwertverläufe in Abhängigkeit vom Operateur	42
4.6. Fragebogenauswertung	45
5. Diskussion	54
6. Zusammenfassung.....	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	70
9. Anhang.....	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Leitungsbahnen von Kehlkopf, Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Arterien und Nerven. Ansicht von ventral [10]</i>	13
Abbildung 2: <i>Schilddrüse (Gl. thyroidea) und Nebenschilddrüsen (Gll. parathyroidea), Ansicht von dorsal [11]</i>	13
Abbildung 3: <i>Leitungsbahnen von Kehlkopf, Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Ansicht von links. Tiefe Schicht [12]</i>	14
Abbildung 4: <i>Schilddrüse (Gl. thyroidea) und Nebenschilddrüsen (Gll. parathyroidea). Nachbarschaftsbeziehungen von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen [13]</i>	14
Abbildung 5: <i>Die hormonelle Regulation des Calcium-Haushalts [15]</i>	16
Abbildung 6: <i>Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs</i>	25
Abbildung 7: <i>Altersverteilung des Patientenkollektivs</i>	26
Abbildung 8: <i>Übersicht über verschiedene OP-Indikationen</i>	27
Abbildung 9: <i>Übersicht über die Karzinomverteilung</i>	28
Abbildung 10: <i>Übersicht über die Operationszeit</i>	29
Abbildung 11: <i>Verschiedene Verläufe der Calciumwerte bei sicher identifizierten und nicht sicher identifizierten Nebenschilddrüsen</i>	30
Abbildung 12: <i>Verschiedene Calciumwerte mit/ohne Autotransplantation der Nebenschilddrüsen</i>	32
Abbildung 13: <i>Postoperativer Klinikaufenthalt des Patientenkollektivs</i>	34

Abbildung 14: <i>Verschiedene Calciumwerte im stationären Verlauf</i>	36
Abbildung 15: <i>Geschlechterspezifische Calciumwertverläufe</i>	38
Abbildung 16: <i>Calciumwerte unter Berücksichtigung der Vorerkrankung</i>	40
Abbildung 17: <i>Calciumwertverlauf in Abhängigkeit vom Operateur</i>	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>Altersverteilung des Patientenkollektivs, n=735</i>	26
Tabelle 2:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei intraoperativer sicherer Identifikation aller Nebenschilddrüsen, n=274</i>	31
Tabelle 3:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei intraoperativer nicht sicherer Identifikation aller Nebenschilddrüsen, n=461</i>	31
Tabelle 4:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei Autotransplantation von mindestens einer Nebenschilddrüse, n=41</i>	33
Tabelle 5:	<i>Verlauf der Calciumwerte ohne Autotransplantation von mindestens einer Nebenschilddrüse, n=694</i>	33
Tabelle 6:	<i>Calciumwerte bei symptomatischen Patienten, n=110</i>	37
Tabelle 7:	<i>Calciumwerte bei asymptomatischen Patienten, n=625</i>	37
Tabelle 8:	<i>Symptomatische Hypokalzämien in Abhängigkeit vom Geschlecht</i>	38
Tabelle 9:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei Frauen, n=517</i>	39
Tabelle 10:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei Männern, n=218</i>	39
Tabelle 11:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei Struma nodosa, n=531</i>	41
Tabelle 12:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei Basedow, n=104</i>	41
Tabelle 13:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei Hashimoto Thyreoiditis, n=18</i>	41
Tabelle 14:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei Karzinomen, n=82</i>	41

Tabelle 15:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei Operationen durch erfahrene Operateure, n=406</i>	42
Tabelle 16:	<i>Verlauf der Calciumwerte bei Operationen durch weniger erfahrene Operateure, n=329</i>	43
Tabelle 17:	<i>Hypokalzämie in Abhängigkeit vom Operateur</i>	44
Tabelle 18:	<i>Substitutionstherapie mit Calciumpräparaten</i>	46
Tabelle 19:	<i>Substitutionstherapie mit Vitamin-D-Präparaten</i>	47
Tabelle 20:	<i>Häufigeres Auftreten von Muskelkrämpfen postoperativ</i>	48
Tabelle 21:	<i>Häufigeres Auftreten von Hautkribbeln postoperativ</i>	49
Tabelle 22:	<i>Neu aufgetretene Depression postoperativ</i>	50
Tabelle 23:	<i>Neu aufgetretene neurologische Störungen postoperativ</i>	51
Tabelle 24:	<i>Neu aufgetretene Schlafstörungen postoperativ</i>	52
Tabelle 25:	<i>Neu aufgetretene Konzentrationsstörungen postoperativ</i>	53

Abkürzungsverzeichnis

anapl.	= anaplastisch
fol.	= follikulär
gl.	= glandula
i.v.	= intravenös
M.	= Morbus
med.	= medullär
mmol	= Millimol
NSD	= Nebenschilddrüse
p.o.	= per os
pap.	= papillär
SD	= Standardabweichung
vs.	= versus

1. Einleitung und Fragestellung

Die totale Thyreoidektomie war im Jahr 2013 mit insgesamt 41.011 Eingriffen die häufigste endokrin-chirurgische Operation in Deutschland [1]. Sie stellt heute das Standardverfahren bei zahlreichen Schilddrüsenerkrankungen dar. Hierzu zählen sowohl maligne Erkrankungen als auch benigne Veränderungen der Schilddrüse, wie die Struma nodosa oder der Morbus Basedow.

Neben den allgemeinen Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen kann es bei Thyreoidektomien zu zwei wesentlichen Komplikationen kommen [2].

Zum einen kann der Nervus laryngeus recurrens geschädigt werden. In der Folge kommt es zu einer Stimmbandlähmung mit Heiserkeit. Der Großteil dieser Recurrensparesen ist transient [3].

Zum anderen führt eine direkte Manipulation, eine akzidentielle Entfernung oder Devaskularisierung einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen intraoperativ zu einer postoperativen Dysfunktion dieser und schließlich zu einem Hypoparathyreoidismus mit folgender Hypokalzämie [4-6].

Anhand einer retrospektiven Analyse mit insgesamt 735 Patienten über einen Zeitraum von 6 Jahren soll die Frage beantwortet werden, wie hoch die Prävalenz eines passageren und permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus nach einer totalen Thyreoidektomie eines universitären Patientenkollektivs ist.

Mit Hilfe von weiteren Analysen sollen außerdem folgende Fragen beantwortet werden:

- *Gibt es bestimmte Risikofaktoren für die Entstehung eines passageren oder permanenten Hypoparathyreoidismus?*
- *Wie viele Patienten mit einem passageren oder permanenten Hypoparathyreoidismus leiden unter konkreten Symptomen?*
- *Wie hoch ist die Inzidenz des permanenten Hypoparathyreoidismus mit entsprechender Symptomatik bei Patienten mit selektiv autotransplantierten Nebenschilddrüsen?*

2. Allgemeine Grundlagen

2.1. Anatomie der Nebenschilddrüsen

Um intraoperativ das Risiko für die Entstehung einer postoperativen Hypokalzämie so gering wie möglich zu halten, sind anatomische Kenntnisse der Nebenschilddrüsen von enormer Wichtigkeit.

Die vier rundlich ovalen Nebenschilddrüsen liegen dorsal der Schilddrüse und werden durch die Capsula fibrosa vom eigentlichen Schilddrüsengewebe getrennt.

Die arterielle Versorgung der zwei unteren Nebenschilddrüsen erfolgt durch Äste aus der Arteria thyroidea inferior. Die beiden oberen Nebenschilddrüsen erhalten arterielles Blut zusätzlich aus der Arteria thyroidea superior, die oft über feine Äste mit der Arteria thyroidea inferior in Verbindung steht.

Die wichtigsten anatomischen Landmarken zur intraoperativen Orientierung sind der Nervus recurrens und die Arteria thyroidea inferior. Als Faustregel bei der Auffindung der vier normal gelegenen Nebenschilddrüsen gilt, dass die unteren Epithelkörperchen kaudal der Arterie und ventral des Nervs, die oberen Epithelkörperchen kranial der Arterie und dorsal des Nervs liegen [7, 8].

Rund 1-5% der Nebenschilddrüsen weisen eine ektope Lage auf. In seltenen Fällen können sie sogar intrathyreoidal liegen [9].

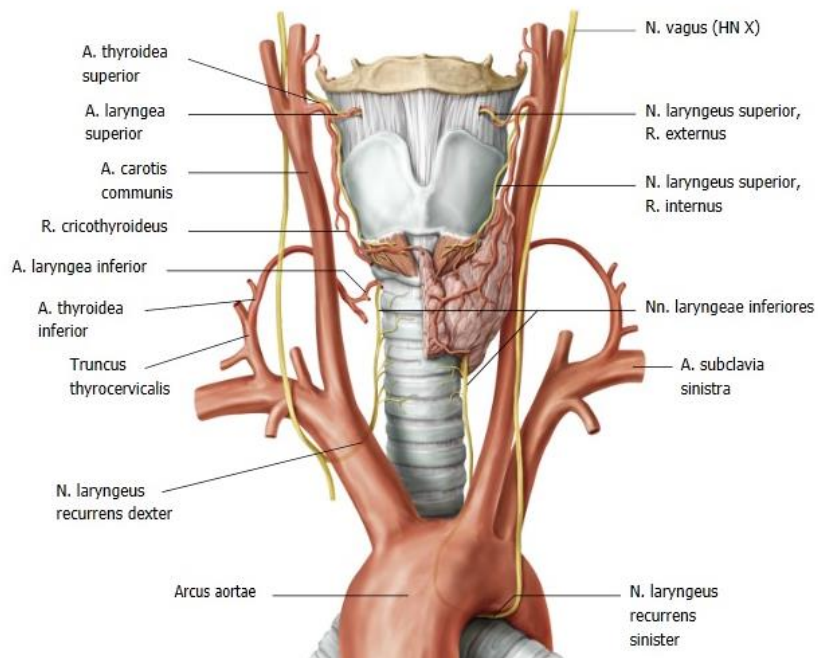


Abbildung 1: Leitungsbahnen von Kehlkopf, Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Arterien und Nerven. Ansicht von ventral [10].

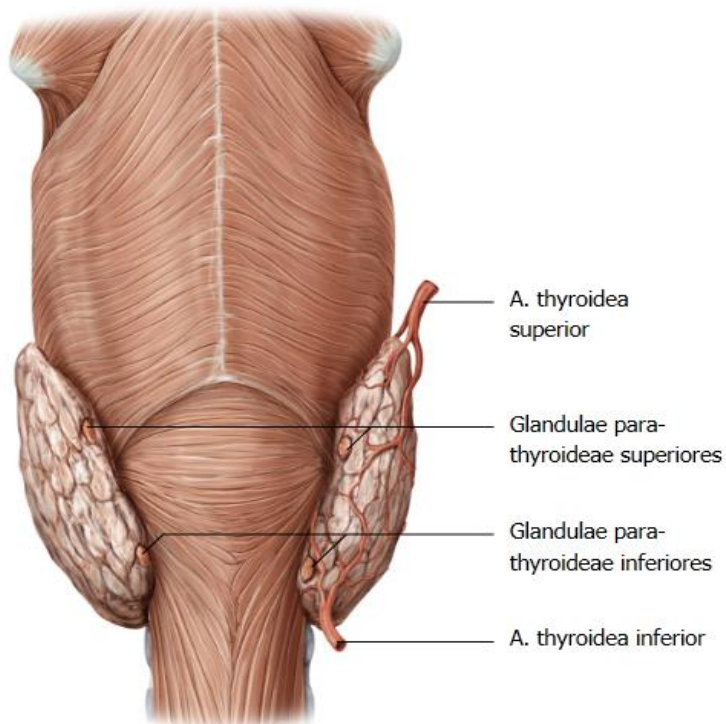


Abbildung 2: Schilddrüse (Gl. thyroidea) und Nebenschilddrüsen (Gll. parathyroidea), Ansicht von dorsal [11].

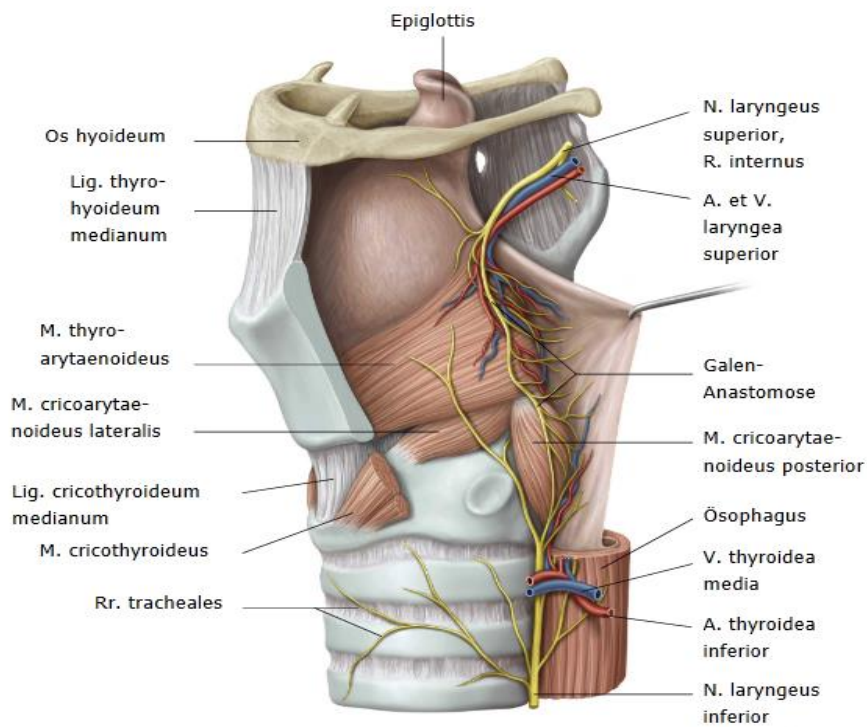


Abbildung 3: Leitungsbahnen von Kehlkopf, Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Ansicht von links. Tiefe Schicht [12].

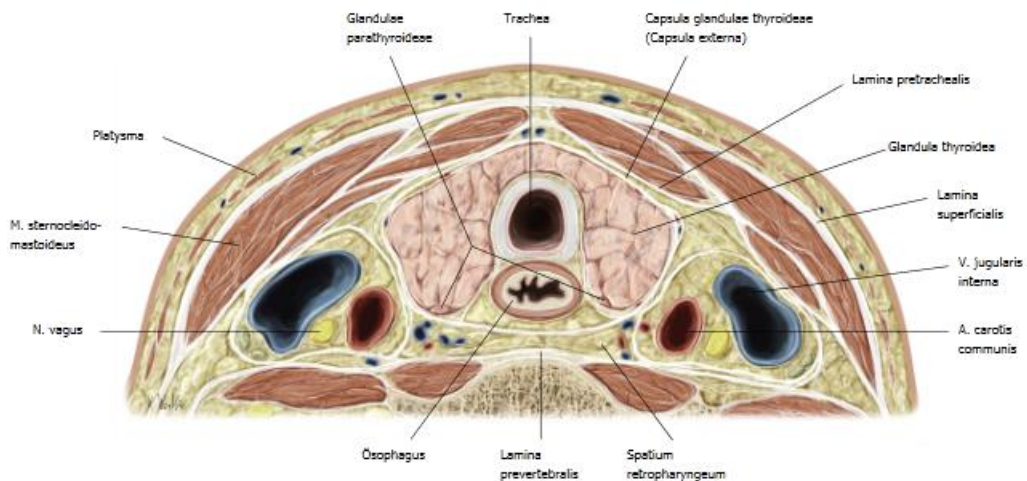


Abbildung 4: Schilddrüse (Gl. thyroidea) und Nebenschilddrüsen (Gll. parathyroidea). Nachbarschaftsbeziehungen von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen [13].

Trotz großer Sorgfalt und moderner Operationstechniken kommt es gelegentlich dennoch zu den erwähnten Manipulationen, akzidentiellen Entfernungen oder Devaskularisierungen der Nebenschilddrüsen und so zu einer postoperativen Hypokalzämie.

2.2. Die Calciumhomöostase

Das Zusammenspiel von Calcium und Parathormon ist entscheidend für die Calciumhomöostase. So löst das von den Nebenschilddrüsen sezernierte Parathormon sowohl Calcium (Ca^{2+}) als auch Phosphat (PO_4^{3-}) aus dem Knochen. Außerdem führt es an der Niere zu einer vermehrten Phosphatausscheidung und stimuliert die 1-alpha-Hydroxylase zur Bildung des 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3-Hormons, das wiederum zu einer Steigerung der Calciumresorption aus dem Darm führt. Ein gesteigertes Serum-Calcium hemmt über negatives Feedback die Parathormonausschüttung aus den Nebenschilddrüsen [14].

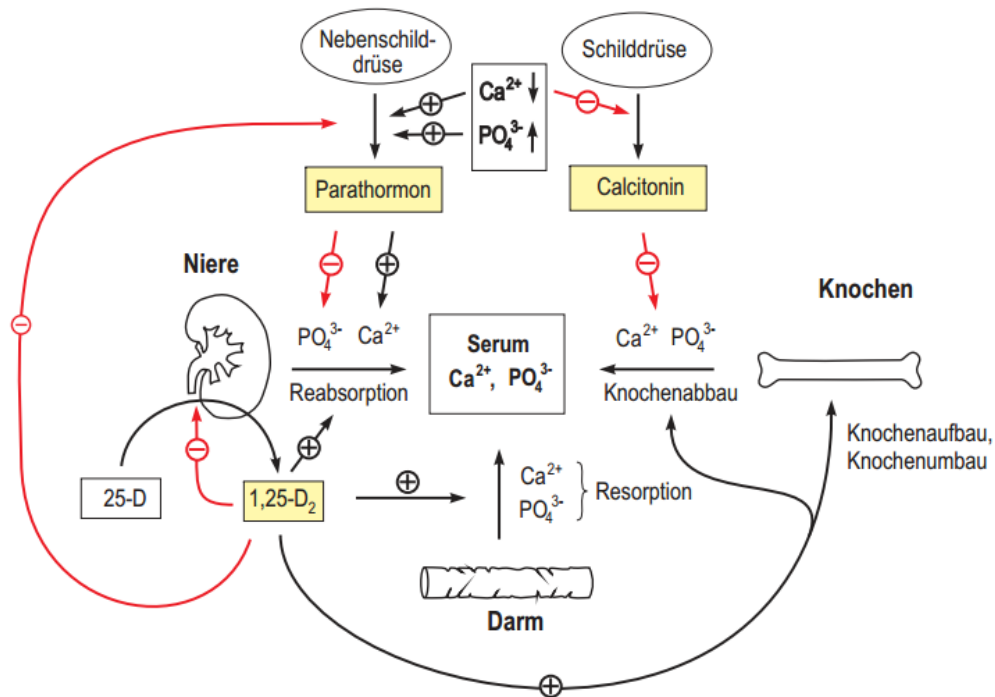


Abbildung 5: Die hormonelle Regulation des Calcium-Haushalts [15].

2.3. Der Hypoparathyreoidismus

Es existiert derzeit keine international allgemein gültige Definition des Hypoparathyreoidismus. Generell wird ein passagerer Hypoparathyreoidismus von einem permanenten Hypoparathyreoidismus unterschieden. Die gängigste Definition des passageren Hypoparathyreoidismus ist eine Erniedrigung des Calcium- und Parathormonspiegels mit klinischer Symptomatik, die bis zu sechs Monate postoperativ andauert. Der permanente Hypoparathyreoidismus ist meist definiert als eine Erniedrigung des Calcium- und Parathormonspiegels mit klinischer Symptomatik, die länger als sechs Monate andauert [16, 17].

Aufgrund der nicht einheitlichen Definition zeigen sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Hypoparathyreoidismus. So finden sich zur Inzidenz des passageren Hypoparathyreoidismus in der Literatur Angaben zwischen 1,6% und 50%. Die Inzidenz des permanenten Hypoparathyreoidismus liegt zwischen 0% und 16,8% [18-25]. In einer Multicenter-Studie von Rosato mit 14.934 Patienten lag die Inzidenz des passageren Hypoparathyreoidismus bei 8,3% und die des persistierenden Hypoparathyreoidismus bei 1,7% [26].

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus zählen das Resektionsausmaß (subtotale vs. totale Thyreoidektomie), die Erfahrung des Operateurs und die Anzahl der in situ belassenen oder autotransplantierten Nebenschilddrüsen [27, 28]. Weiterhin spielen das Geschlecht und die Grunderkrankung eine wichtige Rolle [29]. Ein wesentlicher Grund für die steigende Inzidenz des Hypoparathyreoidismus ist die zunehmende Tendenz zur totalen Thyreoidektomie gegenüber subtotalen Resektionen, die heute den Goldstandard in der Schilddrüsenchirurgie darstellt [30-40].

Die Symptomatik des postoperativen Hypoparathyreoidismus ist mannigfaltig [41]. Das klassische Leitsymptom des Hypoparathyreoidismus mit folgender Hypokalzämie ist die Tetanie. Sie zeigt sich vor allem durch Parästhesien an den Fuß- und Handmuskeln und kann dort zur typischen Pfötchenstellung führen. Oft

betroffen ist außerdem die periorale Muskulatur. Hier kann es zur sogenannten Fischmaulstellung kommen.

Bei der klinischen Untersuchung sind das Chvostek- und das Trousseau-Zeichen positiv [42].

Die Tetanie kann allerdings auch die Atemmuskulatur oder den Gastrointestinaltrakt betreffen, so dass es hier zu entsprechenden Symptomen kommt. Solche Krampfanfälle gehen oft mit starken Angstgefühlen einher. Studien über die Lebensqualität von Patienten mit einem permanenten Hypoparathyreoidismus haben gezeigt, dass viele Patienten trotz einer bereits bestehenden Therapie unter einer ängstlich-depressiven Störung leiden [43, 44]. Auch die Langzeitkomplikationen sind äußerst vielseitig und können nahezu alle Organsysteme betreffen. Am Herzen führt die Hypokalzämie zu einer Beeinträchtigung der Erregungsleitung mit Rhythmusstörungen und einer Verlängerung der QT-Zeit. In schweren Fällen kann es zur Herzinsuffizienz kommen [45-47]. In der Literatur sind außerdem Kataraktbildungen [48], Stammganglienverkalkungen (M. Fahr) [49-51], Nephrokalzinosen und Nephrolithiasis, Pseudotumoren und Gefäßverkalkungen im Gehirn beschrieben [52-54].

Das primäre Therapieziel des Hypoparathyreoidismus ist die Anhebung des Calciumspiegels in den unteren Normbereich, um mögliche Folgeschäden einer dauerhaften Hypokalzämie zu vermeiden. Eine Kombinationstherapie, bestehend aus Calcium und Vitamin-D-Derivaten, ist Mittel der Wahl [52, 55]. Um Überdosierungen und daraus resultierende Hyperkalzämien zu vermeiden, sollten engmaschige Calciumkontrollen erfolgen [56]. Intraoperativ besteht weiterhin die Möglichkeit der Autotransplantation einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen, um eine Funktionswiederaufnahme zu generieren und das Risiko für die Entstehung eines permanenten Hypoparathyreoidismus zu senken [57-61]. Hierbei wird die Nebenschilddrüse in kleine Stücke zerteilt und in den meisten Fällen in den Musculus sternocleidomastoideus oder in die Beugemuskulatur des nicht dominanten Unterarms transplantiert [62]. Die Ergebnisse einer Kryokonservierung der entnommenen Nebenschilddrüse und

einer Reimplantation bei Bedarf sind dem Verfahren mit einer direkten intraoperativen Autotransplantation deutlich unterlegen [63, 64].

2.4. Operationstechnik

Im Gegensatz zu subtotalen Resektionsverfahren, bei denen ein Rest des dorsalen Schilddrüsengewebes belassen wird, erfolgt bei der totalen Thyreoidektomie eine möglichst komplette Entfernung der gesamten Schilddrüse. Der Eingriff erfolgt in Intubationsnarkose. Der Patient wird in Rückenlage mit erhöhtem Oberkörper und leicht rekliniertem Kopf gelagert. Der Zugang erfolgt über den Kocher'schen Kragenschnitt, der etwa 2 Querfinger (2-3 cm) oberhalb des Jugulums gesetzt wird. Es folgt die gemeinsame Durchtrennung von Haut, Subcutis und Platysma bei sorgfältiger Blutstillung. Durch seitliches Abschieben der geraden Halsmuskulatur werden beide Schilddrüsenlappen dargestellt. Beide Schilddrüsenlappen werden schrittweise mobilisiert und abgetragen, gegebenenfalls mit Präparation und Durchtrennung der oberen Polgefäße. Von enormer Wichtigkeit ist die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens mit einer Lupenbrille und dessen funktionelle Überprüfung mittels Neuromonitoring. Die Arteria thyroidea inferior wird aufgesucht und gegebenenfalls kapselnah legiert. Möglichst alle Nebenschilddrüsen werden mit eigenem Gefäßstiel identifiziert und geschont. Bei fraglicher Durchblutung einer Nebenschilddrüse kann die Indikation zur Autotransplantation in eine Muskeltasche des Musculus sternocleidomastoideus gestellt werden.

Am Ende der Operation kann durch eine kurzfristige Überdruckbeatmung das Operationsgebiet auf weitere Blutungen kontrolliert werden. Es folgen ein schichtweiser Wundverschluss mit Intrakutannaht und das Anlegen eines sterilen Verbandes.

Während der gesamten Operation muss neben einer konsequenten Blutstillung auf die Schonung der Nebenschilddrüsen mit deren Blutversorgung und auf mögliche Lagevarianten der Nervus laryngeus recurrens geachtet werden.

Alle Resektate müssen histopathologisch untersucht werden.

3. Material und Methoden

3.1. Datenerfassung

Die Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse aller Patienten, die im Zeitraum vom 05.01.2005 bis 14.01.2011 in der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen eine totale Thyreoidektomie erhalten haben. Zur Datenerfassung wurde mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2007 eine Datenbank entwickelt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows, Version 21, und Microsoft Excel 2007.

Gemäß der Deklaration von Helsinki wurde die vorliegende Studie der Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegt. Demnach bestehen keine Bedenken. Projekt-Nummer: **832/2016B02**

3.2. Analyseparameter

Unser Patientenkollektiv wurde aus dem klinikinternen Programm SAP extrahiert. Aus Gründen der Anonymität wurde zunächst jedem Patienten eine eigene Nummer zugewiesen. Sämtliche Daten wurden aus dem Patientenstammblatt, dem Operationsbericht, dem Bericht der Pathologie, dem Labor und dem jeweiligen Entlassbrief entnommen.

Extrahierte Daten aus dem Patientenstammblatt:

- *Name*
- *Geschlecht (männlich, weiblich)*
- *Geburtsdatum*
- *Alter (in Jahren)*
- *Telefonnummer*
- *Hausarzt*

Extrahierte Daten aus dem Operationsbericht:

- *Operationsdatum*
- *Operateur (Erfahrener Operateur mit mehr als 100 selbst durchgeführten Thyreoidektomien / Teaching - Eingriff)*
- *Operationsdauer (in Minuten)*
- *Rezidiveingriff nach sorgfältiger Indikationsstellung zum Zweit- oder Mehrfacheingriff (ja/nein)*
- *Präoperative Thyreostatika-Einnahme (ja/nein)*
- *Präoperative Cortison-Einnahme (ja/nein)*
- *Identifikation aller vier Nebenschilddrüsen (ja/nein)*
- *Autotransplantation von einzelnen Nebenschilddrüsen (ja/nein)*
- *Anzahl der autotransplantierten Nebenschilddrüsen (1-4)*

Extrahierte Daten aus dem Pathologiebericht:

- *Gesicherte Diagnose der Schilddrüse*
(*Struma nodosa, M. Basedow, Hashimoto Thyreoiditis, Karzinome*)
- *Gewicht der entnommenen Schilddrüse (in Gramm)*

Extrahierte Daten aus dem Labor:

- *Calciumwert in mmol/l präoperativ*
- *Calciumwert in mmol/l 24h postoperativ*
- *Calciumwert in mmol/l 48h postoperativ*
- *Calciumwert in mmol/l > 6 Monate postoperativ*

Extrahierte Daten aus dem Entlassbrief:

- *Dauer des stationären Aufenthaltes (in Tagen)*
- *Nachblutung mit erforderlicher Revision (ja/nein)*
- *Symptomatik einer Hypokalzämie (ja/nein)*
(*Tetanie, Kribbelparästhesie, Krampfanfälle*)
- *Durchgeführte Therapie der Hypokalzämie (ja/nein)*
(*Calciumsubstitution p.o. / i.v., Vitamin-D3-Substitution*)

3.3. Fragebogen

Patienten, die entweder am ersten oder zweiten postoperativen Tag im angefertigten Labor eine Hypokalzämie zeigten, wurden telefonisch mit einem selbst entwickelten Fragebogen zu ihrer aktuellen Krankheitssituation und den typischen Symptomen einer Hypokalzämie befragt. Hierzu zählen neuromuskuläre, neuropsychiatrische und kardiovaskuläre Symptome. Der Fragebogen soll zur Risikoabschätzung für die Entstehung eines permanenten Hypoparathyreoidismus dienen. Im Folgenden werden die acht Fragen aufgezeigt, die entweder mit Ja oder Nein beantwortet werden konnten.

- 1) *Nehmen oder nahmen Sie 6 Monate nach Ihrer Schilddrüsenoperation noch Calciumpräparate ein?*
- 2) *Nehmen oder nahmen Sie 6 Monate nach Ihrer Schilddrüsenoperation noch Vitamin-D-Präparate ein? (z.B. Rocaltrol®, Calciferol®, Silkis®)*
- 3) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation häufig unter Muskelkrämpfen?*
- 4) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation häufig unter Hautkribbeln?*
- 5) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen Depressionen?*
- 6) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen neurologischen Störungen? (z.B. Krampfanfälle)*
- 7) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen Schlafstörungen?*
- 8) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen Konzentrationsstörungen?*

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

In der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen wurden in der Zeit vom 05.01.2005 bis 14.01.2011 insgesamt 735 totale Thyreoidektomien durchgeführt. Dabei handelte es sich um 517 Frauen (70,3%) und 218 Männer (29,7%).

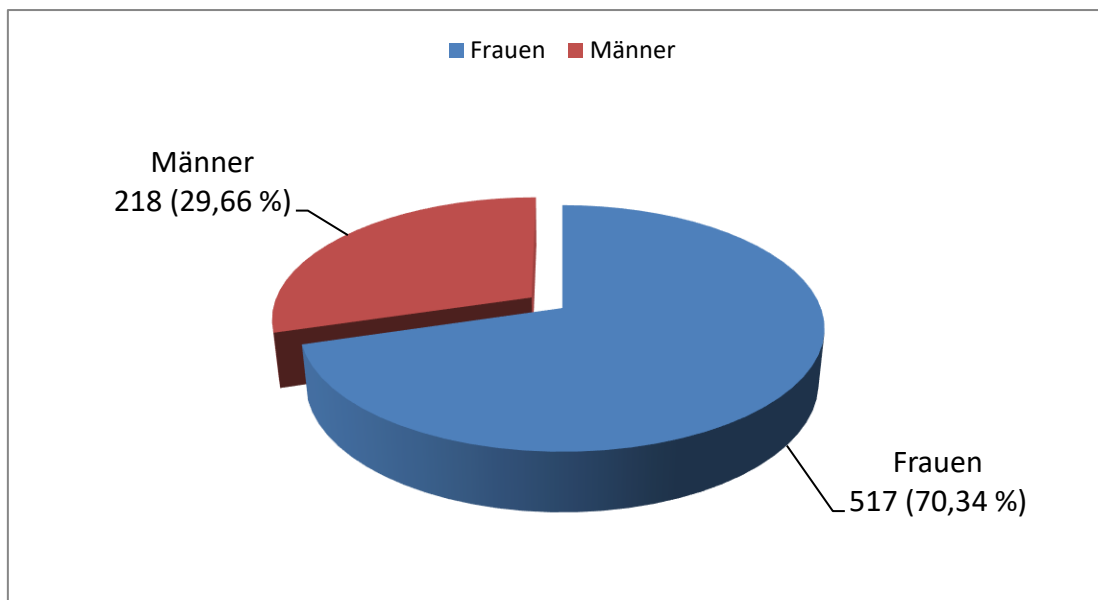


Abbildung 6: *Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs*

4.2. Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt geschlechtsunabhängig 52,27 Jahre (Standardabweichung 14,54). Das mediane Alter der Patienten liegt bei 53 Jahren mit einem Minimum von 15 Jahren und einem Maximum von 89 Jahren. Das 25%-Quantil beträgt 42 Jahre, das 75%-Quantil 63 Jahre.

Tabelle 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs, n=735

	Frauen	Männer	gesamt
Mittelwert	51,60	53,87	52,27
Standardabweichung	14,92	13,48	14,54
Median	51	55	53
Minimum	15	19	15
Maximum	89	85	89

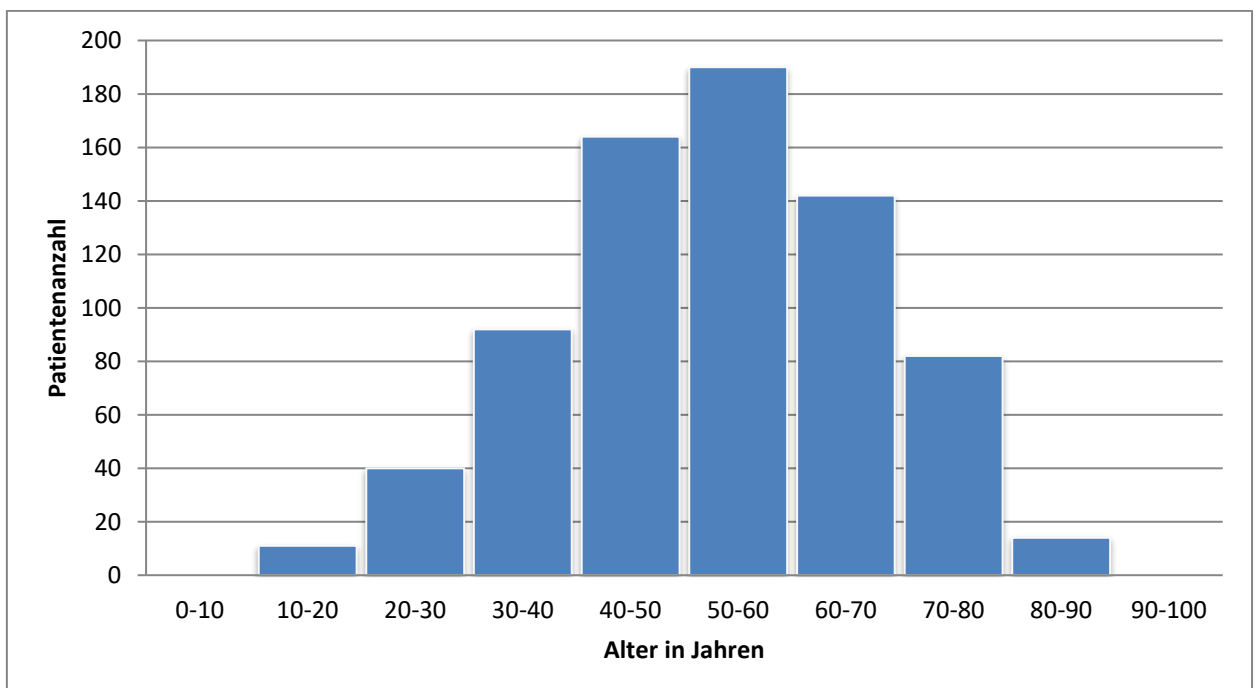


Abbildung 7: Altersverteilung des Patientenkollektivs

4.3. Operationsindikationen

Die benigne Knotenstruma stellte mit insgesamt 531 Fällen (72,24%) die häufigste Indikation zur totalen Thyreoidektomie dar. In 104 Fällen (14,15%) wurde eine totale Thyreoidektomie aufgrund eines Morbus Basedow durchgeführt. Die Hashimoto Thyreoiditis stellte in 18 Fällen (2,45%) die Operationsindikation dar. Karzinome der Schilddrüse fanden sich bei 82 Eingriffen (11,16%).

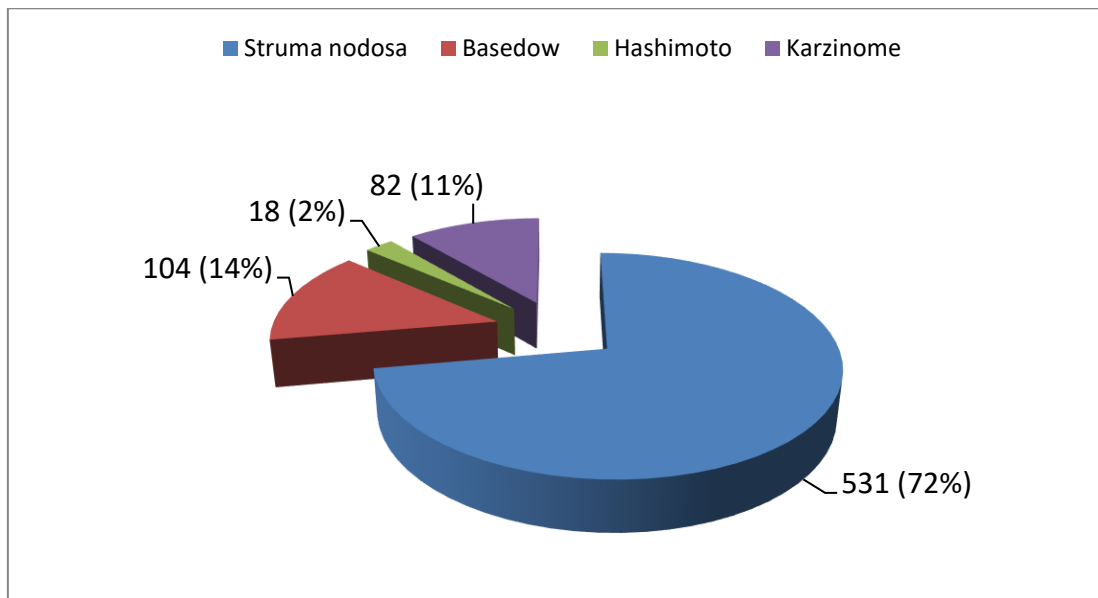


Abbildung 8: Übersicht über verschiedene OP-Indikationen

Das häufigste Karzinom war mit 60 Fällen (73,12%) das papilläre Schilddrüsenkarzinom. Das follikuläre Karzinom zeigte sich in 15 Fällen (18,28%). Bei insgesamt 5 Thyreoidektomien (7,21%) fand sich ein medulläres Karzinom. Das undifferenzierte anaplastische Karzinom zeigte sich in 2 Fällen (2,42%).

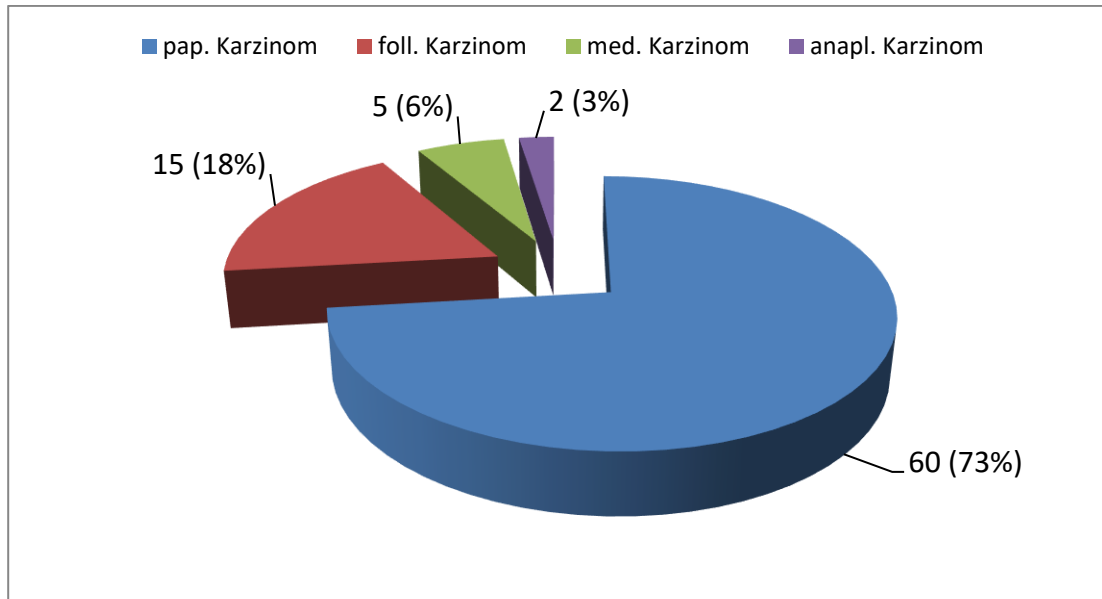


Abbildung 9: Übersicht über die Karzinomverteilung

Bei insgesamt 53 (7,21%) Operationen handelte es sich um Rezidiveingriffe.

Die präoperative Medikamentenanamnese ergab, dass 105 (14,29%) Patienten Thyreostatika und 37 (5,03%) Kortisonpräparate eingenommen haben.

4.4. Intraoperative Daten

Die durchschnittliche Operationszeit liegt bei 194 Minuten (Standardabweichung: 63,67 Minuten). Die mediane Operationszeit beträgt 179 Minuten bei einem Minimum von 73 Minuten und einem Maximum von 463 Minuten. Das 25%-Quantil liegt bei 149 Minuten, das 75%-Quantil bei 224 Minuten.

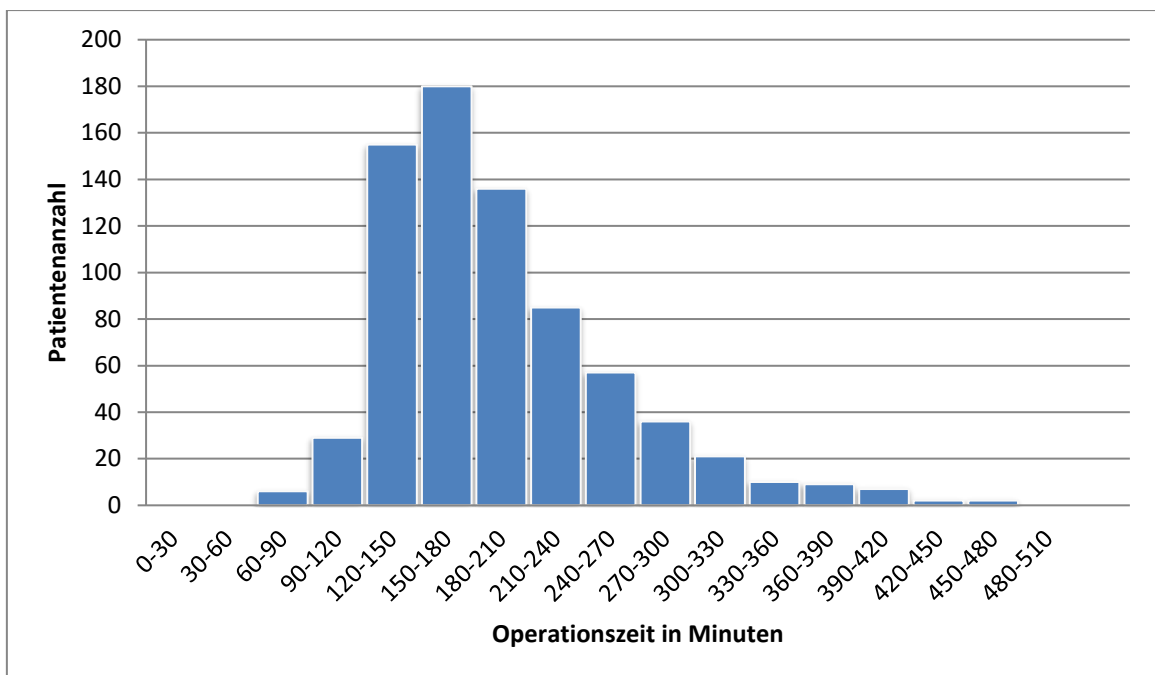


Abbildung 10: Übersicht über die Operationszeit

Das mittlere Gewicht der entnommenen Schilddrüsen liegt bei 62,49g (Standardabweichung: 70,97g). Das mediane Gewicht beträgt 40g bei einem Minimum von 4g und einem Maximum von 753g. Das 25%-Quantil liegt bei 22g, das 75%-Quantil bei 75g.

4.4.1 Identifikation der Nebenschilddrüsen

Intraoperativ wurden laut den vorliegenden OP-Berichten 274-mal alle vier Nebenschilddrüsen sicher identifiziert (37,28%). 461-mal (62,72%) findet sich in den vorliegenden OP-Berichten keine Angabe über die sichere Identifikation aller Nebenschilddrüsen. Im Hinblick auf die entsprechenden Calciumwertverläufe beider Gruppen ergibt sich laut statistischer Auswertung ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,015$). Im Folgenden werden die Verläufe der Calciumwerte bei sicher identifizierten und nicht sicher identifizierten Nebenschilddrüsen dargestellt:

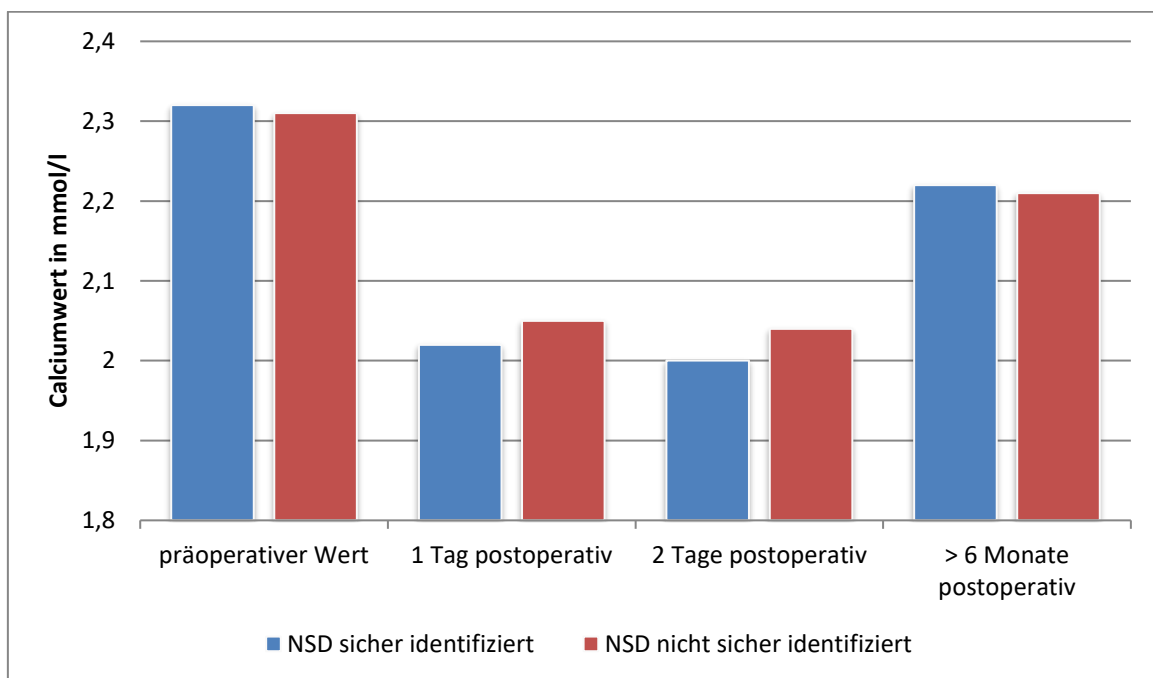


Abbildung 11: *Verschiedene Verläufe der Calciumwerte bei sicher identifizierten und nicht sicher identifizierten Nebenschilddrüsen*

Tabelle 2: Verlauf der Calciumwerte bei intraoperativer sicherer Identifikation aller Nebenschilddrüsen, n= 274

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,32	2,02	2,00	2,22
Standardabweichung	0,18	0,21	0,19	0,16
Median (mmol/l)	2,3	2,0	2,0	2,2
Min (mmol/l)	1,9	1,5	1,3	1,8
Max (mmol/l)	3,3	2,9	2,5	2,5

Tabelle 3: Verlauf der Calciumwerte bei intraoperativer nicht sicherer Identifikation aller Nebenschilddrüsen, n=461

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,31	2,05	2,04	2,21
Standardabweichung	0,16	0,15	0,18	0,17
Median (mmol/l)	2,3	2,0	2,1	2,2
Min (mmol/l)	1,6	1,4	1,5	1,6
Max (mmol/l)	3,4	2,6	2,4	2,6

4.4.2 Autotransplantation von Nebenschilddrüsen

Autotransplantiert wurde in 41 Fällen (5,58%), wobei 36-mal jeweils ein Nebenschilddrüsenkörperchen und 5-mal zwei Nebenschilddrüsenkörperchen verpflanzt wurden. In allen vorliegenden Fällen wurde in den Musculus sternocleidomastoideus transplantiert. Dabei zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation im Hinblick auf den postoperativen Calciumwertverlauf ($p < 0,001$). Im Folgenden werden die Verläufe der Calciumwerte bei Autotransplantation dargestellt:

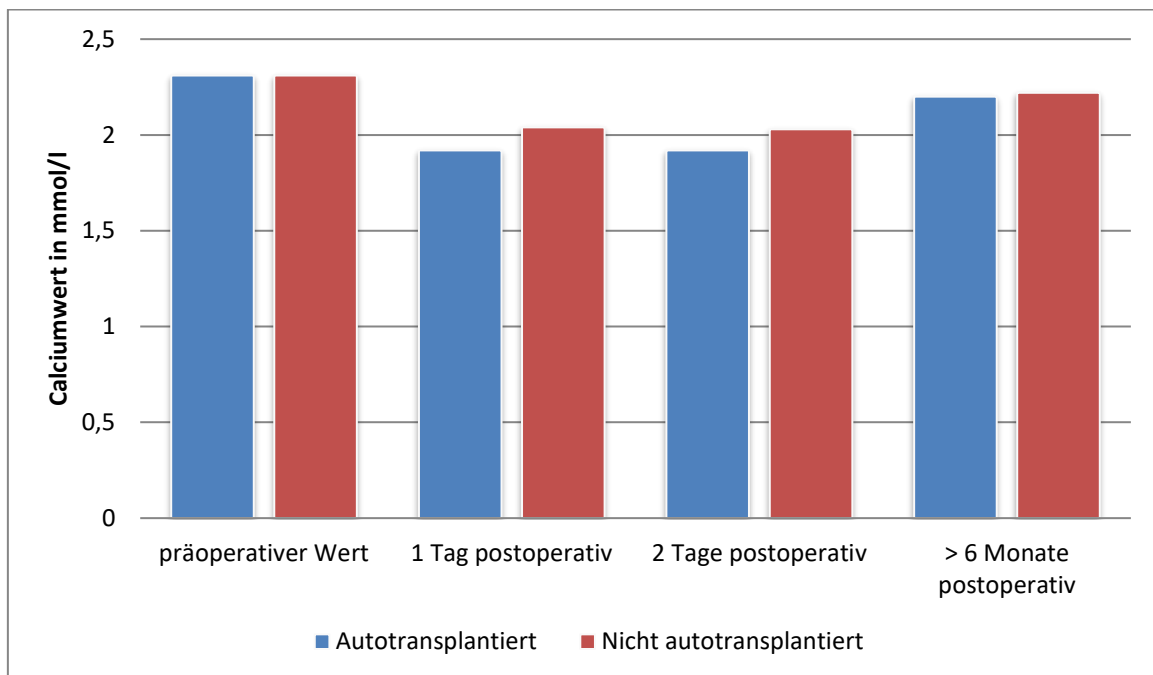


Abbildung 12: *Verschiedene Calciumwerte mit/ohne Autotransplantation der Nebenschilddrüsen*

Tabelle 4: Verlauf der Calciumwerte bei Autotransplantation von mindestens einer Nebenschilddrüse, n=41

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,31	1,92	1,92	2,20
Standardabweichung	0,26	0,18	0,19	0,16
Median (mmol/l)	2,3	2,0	2,0	2,2
Min (mmol/l)	1,9	1,5	1,5	1,8
Max (mmol/l)	3,3	2,2	2,2	2,4

Tabelle 5: Verlauf der Calciumwerte ohne Autotransplantation von mindestens einer Nebenschilddrüse, n=694

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,31	2,04	2,03	2,22
Standardabweichung	0,16	0,17	0,18	0,16
Median (mmol/l)	2,3	2,0	2,1	2,2
Min (mmol/l)	1,6	1,4	1,3	1,6
Max (mmol/l)	3,4	2,9	2,5	2,6

4.5. Postoperative Daten

Die stationäre Liegezeit zeigt einen Mittelwert von 4,87 Tagen (Standardabweichung 1,95). Die mediane Liegezeit beträgt 4 Tage bei einem Minimum von 3 Tagen und einem Maximum von 28 Tagen. Das 25%-Quantil liegt bei 4 Tagen, das 75%-Quantil bei 5 Tagen.

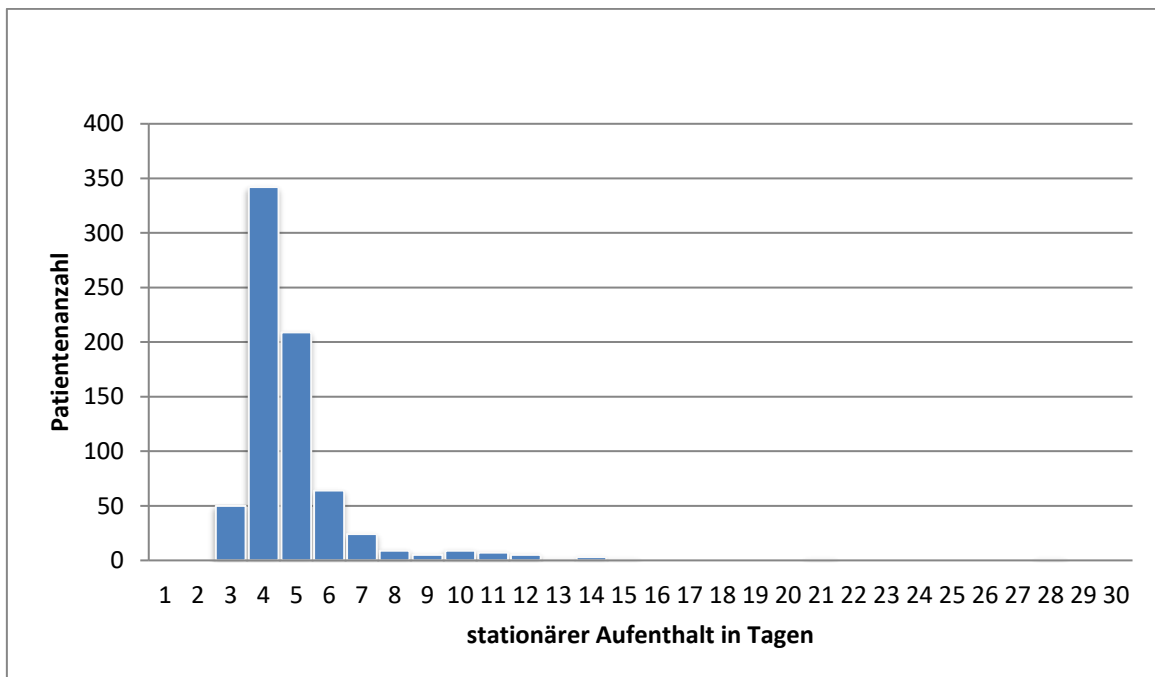


Abbildung 13: Postoperativer Klinikaufenthalt des Patientenkollektivs

Möglichst bei allen Patienten wurden sowohl prä- als auch postoperativ Calciumwerte im Serum bestimmt:

- Bei 539 Patienten (73,33%) wurde der präoperative Calciumwert bestimmt.
- Bei 712 Patienten (96,87%) wurde der Calciumwert am ersten postoperativen Tag bestimmt.
- Bei 641 Patienten (87,21%) wurde der Calciumwert am zweiten postoperativen Tag bestimmt.
- Bei 303 Patienten (41,22%) wurde der Calciumwert nach mindestens 6 Monaten postoperativ bestimmt.

Präoperativ lag der mediane Calciumwert bei 2,3 mmol/l (Standardabweichung 0,17). Am ersten Tag nach der Operation betrug der Calciumwert im Median 2,0 mmol/l (Standardabweichung 0,16), am zweiten Tag ebenfalls 2,0 mmol/l (Standardabweichung 0,18). Mindestens 6 Monate nach der Operation lag der mediane Calciumwert bei 2,2 mmol/l (Standardabweichung 0,1635).

Eine laborchemische Hypokalzämie (<2,0 mmol/l) am ersten postoperativen Tag fand sich insgesamt bei 132 (17,96%) Patienten. Am zweiten postoperativen Tag waren 154 (20,95%) Patienten von einer Hypokalzämie betroffen. Nach mindestens 6 Monaten zeigte das Labor noch bei 30 (4,08%) Patienten eine Hypokalzämie an.

Unter konkreten klinischen Symptomen einer Hypokalzämie litten stationär insgesamt 110 (14,97%) Patienten, von denen 66 (60,00%) am ersten Tag und 85 (77,27%) am zweiten Tag auch eine laborchemische Hypokalzämie (<2,0 mmol/l) aufwiesen. Dabei zeigt sich, dass das Auftreten einer Hypokalzämie signifikant mit entsprechenden Symptomen korreliert ($p < 0,001$). 18 Patienten litten unter konkreten klinischen Symptomen, ohne dass eine laborchemische Hypokalzämie bestand.

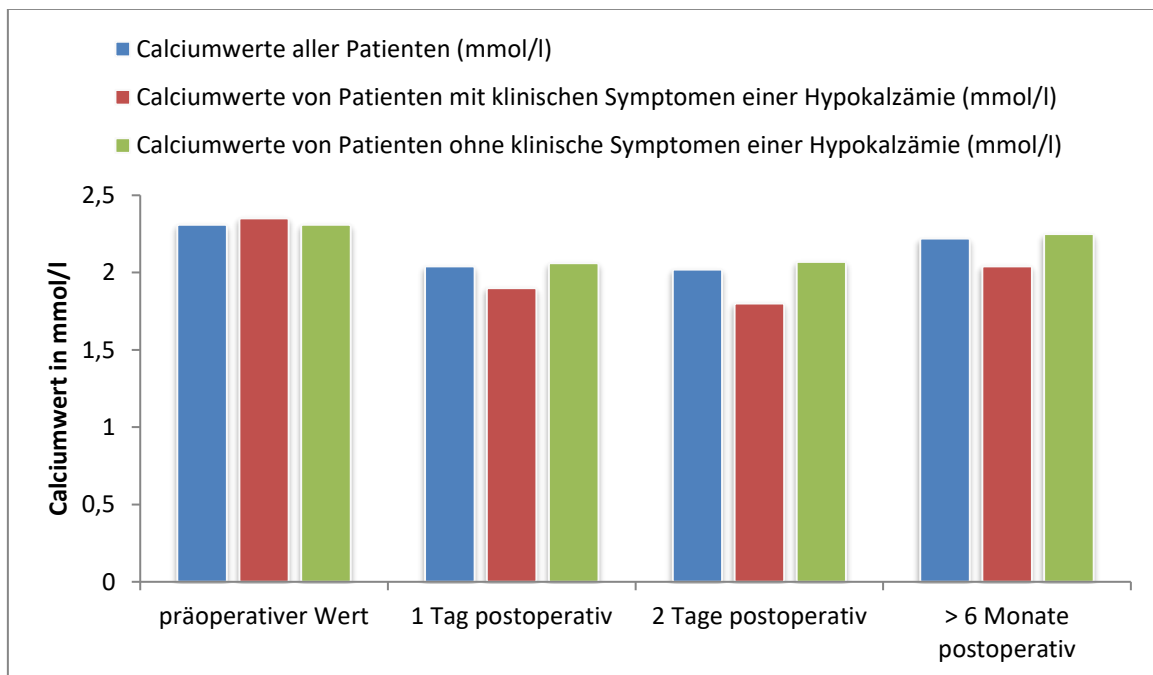


Abbildung 14: *Verschiedene Calciumwerte im stationären Verlauf*

Bei genauerer Betrachtung zeigen sich sowohl obere als auch untere Abweichungen. Trotz eines sehr niedrigen Calciumwertes von 1,5 mmol/l (Minimum) zeigte ein Patient keinerlei klinische Symptomatik. Auf der anderen Seite entwickelte ein Patient typische Symptome einer Hypokalzämie bei einem Calciumwert von 2,1 mmol/l (Maximum).

Tabelle 6: Calciumwerte bei symptomatischen Patienten, n=110

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,33	1,87	1,75	2,01
Standardabweichung	0,24	0,21	0,13	0,17
Median (mmol/l)	2,3	1,8	1,8	2,0
Min (mmol/l)	1,6	1,4	1,3	1,6
Max (mmol/l)	2,9	2,1	2,1	2,3

Tabelle 7: Calciumwerte bei asymptomatischen Patienten, n=625

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,26	1,84	1,82	2,14
Standardabweichung	0,16	0,24	0,14	0,15
Median (mmol/l)	2,3	1,9	1,8	2,2
Min (mmol/l)	2,0	1,5	1,5	1,8
Max (mmol/l)	3,0	2,2	2,2	2,4

103 Patienten wurden mit Calcium p.o. in Form von Brausetabletten, 4 mit Calcium i.v. und 1 Patient mit Calcitriol behandelt.

In 15 Fällen (2,04%) kam es postoperativ zu einer Nachblutung, die eine erneute Operation zur Stillung der Blutungsquelle erforderte.

4.5.1 Geschlechterspezifische Auswertung

Die ermittelten Daten zeigen, dass Frauen signifikant häufiger ($p < 0,001$) eine symptomatische Hypokalzämie nach totaler Thyreoidektomie entwickelten als Männer. So zeigten 137 Frauen (26,50%) und 32 Männer (14,68%) entweder am ersten oder zweiten postoperativen Tag eine laborchemische Hypokalzämie. Unter konkreten klinischen Symptomen bei gleichzeitiger laborchemischer Hypokalzämie litten ebenfalls signifikant mehr Frauen ($p < 0,001$), insgesamt 98 Frauen (18,96%) und nur 12 Männer (5,50%).

Tabelle 8: Symptomatische Hypokalzämien in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Operationen (gesamt)	Laborchemische Hypokalzämien	Symptomatische Hypokalzämien
Männer	218	32 (14,68%)	12 (5,50%)
Frauen	517	137 (26,50%)	98 (18,96%)

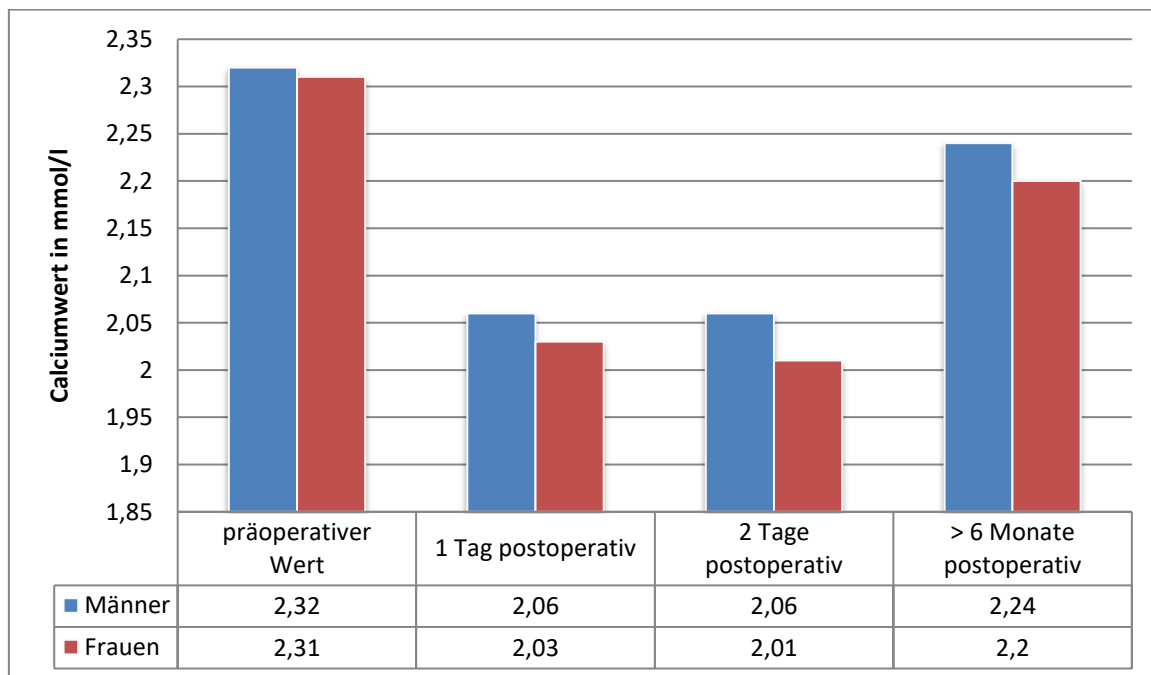


Abbildung 15: Geschlechterspezifische Calciumwertverläufe

Tabelle 9: Verlauf der Calciumwerte bei Frauen, n=517

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,31	2,03	2,01	2,20
Standardabweichung	0,17	0,16	0,19	0,17
Median (mmol/l)	2,3	2,0	2,0	2,2
Min (mmol/l)	1,6	1,4	1,3	1,6
Max (mmol/l)	3,3	2,9	2,4	2,6

Tabelle 10: Verlauf der Calciumwerte bei Männern, n=218

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,32	2,06	2,06	2,24
Standardabweichung	0,16	0,19	0,17	0,14
Median (mmol/l)	2,3	2,1	2,1	2,3
Min (mmol/l)	2,0	1,6	1,5	1,9
Max (mmol/l)	3,4	2,5	2,5	2,6

Im Schnitt fiel der Calciumwert in den ersten 24 Stunden bei Frauen um 0,28 mmol/l, bei Männern um 0,26 mmol/l ab.

4.5.2 Calciumwertverläufe bei verschiedenen Vorerkrankungen

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Vorerkrankung wurden die verschiedenen Verläufe der Calciumwerte ermittelt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Vorerkrankungen ($p=0,109$). Im Schnitt fiel der Calciumwert in den ersten 24 Stunden bei einer Struma nodosa um 0,27 mmol/l (11,69%), bei einem Morbus Basedow um 0,26 mmol/l (11,30%), bei einer Hashimoto Thyreoiditis um 0,34 mmol/l (14,59%) und bei Karzinomen um 0,28 mmol/l (12,17%).

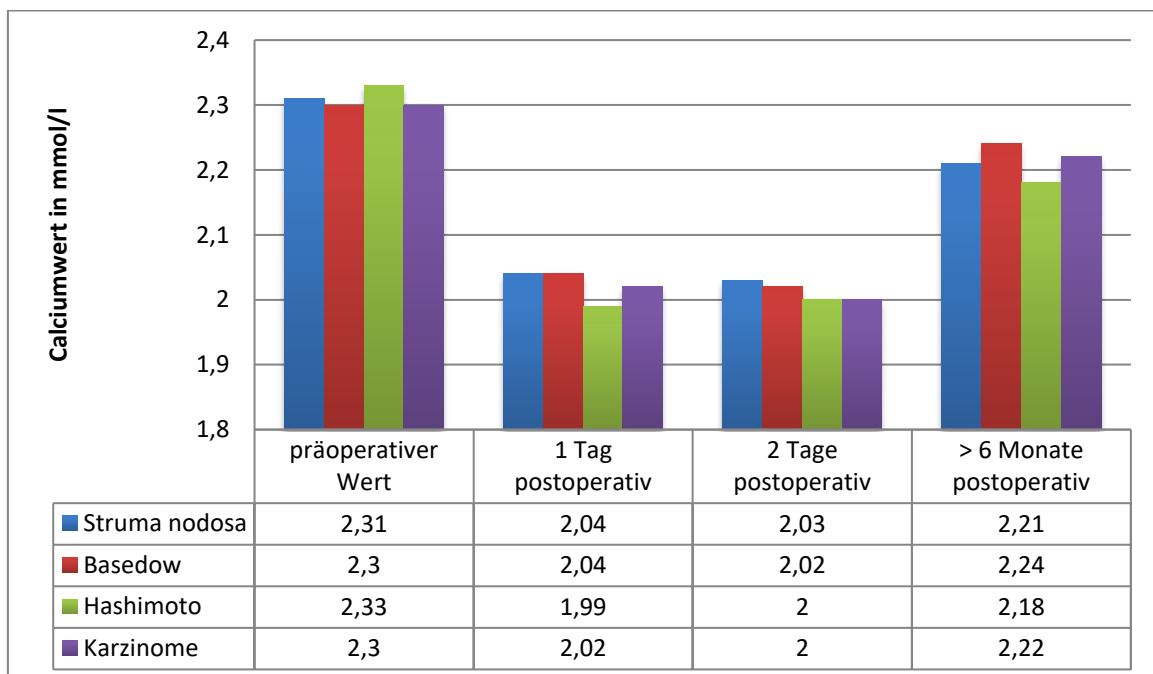


Abbildung 16: Calciumwerte unter Berücksichtigung der Vorerkrankung

Tabelle 11: Verlauf der Calciumwerte bei Struma nodosa, n=531

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,31	2,04	2,03	2,21
Standardabweichung	0,16	0,18	0,19	0,16
Median (mmol/l)	2,3	2,0	2,1	2,2
Min (mmol/l)	1,9	1,5	1,5	1,8
Max (mmol/l)	3,3	2,8	2,5	2,6

Tabelle 12: Verlauf der Calciumwerte bei Basedow, n=104

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,30	2,04	2,02	2,24
Standardabweichung	0,12	0,16	0,17	0,18
Median (mmol/l)	2,3	2,0	2,0	2,3
Min (mmol/l)	2,0	1,5	1,3	1,8
Max (mmol/l)	2,6	2,9	2,3	2,5

Tabelle 13: Verlauf der Calciumwerte bei Hashimoto Thyreoiditis, n=18

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,33	1,99	2,00	2,18
Standardabweichung	0,13	0,17	0,13	0,22
Median (mmol/l)	2,35	2,0	2,0	2,2
Min (mmol/l)	2,0	1,4	1,7	1,6
Max (mmol/l)	2,5	2,2	2,2	2,4

Tabelle 14: Verlauf der Calciumwerte bei Karzinomen, n=82

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,30	2,02	2,00	2,22
Standardabweichung	0,18	0,16	0,19	0,17
Median (mmol/l)	2,3	2,0	2,0	2,2
Min (mmol/l)	1,6	1,6	1,5	1,9
Max (mmol/l)	2,6	2,3	2,3	2,6

4.5.3 Calciumwertverläufe in Abhängigkeit vom Operateur

Insgesamt 406 Eingriffe (55,24%) wurden von erfahrenen Operateuren (>100 selbst durchgeführte Thyreoidektomien) durchgeführt. Eine statistisch signifikante Abhängigkeit beim Auftreten symptomatischer Hypokalzämien vom Operateur besteht nicht ($p < 0,061$).

Bei Eingriffen durch erfahrene Operateure kam es am ersten postoperativen Tag in 83 Fällen (20,44%), am zweiten postoperativen Tag in 96 Fällen (23,65%) zu einer laborchemischen Hypokalzämie. Nach mindestens 6 Monaten lag noch bei 17 Patienten (4,19%) eine laborchemische Hypokalzämie vor.

Unter einer symptomatischen Hypokalzämie litten nach Operation durch erfahrene Operateure 55 Patienten (13,55%).

Tabelle 15: Verlauf der Calciumwerte bei Operationen durch erfahrene Operateure, $n=406$

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,31	2,03	2,02	2,21
Standardabweichung	0,17	0,18	0,18	0,15
Median (mmol/l)	2,3	2,0	2,0	2,2
Min (mmol/l)	1,6	1,5	1,5	1,8
Max (mmol/l)	3,4	2,4	2,4	2,5

329-mal wurde die Operation von weniger erfahrenen Operateuren unter Anleitung im Sinne eines Teaching-Eingriffs durchgeführt. Hier zeigt sich keine statistisch signifikante Abhängigkeit des Auftretens symptomatischer Hypokalzämien vom Operateur ($p=0,082$).

Bei Teaching-Eingriffen kam es am ersten postoperativen Tag in 48 Fällen (14,59%) zu einer laborchemischen Hypokalzämie und am zweiten postoperativen Tag in 57 (17,33%) Fällen. Nach mindestens 6 Monaten lag noch bei 13 Patienten (3,95%) eine laborchemische Hypokalzämie vor.

Unter einer symptomatischen Hypokalzämie litten nach Operation durch weniger erfahrene Operateure 50 Patienten (15,20%).

Tabelle 16: *Verlauf der Calciumwerte bei Operationen durch weniger erfahrene Operateure, n=329*

	präoperativ	24h postoperativ	48h postoperativ	>6 Monate
Mittelwert (mmol/l)	2,32	2,05	2,02	2,22
Standardabweichung	0,15	0,16	0,19	0,18
Median (mmol/l)	2,3	2	2	2,2
Min (mmol/l)	1,9	1,4	1,3	1,6
Max (mmol/l)	2,9	2,9	2,4	2,6

Tabelle 17: Hypokalzämie in Abhängigkeit vom Operateur

	Hypokalzämie nach 24h postoperativ	Hypokalzämie nach 48h postoperativ	Hypokalzämie nach >6 Monate postoperativ	Symptomatische Hypokalzämie
Erfahrener Operateur (n=406)	83 (20,44%)	96 (23,65%)	17 (4,19%)	55 (13,55%)
Teaching-Eingriff (n=329)	48 (14,59%)	57 (17,33%)	13 (3,95%)	50 (15,20%)

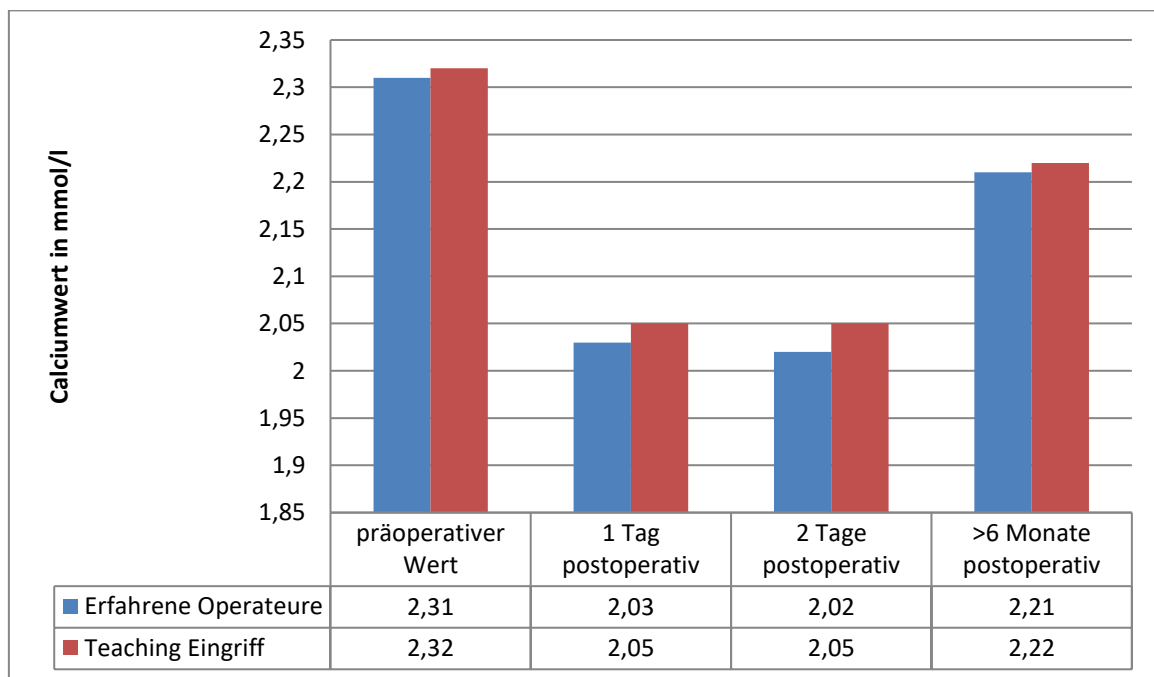


Abbildung 17: Calciumwertverlauf in Abhängigkeit vom Operateur

4.6. Fragebogenauswertung

169 Patienten (22,99%) wiesen entweder am ersten oder zweiten postoperativen Tag eine laborchemische Hypokalzämie (<2 mmol/l) auf. Diese Patienten wurden telefonisch kontaktiert, um mit ihnen zusammen den selbst entwickelten Fragebogen zu bearbeiten. Tatsächlich erreicht wurden 142 Patienten, also 84,02%.

Frage 1:

Nehmen oder nahmen Sie 6 Monate nach Ihrer Schilddrüsenoperation noch Calciumpräparate ein?

Hier zeigte sich, dass noch 40 Patienten (28,17%) nach mindestens 6 Monaten postoperativ Calciumpräparate einnahmen. 102 Patienten (71,83%) hingegen nahmen keine Calciumpräparate mehr ein.

Tabelle 18: *Substitutionstherapie mit Calciumpräparaten*

	Patientenanzahl	In Prozent (%)
Ja	40	28,17%
Nein	102	71,83%

Basierend auf den 142 telefonisch erreichten Patienten nahmen bei einem Patientenkollektiv von 735 nach einer Thyreoidektomie am Universitätsklinikum Tübingen noch 5,44% Calciumpräparate ein.

Da insgesamt 27 Patienten nicht erreicht wurden, ergibt sich bei einem fiktiven Patientenkollektiv von nur 708 ein Ergebnis von 5,65%.

Laborchemisch trat im stationären Verlauf bei allen 40 Patienten eine Hypokalzämie auf. Alle 40 Patienten hatten präoperativ einen normwertigen Calciumspiegel.

Frage 2:

Nehmen oder nahmen Sie 6 Monate nach Ihrer Schilddrüsenoperation noch Vitamin-D-Präparate ein? (z.B. Rocaltrol®, CalciferoI®, Silkis®)

Über eine Einnahme von Vitamin-D-Präparaten nach mindestens 6 Monaten postoperativ berichteten insgesamt 12 Patienten (8,45%). 130 Patienten (91,55%) nahmen nach mindestens 6 Monaten postoperativ keine Vitamin-D-Präparate mehr ein.

Tabelle 19: *Substitutionstherapie mit Vitamin-D-Präparaten*

	Patientenanzahl	In Prozent (%)
Ja	12	8,45%
Nein	130	91,55%

Basierend auf den 142 telefonisch erreichten Patienten nahmen bei einem Patientenkollektiv von 735 nach einer Thyreoidektomie am Universitätsklinikum Tübingen noch 1,63% der Patienten Vitamin-D-Präparate ein.

Da insgesamt 27 Patienten nicht erreicht wurden, ergibt sich bei einem fiktiven Patientenkollektiv von nur 708 ein Ergebnis von 1,69%.

Laborchemisch trat im stationären Verlauf bei allen 12 Patienten eine Hypokalzämie auf. Alle 12 Patienten hatten präoperativ einen normwertigen Calciumspiegel.

Frage 3:

Leiden Sie seit ihrer Schilddrüsenoperation häufig unter Muskelkrämpfen?

Über häufigeres Auftreten von Muskelkrämpfen nach der Operation berichteten 22 Patienten (15,49%). 120 Patienten (84,51%) verneinten das häufigere Auftreten von Muskelkrämpfen.

Tabelle 20: *Häufigeres Auftreten von Muskelkrämpfen postoperativ*

	Patientenanzahl	In Prozent (%)
Ja	22	15,49%
Nein	120	84,51%

Basierend auf den 142 telefonisch erreichten Patienten litten bei einem Patientenkollektiv von 735 nach einer Thyreoidektomie am Universitätsklinikum Tübingen noch 2,99% der Patienten an neu aufgetretenen Muskelkrämpfen.

Da insgesamt 27 Patienten nicht erreicht wurden, ergibt sich bei einem fiktiven Patientenkollektiv von nur 708 ein Ergebnis von 3,11%.

Laborchemisch trat im stationären Verlauf bei 22 dieser Patienten eine Hypokalzämie auf. Alle 22 Patienten hatten präoperativ einen normwertigen Calciumspiegel.

Frage 4:

Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation häufig unter Hautkribbeln?

Über häufigeres Auftreten von Hautkribbeln nach der Operation berichteten 40 Patienten (28,17%). Dagegen verneinten 102 Patienten (71,83%) das häufigere Auftreten von Hautkribbeln postoperativ.

Tabelle 21: *Häufigeres Auftreten von Hautkribbeln postoperativ*

	Patientenanzahl	In Prozent (%)
Ja	40	28,17%
Nein	102	71,83%

Basierend auf den 142 telefonisch erreichten Patienten litten bei einem Patientenkollektiv von 735 nach einer Thyreoidektomie am Universitätsklinikum Tübingen noch 5,44% der Patienten an neu aufgetretenem Hautkribbeln.

Da insgesamt 27 Patienten nicht erreicht wurden, ergibt sich bei einem fiktiven Patientenkollektiv von nur 708 ein Ergebnis von 5,65%.

Laborchemisch trat im stationären Verlauf bei allen 40 Patienten eine Hypokalzämie auf. Zwei Patienten hatten bereits präoperativ einen erniedrigten Calciumspiegel.

Frage 5:

Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen Depressionen?

Über konkrete Anzeichen einer neu aufgetretenen Depression nach der Operation klagten 4 Patienten (2,82%). Keinerlei Anzeichen für eine postoperative Depression bestanden bei 138 Patienten (97,18%).

Tabelle 22: *Neu aufgetretene Depression postoperativ*

	Patientenanzahl	In Prozent (%)
Ja	4	2,82%
Nein	138	97,18%

Basierend auf den 142 telefonisch erreichten Patienten litten bei einem Patientenkollektiv von 735 nach einer Thyreoidektomie am Universitätsklinikum Tübingen noch 0,54% der Patienten an neu aufgetretenen Depressionen.

Da insgesamt 27 Patienten nicht erreicht wurden, ergibt sich bei einem fiktiven Patientenkollektiv von nur 708 ein Ergebnis von 0,56%.

Laborchemisch trat im stationären Verlauf bei allen 4 Patienten eine Hypokalzämie auf. Alle vier Patienten hatten präoperativ einen normwertigen Calciumspiegel.

Frage 6:

Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen neurologischen Störungen? (z.B. Krampfanfälle)

Über konkrete Anzeichen einer neu aufgetretenen neurologischen Störung nach der Operation klagte 1 Patient (0,70%). Keinerlei Anzeichen für neu aufgetretene neurologische Störungen bestanden bei 141 Patienten (99,30%).

Tabelle 23: *Neu aufgetretene neurologische Störungen postoperativ*

	Patientenanzahl	In Prozent (%)
Ja	1	0,70%
Nein	141	99,30%

Basierend auf den 142 telefonisch erreichten Patienten litten bei einem Patientenkollektiv von 735 nach einer Thyreoidektomie am Universitätsklinikum Tübingen noch 0,14% der Patienten an neu aufgetretenen neurologischen Störungen.

Da insgesamt 27 Patienten nicht erreicht wurden, ergibt sich bei einem fiktiven Patientenkollektiv von nur 708 ein Ergebnis von 0,14%.

Laborchemisch trat im stationären Verlauf bei diesem Patienten eine Hypokalzämie auf. Präoperativ lag ein normwertiger Calciumspiegel vor.

Frage 7:

Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen Schlafstörungen?

Unter neu aufgetretenen Schlafstörungen litten 12 Patienten (8,45%). 130 Patienten (91,55%) verneinten neu aufgetretene Schlafstörungen nach der Operation.

Tabelle 24: *Neu aufgetretene Schlafstörungen postoperativ*

	Patientenanzahl	In Prozent (%)
Ja	12	8,45%
Nein	130	91,55%

Basierend auf den 142 telefonisch erreichten Patienten litten bei einem Patientenkollektiv von 735 nach einer Thyreoidektomie am Universitätsklinikum Tübingen noch 1,63% der Patienten an neu aufgetretenen Schlafstörungen.

Da insgesamt 27 Patienten nicht erreicht wurden, ergibt sich bei einem fiktiven Patientenkollektiv von nur 708 ein Ergebnis von 1,69%.

Laborchemisch trat im stationären Verlauf bei allen 12 Patienten eine Hypokalzämie auf. Alle 12 Patienten hatten präoperativ einen normwertigen Calciumspiegel.

Frage 8:

Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen Konzentrationsstörungen?

Unter neu aufgetretenen Konzentrationsstörungen litten postoperativ 6 Patienten (4,23%). Bei 136 Patienten (95,77%) wurden neu aufgetretene Konzentrationsstörungen verneint.

Tabelle 25: *Neu aufgetretene Konzentrationsstörungen postoperativ*

	Patientenanzahl	In Prozent (%)
Ja	6	4,23%
Nein	136	95,77%

Basierend auf den 142 telefonisch erreichten Patienten litten bei einem Patientenkollektiv von 735 nach einer Thyreoidektomie am Universitätsklinikum Tübingen noch 0,82% der Patienten an neu aufgetretenen Konzentrationsstörungen.

Da insgesamt 27 Patienten nicht erreicht wurden, ergibt sich bei einem fiktiven Patientenkollektiv von nur 708 ein Ergebnis von 0,85%.

Laborchemisch trat im stationären Verlauf bei allen 6 Patienten eine Hypokalzämie auf. Alle 6 Patienten hatten präoperativ einen normwertigen Calciumspiegel.

5. Diskussion

Das Resektionskonzept in der Schilddrüsenchirurgie hat in den letzten Jahren eine deutliche Veränderung erfahren. Frühere subtotale Resektionsverfahren, bei denen die laterale Grenzlamelle erhalten blieb, sind zunehmend dem Verfahren der totalen Thyreoidektomie gewichen [30-40]. Aus diesem Grund ist auch die Wichtigkeit der Nebenschilddrüsen und deren klinische Bedeutung zunehmend in den Vordergrund gerückt.

Schon seit langer Zeit ist die essenzielle Bedeutung jener Nebenschilddrüsen bekannt. Bereits in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie aus dem Jahr 1998 heißt es:

„Bei jeder Schilddrüsenresektion, die mit einer möglichen Beeinträchtigung der anatomischen oder funktionellen Integrität der Nebenschilddrüsen einhergeht, ist zu gewährleisten, dass gefährdete Nebenschilddrüsen sicher identifiziert und gut vaskularisiert erhalten werden. Durchblutungsgestörte Nebenschilddrüsen sollten in kleine Stückchen zerteilt autotransplantiert werden [65].“

Die totale Thyreoidektomie, bei der beide Nervi recurrenti und alle vier Nebenschilddrüsen dargestellt werden, stellt heute das Standardverfahren in der Schilddrüsenchirurgie dar.

Die postoperative Hypokalzämie und der postoperative Hypoparathyreoidismus sind neben der Verletzung der Stimmbandnerven die häufigsten Komplikationen bei totalen Thyreoidektomien [29].

Bei einem solchen Hypoparathyreoidismus werden laborchemisch eine Hypokalzämie, eine Hyperphosphatämie und ein verringerter Serumspiegel von 1,25 Dihydroxy-Vitamin-D3 beobachtet. In der akuten Hypokalzämie stehen vor allem neuromuskuläre, neuropsychiatrische und kardiovaskuläre Symptomatiken im Vordergrund. Durch den generellen Anstieg der neuromuskulären Erregbarkeit kommt es in der Folge zu Parästhesien, Muskelkrämpfen, Myalgien oder zu einer generalisierten Muskelschwäche.

Bei schweren Hypokalzämien können zusätzlich Tetanien auftreten [66, 67]. Neuropsychiatrisch kommt es als Folge der Hypokalzämie zu Angst, Verwirrtheit und Symptomen der Depression oder der Demenz [68]. Auch kardiale Funktionsstörungen können mit einer Hypokalzämie korrelieren. Bradykardien, ventrikuläre Arrhythmien, kardiogene Schockzustände und ein therapierefraktärer Hypotonus stehen hier im Vordergrund [69].

Die Spätfolgen des Hypoparathyreoidismus sind mannigfaltig und betreffen nahezu alle Organsysteme. Kardial können verlängerte QT-Intervalle [70] beobachtet werden, die zu einer verminderten systolischen Herzleistung oder gar zu einer Herzinsuffizienz führen können [71]. Neben ophthalmologischen Erkrankungen stehen aber auch hier die neurologischen Folgen im Vordergrund. Ein länger bestehender Hypoparathyreoidismus kann sowohl zu einer Kalzifizierung der Basalganglien als auch zu einer Kalzifizierung der Hirngefäße führen. Entsprechende neurologische Dysfunktionen sind die Folge. Weiterhin stellt ein chronischer Hypoparathyreoidismus einen durchaus relevanten Faktor für die Entwicklung depressiver oder bipolarer Erkrankungen dar. Ebenfalls besteht ein Zusammenhang mit verschiedenen Angststörungen [43, 44].

Seit einer Studie von Rubin und Bilezikian aus dem Jahr 2010 gilt ebenfalls der Einfluss des Hypoparathyreoidismus auf das Skelettsystem als erwiesen. So weisen betroffene Patienten ein höheres trabekuläres Knochenvolumen und eine stärkere Knochenmineralisierung auf [72].

Auch intestinale Folgen werden beobachtet. So ist ein Hypoparathyreoidismus häufig mit Steatorrhoe assoziiert, da es bei einer Hypokalzämie nur zu einer unzureichenden Ausschüttung von Cholezystokinin kommt [73, 74].

Ebenso kann ein Vitamin-B12-Mangel mit einer daraus resultierenden perniziösen Anämie gemeinsam mit einem Hypoparathyreoidismus auftreten [75].

Am Universitätsklinikum Tübingen entwickelten im Zeitraum vom 05.01.2005 bis 14.01.2011 insgesamt 14,97% der Patienten nach einer totalen Thyreoidektomie initial klinische Symptome einer laborchemischen Hypokalzämie. Konkret handelte es sich in den meisten Fällen um periorale Taubheit und Parästhesien an den kleinen Hand- und Fußmuskeln. Krämpfe, laryngeale Spasmen oder Tetanien traten nicht auf. In der aktuellen Literatur werden verschiedene Inzidenzen des passageren Hypoparathyreoidismus (1,6-50%) [18-20, 22, 24] beschrieben.

Die Inzidenz des permanenten Hypoparathyreoidismus wird in Deutschland auf mindestens 1.000 bis 1.500 Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt [41, 76]. Von einem permanenten Hypoparathyreoidismus wird per definitionem gesprochen, wenn über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten eine Erniedrigung des Parathormonspiegels und / oder Symptome des Hypoparathyreoidismus vorliegen [16]. Da unsere Studie sich auf die noch bestehenden Symptome der Patienten konzentriert, kann über die verschiedenen Parathormonspiegel keine Aussage getroffen werden. Gegebenenfalls sind auch hier weitere Studien nötig. Obwohl wir 84% der Patienten, die entweder am ersten oder zweiten postoperativen Tag eine laborchemische Hypokalzämie aufwiesen, telefonisch erreicht haben, kann die exakte Inzidenz des permanenten Hypoparathyreoidismus nicht für das gesamte Patientenkollektiv beschrieben werden. So nahmen noch immer 52 Patienten entweder Calcium- oder Vitamin-D-Präparate. Tatsächliche neuromuskuläre, neuropsychiatrische oder kardiovaskuläre Symptome, die in unserem Fragebogen erfragt wurden, bestanden noch bei 56 Patienten. So ergibt sich für unsere Studie eine Inzidenz des permanenten Hypoparathyreoidismus von 9,33 Neuerkrankungen pro Jahr am Universitätsklinikum Tübingen. Bei durchschnittlich 122 totalen Thyreoidektomien pro Jahr im Zeitraum unserer Studie ergibt sich folglich ein Risiko von 7,65% für die Entwicklung eines permanenten Hypoparathyreoidismus. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen in der Literatur angegebenen Inzidenzen des permanenten Hypoparathyreoidismus von 0 - 16,8%.

Die Frage nach der Inzidenz des permanenten Hypoparathyreoidismus am Universitätsklinikum Tübingen sollte dennoch kritisch betrachtet werden.

Die Auswertung der vorliegenden Daten bestätigt bereits bekannte Risikofaktoren für das Auftreten eines passageren oder permanenten Hypoparathyreoidismus zusammen mit einer postoperativen symptomatischen Hypokalzämie. Frühere Arbeiten zeigen bereits, dass das eigentliche Resektionsausmaß der entscheidende Risikofaktor für das Auftreten einer symptomatischen Hypokalzämie ist [27, 77, 78]. So entwickelten Patienten nach einer totalen Thyreoidektomie ungefähr doppelt so häufig eine symptomatische Hypokalzämie als Patienten nach einer Dunhill-Operation, bei der eine Hemithyreoidektomie einseitig mit einer subtotalen Resektion der Gegenseite kombiniert wird. Nach erfolgter Hemithyreoidektomie trat eine klinisch relevante Hypokalzämie so gut wie nie auf [79, 80].

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich deutlich, dass das Geschlecht einen weiteren signifikanten Risikofaktor darstellt. So entwickeln Frauen ungefähr dreimal so häufig eine symptomatische Hypokalzämie als Männer (Frauen 18,96% vs. Männer 5,50%). In der Literatur wird das Geschlecht immer wieder als ein wichtiger Risikofaktor genannt [29, 81], allerdings sind die physiologischen Ursachen noch nicht geklärt, so dass hier weitere Studien nötig sind.

Weiterhin wurde untersucht, inwieweit die Erfahrung des Operateurs das Entstehen einer klinisch relevanten Hypokalzämie bedingen kann. Die Ergebnisse zeigen, dass die jeweilige Erfahrung des Operateurs keinen wesentlichen, signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer postoperativen symptomatischen Hypokalzämie hatte. So trat eine symptomatische Hypokalzämie bei Behandlung durch erfahrene Operateure (>100 selbst durchgeführte Thyreoidektomien) in 13,55% und bei Assistenten im Sinne eines Teaching-Eingriffs in 15,20% der Fälle auf. Diese Ergebnisse bestätigen die totale Thyreoidektomie als möglichen Lehreingriff unter der Supervision von erfahrenen Chirurgen.

Außerdem wurde untersucht, ob die sichere Identifikation aller Nebenschilddrüsen einen positiven Effekt auf die postoperativen Calciumspiegel und entsprechende Symptome hat. Hier zeigt sich keine entscheidende signifikante Korrelation. Es sollte intraoperativ auf ein unbedingtes Aufsuchen aller Nebenschilddrüsen verzichtet werden. Gegebenenfalls werden so entscheidende Gefäßversorgungen zerstört, und es resultiert eine postoperative Dysfunktion der Nebenschilddrüse. Für kommende Studien sollte in OP-Berichten stets explizit darauf hingewiesen werden, ob alle vier Nebenschilddrüsen sicher identifiziert wurden oder nicht [82-84].

Auch die Autotransplantation einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen scheint keinen entscheidenden postoperativen Vorteil zu bringen. In den ersten postoperativen Tagen sank der Calciumspiegel nach erfolgter Autotransplantation stärker als bei Eingriffen, in denen auf eine Autotransplantation verzichtet wurde. Nach mindestens sechs Monaten lag der Calciumspiegel bei beiden Verfahren im gleichen Bereich. In der vorliegenden Studie leiden noch 6 Patienten unter den Symptomen eines permanenten Hypoparathyreoidismus nach bereits erfolgter Autotransplantation von mindestens einem Nebenschilddrüsenkörperchen intraoperativ. Auch hier sind zukünftig weitere Studien nötig, um zu zeigen, ob eine in situ belassene Nebenschilddrüse für den postoperativen Verlauf eventuell günstiger ist als eine Autotransplantation.

In der Literatur wird beschrieben, dass die totale Thyreoidektomie bei Karzinomen und bei einem Morbus Basedow eine höhere Inzidenz im Hinblick auf die Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus aufweist [85, 86]. Diese Annahme kann unsere Studie nicht bestätigen. Hier zeigte sich der größte Abfall des Serum-Calciums innerhalb der ersten 24 und 48 Stunden bei der Hashimoto Thyreoiditis.

Folglich kommen der intraoperativen Schonung und der somit sichergestellten Durchblutung der Nebenschilddrüsen die größte Bedeutung zu, um das Risiko des postoperativen Hypoparathyreoidismus zu minimieren.

Hierzu sind detaillierte anatomische Kenntnisse unabdingbar. Ebenfalls scheint der Einsatz von Hilfsmitteln wie Lupenbrille, bipolarer Koagulation oder Ultraschalldissektion einen positiven Effekt zu haben [87-89].

In der Diagnostik des permanenten Hypoparathyreoidismus ist die Bestimmung des Parathormonspiegels ein verlässlicher und objektiver Parameter [90]. Da die Bestimmung jedoch mit nicht unerheblichen Kosten verbunden ist, wird es auch in Zukunft in der poststationären Nachsorge schwer sein, sich auf jenen Parathormonspiegel beziehen zu können. Das breite Feld der Symptomatik erschwert die Diagnosestellung außerdem erheblich. Die derzeitige Definition des permanenten Hypoparathyreoidismus, bei der entweder das Parathormon im Serum erniedrigt ist und / oder Symptome bestehen, muss als nicht ausreichend betrachtet werden [91]. So ist es möglich, dass auch normoparathyreoinäme Patienten mit einer entsprechenden Symptomatik an einem permanenten Hypoparathyreoidismus leiden. Da es sich allerdings beim permanenten Hypoparathyreoidismus um ein derart komplexes Krankheitsbild mit entsprechend bunter Symptomatik handelt [41], ist bei der aktuellen Definition nicht immer klar, ob die genannten Symptome der Patienten tatsächlich auf das Krankheitsbild des permanenten Hypoparathyreoidismus zurückzuführen sind.

Die schwerwiegenden Folgeerkrankungen des permanenten Hypoparathyreoidismus wie Katarakt, Basalganglienverkalkung (M. Fahr), Osteoporose und diverse psychiatrische Krankheitsbilder machen deutlich, wie wichtig dennoch eine rechtzeitige Diagnosestellung und eine entsprechende individuelle Therapie sind. Eine Therapie des permanenten Hypoparathyreoidismus scheint mit Calcium- und / oder Vitamin-D-Präparaten oft nicht auszureichen. Ein angemessener Parathormonspiegel scheint aufgrund der verschiedenen Stoffwechselfunktionen unverzichtbar. Eine weitere Alternative wäre die Behandlung mit künstlich hergestelltem Parathormon. Eine solche Therapie ist allerdings noch nicht zugelassen [92-94].

In der Regel wurde der Patient im Zeitraum der vorliegenden Studie nach einer totalen Thyreoidektomie in Tübingen nach vier Tagen in die ambulante Weiterbehandlung bei einem niedergelassenen Kollegen entlassen. Folglich

gestaltet es sich für den Operateur schwer, weiter Einfluss auf die Nachbehandlung zu nehmen. Zeitmangel und immer stärker werdende ökonomische Aspekte machen die Durchführung einer korrekten und individuellen Therapie von hypoparathyreoten und normoparathyreoten Patienten nahezu unmöglich. Da der postoperative Hypoparathyreoidismus in den allermeisten Fällen reversibel (passager) ist, kommt der poststationären Behandlung eine gesonderte Bedeutung zu. Hier gilt es in erster Linie, den Serum-Calciumspiegel in den unteren Normbereich zu heben, so dass möglichen Folgeschäden vorgebeugt werden kann und Symptome der Hypokalzämie rasch abgewendet werden können. Eine erneute Stimulation der Nebenschilddrüsen kann erreicht werden, indem regelmäßige Auslassversuche der Substitutionstherapie durchgeführt werden. Die Studienlage, die sich mit einem solchen Nebenschilddrüsenweaning beschäftigt, ist aktuell als nicht ausreichend zu bezeichnen. Wie oft in unserem Patientengut ein solcher Auslassversuch unternommen wurde, ist nicht bekannt. Vermutlich wäre es bei einem Großteil der Patienten, die aktuell noch unter einer Substitutionstherapie stehen und weitestgehend beschwerdefrei sind, ratsam und indiziert. In welchem Maß solche Auslassversuche im ambulanten Setting möglich sind bleibt fraglich. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass eine dauerhafte Substitution eine Schädigung der Nebenschilddrüsenfunktion bewirken kann. Ein solcher substitutionsbedingter Hypoparathyreoidismus lässt die Wichtigkeit des nachstationären Nebenschilddrüsenweanings noch weiter in den Vordergrund rücken. Durch die dauerhafte Einnahme von Calcium- oder Vitamin-D-Präparaten kann es akut zu Übelkeit und Diarrhoen kommen. Verschiedene Langzeitnebenwirkungen wie die rezidivierende Nephrolithiasis oder die Nephrokalzinose müssen ebenfalls bedacht werden [52-54, 95]. Auch die nicht zu unterschätzenden Kosten, die eine Substitutionstherapie über Jahre verursacht, könnten durch einen Auslassversuch begrenzt werden. Eine angemessene Nachsorge würde demnach langfristig zum einen zu einer beachtlichen Kostenreduktion führen und zum anderen die Lebensqualität der Patienten verbessern.

6. Zusammenfassung

In der Universitätsklinik für Allgemeine-, Viszeral- und Transplantationschirurgie in Tübingen wurden im Zeitraum vom 05.01.2005 bis 14.01.2011 insgesamt 735 totale Thyreoidektomien durchgeführt. Neben der Schädigung des N. laryngeus recurrens zählen die initiale postoperative Hypokalzämie und der postoperative Hypoparathyreoidismus zu den klassischen postoperativen Komplikationen [91]. Patienten, die unter einem solchen Hypoparathyreoidismus leiden, sind bedingt durch die Unterfunktion der Nebenschilddrüsen und dem daraus resultierenden Mangel an Parathormon nicht mehr in der Lage, einen ausreichenden Serum-Calciumspiegel aufrecht zu erhalten.

Um klären zu können, wie groß die Inzidenz des postoperativen permanenten Hypoparathyreoidismus am Universitätsklinikum Tübingen ist, wurden sämtliche vorliegende Daten statistisch bearbeitet und ausgewertet. Außerdem wurde der Frage nach besonderen Risikofaktoren nachgegangen.

Eine symptomatische postoperative Hypokalzämie fand sich bei knapp 15% der Patienten, wobei Frauen ungefähr dreimal so häufig eine symptomatische Hypokalzämie entwickelten als Männer. Konkret handelte es sich meist um periorale Taubheit und Parästhesien an den kleinen Hand- und Fußmuskeln. Die Erfahrung des Operateurs hat nach unserer Studie keinen entscheidenden Einfluss. Auch zeigte sich kein wesentlicher Vorteil in der Autotransplantation von einzelnen Nebenschilddrüsenkörperchen. Dass Patienten, die eine Thyreoidektomie aufgrund von Karzinomen oder einem Morbus Basedow erhalten, eher zur postoperativen Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus neigen, ließ sich anhand der gesammelten Daten ebenfalls nicht bestätigen.

Die erhobenen Daten zeigen jedoch unstrittig die außerordentliche Bedeutung der Identifikation, vor allem aber der Schonung sowie der Sicherstellung einer ausreichenden Vaskularisierung der dargestellten Nebenschilddrüsen.

Aufgrund der komplexen Form des Krankheitsbildes, seinen mannigfaltigen Symptomen und dem Fehlen von zuverlässigen Parametern, beispielsweise dem Parathormon, muss die errechnete Inzidenz von rund 9 Neuerkrankungen pro Jahr am Uniklinikum Tübingen kritisch betrachtet werden. Womöglich ist die tatsächliche Rate des permanenten Hypoparathyreoidismus höher.

Bei einer relativ großen Anzahl von Patienten, die auch nach mindestens sechs Monaten postoperativ noch immer Calcium- bzw. Vitamin-D-Präparate substituierten, stellt sich die Frage nach der optimalen nachstationären Behandlung. Aufgrund langfristiger Nebenwirkungen dieser Substitutionstherapie kommt dem Nebenschilddrüsenweaning in der ambulanten Behandlung eine gesonderte Bedeutung zu.

Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass die alleinige Substitution von Calcium und Vitamin-D oft nicht ausreicht, um Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus zufriedenstellend zu therapieren. Ein ausreichender Parathormonspiegel im Serum selbst scheint unabdingbar. Während Osteoporosepatienten schon seit längerem erfolgreich mit künstlichem Parathormon behandelt werden, so befindet sich die therapeutische Parathormonsubstitution bei Patienten mit einem Hypoparathyreoidismus noch im experimentellen Stadium [92-94, 96]. Folglich bedarf es auch hier weiterer Studien, um auch die Parathormonsubstitution in der Behandlung des Hypoparathyreoidismus etablieren zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Bundesamt, S., *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern*. 2013.
2. Vassiliou, I., et al., *Total thyroidectomy as the single surgical option for benign and malignant thyroid disease: a surgical challenge*. Arch Med Sci, 2013. **9**(1): p. 74-8.
3. Jung, H. and B. Schlager, *[Recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroidectomy]*. Laryngorhinootologie, 2000. **79**(5): p. 297-303.
4. Basheeth, N., et al., *Hypocalcaemia after total laryngectomy: Incidence and risk factors*. Laryngoscope, 2013.
5. Glinioer, D., et al., *Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery*. Eur J Surg Oncol, 2000. **26**(6): p. 571-7.
6. Schaffler, A., *Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(47): p. 827-34.
7. Lippert, H., *Lehrbuch Anatomie, 6. Auflage, Schilddrüse: Gefäße, Lagebeziehungen: p 644-47*. 2003.
8. J. R. Siewert, M.R., V. Schumplelick, *Praxis der Viszeralchirurgie, Endokrine Chirurgie; 2. Auflage: p 187-93*. 2007.
9. Carter, A.B. and P.J. Howanitz, *Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature*. Arch Pathol Lab Med, 2003. **127**(11): p. 1424-42.
10. Thieme-Bilddatenbank, *Leitungsbahnen von Kehlkopf, Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Arterien und Nerven. Ansicht von ventral. Abb 37.26*. Thieme Bilddatenbank, <http://www.thiemebilddatenbankanatomie.de/Home/Collection/14/4079>.
11. Thieme-Bilddatenbank, *Schilddrüse (Gl. thyroidea) und Nebenschilddrüsen (Gl. parathyroidea), Ansicht von dorsal. Abb. 37.25B* Thieme Bilddatenbank, <http://www.thiemebilddatenbankanatomie.de/Home/Collection/14/4079>.
12. Thieme-Bilddatenbank, *Leitungsbahnen von Kehlkopf, Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Ansicht von links. Tiefe Schicht. Abb. 37.28B*. Thieme Bilddatenbank, <http://www.thiemebilddatenbankanatomie.de/Home/Collection/14/4079>.
13. Thieme-Bilddatenbank, *Schilddrüse (Gl. thyroidea) und Nebenschilddrüsen (Gl. parathyroidea). Nachbarschaftsbeziehungen von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Abb. 37.25C*. Thieme Bilddatenbank, <http://www.thiemebilddatenbankanatomie.de/Home/Collection/14/4079>.

14. J. R. Siewert, M.R., V. Schumplelick, *Praxis der Viszeralchirurgie, Endokrine Chirurgie; 2. Auflage: p 183-85.* 2007.
15. Deutzmann, R., *Überblick über die Hormonelle Regulation des Calcium Haushalts.* 2005.
16. Powers, J., et al., *Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the USA using a large claims database.* J Bone Miner Res, 2013.
17. J. R. Siewert, M.R., V. Schumplelick, *Praxis der Viszeralchirurgie, Endokrine Chirurgie; 2. Auflage: p185-86.* 2007.
18. Bilezikian, J.P., et al., *Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research.* J Bone Miner Res, 2011. **26**(10): p. 2317-37.
19. al-Suliman, N.N., et al., *Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome.* Eur J Surg, 1997. **163**(1): p. 13-20.
20. Mehrabi Bahar, M., et al., *Transient and permanent hypoparathyroidism following thyroidectomy.* Minerva Chir, 2012. **67**(5): p. 433.
21. Khan, M.I., S.G. Waguespack, and M.I. Hu, *Medical management of postsurgical hypoparathyroidism.* Endocr Pract, 2011. **17 Suppl 1**: p. 18-25.
22. Pattou, F., et al., *Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome.* World J Surg, 1998. **22**(7): p. 718-24.
23. Biet, A., et al., *[Postoperative complications in total thyroidectomy for Graves disease: comparison with multinodular benign goiter surgery].* Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2009. **126**(4): p. 190-5.
24. Rosato, L., et al., *[Incidence of complications of thyroid surgery].* Minerva Chir, 2000. **55**(10): p. 693-702.
25. Roher, H.D., et al., *[Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy].* Chirurg, 1999. **70**(9): p. 999-1010.
26. Rosato, L., et al., *Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years.* World J Surg, 2004. **28**(3): p. 271-6.
27. Ozbas, S., et al., *Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre.* Endocr J, 2005. **52**(2): p. 199-205.
28. Testini, M., et al., *The impact of single parathyroid gland autotransplantation during thyroid surgery on postoperative hypoparathyroidism: a multicenter study.* Transplant Proc, 2007. **39**(1): p. 225-30.

29. Herranz Gonzalez-Botas, J. and D. Lourido Piedrahita, *Hypocalcaemia after total thyroidectomy: incidence, control and treatment*. Acta Otorrinolaringol Esp, 2013. **64**(2): p. 102-7.
30. Tezelman, S., et al., *The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter*. World J Surg, 2009. **33**(3): p. 400-5.
31. Delbridge, L., *Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique*. ANZ J Surg, 2003. **73**(9): p. 761-8.
32. Erbil, Y., et al., *The advantage of near-total thyroidectomy to avoid postoperative hypoparathyroidism in benign multinodular goiter*. Langenbecks Arch Surg, 2006. **391**(6): p. 567-73.
33. Agarwal, G. and V. Aggarwal, *Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review*. World J Surg, 2008. **32**(7): p. 1313-24.
34. Bellantone, R., et al., *Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases*. World J Surg, 2002. **26**(12): p. 1468-71.
35. Gemenjager, E., P. Valko, and I. Schweizer, *[Basedow disease. From subtotal to total thyroidectomy]*. Praxis (Bern 1994), 2002. **91**(6): p. 206-15.
36. Cao, H., et al., *[Meta-analysis of total thyroidectomy for multinodular goiter]*. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2014. **39**(6): p. 625-31.
37. Feroci, F., et al., *A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease*. Surgery, 2014. **155**(3): p. 529-40.
38. Woods, R., *Total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **80**(2): p. 316.
39. Barczynski, M., et al., *Total thyroidectomy for benign thyroid disease: is it really worthwhile?* Ann Surg, 2011. **254**(5): p. 724-29; discussion 729-30.
40. Palas, C., et al., *[Total thyroidectomy treatment of benign multinodular goiter]*. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2014. **71**(2): p. 127-32.
41. Bohrer, T., M. Hagemeister, and O. Elert, *A clinical chameleon: postoperative hypoparathyroidism*. Langenbecks Arch Surg, 2007. **392**(4): p. 423-6.
42. J. R. Siewert, M.R., V. Schumplelick, *Praxis der Viszeralchirurgie, Endokrine Chirurgie; 2. Auflage: p278-79*. 2007.
43. Bohrer, T. and J.H. Krannich, *Depression as a manifestation of latent chronic hypoparathyroidism*. World J Biol Psychiatry, 2007. **8**(1): p. 56-9.
44. Lawlor, B.A., *Hypocalcemia, hypoparathyroidism, and organic anxiety syndrome*. J Clin Psychiatry, 1988. **49**(8): p. 317-8.

45. Monig, H., et al., [*Hypocalcemic cardiomyopathy as the cause of severe left heart failure*]. Dtsch Med Wochenschr, 1994. **119**(38): p. 1270-5.
46. Schar, B., et al., [*Hypocalcemia as a rare cause of acute left heart failure. Case report and review of the literature*]. Schweiz Med Wochenschr, 1997. **127**(45): p. 1862-6.
47. Bolk, J., J.H. Ruiter, and J.A. van Geelen, [*Hypocalcemia as a cause of reversible heart failure*]. Ned Tijdschr Geneesk, 2000. **144**(19): p. 900-3.
48. Ardouin, M., et al., [*Eye manifestations in phospho-calcic metabolic disorders. Cataract in the course of hypoparathyroidism*]. Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol, 1972. **32**: p. Suppl 1:71-4.
49. Rizvi, I., et al., *Widespread intracranial calcification, seizures and extrapyramidal manifestations in a case of hypoparathyroidism*. N Am J Med Sci, 2012. **4**(8): p. 369-72.
50. Basak, R.C., *A case report of Basal Ganglia calcification - a rare finding of hypoparathyroidism*. Oman Med J, 2009. **24**(3): p. 220-2.
51. Zisimopoulou, V., et al., *Extensive bilateral intracranial calcifications: a case of iatrogenic hypoparathyroidism*. Case Rep Med, 2013. **2013**: p. 932184.
52. Krysiak, R., et al., [*Hypoparathyroidism: the present state of art*]. Wiad Lek, 2013. **66**(1): p. 18-29.
53. Michels, T.C. and K.M. Kelly, *Parathyroid disorders*. Am Fam Physician, 2013. **88**(4): p. 249-57.
54. Underbjerg, L., et al., *Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study*. J Bone Miner Res, 2013. **28**(11): p. 2277-85.
55. Walker Harris, V. and S. Jan De Beur, *Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options*. Thyroid, 2009. **19**(9): p. 967-73.
56. Endokrinologie, D.D.G.f., *Offizielle Empfehlung der Sektion „Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel“ (CRHUKS) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zur Behandlung des postoperativen Hypoparathyreoidismus*
57. Abboud, B., et al., *Is therapy with calcium and vitamin D and parathyroid autotransplantation useful in total thyroidectomy for preventing hypocalcemia?* Head Neck, 2008. **30**(9): p. 1148-54; discussion 1154-5.
58. Palazzo, F.F., et al., *Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy- does the number of glands transplanted affect outcome?* World J Surg, 2005. **29**(5): p. 629-31.
59. Trupka, A. and W. Siene, [*Autotransplantation of at least one parathyroid gland during thyroidectomy in benign thyroid disease minimizes the risk of permanent hypoparathyroidism*]. Zentralbl Chir, 2002. **127**(5): p. 439-42.

60. Lo, C.Y., *Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy*. ANZ J Surg, 2002. **72**(12): p. 902-7.
61. Karakas, E., et al., *The impact of parathyroid gland autotransplantation during bilateral thyroid surgery for Graves' disease on postoperative hypocalcaemia*. Endocr Regul, 2008. **42**(2-3): p. 39-44.
62. Ahmed, N., et al., *Routine parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy: a procedure with predictable outcome*. J Pak Med Assoc, 2013. **63**(2): p. 190-3.
63. Shepet, K., et al., *Parathyroid cryopreservation after parathyroidectomy: a worthwhile practice?* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(7): p. 2256-60.
64. Borot, S., et al., *Results of cryopreserved parathyroid autografts: a retrospective multicenter study*. Surgery, 2010. **147**(4): p. 529-35.
65. *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie: Leitlinien zur Therapie der benignen Struma -G80, Mitteilung der Gesellschaft für Chirurgie, Heft 3*. 1998.
66. Kakava, K., et al., *Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review*. In Vivo, 2016. **30**(3): p. 171-179.
67. Kim, Y.S., et al., *Intracranial Cortical Calcifications in a Focal Epilepsy Patient with Pseudohypoparathyroidism*. J Epilepsy Res, 2016. **6**(1): p. 31-5.
68. Yamaguchi, K., *[Cognitive Function and Calcium. The link between dementia and bone and calcium metabolism disorders]*. Clin Calcium, 2015. **25**(2): p. 189-94.
69. Coner, A., et al., *Severe hypocalcemia and hypercalciuria due to contrast medium in the course of acute myocardial infarction*. Anatol J Cardiol, 2016. **16**(7): p. 543-5.
70. Rometo, A.B., L. Beerman, and G. Arora, *Electrolyte screening in the evaluation of prolonged QTc interval*. Cardiol Young, 2015. **25**(2): p. 398-9.
71. Cakerri, L., et al., *Primary hypoparathyroidism presenting with heart failure and ventricular fibrillation*. Oxf Med Case Reports, 2014. **2014**(4): p. 77-9.
72. Rubin, M.R., et al., *Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism*. Bone, 2010. **46**(1): p. 190-5.
73. Heubi, J.E., J.C. Partin, and W.K. Schubert, *Hypocalcemia and steatorrhea--clues to etiology*. Dig Dis Sci, 1983. **28**(2): p. 124-8.
74. Abboud, B., R. Daher, and J. Boujaoude, *Digestive manifestations of parathyroid disorders*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(36): p. 4063-6.
75. Halmos, V., J.M. Kendall, and M.A. Ogryzlo, *Idiopathic hypoparathyroidism with impaired vitamin B12 absorption*. Can Med Assoc J, 1962. **87**: p. 173-8.

76. Bohrer, T., et al., [*The farmost unknown disease of postoperative permanent hypoparathyroidism--feasibility and validation of an innovative questionnaire instrument*]. Zentralbl Chir, 2005. **130**(5): p. 440-8.
77. Nawrot, I., et al., *Total thyroidectomy is associated with increased prevalence of permanent hypoparathyroidism*. Med Sci Monit, 2014. **20**: p. 1675-81.
78. Li, Y., Y. Li, and X. Zhou, *Total Thyroidectomy versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Bilateral Multinodular Nontoxic Goiter: A Meta-Analysis*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2016. **78**(3): p. 167-75.
79. Erbil, Y., et al., *The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy*. Am J Surg, 2009. **197**(4): p. 439-46.
80. Wang, T.X., et al., [*Risk factors of hypoparathyroidism following total or near total thyroidectomy*]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2016. **54**(3): p. 206-11.
81. Harris, A.S., et al., *Better consenting for thyroidectomy: who has an increased risk of postoperative hypocalcaemia?* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016.
82. Brandao, M.P., et al., *Optical Characterization of Parathyroid Tissues*. Appl Spectrosc, 2016.
83. Falco, J., et al., *Cutting Edge in Thyroid Surgery: Autofluorescence of Parathyroid Glands*. J Am Coll Surg, 2016.
84. Zaidi, N., et al., *The utility of indocyanine green near infrared fluorescent imaging in the identification of parathyroid glands during surgery for primary hyperparathyroidism*. J Surg Oncol, 2016. **113**(7): p. 771-4.
85. Palmer, M., et al., *Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism. A nationwide cohort study*. Am J Epidemiol, 1988. **127**(5): p. 1031-40.
86. Nilsson, I.L., et al., *The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy*. Endocr Relat Cancer, 2007. **14**(1): p. 135-40.
87. Grodski, S. and J. Serpell, *Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia*. World J Surg, 2008. **32**(7): p. 1367-73.
88. Siperstein, A.E., E. Berber, and E. Morkoyun, *The use of the harmonic scalpel vs conventional knot tying for vessel ligation in thyroid surgery*. Arch Surg, 2002. **137**(2): p. 137-42.
89. Testini, M., et al., *Total thyroidectomy is improved by loupe magnification*. Microsurgery, 2004. **24**(1): p. 39-42.
90. Lindblom, P., J. Westerdahl, and A. Bergenfelz, *Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia*. Surgery, 2002. **131**(5): p. 515-20.

91. Lorente-Poch, L., et al., *Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy*. *Gland Surg*, 2015. **4**(1): p. 82-90.
92. Cusano, N.E., M.R. Rubin, and J.P. Bilezikian, *PTH(1-84) replacement therapy for the treatment of hypoparathyroidism*. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2015. **10**(1): p. 5-13.
93. Cusano, N.E., M.R. Rubin, and J.P. Bilezikian, *Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015. **29**(1): p. 47-55.
94. Cusano, N.E., et al., *Recovery of parathyroid hormone secretion and function in postoperative hypoparathyroidism: a case series*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(11): p. 4285-90.
95. Koschker, A.C., S. Burger-Stritt, and S. Hahner, *[Hypoparathyroidism]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2015. **140**(16): p. 1195-7.
96. Ramakrishnan, Y. and H.C. Cocks, *Impact of recombinant PTH on management of hypoparathyroidism: a systematic review*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015.

8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Herrn PD Dr. Andreas Kirschniak durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Sven Müller, Oberarzt an der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 21.09.2018

Jan Hornig

9. Anhang

Fragebogen für Patienten zu ihrer aktuellen Krankheitssituation und den typischen Symptomen eines Hypoparathyreoidismus.

- 1) *Nehmen oder nahmen Sie 6 Monate nach Ihrer Schilddrüsenoperation noch Calciumpräparate ein?*
- 2) *Nehmen oder nahmen Sie 6 Monate nach Ihrer Schilddrüsenoperation noch Vitamin-D-Präparate ein? (z.B. Rocaltrol®, Calciferol®, Silkis®)*
- 3) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation häufig unter Muskelkrämpfen?*
- 4) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation häufig unter Hautkribbeln?*
- 5) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen Depressionen?*
- 6) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen neurologischen Störungen? (z.B. Krampfanfälle)*
- 7) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen Schlafstörungen?*
- 8) *Leiden Sie seit Ihrer Schilddrüsenoperation an neu aufgetretenen Konzentrationsstörungen?*

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Alfred Königsrainer, Direktor der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Tübingen, für die Erlaubnis, die vorliegende Dissertation erstellen zu können.

Herrn PD Dr. Andreas Kirschniak danke ich herzlich für die freundliche Übernahme als Doktorand.

Herrn Dr. Sven Müller meinen ganz herzlichen Dank für die Überlassung des Themas und die hervorragende und geduldige Betreuung.

Ein besonderer Dank gilt den zahlreichen Patienten, die sich Zeit für die Beantwortung des Fragebogens genommen haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinen lieben Eltern möchte ich von Herzen danken für ihre liebevolle Unterstützung auf meinem Lebensweg.