Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## Dissertation

Subtotale Resektion beidseits versus

Hemithyreoidektomie und kontralaterale subtotale

Schilddrüsenresektion bei der Struma multinodosa –

Langzeitverlauf einer prospektiv randomisierten Studie

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

> von André Klötzler aus Brandenburg/Havel

Datum der Promotion: 12.09.2014

Abstract	
1. Einleitung	12
1.1 Erkrankungen der Schilddrüse	12
1.1.1 Thyreoiditiden	12
1.1.2 Funktionsstörungen	12
1.1.3 Tumore der Schilddrüse	12
1.1.4 Struma (allgemein)	13
1.1.4.1 Einteilung der Struma nach der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie	13
1.2 Die euthyreote Struma multinodosa	15
1.2.1 Epidemiologie	15
1.2.2 Ursachen	16
1.2.2.1 Strumigene Substanzen	17
1.2.3 Pathogenese	17
1.2.3.1 Entstehung von nodulären Schilddrüsenveränderungen	20
1.2.3.1.1 Heterogenität	20
1.2.3.1.2 Somatische Mutationen	21
1.2.3.1.3 Degenerative Prozesse	21
1.3 Prophylaxe und Therapiemöglichkeiten	22
1.3.1 Strumaprophylaxe mit Jod	22
1.3.2 Medikamentöse Therapie	23
1.3.2.1 Therapie mit Jodid	24
1.3.2.2 Therapie mit Schilddrüsenhormonen	25
1.3.2.3 Kombinationstherapie mit Jodid und Levothyroxin	25
1.3.2.4 Radiojodtherapie	25
1.3.3 Operative Therapie	26
1.3.3.1 Operationsindikationen	27
1.3.3.2 Kontraindikationen	27
1.3.3.3 Ziel der Operation	27
1.3.3.4 Mögliche Operationsverfahren	28
1.3.3.5 Postoperative Therapie/Rezidivprophylaxe	29

1.4 Embryologie und Chirurgische Anatomie	31
1.4.1 Embryologie	31
1.4.2 Chirurgische Anatomie	32
1.4.2.1 Schilddrüse	32
1.4.2.1.1 Besonderheiten/Normvarianten der Schilddrüse	34
1.4.2.2 Glandulae parathyroideae	35
1.4.2.3 Nervus laryngeus recurrens	36
1.4.2.4 Nervus laryngeus superior	37
1.4.2.5 Autonomes Nervensystem	38
1.4.2.6 Trachea und Ösophagus	38
2. Problemstellung	39
2.1 Hauptziel der Arbeit	39
3. Patienten und Methoden	40
3.1 Studiendesign	40
3.2 Operation	41
3.2.1 Operationsverfahren	41
3.2.1.1 Verfahren A – Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion	41
3.2.1.2 Verfahren B – subtotale Resektion beidseits	41
3.2.2 Operationsdurchführung	41
3.3 Patientenprotokoll	44
3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	44
3.3.1.1 Einschlusskriterien	44
3.3.1.2 Ausschlusskriterien	44
3.3.2 Diagnostik der Struma multinodosa und Nachuntersuchung	44
3.3.2.1 Präoperative Anamnese	44
3.3.2.2 Anamnese bei Langzeitnachuntersuchung	45
3.3.2.3 Körperliche Untersuchung	45
3.3.2.4 Laboruntersuchung	45
3.3.2.5 Sonographie	46
3.3.2.6 Szintigraphie	47
3.3.2.7 Einteilung der Struma	47
3.3.3 Schilddrüsenabhängige Besonderheiten	48

3.3.4 Datenerfassung	48
3.3.4.1 Datenerfassung im ersten Abschnitt der Studie	48
3.3.4.1.1 Patienteneigene Risikofaktoren	49
3.3.4.2 Zweiter Abschnitt der Studie (Langzeituntersuchung)	49
3.3.5. Operation und Komplikationen	50
3.3.5.1 Allgemeine und spezielle mögliche Komplikationen	50
3.3.5.1.1 Allgemeine Komplikationen	51
3.3.5.1.2 Spezielle Komplikationen nach Schilddrüsenoperation	51
3.3.5.1.2.1 N. laryngeus recurrens Parese – transient oder permanent	51
3.3.5.1.2.2 Hypocalcämie/Hypoparathyreoidismus – transient oder permanent	52
3.3.6 Strumaresektionsgewicht, Knotengröße der Resektate	52
3.3.7 Postoperativer Verlauf	52
3.3.7.1 Der direkt postoperative Verlauf	53
3.3.7.2 Früher postoperativer Verlauf	53
3.3.7.2.1 Patienteneinbestellung	53
3.3.7.2.2 Frühpostoperative Nachuntersuchung	54
3.3.7.3 Langzeitverlauf (10 Jahre postoperativ)	54
3.3.7.4 Nachuntersuchung zum Langzeitverlauf	55
3.3.8 Hypocalcämie – postoperativ und im Langzeitverlauf	55
3.3.8.1 Therapie der Hypocalcämie	56
3.3.8.2 Permanente Hypocalcämie, Hypoparathyreoidismus	56
3.3.9 Postoperative Recurrensparese	57
3.3.10 Patienten mit autologer Transplantation der Nebenschilddrüse	57
3.3.11 Rezidivrate	58
3.3.12 Patienten ohne Schilddrüsenmedikation.	58
4. Ergebnisse	60
4.1 Allgemeine Patientendaten	60
4.1.1 Patientenverteilung	60
4.1.2 Geschlechterverteilung	60
4.1.3 Altersverteilung	61
4.1.4 Zeitabstand OP–Langzeituntersuchung	62
4.2 Ergebnisse aus dem ersten Studienabschnitt	64
4.2.1 Struma multinodosa	64

4.2.1.1 Die Verteilung der WHO-Grade	64
4.2.1.2 Präoperative schilddrüsenabhängige Besonderheiten	64
4.2.2 Stationäre präoperative Diagnostik, patienteneigene Risikofaktoren	65
4.2.2.1 Präoperative Laborwerte	66
4.2.2.2 Präoperative Laryngoskopie	66
4.2.3 Operation	67
4.2.3.1 Operationsverfahren: Einzelverläufe und Dauer	67
4.2.3.1.1 Operation A: Dunhill-Operation	67
4.2.3.1.2 Operation B: subtotale Resektion beidseits	67
4.2.3.1.3 Operationsdauer	67
4.2.3.2 Intraoperative Besonderheiten	67
4.2.3.3 Operationsverfahren im Hinblick auf Anzahl und Ausbildungsstand der	
Operateure	68
4.2.3.4 Strumaresektionsgewicht und maximale Größe	68
4.2.4 Postoperativer Verlauf	69
4.2.4.1 Allgemeine postoperative Komplikationen	69
4.2.4.2 Frühpostoperative Komplikationen	70
4.2.4.2.1 Stationäre Aufenthaltsdauer	70
4.2.5 Postoperative Laryngoskopiebefunde	71
4.3 Studienergebnisse 2. Studienabschnitt	72
4.3.1 Postoperative Beschwerden bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung	72
4.3.2 Postoperative Laborwerte bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung	72
4.3.3 Postoperative Hypocalcämie bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung	78
4.3.3.1 Hypocalcämie bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung	78
4.3.3.2 Permanente Hypocalcämie bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung	79
4.3.4 Postoperative medikamentöse Therapie bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung	79
4.3.5 Zustand nach autologer Epithelkörperchentransplantation bei Langzeit-Follow-Up-	
Untersuchung	80
4.3.5.1 Unterschied hinsichtlich der Calciumtherapie	81
4.3.5.2 Unterschied hinsichtlich des Calciumwerts	81
4.3.5.3 Unterschied hinsichtlich des PTH-Werts	82
4.3.6 Postoperative Volumenveränderung	82
4.3.6.1 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der OP	82

4.3.	6.2 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der L-Thyroxineinnahme	84
4.3.	6.3 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der L-Thyroxindosis	85
4.3.	6.4 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit vom Geschlecht	86
4.3.	7 Postoperative Knotenentwicklung	87
4.3.	7.1 Anzahl der postoperativ neugebildeten Knoten in Abhängigkeit von der OP	87
4.3.	7.2 Postoperativ maximale Knotendurchmesser in Abhängigkeit von der OP	88
4.3.	7.3 Postoperative Anzahl der Knoten in Abhängigkeit vom Geschlecht	90
	7.4 Postoperativ maximale Knotendurchmesser in Abhängigkeit vom Geschlecht	90
	8.1 Entwicklung eines Volumenrezidivs im Abhängigkeit von der OP	92
	8.2 Entwicklung eines Knotenrezidivs in Abhängigkeit von der OP	93
	8.3 Entwicklung eines Rezidivs in Abhängigkeit von L-Thyroxineinnahme	93
	8.4 Entwicklung eines Rezidivs im Abhängigkeit von der L-Thyroxindosis	94
4.3.	9 Re-Operation	95
<b>5</b> .	Diskussion	97
5.1	Studienhintergrund	97
5.2	Rezidiv	100
5.3	Stationäre Verweildauer	105
5.4	Operateur	106
5.5	Medikamentöse Therapie	107
5.6	Hypocalcämie/ Hypoparathyreoidismus	110
5.7	Recurrensparese	115
5.8	Karzinom	118
6.	Zusammenfassung	120
Lite	eraturverzeichnis	123
Abl	oildungsverzeichnis	133
Tak	pellenverzeichnis	134
Dia	grammverzeichnis	136
Dat	tenerfassungsbogen	137
Dai	nksagung	138
Leb	penslauf	139

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	141
Eidesstattliche Erklärung	142

## **Abstract**

Hintergrund: Derzeit besteht, trotz ausreichender Jodversorgung in Deutschland, immer noch ein endemisches Vorkommen der benignen euthyreoten Struma multinodosa (SMN). Die Radikalität der chirurgischen Therapie hat in den letzten Jahren aufgrund des Risikos eines Rezidivs zugenommen, damit aber auch die Komplikationsrate.

**Ziel** dieser prospektiv randomisierten Studie war der Vergleich der Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion (Dunhill Operation) und der beidseitigen subtotalen Schilddrüsenresektion (STR) hinsichtlich der Komplikationsraten sowie der Rezidivbildung im Zehn-Jahre-Langzeitverlauf.

**Material und Methoden:** Zwischen 09/1994 und 06/1998 wurden 200 Patienten mit SMN nach Randomisierung der Gruppe DO (n=100) oder der Gruppe STR (n=100) zugeteilt und in der Chirurgischen Klinik operiert.

Ein Jahr sowie 10 Jahre postoperativ wurden die Patienten erneut einbestellt und untersucht. Es erfolgte ein Anamnesegespräch, eine körperliche Untersuchung, eine Halssonographie sowie eine laborchemische Verlaufskontrolle.

Der Fokus lag auf der Rezidivhäufigkeit. Weiterhin wurden postoperative Komplikationen (Hypoparathyreoidismus, Recurrensparese) und der postoperative L-Thyroxinbedarf untersucht.

**Ergebnisse:** Im Langzeitverlauf konnten Daten von 70 Patienten in der Gruppe DO und 65 Patienten in der Gruppe STR erhoben werden. Insgesamt zeigte sich bei einer Patientin ein sicheres, klinisch relevantes Rezidiv (STR-Gruppe) und bei drei weiteren Patientinnen ein auffälliger Ultraschallbefund; zwei in der DO und eine weitere in der STR Gruppe. Lediglich bei einer Patientin aus der STR-Gruppe mit sicherem Rezidiv wurde eine Re-Operation erforderlich (p = 0,30).

Die postoperative Volumenreduktion des Restgewebes war signifikant größer in der STR-Gruppe gegenüber DO (p = 0,001). Zwischen postoperativer regelmäßiger Einnahme von L-Thyroxin bzw. der L-Thyroxindosis bestand eine Korrelation zur Volumenänderung. So war die durchschnittliche L-Thyroxindosis bei Patienten mit einer Volumenzunahme signifikant niedriger als bei Patienten ohne Volumenänderung bzw. mit Volumenreduktion.

6 % nach DO und 3 % nach STR hatten eine transiente Hypocalcämie (p = 0,44). Bei einem Patienten nach DO persistierte die Hypocalämie. Der mittlere Parathormonwert in der Gruppe DO war signifikant niedriger als bei STR (p = 0,04), jedoch lagen beide Mittelwerte im mittleren Normbereich.

Insgesamt kam es bei 2,5 % der Patienten zur transienten Recurrensparese und bei 1,5 % zur permanenten Parese. Zwischen beiden Gruppen war der Unterschied nicht signifikant.

**Schlussfolgerung:** Beide Operationsmethoden können in einer Ausbildungsklinik mit vergleichbar niedrigen Komplikationsraten durchgeführt werden. Wenn nur ein kleiner knotenfreier Schilddrüsenrest in situ verbleit, ist mit einer sehr geringen Rezidivrate zu rechnen.

Da in den letzten Jahren die Inzidenz inzidentell gefundener papillärer Mikrokarzinome stark zugenommen hat und diese nur mit einer Hemithyreoidektomie ausreichend therapiert sind, sollte der Operation nach Dunhill der Vorzug gegeben werden. Außerdem muss im Falle eines Rezidives höchstens eine Seite reoperiert werden.

**Background:** Despite adequate iodine intake in Germany, there is still an endemic occurrence of benign euthyroid multinodular goiter (MNG). The radicality of surgical therapy has increased in recent years due to the risk of recurrence, but also the complication rate.

The aim of this prospective randomized study was to compare the hemithyroidectomy with contralateral subtotal resection (Dunhill operation) and the bilateral subtotal thyroidectomy (BSC) in terms of complication and recurrence rates.

**Materials and Methods:** Between 09/1994 and 06/1998 200 patients with MNG were randomized to the group DO (n = 100) or the STR group (n = 100) and were operated in the surgical clinic.

One year and 10 years postoperatively, the patients were examined. The follow-up included a physical examination, an ultrasound of the thyroid and laboratory values including TSH, fT3, fT4, parathyroid hormone and Calcium.

The focus was on the frequency of recurrent goiter. Furthermore, postoperative complications (hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve paralysis) and the postoperative L-thyroxine dosage were investigated.

**Results:** For the long term follow-up, data of 70 patients in the DO group and 65 patients in the STR group could be collected. Overall, one patient developed a clinically relevant recurrence (STR group) and three had a suspicious ultrasound result; one in the STR and two in the DO group. Only the patient in the STR group with an proven recurrent goiter required a re-operation (p = 0.30).

The postoperative volume reduction of the residual tissue was significantly greater in the STR group compared with DO (p = 0.001). There was a correlation between postoperativ tissue volume change and postoperative regular intake of L-thyroxine and dose of L- thyroxine. The average L-thyroxine dosage was significantly lower in patients with increase of volume than in patients without volume change or volume reduction.

6% (DO) and 3% (STR) had a transient hypocalcemia (p = 0,44). In one patient of the DO group the hypocalcemia persisted. The mean PTH value in the DO group was significantly lower than in STR (p = 0.04), but mean values were in the middle normal range in both groups.

Overall, 2.5% of the patients experienced transient recurrent nerve palsy and 1.5% permanent palsy. The difference between the two groups was not significant.

**Conclusion:** Both surgical procedures can be performed in a training clinic with similar low complication rates. However, if only a small thyroid without noduls remains in situ, a very low recurrence rate is to be expected.

As in recent years, the incidence fond of incidental papillary micro carcinoma has increased and as these carcinomas are treated adequately with only a hemithyroidectomy, the preference should be given to the operation of Dunhill. In addition of case of a recurrence, only one side has to be reoperated.

## 1. Einleitung

Die Schilddrüse ist ein endokrines Organ mit sowohl Hormonspeicherfunktion als auch Steuerfunktion. Durch die von ihr produzierten Hormone, Triojodthyroxin (T3), Thyroxin bzw. Tetrajodthyronin (T4) und Calcitonin, ist sie an der Regulation des Jod-, des Calcium- und des Gesamtstoffwechsels beteiligt. T3 und T4 bewirken eine Steigerung des Grundumsatzs sowie der Schlagkraft und der Frequenz des Herzens. Calcitonin hingegen senkt den Blutcalciumspiegel.<sup>1</sup>

## 1.1 Erkrankungen der Schilddrüse

Die Erkrankungen der Schilddrüse können in Struma, Thyreoiditiden, Funktionsstörungen und Tumore der Schilddrüse unterteilt werden.<sup>2</sup> Dabei ist zu beachten, dass die Grenzen oft überlappen, da die jeweiligen Ursache wie auch Symptome einander gleichen oder ähnlich sind.

#### 1.1.1 Thyreoiditiden

Hierzu zählen die entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse unterschiedlicher Ursache. Die Genese ist immunologisch (häufigste Ursache), viral, bakteriell, mykotisch, durch andere Entzündungen (Sarkoidose), durch Strahlen, durch Traumata oder Medikamente bedingt.<sup>3</sup>

#### 1.1.2 Funktionsstörungen

Aufgrund der vielfältigen Wirkung der Schilddrüsenhormone T3 und T4 haben Funktionsstörungen der Schilddrüse teilweise großen Einfluss auf den Metabolismus und können dementsprechend schwerwiegende, sogar teils dramatische Symptome hervorrufen. Die Funktionsstörungen werden unterteilt in Hyperthyreose und Hypothyreose, welche wiederum in Abhängigkeit von ihrer Ursache in sekundäre und primäre Erkrankung unterteilt werden.<sup>2</sup>

#### 1.1.3 Tumore der Schilddrüse

Maligne Schilddrüsentumore haben eine relativ geringe Inzidenz. Sie machen ca. 1 % aller malignen Tumore bei Frauen und ca. 0,15 % aller malignen Tumoren bei Männern aus. Sie treten meist in Form eines solitären, langsam wachsenden Knotens auf. Von den solitären Knoten sind ca. 80-90 % Adenome und ca. 10-

20 % Karzinome. Diese treten häufiger in Strumen als in nichtvergrößerten Schilddrüsen auf. Schilddrüsentumore treten, mit Ausnahme des medullären Karzinoms, zwei bis drei Mal häufiger bei Frauen als bei Männern auf. In der Regel treten Sie ab dem 50. Lebensjahr auf. Das papilläre Karzinom stellt eine Ausnahme dar, da es bereits im Kindesalter wie auch bei jungen Menschen gehäuft vorkommen kann.<sup>2</sup>

#### 1.1.4 Struma (allgemein)

Jede tastbare oder sichtbare Vergrößerung der Schilddrüse, unabhängig von ihrer Funktion und der morphologischen Veränderung, wird als Struma bezeichnet. Somit ist die Struma eher ein Symptom und keine Krankheitsbeschreibung. Daher muss jede Schilddrüsenvergrößerung nach den aktuellen Möglichkeiten der Diagnostik abgeklärt und nach morphologischen und funktionellen Kriterien eingeteilt werden.

Weiterhin müssen, um die Diagnose endemische Struma bzw. Jodmangelstruma stellen zu können, alle anderen Ursachen für eine Schilddrüsenvergrößerung ausgeschlossen werden.<sup>4</sup>

## 1.1.4.1 Einteilung der Struma nach der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

#### A. Befunddeskription

- a) entop (im Halsbereich)
  - I. diffus
  - II. einknotig
  - III. mehrknotig
- b) dystop
  - I. intrathorakal
  - II. Zungengrundstruma

#### B. Pathogenese

- 1. bei Jodmangel
- 2. durch strumigene Substanzen
- 3. mit Autonomie
- 4. bei Zystenbildung, Durchblutung, nach Trauma
- 5. bei Immunthyreopathien

- 6. bei anderen Entzündungen
- 7. bei Schilddrüsentumoren
- 8. bei neoplastischer Produktion von TSH oder TSH-ähnlichen Aktivitäten
- 9. bei Akromegalie
- 10. bei Jodfehlverwertung
- 11. bei Hormonresistenz
- 12. bei Befall der Schilddrüse durch extrathyreoidtale bzw. systemische Erkrankungen
- 13. andere

## 1.2 Die euthyreote Struma multinodosa

Thema dieser Arbeit ist die operative Therapie der euthyreoten Struma multinodosa bei Erwachsenen. Mit ca. 200 Millionen Strumaträgern weltweit stellt diese Erkrankung die häufigste der Schilddrüse dar.<sup>6</sup>

Eine Vergrößerung der Schilddrüse wird als Struma bezeichnet. Der Definition liegt die objektive sonographische Volumetrie der Schilddrüse zugrunde. Überschreitet das Schilddrüsenvolumen bei einer erwachsenen Frau 18 ml bzw. bei einem erwachsenen Mann 24 ml, spricht man von einer Struma. Bei Kindern sind entsprechend altersabhängige Volumenangaben zu beachten.<sup>3</sup> Diese Einteilung geht auf Gutekunst zurück.<sup>4</sup>

Die euthyreote Struma nodosa/multinodosa ist die häufigste endokrinologische Erkrankung in Deutschland und stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Aus diesem Grund müssen andere Ursachen für eine Schilddrüsenvergrößerung, wie zum Beispiel Funktionsstörungen, Thyreoidititen oder Malignome, ausgeschlossen werden. Frauen sind dabei bis zu fünf Mal häufiger betroffen als Männer.<sup>7</sup>

#### 1.2.1 Epidemiologie

Die Strumaprävalenz in Deutschland ist trotz der verbesserten Jodversorgung unverändert hoch. In Populationsstudien konnte gezeigt werden, dass sie im Erwachsenenalter bis zu 50 % und im Kindesalter in Abhängigkeit von den Referenzwerten zwischen < 5 bis und über > 35 % liegen. Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer. Zudem hat der Anteil an Schilddrüsenknoten in nichtvergrößerten Schilddrüsen in den letzten Jahren auf 20-30 % zugenommen. Gerade bei jüngeren Menschen sind Schilddrüsenknoten häufiger anzutreffen als die Struma. Mit höherem I ebensalter ist eine Zunahme des Schilddrüsenvolumens sowie der Anzahl von Schilddrüsenknoten zu verzeichnen. Dabei finden sich regionale Unterschiede. Das früher beobachtete Nord-Süd-Gefälle in der Strumaprävalenz ist jedoch nicht mehr vorhanden.<sup>3</sup>

Kann in einem definierten Gebiet bei mehr als 10 % der Bevölkerung eine Struma diagnostiziert werden, so spricht man von einer endemischen statt von einer sporadischen Struma.<sup>4</sup>

#### 1.2.2 Ursachen

Die mit Abstand häufigste bekannte Ursache (90 %) für eine Struma ist der alimentäre Jodmangel.<sup>3</sup> Der Grund hierfür liegt in der Eiszeit vor über 10.000 Jahren, als das Schmelzwasser der Gletscher das Spurenelement Jod aus den Böden herausgewaschen und in die Weltmeere gespült hat. Aus diesem Grund enthalten Nahrungsmittel, mit Ausnahme von Meeresprodukten, und Trinkwasser nicht genügend Jod, sofern es nicht eigens hinzugefügt wird.<sup>8</sup>

Üblicherweise liegt bei einer Jodmangelstruma eine euthyreote Stoffwechsellage vor. Eine Ausnahme stellt dabei der extreme Jodmangel dar. Liegt eine Funktionsstörung der Schilddrüse vor, so kann das als Hinweis auf eine andere Ursache gewertet werden und bedarf weiterer Abklärung.<sup>3</sup>

Weitere Ursache für eine Schilddrüsenvergrößerung/Struma sind<sup>3</sup>:

Autonomie der Schilddrüse

Morbus Basedow

Autoimmunerkrankungen (immunogene Hyperthyreose, Hashimoto-Thyreoiditis) andere Thyreoiditiden (zum Beispiel subakute Thyreoiditis de Quervain, "silent thyreoiditis")

Tumor (Schilddrüsenkarzinome, Metastasen anderer Karzinome), Zysten,

Blutungen

Schwangerschaft (vermehrter Bedarf an Jod), Post Partum Thyreoiditis (PPT) strumigene Medikamente (zum Beispiel Thyreostatika, Lithium)<sup>4</sup>

Adenome mit und ohne funktionelle Aktivität

#### selten:

angeborene Enzymdefekte

TSH-Rezeptormutationen

TSH-produzierender Hypophysentumor

TSH-Erhöhung bei Schilddrüsenhormonresistenz

Riedel-Struma

Lymphome, Metastasen

Akromegalie

durch HCG bedingt (Blasenmole, Hodentumor)

Amyloidose<sup>4</sup>

andere Erkrankungen (zum Beispiel granulomatöse Systemerkrankungen,

Sarkoidose<sup>4</sup>)

Selenmangel, Zinkmangel<sup>3</sup>

strumigene Nahrungsfaktoren (siehe 1.2.2.1)

bakterielle Thyreoiditis (bei Sepsis)

#### 1.2.2.1 Strumigene Substanzen

Strumigene Substanzen werden dem Körper durch Nahrungsmittel wie auch durch Trinkwasser und Medikamente hinzugefügt und können über unterschiedlichste Mechanismen zu einer Volumenzunahme der Schilddrüse führen.

#### in der Nahrung:

Kohlarten, Weißklee, Sojabohnen - Vinyl-Thiooxazolidin (Thiocyanat Goitrin), Majok (Cassava), Perchlorat, Nitrat, Flavoide, Disulfide

#### im Trinkwasser:

Urochrome, Nitrate, hoher Calciumgehalt

#### Arzneimittel:

Thyreostatika, Phenylbutazon, Salicylate, Sulfonamide, Lithium, schwach oder fraglich bei Indometacin, D-Penicillinamin, Phenytoin, Babiturate, Sulfonylharnstoffderivate, Aminoglutethimid, Heparin, Resocin, Östrogene (Kontraceptiva, Azetazolamin und Natriumnitroprussid)<sup>5</sup>

#### 1.2.3 Pathogenese

Bis heute ist die Pathogenese der Struma nicht ausreichend geklärt. Beim Rückgang der Hormonsyntheseleistung in der Schilddrüse kommt es kompensatorisch zu einem Anstieg der TSH-Freisetzung aus der Hypophyse (Thyreotrope-Achse). Dies wiederum hat den Effekt, dass ein Schilddrüsenwachstum induziert wird.<sup>3</sup>

Neuere Studien legen jedoch nahe, dass die kompensatorisch erhöhte TSH-Ausschüttung nicht die primäre Ursache für das Schilddrüsenwachstum darstellt. In Studien konnte gezeigt werden, dass lokalen Wachstumsfaktoren (IGF-I, IGF-II, IGF-Bindungsprotein, EGF, bFGF, TGF-a, TGF-b) und Jodlipoden (d-Jodlakton) eine entscheidende Schlüsselrolle zukommt. Diese werden dabei (physiologischerweise) durch den intrathyreoidalen Jodgehalt reguliert (Autoregulation), was bewirkt, dass es zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen wachstumsstimulierenden und wachstumshemmenden Faktoren unter Jodmangel kommt. Der Wachstumsfaktor IGF-I wird bei Jodmangel vermehrt durch die Thyreozyten gebildet, was physiologischerweise durch Jodid gehemmt wird. Die Synthese von jodierten Arachnoidonsäurederivaten (Jodlaktonen), welche eine wachstumsinhibierende Wirkung haben (zum Beispiel durch die Proteinkinase C), ist hingegen vermindert. Weiterhin sensibilisiert der Jodmangel die Thyreozyten gegenüber TSH. Zusätzlich wird der (ohnehin schon langsame) Zellumsatz der Schilddrüse durch eine veränderte Apoptoserate (weiter) verlangsamt. Eine zusätzliche Rolle spielen Umwelteinflüsse wie zum Beispiel Nikotingenuss oder Thiocyanate.

Die bisher wenig bekannten genetisch determinierten Faktoren (zum Beispiel der Natrium-Jod-Transporter) wie auch Belastungssituationen (Schwangerschaft, Stillzeit, Pubertät, chronische Erkrankungen) können die Auswirkung des individuellen Jodmangels zusätzlich beeinflussen und so das Auftreten einer Struma bzw. von Schilddrüsenknoten begünstigen.

Es ist bekannt, dass das Wachstumsverhalten einzelner Thyreozyten heterogen ist. Dabei hat es den Anschein, dass unter Jodmangel vor allem verstärkt proliferierende Thyreozyten anfällig für das Neuauftreten von Mutationen sind. Punktmutationen in den kodierenden Gensequenzen des TSH-Rezeptors und nachgeschalteter G-Proteine begründen auf molekularer Ebene die Autonomie dieser Zellklone. Diese Mutationen können zu einem dauerhaft erhöhten Aktivitätszustand der Zelle führen, welcher von einem TSH-Stimulus unabhängig ist, und somit zu einem nicht mehr regulierbaren, unabhängigen und verstärkten Wachstum der Zellklonen und somit langfristig zur Entstehung von Knoten/autonomen Adenomen führen.

Somit zeigt sich, dass das Schilddrüsenwachstum ein komplexes, multifaktorielles Geschehen ist. Dabei kann zwischen einer durch den Jodmangel verursachten Hyperplasie (Vermehrung der Schilddrüsenzellen) und einer TSH-vermittelten Hypertrophie (Vergrößerung der Schilddrüsenzellen) unterschieden werden. Mit

dem umliegenden Bindegewebe und Gefäßsystem besteht mit den Thyreozyten eine parakrine Interaktion.<sup>3</sup>

Bei einem Jodgehalt von ca. 150  $\mu$ g/g Schilddrüsengewebe beginnt die hyperplastische Veränderung der Schilddrüse. Der normale Jodgehalt, bei welchem keine pathologischen Veränderungen der Schilddrüse vorliegen, liegt bei 900-1000  $\mu$ g/g Schilddrüsengewebe. Bei einem Wert von 150-350  $\mu$ g/g Schilddrüsengewebe kann kein d-Jodlakton (wachstumshemmende Wirkung auf die Thyreozyten) mehr nachgewiesen werden.<sup>4</sup>

Ernährungsgewohnheiten, Reisegewohnheiten, genetische, immunologische und konstitutionelle Faktoren sind unter anderem die Gründe, warum nicht alle Menschen in einem Jodmangelgebiet gleichermaßen eine Struma entwickeln<sup>5</sup>. "D. h., dass das Leben in einem Jodmangelgebiet eine notwendige Voraussetzung, aber nicht unbedingt der ausreichende Grund für die Entwicklung einer Jodmangelkrankheit ist."<sup>5</sup>

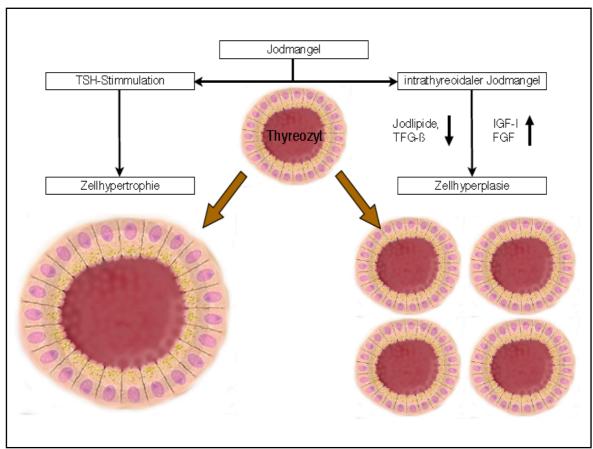


Abbildung 1-1 Pathogenese der Struma

#### 1.2.3.1 Entstehung von nodulären Schilddrüsenveränderungen

Noduläre Veränderungen der Schilddrüse entwickeln sich in Abhängigkeit von der Zeit, die die Schilddrüse einem Jodmangel oder einer strumigenen Substanz ausgesetzt ist. Diese treten in seltenen Fällen auch sporadisch auf, sowohl mit als auch ohne funktionelle Autonomie. Diese knotigen Veränderungen sind, im Gegensatz zur diffusen Hypertrophie und Hyperplasie, nicht mehr reversibel.

Bei nahezu allen älteren Menschen (> 65a) sind (mikroskopische) nodöse Veränderungen, sogar papilläre Mikrokarzinome zu finden.

Innerhalb der Schilddrüse bilden sich, im Gegensatz zu anderen Drüsen, meist polyklonale Adenome. Häufig findet man innerhalb eines Strumaknotens Follikel mit unterschiedlicher funktioneller Expression von proliferativer Aktivität. Dies wird durch die unterschiedliche Expression proliferationsassoziierter Protoonkogene bzw. ihrer Mutationen am TSH-Rezeptor bzw. an den G-Proteinen erklärt und läuft unter dem Begriff der Heterogenität der Zellen. Dies erklärt auch, warum einige der Knoten sehr langsam wachsen, wohingegen andere offenbar eine gesteigerte intrinsische Wachstumsaktivität haben.<sup>4</sup>

#### 1.2.3.1.1 Heterogenität

Als "Heterogenität" bezeichnet man die unterschiedliche funktionelle wie auch proliferative Potenz von Follikelzellen. Einige dieser Zellen besitzen hinsichtlich des Wachstums und ihrer Funktion autonome Eigenschaften; das hat zur Folge, dass selbst unterschwellige Wachstumsreize zur bevorzugten Proliferation von Follikelzellen mit hohem Wachstumspotenzial führen. Ähnliches trifft auf die Funktion der einzelnen Follikelzellen zu. Daraus ergeben sich polyklonale Knoten mit heterogenen Zellgruppen. In Abhängigkeit von der Prädominanz der unterschiedlichen Zelltypen hinsichtlich ihrer Aktivität erscheint ein Knoten somit insgesamt eher als kalter (hypoaktiver), warmer (hyperaktiver) oder heißer Knoten (sehr hyperaktiv).

"Es wurde beobachtet, dass Östrogene durch Bindung an Östrogenkernrezeptoren und durch einen permissiven Effekt auf die Wirkung von Wachstumsfaktoren die Formierung von Knoten begünstigen können." Das könnte eine Erklärung für die besondere Häufung von knotigen Strumen bei Frauen sein<sup>4</sup>.

#### 1.2.3.1.2 Somatische Mutationen

Es sind Mutationen bekannt, welche primär zu einer Funktionssteigerung der Zellen führen können (Mutation des Gs-a-Gens (Signalprotein Gs-a) bzw. des TSH-Rezeptor-Gens). Diese können, im Zusammenwirken mit Wachstumsfaktoren, sekundär zu monoklonalen Proliferationen der Thyreozyten führen. Dieser Mechanismus ist für autonome Adenome bereits gesichert. Die Mutationsrate ist wahrscheinlich unter verstärkter Proliferationsrate aufgrund unterschiedlicher Wachstumsstimmuli (zum Beispiel Jodmangel) erhöht. So geht man davon aus, dass 50-70 % der autonomen Adenome Folgen einer Mutation sind. Für kalte Knoten konnten bislang keine Mutationen oder Defekte des NIS (Natrium-Jod-Symporter)-Gens gesichert werden. Jedoch ist bekannt, dass die NIS-Aktivität in kalten Knoten vermindert bis erloschen, in autonomen Knoten hingegen erhöht ist.4

#### 1.2.3.1.3 Degenerative Prozesse

Die Volumenzunahme der Schilddrüse führt zum Teil zu einer Diskrepanz zwischen Gewebezuwachs und Durchblutung, zu Follikelrupturen, Mikroblutungen und resultierender Narbenbildung. Dabei kann das Schilddrüsengewebe, welches zwischen den einzelnen Narbensträngen eingezwängt wird, als Pseudoknoten imponieren. Durch den dadurch resultierenden Verlust der funktionellen Integrität (primär Jodination, Jodisation oder Pinozytose) kann die Funktionlosigkeit (kalter Knoten) auch erworben werden.<sup>4</sup>

## 1.3 Prophylaxe und Therapiemöglichkeiten

Die Therapie der Struma ist abhängig von ihrer Ätiologie, Größe und Beschaffenheit, dem Vorhandensein von Knoten sowie dem Vorliegen mechanischer Komplikationen, der Schilddrüsenstoffwechsellage, dem Alter des Patienten und seinen Begleiterkrankungen und vor allem von den Präferenzen des Patienten.<sup>3</sup>

#### Zur Wahl stehen:

A: medikamentöse Therapie

- -Jodtherapie
- -Schilddrüsenhormontherapie
- -Kombinationstherapie aus Jodid und Schilddrüsenhormonen

B: chirurgische Therapie

C: Radiojodtherapie (in Deutschland nur in ausgewählten Fällen)<sup>3</sup>

Dabei kommt der Strumaprophylaxe bzw. einer möglichst frühzeitigen Behandlung der Struma eine entscheidende Rolle zu, da die Rückbildungsfähigkeit des Organs begrenzt ist und die besten Erfolgsaussichten im Frühstadium bestehen.<sup>3</sup>

Dabei sollte das Ziel der Therapie nicht ausschließlich der Volumenreduktion/Rückbildung der Struma, welche den Patienten oftmals keine Beschwerden verursacht. liegen. sondern gleichermaßen einem erneuten/fortwährenden Strumawachstum sowie den Folgeerkrankungen des Jodmangels, insbesondere der Knotenbildung, langfristig vorbeugen. Aus diesem Grund ist im Anschluss an eine Strumatherapie möglichst immer eine dauerhafte Rezidivprophylaxe durchzuführen, da sonst der Behandlungserfolg nicht aufrechterhalten werden kann.3

#### 1.3.1 Strumaprophylaxe mit Jod

Beruht das Strumarisiko auf einem alimentären Jodmangel, so ist die Prophylaxe bei rechtzeitigem und ausreichendem Ausgleich des Joddefizits sehr effektiv. Dies kann sowohl alimentär als auch in Tablettenform erfolgen. Da eine ausreichende alimentäre Jodzufuhr im Einzelfall nur schwer überprüfbar ist, wird der

Tablettenform in den letzten Jahren, trotz verbesserter alimentärer Jodversorgung in Deutschland, immer noch der Vorzug gewährt.

Absolute Indikation für Prophylaxe:

- Zustand nach Strumaoperation
- Schwangerschaft und Stillzeit
- positive Familienanamnese einer Struma
- alimentärer Jodmangel

Relative Indikation zur Prophylaxe:

Kindes- und Jugendalter

#### 1.3.2 Medikamentöse Therapie

Der Therapieerfolg bei medikamentöser Therapie ist bei lange bestehenden Kröpfen oft sehr gering<sup>3</sup>, da eine volle Rückbildung der Struma nur bei frühzeitigem Therapiebeginn (Kindes- und Jugendalter) möglich ist. Lange bestehende Strumen sind daher oft therapieresistent<sup>3</sup>. Insbesondere bei bereits vorhandenen knotigen Veränderungen des Gewebes ist die konservative Therapie wenig erfolgversprechend. Dennoch ist zu bedenken, dass nicht jeder Knoten chirurgisch entfernt werden muss<sup>3</sup>. Die maximal zu erwartende Volumenreduktion bei konservativer Therapie liegt zwischen 30-40 %, einige wenige Autoren geben sogar bis zu 50 % an.<sup>3</sup>

Die Dauer der konservativen Therapie ist auf ein bis zwei Jahre zu begrenzen. Anschließend geht sie in eine Rezidivprophylaxe über, wobei zwischen Therapie und Prophylaxe oftmals kein größerer Unterschied besteht.

Zur Anwendung kommt die Therapie mit Jodid, Levothyroxin oder die Kombination beider Präparate (Jodid-Levothyroxin-Kombination). Die Wirksamkeit der Präparate ist ansatzweise vergleichbar.<sup>3</sup>

Bei euthyreoter Struma nodosa erfolgt die Einleitung der Therapie sowie der Jodprophylaxe mit dem Ziel, dem Entstehen weiterer Knoten vorzubeugen, unabhängig von der Beeinflussbarkeit bereits bestehender Knoten. Dabei ist es sehr wichtig, dass vor dem Beginn das Vorliegen eines Schilddrüsenmalignoms sowie eine relevante Autonomie ausgeschlossen werden muss. Bei Hinweisen auf

eine relevante Autonomie (erkennbar an einem supprimiertem TSH oder Technetium-Uptake unter Suppressionsbedingungen über 2 %) ist eine medikamentöse Therapie mit Jodid wie auch mit Levothyroxin nicht mehr möglich<sup>3</sup>. Der Verdacht auf einen malignen Schilddrüsentumor stellt eine absolute Kontraindikation dar.<sup>5</sup>

Jodid	Levothyroxin	Jodid-Levothyroxin-Kombination
Therapie der ersten Wahl bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (unter 40Jahren) mit Struma diffusa und euthyreoter Struma nodosa (wenn keine relevanten Autonomien vorliegen)	bei subklinischer Hypothyreose bei Autoimmunthyreoiditis	bei Patienten nach Strumaresektion mit kleiner Restschilddrüse und hohem basalem TSH bei unzureichender Wirksamkeit einer Jodid- oder Levothyroxintherapie.

Tabelle 1-1 Medikamentöse Therapie der benignen Struma nodosa<sup>3</sup>

#### 1.3.2.1 Therapie mit Jodid

Hierbei wird Jodid oder Jodat substituiert, kein elementares Jod.<sup>5</sup> Für die **Therapie** sind in Deutschland Jodtabletten in unterschiedlichster Dosierung erhältlich. Weiterhin werden Algentabletten mit definierten Joddosierungen angeboten. Bei Substitutionsbedarf werden 200 µg Jodid/Tag als ausreichende Menge angesehen.<sup>5</sup>

Die **Therapiedauer** ist prinzipiell lebenslang, da Therapie und Rezidivprophylaxe ineinander übergehen und sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden, es sei denn, es änderte sich etwas an der alimentieren Jodzufuhr.<sup>5</sup>

Als mögliche, wenn auch sehr seltene **Nebenwirkungen** sind ein Anstieg der Schilddrüsenautoantikörper (TPO-AK), das Auftreten von sogenannter Jodakne und eine Verschlechterung der sehr seltenen Dermatitis herpetiformis Duhring beschrieben.<sup>3</sup>

Vor Therapiebeginn muss eine funktionelle Autonomie ausgeschlossen werden<sup>5</sup>. Ältere und größere Strumen besitzen aufgrund knotiger, regressiver und fibrotischer Veränderungen deutlich weniger reagibles Schilddrüsenparenchym. Dies hat zur Folge, dass der Effekt der Jodtherapie hier meist sehr gering ausfällt. Somit findet die Jodtherapie primär bei jungen Menschen bis zum 40. Lebensjahr mit diffuser Struma Anwendung. Eine Anwendung der Therapie oberhalb dieser Altersgrenze hat nur eine geringe Erfolgsaussicht.<sup>8</sup>

#### 1.3.2.2 Therapie mit Schilddrüsenhormonen

Diese Therapie basiert auf dem früheren Verständnis, dass TSH der entscheidende Wachstumsstimulus bei der Strumagenese ist und somit eine Suppression des TSH (Hypophysen-Schilddrüsen-Achse) zu einer Inaktivierungsatrophie führen soll. Die Hyperplasie der Thyreozyten wird dabei nicht beeinflusst.<sup>7</sup>

**Indikation** ist eine vorangegangene ineffektive Jodtherapie<sup>3</sup>, ein Lebensalter über 40 Jahre (wenn eine funktionelle Autonomie ausgeschlossen ist), bestehende Autoimmunthyreoiditis sowie eine manifeste oder latente Hypothyreose<sup>5</sup>.

Bei wird per os substituiert<sup>3</sup>. Eine der Therapie Levothyroxin erfolgt in besonderen Kombinationstherapie mit T3/T4-Präparaten nur Ausnahmefällen wie zum Beispiel bei Konversionsstörungen<sup>3</sup>, um beschriebenen T3-Spitzen nach Medikamenteneinnahme vorzubeugen<sup>8</sup>.

Ziel und **formaler Richtwert der Therapie** ist, dass der TSH-Wert an der unteren Normgrenze liegt<sup>7</sup>.

Die **Therapiedauer** erstreckt sich über ca. ein Jahr und sollte dann in eine reine Jodprophylaxe übergehen, wenn nicht funktionelle Gründe oder ein Rezidivwachstum die Fortführung der Therapie notwendig machen.<sup>3</sup>

#### 1.3.2.3 Kombinationstherapie mit Jodid und Levothyroxin

Bei dieser Therapieform sollen die unterschiedlichen pathophysiologischen Ansatzpunkte der Strumaentstehung beider Stoffe genutzt werden.<sup>7</sup>

Somit kann diese Therapie nach Strumaresektionen bei ausreichendem Restgewebe oder nach erfolgloser, alleiniger Jod- und/oder Levothyroxintherapie angewandt werden.<sup>3</sup>

Auch hier beträgt die **Dauer** der Therapie ca. ein Jahr und geht anschließend in eine Rezidivprophylaxe über. Die Kontraindikationen entsprechen denen der Einzeltherapien (nachgewiesene Autonomie).<sup>3</sup>

#### 1.3.2.4 Radiojodtherapie

In Deutschland hat die Radiojodtherapie, anders als bei hyperthyreoten und malignen Strumen, bei benignen, euthyreoten Strumen einen eher untergeordneten Stellenwert. In Einzelfällen wird sie jedoch durchaus erfolgreich zur Strumaverkleinerung eingesetzt.<sup>3</sup>

Als **Therapeutikum** wird Jod 131 eingesetzt. Dieses Jodisotop sendet, im Unterschied zum natürlich vorkommenden Jod 127, Beta-Strahlung mit ca. 2 mm Reichweite sowie Gamma- bzw. Röntgenstrahlung aus.<sup>5</sup> Der größte Teil des Therapieeffektes (95 %) geht auf die Beta-Strahlung zurück, der kleinere Teil (5 %) auf die Gammastrahlung.<sup>4</sup> Das Jodisotop 131 wird in der Schilddrüse genauso verstoffwechselt wie Jod 127. Somit wird es primär von der Schilddrüse aufgenommen, dort gespeichert und anschließend in die Schilddrüsenhormone eingebaut. Aufgrund der Tatsache, dass Jod 131 überwiegend in der Schilddrüse gespeichert wird, ist es nahezu das ideale Radiopharmazeutikum für die interne Strahlentherapie. Hierzu erfolgt die Aufnahme des radioaktiven Jods durch den Patienten in Form einer Kapsel auf nüchternen Magen. In Deutschland erfolgt die Therapie, im Gegensatz zu vielen anderen Ländern, stationär.<sup>1</sup>

**Therapieindikation** sind unter anderem ein Versagen der medikamentösen Therapie oder eine bestehende Kontraindikation bei operativer wie auch medikamentöser Therapie (zum Beispiel Rezidivstruma, eingeschränkte Operationfähigkeit durch die Morbidität des Patienten, Hyperthyreose bei Schilddrüsenautonomie, Morbus Basedow oder differenziertes Schilddrüsenkarzinom).<sup>3, 5</sup>

**Kontraindikationen** stellen große kalte Knoten, Schwangerschaft oder Stillzeit sowie mangelnde Jodaufnahme in der Schilddrüse bei Szintigraphie oder Radiojodtest dar<sup>3</sup>.

#### 1.3.3 Operative Therapie

Mit jährlich ca. 100.000 Strumaoperationen werden in Deutschland weltweit die meisten Schilddrüsenoperationen durchgeführt. Somit gehört die Strumaoperation zu den fünf häufigsten Operationen in der Allgemeinchirurgie in Deutschland, zusammen mit der Appendektomie, der Cholecystektomie und der Herniotomie. Die Operationssterblichkeit ist dank der Fortschritte in der modernen Chirurgie und Anästhesie in der Regel nicht mehr durch direkte Komplikationen des Eingriffs an der Schilddrüse bedingt, sondern geht, wenn überhaupt, fast ausschließlich auf allgemeine Komplikationen zurück.<sup>5</sup>

Wesentliche Indikationskriterien zur operativen Therapie sind die Größe der Struma, lokale Beschwerdesymptomatik sowie das Vorhandensein kalter Knoten<sup>3</sup>.

#### 1.3.3.1 Operationsindikationen

#### a) Große Struma

- mit Behinderung der Atemwege, Dyspnoe, Stridor
- mit radiologischem Nachweis einer erheblichen Einengung der Trachea oder einer Tracheomalazie
- Einengung des Ösophagus und ausgeprägte Schluckstörungen
- mit erheblicher sonstiger subjektiver Beeinträchtigung

#### b) Vorliegen eines Schilddrüsenknotens

- bei klinischem Malignomverdacht (derbe Konsistenz, rasches Wachstum des Knotens, palpable oder sonographisch signifikant vergrößerte Halslymphknoten, Rekurrensparese auf der Knotenseite)
- bei großem, echoarmem kalten Knoten (> 3 cm)
- bei bestehenden Knoten (> 2-3 cm) in einer ansonsten unauffälligen Schilddrüse
- bei zytologischem Malignomverdacht (unabhängig von der Größe) (positiv, dringend verdächtig oder nicht eindeutiger Befund)
- mit uni-/multifokaler Autonomie und zusätzlichem kalten Knoten

#### c) Struma mit Funktionsstörung

<u>d) retrosternale, mediastinale Struma</u> (wegen Raumforderung und erhöhtem Malignomrisiko)<sup>3</sup>

Unkomplizierte, warme Knoten sowie therapierefraktäre Strumen der Größe 2 (nach WHO-Einteilung) stellen nur eine relative Operationsindikation dar.<sup>3</sup>

#### 1.3.3.2 Kontraindikationen

Kontraindikationen stellen eine floride Hyperthyreose oder schwerwiegende Begleiterkrankungen dar.<sup>3</sup>

#### 1.3.3.3 Ziel der Operation

Das primäre Ziel der Schilddrüsenoperation sollte die Entfernung des gesamten krankhaften/morphologisch veränderten Gewebes<sup>3</sup> und somit die Beseitigung

möglicher mechanischer Probleme sein. Dabei sollte der Verbleib jeglicher Knoten vermieden werden, da diese als Hauptursache für Rezidive angesehen werden.<sup>4</sup> Inwieweit dabei gesund erscheinendes/normales, funktionstüchtiges Schilddrüsengewebe erhalten bleiben sollte, ist weiterhin Stand von Diskussionen.

Für die Schilddrüsenoperation stehen den Chirurgen eine Reihe verschiedener, standardisierter Operationsverfahren mit unterschiedlichem Resektionsausmaß zur Verfügung. Dabei sollte sich die ausgewählte Operationsstrategie nach dem jeweiligen morphologischen wie auch funktionellen Befund richten und nicht wie früher einem einheitlichen Standard folgen. So wurde bis in die 80er Jahre fast ausschließlich die beidseitige subtotale Resektion mit nicht exakt definiertem Rest, welcher in situ verblieb, durchgeführt. Heute hingegen sollte, wenn möglich, eine morphologie- und funktionsgerechte Resektion erfolgen. Dabei sollte das gesamte nodöse Strumagewebe entfernt werden.<sup>5</sup> Somit richtet sich das potenziell in situ verbleibende Parenchymgewebe nach dem Anteil vermeintlich gesunden Gewebes, welcher nach Möglichkeit im Vorfeld (am besten durch den Chirurgen persönlich) sonographisch ermittelt wurde.<sup>5</sup>

So muss bei jedem Patienten ganz individuell über das Operationsziel und somit über das Resektionsausmaß entschieden werden.

#### 1.3.3.4 Mögliche Operationsverfahren

noch Standard:

- 1) subtotale Strumaresektion, ein- oder doppelseitig (nach Enderlen/Hotz)
- 2) Dunhill'sche Operation (Hemithyreoidektomie der einen und subtotale Hemithyreoidektomie der kontralateralen Seite)
- 3) totale Thyreoidektomie
- 4) near-total Thyreoidektomie
- 5) Hemithyreoidektomie/ Lobektomie

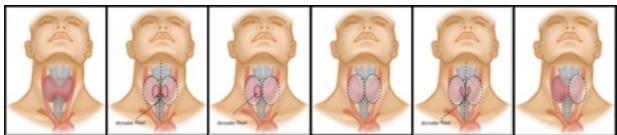


Abbildung 1-2 Operationsverfahren: normale Schilddrüse, subtotale Resektion, Dunhill-OP, Thyreoidektomie, near-total Thyreoidektomie, Hemithyreoidektomie

#### Ausnahmen:

- Isthmusresektion<sup>5</sup>
- Enukleation und Knotenexcision (sollte heutzutage nicht mehr angewandt werden) – eine reine Enukleation von Knoten ist wegen einer erhöhten Rezidivneigung bei im Randbereich verbleibenden Zellen obsolet<sup>3</sup>
- Lobus-pyramidalis-Resektion
- Exkochleation (nur noch in seltenen Fällen; bei Operationen einer Rezidivstruma)

Bei mediastinalen Strumen ist, abgesehen von der eher seltenen Struma endothoracica vera, die Indikation zur partiellen oder totalen Sternotomie nur sehr selten gegeben<sup>5</sup>.

Wie bei jeder anderen Operation kommt es auch bei der Strumaoperation sehr auf die Erfahrung und die Gewissenhaftigkeit des einzelnen Operateurs an. Inwieweit dies entscheidender als die Radikalität des operativen Eingriffs ist, ist Bestand von aktuellen Diskussionen. Durch den Fortschritt in der Medizin kommen auch für die Strumatherapie immer neue Techniken zum Einsatz, die sich teilweise erst noch bewähren müssen. So wenden bereits viele Kliniken innerhalb Deutschlands bei der Strumaoperation das sogenannte Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens an. Weiterhin halten seit einigen Jahren auch ligaturfreie und minimalinvasive, videoassistierte Operationstechniken in der Schilddrüsenchirurgie Einzug. Diese konnten sich jedoch bis heute noch nicht generell behaupten.<sup>3</sup>

#### 1.3.3.5 Postoperative Therapie/Rezidivprophylaxe

Die Wahl der postoperativen Therapie/Rezidivprophylaxe richtet sich nach dem Resektionsausmaß bzw. nach der Größe sowie der Funktionsfähigkeit des in situ belassenen Schilddrüsengewebes. So bedarf es nach totaler Thyreoidektomie der Substitution von Schilddrüsenhormon (Levothyroxin) in Abhängigkeit vom individuellen Bedarf. Bei partieller Schilddrüsenresektion kann die Notwendigkeit der Substitution von Jodid mit oder ohne Levothyroxin bestehen; so kann bei verbleibendem Restgewebe von > 10 ml und bestehender euthyreoten Stoffwechsellage die Substitution von 200 µg Jodid/Tag ausreichend sein. Verbleibt in situ < 10 ml Schilddrüsenparenchym, bzw. besteht postoperativ eine

### **Einleitung**

Hypothyreose, so ist die zusätzliche Gabe von Levothyroxin notwendig. In diesem Fall, bei der Kombination von Jodid und Levothyroxin, sollten ca. 100-150 µg Jodid/Tag verabreicht werden. Die Levothyroxindosis richtet sich nach dem TSH-Wert, welcher bei optimaler Behandlung im unteren Normbereich liegen sollte. Kontrolluntersuchungen sollten in jährlichen Abständen erfolgen.<sup>3</sup>

## 1.4 Embryologie und Chirurgische Anatomie

Wie bei allen operativen und sonstigen invasiven Eingriffen (diagnostisch und/oder therapeutisch), kann es auch bei der Schilddrüsenchirurgie zur Beeinträchtigung, Verletzung oder gar Zerstörung von Nachbarstrukturen kommen. Um dies zu vermeiden, ist eine ausreichende Kenntnis der topographischen/chirurgischen Anatomie von wesentlicher Bedeutung.<sup>5</sup>

Weiterhin sind Kenntnisse über die organspezifische Embryologie von großer Wichtigkeit, um Lageabweichungen/Lageanomalien, sowohl der Schilddrüse wie auch der sie umgebenden Strukturen, rechtzeitig zu erkennen, um mögliche Beschädigungen zu vermeiden.

#### 1.4.1 Embryologie

Aus Epithelzellen, welche ventral aus dem Vorderdarm in das Mesenchym einwandern, bildet sich die Schilddrüse. Diese Epithelzellen entstammen zum einen dem Äquivalent des Endostyls, einer früheren Differenzierung des Endoderms in der Mittellinie des Vorderdarms, und zum anderen der Neuralleiste. Aus den Endostylzellen entwickeln sich später die Follikelepithelzellen, aus denen der Neuralleiste die C-Zellen.<sup>4</sup>

Die ersten erkennbaren Zeichen einer Schilddrüsenanlage (am 21. Tag nach der Befruchtung) zeigen sich ventromedian des Vorderdarms, unmittelbar dorsal der frühen Herzanlage - genauer, der zukünftigen Ausstrombahn. Im weiteren Verlauf entfernt sich der größte Teil der Schilddrüsenanlage immer weiter vom Ursprungsort, dem späteren Foramen caecum, und senkt sich nach ventrokaudal ab. Mit dem Foramen caecum bleibt die Schilddrüsenanlage zunächst noch über einen längeren und zunehmend schlanker werdenden, noch hohlen Stiel in Verbindung. Dieser entspricht dem Ductus thyreoglossus.<sup>4</sup>

Im weiteren Verlauf kommt es zur zunehmenden Vergrößerung/Volumenzunahme der lateralen Abschnitte der Schilddrüsenanlage, welche sich eng den Karotiden anlegen, mit zunehmender Verjüngung des medialen Abschnitts zum Isthmus. Um den 37. Tag herum kommt es zum Verschluss des Ductus thyreoglossus, die Schilddrüse verliert somit die Verbindung zum Pharynx. Dem Isthmus sitzt

zunächst noch ein Rest des Ductus thyreoglossus auf, welcher bei ca. einem Drittel der Menschen als schlanker Lobus pyramidalis bestehen bleibt.

Die arterielle Gefäßversorgung wird durch die enge Beziehung der Seitenlappen zu den Karotiden vorbereitet. Die Arteria thyroidea superior (aus der Arteria carotis letztendlich durch den Umbau externa) bildet sich des Korbes der Kiemenbogenarterien, wie auch, unter Einbeziehung der internen Intersegmentarterien, die Arteria thyroidea inferior aus dem Trunkus thyreocervicalis und damit aus der Arteria subclavia.4

Die beiden paarigen Epithelkörperchen (GII. parathyroideae) entwickeln sich in enger Nachbarschaft zur Schilddrüse; die beiden GII. parathyroideae superiores entwickeln sich aus der dritten Schlundtasche, die beiden GII. parathyroideae inferiores aus der vierten Schlundtasche. Die Epithelkörperchen treten in etwa um den 44. Tag mit der Schilddrüse in Verbindung.<sup>4</sup>

#### 1.4.2 Chirurgische Anatomie

#### 1.4.2.1 Schilddrüse

Die Schilddrüse besteht aus zwei Seitenlappen, einem Isthmus, und bei ca. einem Drittel der Bevölkerung aus dem Lobus pyramidalis. Die beiden Seitenlappen sind meistens über den Isthmus (welcher unterschiedlich breit sein kann<sup>7</sup>) miteinander verbunden, sodass die Schilddrüse in der Form eines H oder eines Hufeisens vor der Trachea liegt<sup>5</sup>. Dabei ist die normale Schilddrüse fast immer asymmetrisch. Der linke Schilddrüsenlappen ist meist etwas kleiner als der rechte. Die Schilddrüsenlappen messen von cranial nach kaudal ca. 3-7 cm und sind etwa 2-3 cm sowohl bereit als auch dick. Die Schilddrüse ist über Bindegewebszügel straff mit der Trachea mit dem der Trachea anliegenden Teil der Schilddrüse verbunden. Diese adhärente Zone der chirurgischen Kapseln (der Schilddrüse) wird als "Ligament von Berry" bezeichnet; es wird hierfür auch das Synonym "Grubersches Band" verwendet.<sup>5</sup>

Die Schilddrüse gehört zu den am besten durchbluteten Organen. Über die paarigen oberen wie auch unteren Aa. thyroideae (superiores et inferiores) erfolgt

ihre Blutversorgung.<sup>5</sup> Die Arteria thyroidea superior zweigt von der A. carotis externa ab, die Arteria thyroidea inferior aus dem Trunkus thyreocervicalis. Letztere unterkreuzt am sogenannten DeQuervain'schen Punkt die A. carotis communis. Bei ca. 10 % der Bevölkerung befindet sich als Normvariante zusätzlich eine A. thyroidea ima. Diese entspringt dem rechten Truncus brachiocephalicus oder direkt aus dem Aortenbogen.<sup>5</sup>

Der Abfluss des (venösen) Blutes erfolgt über ein stark ausgeprägtes Schilddrüsenvenensystem in die Vv. jugulares bzw. in die Vv. brachiocephalicae. Durch die Versorgung der Schilddrüse mit vegetativen Nervenfasern, welche vorwiegend entlang der Blutgefäße verlaufen, ist diese schmerzempfindlich. Weiterhin besteht ein ausgeprägtes lymphatisches Netz, welches mit den Lymphgefäßen und Lymphknoten des Halses (prälaryngealen und -trachealen, den paratrachealen und tiefen cervicalen Lymphknotengruppen)<sup>5</sup> und des vorderen Brustkorbes verbunden ist.<sup>5</sup> Auf der linken Seite des Halses münden die Lymphgefäße in den Duktus thoracicus, auf der rechten Seite in den Duktus lymphaticus dexter. Das Lymphablaufgebiet der Schilddrüse wird in ein zentrales, ein laterales und ein mediastinales Kompartiment unterteilt.

#### zentrales Kompartiment:

 submentale, submandibuläre, perithyreoidale, prälaryngeale und prätrachiale, isthmusnahe Lymphknoten

#### laterales Kompartiment:

• jugulare und supraclaviculäre Lymphknotengruppen

#### mediastinales Kompartiment:

 obere tracheoösophageale Lymphknoten, anteriore mediastinale Lymphknoten<sup>5</sup>

#### 1.4.2.1.1 Besonderheiten/Normvarianten der Schilddrüse

Aufgrund der embryonalen Entwicklung sind bei der Struma und somit auch bei ihrer Operation folgende anatomische Normvarianten zu berücksichtigen:

- · Lobus pyramidalis
- Gl. thyroidea linguale
- · Gl. thyroidea cervicale
- Zungengrundstruma
- akzessorisches Schilddrüsengewebe (im Bereich zwischen Zungengrund und Herz) (Struma endothoracica vera)
- intratracheales Schilddrüsengewebe
- vollständige Agenesie (Aplasie) der Schilddrüse (sehr selten)
- partielle Aplasie der Schilddrüse
- einfache Hypoplasie der Schilddrüse
- In 0,007 % aller Fälle bildet sich nur ein Schilddrüsenlappen mit kontralateralen, brachiogenen Zysten<sup>7</sup>
- Ductus thyreoglossus Fisteln/ mediane Halsfistel<sup>4</sup>

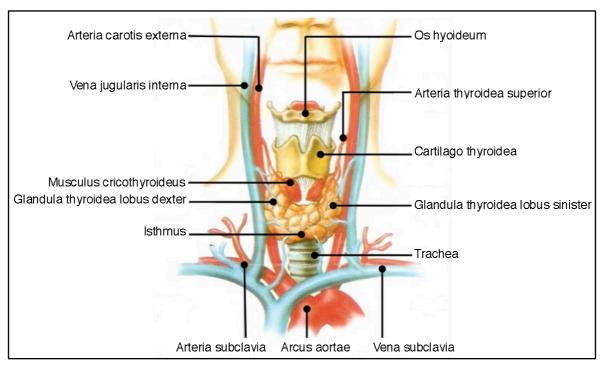


Abbildung 1-3: Chirurgische Anatomie der Schilddrüse

# Auf folgende, die Schilddrüse umgebene Entitäten ist während der Operation besonders zu achten, um eine temporäre oder gar permanente Schädigung zu vermeiden

#### 1.4.2.2 Glandulae parathyroideae

Die 4 Epithelkörperchen sind ca. weizenkorngroß, gelb und befinden sich, je eine rechts und eine links, im oberen und unteren Bereich der Schilddrüsenlappen dorsal. Bei etwa 3 % der Bevölkerung sind mehr oder weniger als vier Epithelkörperchen zu finden. Die Lage der oberen Epithelkörperchen ist meist dorsal, die der unteren meist ventral vom Nervus laryngeus recurrens. Dabei existieren, bedingt durch ihre embryonale Wanderung, erhebliche Lagevariationen. In nur extrem seltenen Fällen kommt es zu einer intrathyreoidalen Lage der oberen Epithelkörperchen. Bei ihrer embryonalen Wanderung mit dem Thymus können vor allem die unteren Polkörperchen weit nach kaudal mitgenommen werden, sodass sie ihre endgültige Lage erst am untersten Ende des Schilddrüsenpols, innerhalb des Thymus oder gar im vorderen Mediastinum finden.

Die Versorgung der Nebenschilddrüsen erfolgt über die nahegelegenen Schilddrüsengefäße und Nerven. Dabei spielt eine Anastomose zwischen dem stärksten hinteren Ast der oberen Polarterie und einem Ast der unteren Schilddrüsenarterie eine besondere Rolle. Deshalb sollte die Unterbindung der Aa. thyroidea inferior et superior immer strumanah unter Erhalt der Äste zur erfolgen. Selbst Nebenschilddrüse nach Unterbindung aller vier Schilddrüsenpolarterien tritt nur in seltenen Fällen eine Ischämie mit resultierender Tetanie auf. Jedoch kann es durch die Manipulation bei Schilddrüsenoperationen zu einer Einschränkung der Durchblutung der Epithelkörperchen kommen. Ist dies der Fall, und kann es bereits intraoperativ makroskopisch erkannt werden, müssen Epithelkörperchen sofort reseziert und simultan in den sternocleidomastoideus transplantiert werden.

Intraoperativ kann es vorkommen, dass Epithelkörperchen versehentlich unbemerkt mit reseziert werden und somit verlorengehen. Je mehr Epithelkörperchen funktionsfähig erhalten und in situ belassen werden können, umso geringer ist anschließend das Risiko einer permanenten Hypokalzämie und der damit verbundenen Tetaniebereitschaft.

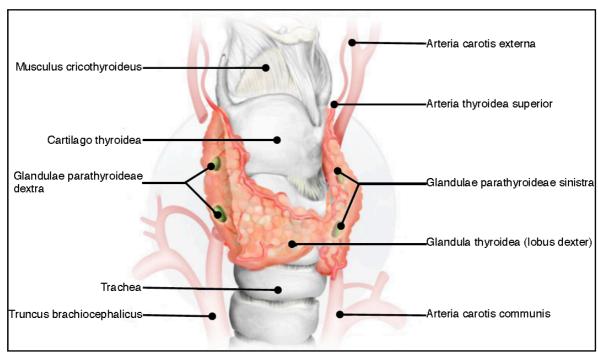


Abbildung 1-4: Lage der Nebenschilddrüsen

#### 1.4.2.3 Nervus laryngeus recurrens

Der N. laryngeus recurrens ist ein motorisch-sensibler Nervenast des Nervus vagus. Auf der rechten Seite umschlingt er im Normfall die A. subclavia und links den Aortenbogen. In der Rinne zwischen Luft- und Speiseröhre steigt der Nerv rückläufig cranial aufwärts und gibt dabei weitere Äste zur Trachea (Rami tracheales) sowie zum Ösophagus (Rami ösophageales) ab. Im weiteren Verlauf unterkreuzt er die A. thyreoidea inferior und mündet schließlich an der Rückseite der Schilddrüse als Nervus laryngeus inferior in den Kehlkopf. Dort innerviert er die gesamte Kehlkopfmuskulatur mit Ausnahme des M. cricothyreoideus motorisch. Somit führt eine Lähmung des Nerven zu einem Stillstand der Plica vokalis der betroffenen Seite.

Das Besondere und damit operativ Schwierige am Nervus laryngeus recurrens sind die vielen existierenden Lagevariationen. Auf Höhe des zweiten und dritten Trachealrings, wo die Schilddrüse durch das Lig. Berry an der Trachea fixiert ist, kann der N. laryngeus recurrens der hinteren Oberfläche der Schilddrüse anliegen, das Ligamentum Berry durchdringen oder gar die Schilddrüse selbst penetrieren. Weiterhin kann es vorkommen, dass der Nerv bis zu 1 cm anterolateral des Sulcus ösophagotracheale liegt, wo er durch eine Schilddrüsenoperation besonders gefährdet ist. Ebenfalls ist er besonders im

Bereich der Äste der A. thyroidea inferior gefärdet, die er überkreuzen, unterkreuzen oder gar zwischen ihnen hindurch verlaufen kann und somit durch Ligaturen besonders gefährdet ist. Auch sind Abzweigungen des N. laryngeus vor Eintritt in den Kehlkopf nicht sonderlich selten. Der N. laryngeus inferior nonrecurrens stellt eine besondere Rarität dar, welche, bedingt durch eine embryonale Entwicklungsstörung im Bereich des Aortenbogens, bei 0,8 % der Bevölkerung zu beobachten ist und nur auf der rechten Seite vorkommt. Er zweigt vom rechten N. vagus, etwas unterhalb der A. carotis Bifurcation, direkt zum Larynx ab und kommt somit von der Seite anstatt wie üblich von unten. Gleichzeitig findet sich bei dieser Anomalie eine atypisch verlaufende A. subclavia dextra, welche distal der A. subclavia sinistra direkt aus dem Aortenbogen entspringt und hinter dem Ösophagus nach rechts verläuft. Dabei kann sie als A. lusoria durch Impression des Ösophagus zur Dysphagia lusoria führen.

Verletzungen des Nervs können zu temporärer oder permanenter Stimmbandlähmung der betroffenen Seite führen. Dies kann im Extremfall, bei doppelseitiger Lähmung, Asphyxie bedeuten. Einseitige Lähmung kann zu Veränderungen in der Stimme wie auch zu Heiserkeit führen.

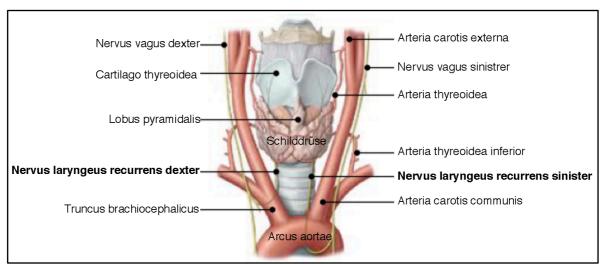


Abbildung 1-5 Verlauf der Nn. laryngei recurrentes

#### 1.4.2.4 Nervus laryngeus superior

Dieser Nervenast stammt ebenfalls aus dem Nervus vagus und verläuft im cranialen Bereich der Schilddrüse kehlkopfwärts. Er versorgt mit seinen sensiblen Fasern die Schleimhaut der Epiglottis und des Kehlkopfs bis unterhalb der Stimmritze und mit seinen motorischen Fasern den Musculus cricothyroideus. Unmittelbar vor und medial des Gefäßstiels des oberen Schilddrüsenpols verläuft der Ramus externus des N. laryngeus superior und ist hier bei der Schilddrüsenoperation durch Ligaturen oder Quetschungen besonders gefährdet. Durch Schädigung des Nervs kann es zur leichten Heiserkeit sowie Stimmschwäche (es können keine hohen Töne mehr gehalten bzw. gesungen werden) kommen. Durch Sensibilitätsstörungen der Kehlkopfschleimhaut kann es zu vermehrtem Verschlucken beim Essen und Trinken kommen.

#### 1.4.2.5 Autonomes Nervensystem

Die vegetativen Nervenfasern erreichen die Schilddrüse hauptsächlich entlang der Blutgefäße. Da der Grenzstrang des Sympatikus die A. thyroidea inferior oberflächlich kreuzt, kann er durch starkes Seitwärtsziehen der Arterie, durch Druck beim Aufhalten der Wunde oder durch Strumawachstum geschädigt werden. Eine Schädigung/Ausfall des Grenzstrangs führt zum Horner-Syndrom mit Pupillenverengung (Miosis), Lidsenkung (Ptosis) und Zurücksinken des Augapfels (Endophtalmus).

#### 1.4.2.6 Trachea und Ösophagus

Die Schilddrüse liegt der Trachea ventral auf Höhe des zweiten und dritten Ringknorpels direkt an. Ein massives Strumawachstum kann somit die Trachea und den Ösophagus gleichermaßen einengen und zu einer Tracheomalazie führen.

# 2. Problemstellung

Durch die medikamentöse Therapie länger bestehender, nodöser Strumen ist im Idealfall nur eine eingeschränkte Volumenreduktion, ansonsten nur ein Wachstumsstopp oder gar lediglich eine Wachstumsverzögerung zu erreichen. Alternativ besteht, zu Lasten einer erhöhten Strahlungsbelastung, die eingeschränkte Möglichkeit, einen Untergang des Schilddrüsengewebes zu erzwingen. Dabei kann eine erneute Proliferationsprogredienz nie sicher ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz dazu stellt die operative Therapie der benignen Struma nodosa ein relativ sicheres kuratives Verfahren dar, um das krankhaft veränderte Gewebe zu entfernen. Dabei sollte, in Abhängigkeit vom intraoperativen Befund sowie mit Bezugnahme auf vorhandene sonographische und szintigrafische Befunde, immer die Entfernung des gesamten nodösen Gewebes angestrebt werden. Dabei bietet die Operation nach Dunhill-Hardley (Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion) die größere operative Variationsbreite im Gegensatz zur Operation nach Enderlen-Hotz (beidseitige subtotale Schilddrüsenresektion).

Von vielen Operateuren wurde dennoch über viele Jahrzehnte hinweg das letztgenannte Verfahren bevorzugt und zum Teil standardisiert angewandt. Begründet wurde dies mit der angeblich geringeren Komplikationsrate (Rekurrensparese und Hypoparathyreoidismus) bei der Operation nach Enderlen-Hotz.

# 2.1 Hauptziel der Arbeit

Das Hauptziel der Arbeit ist der direkte Vergleich beider Operationsmethoden hinsichtlich der Komplikationsrate sowie der Rezidivbildung im Langzeitverlauf in einer prospektiv randomisierten Studie.

### 3. Patienten und Methoden

# 3.1 Studiendesign

Zur Analyse der Problemstellung wurde in der Chirurgischen Klinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum der Humboldt Universität zu Berlin eine prospektiv randomisierte Studie durchgeführt.

Hierzu wurden im Zeitraum von September 1994 bis Juni 1998 insgesamt 200 Patienten mit der Diagnose "benigne euthyreote Struma nodosa/multinodosa beidseits" nach vorangegangener Randomisierung entsprechend der Gruppe A (Operation nach Hardley-Dunhill) oder der Gruppe B (Operation nach Enderlen-Hotz) zugeteilt.

Nach erfolgter Operation und Nachbehandlung wurden die Patienten ein bis zwei Jahre nach der Operation untersucht und die Ergebnisse analysiert. Zur Ermittlung der Langzeitergebnisse wurden die Patienten ein weiteres Mal im Zeitabstand von 10 bis 16 Jahren nach der Operation zur Nachuntersuchung einbestellt. Die Auswertung der Langzeitergebnisse ist Gegenstand dieser Arbeit.

# 3.2 Operation

#### 3.2.1 Operationsverfahren

# 3.2.1.1 Verfahren A – Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion

Operation nach Hartley-Dunhill (nachstehend DO genannt) (n=100)

Hierbei erfolgte eine Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Schilddrüsenresektion. Dabei verblieben 5 ml knotenfreies Schilddrüsenrestgewebe in situ. Benannt wurde dieses Verfahren nach seinem Erstanwender Sir Thomas Peel Dunhill (1876-1957).

#### 3.2.1.2 Verfahren B – subtotale Resektion beidseits

Operation nach Enderlen-Hotz (nachstehend STR genannt) (n=100)

Hier erfolgte eine subtotale Schilddrüsenresektion auf beiden Seiten, wobei jeweils ca. 5 ml knotenfreies Restgewebe auf jeder Seite und somit 10 ml gesamt in situ verblieben. Dieses Verfahren war über lange Zeit der Standard bei der Schilddrüsenoperation benigner Strumen.

#### 3.2.2 Operationsdurchführung

Der operative Zugang erfolgte über einen Kocher'schen-Kragenschnitt ca. 2 cm oberhalb des Jugulums in einer Beugefalte. Die sich nun zwischen Kehlkopf und Jugulum darstellende gerade Halsmuskulatur wurde in Abhängigkeit vom Schilddrüsenvolumen in der Linea alba colli gespalten oder quer durchtrennt.

Anschließend Darstellung der Trachea oberhalb und unterhalb des Isthmus thyroideae, welcher durchtrennt wurde. Die Blutstillung erfolgte an den Schnitträndern durch eine fortlaufende Naht. Im weiteren Vorgehen erfolgte die seitengetrennte Präparation beider Schilddrüsenlappen. Hierbei erfolgte zuerst, unter Berücksichtigung des Verlaufs des N. laryngeus recurrens superior, die Darstellung des oberen Schilddrüsenpols mit den Polgefäßen (A. und V. thyroideae superior). Anschließend wurde das obere Epithelkörperchen dargestellt, welches nach Möglichkeit in situ belassen wurde, und der N. laryngeus recurrens aufgesucht und in seinem Verlauf sicher dargestellt. Die Darstellung des Nerven erfolgte unter Sicherstellung seiner anatomischen und funktionellen

Integrität. Das elektrophysiologische Neuromonitoring wurde bei den Operationen nicht angewandt, da es zu diesem Zeitpunkt in der Klinik noch nicht zur Verfügung stand. Dann Aufsuchen und Darstellen des kaudalen Epithelkörperchens, welches ebenfalls unter Erhalt seiner blutversorgenden Gefäße in situ belassen wurde. Nun Durchtrennung der A. thyroidea inferior schilddrüsennah und unter Sicht des N. laryngeus recurrens, um dessen Verletzung zu vermeiden. Der untere Schilddrüsenpol wurde mobilisiert und die Schilddrüsenbasis von kaudal nach cranial freipräpariert. Entsprechend der unter Punkt 1.4.2 beschriebenen anatomischen Normvarianten konnte der hier beschriebene Operationsverlauf individuell abweichen.

Nach Mobilisierung des Schilddrüsenlappens erfolgte entweder eine Entfernung des gesamten Lappens (Hemithyreoidektomie) oder, nach Bestimmung der Resektionsgrenzen mittels Klemmchen, eine subtotale Resektion unter Belassen von 5 ml knotenfreiem Restgewebe in situ. Der Schilddrüsenrest wurde dorsal belassen, um eine Verletzung des Stimmbandnervs und der Nebenschilddrüsen zu vermeiden. In Ausnahmefällen wurden der obere oder der untere Schilddrüsenpol belassen, wobei darauf geachtet wurde, dass das gesamte knotig veränderte Gewebe entfernt wurde. Bei einer Hemithyreoidektomie erfolgte immer eine schilddrüsennahe Ligatur der oberen und unteren Polgefäße, wohingegen bei subtotaler Resektion, entsprechend des verbleibenden Restes, nur die Gefäße des oberen oder unteren (zu entfernenden) Schilddrüsenpols ligiert wurden.

Hatte sich während der Operation eine Minderdurchblutung eines oder mehrerer Epithelkörperchen eingestellt und wurde dieses erkannt, so erfolgte eine autologe Transplantation der betroffenen Nebenschilddrüse in den Musculus sternocleidomastoideus. Dazu wurde das Epithelkörperchen reseziert, mit dem Skalpell in mehrere kleine Stücke zerkleinert und anschließend in eine entsprechend präparierte Muskeltasche des rechten oder linken Musculus sternocleidomastoideus transplantiert, welche dann mit einer fortlaufenden resorbierbaren Naht wieder verschlossen wurde.

Unabhängig vom durchgeführten operativen Verfahren erfolgte nach entsprechender Resektion eine blutstillende Kapselnaht. Nach abschließender

### **Patienten und Methoden**

Blutstillung wurde bei Wundtrockenheit in beide Halslogen eine Redondrainage eingelegt, die gerade Halsmuskulatur und das Platysma mittels resorbierbarer Naht adaptiert und die Haut mittels resorbierbarer Intracutannaht verschlossen.

# 3.3 Patientenprotokoll

Die Einweisung der Studienteilnehmer zur stationären Aufnahme mit anschließender Operation erfolgte initial durch den Hausarzt bzw. hausintern nach Vorstellung in unserer Schilddrüsensprechstunde der chirurgischen Poliklinik.

#### 3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

#### 3.3.1.1 Einschlusskriterien

In die Schilddrüsenstudie wurden ausschließlich erwachsene Patienten mit beidseitiger benigner Struma multinodosa und euthyreoter Stoffwechsellage aufgenommen.

Bei der weiterführenden Diagnostik zeigten sich bei den Einzelbefunden szintigrafisch qualitative Unterschiede in Form von heißen oder kalten Knoten. Die Befunde bzw. die Strumen waren sowohl im Halsbereich (entope Lokalisation) als auch substernal oder intrathorakal (dystope Lokalisation) lokalisiert.

#### 3.3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren der Verdacht oder das Vorliegen einer Struma maligna sowie das präoperative Vorliegen einer manifesten Hyperthyreose.

Zudem wurden alle Patienten mit entzündlichen Schilddrüsenläsionen wie Hashimoto-, De-Quervain-Thyreoitiden, die Riedel-Struma als auch Autoimmunhyperthyreosen vom Basedow-Typ und Patienten mit vorbeschriebenen Calciumstoffwechselstörungen von der Studie ausgeschlossen.

#### 3.3.2 Diagnostik der Struma multinodosa und Nachuntersuchung

#### 3.3.2.1 Präoperative Anamnese

Im Rahmen der stationären Aufnahme zur Operation wurden die Patienten einer entsprechend ausführlichen Anamnese unterzogen. Dabei ist insbesonders auf folgende Kernfragen eingegangen worden:

- A) In welchem zeitlichen Ablauf kam es zum Größenwachstum?
- B) Kam es auch unter TSH-Suppression zur weiteren Volumenzunahme?
- C) Waren bereits Symptome einer Hypothyreose (z. B. Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Obstipation) oder einer Hyperthyreose (z. B. Tachykardie,

- vermehrtes Schwitzen, Diarrhoe) zu spüren?
- D) Zeigten sich bereits Symptome einer mechanischen Behinderung im Halsbereich (Schluckbeschwerden durch Verdrängung/Verlagerung der Speiseröhre, Globusgefühl oder Dyspnoe)?

#### 3.3.2.2 Anamnese bei Langzeitnachuntersuchung

Zur Ermittlung der Langzeitfolgen/-komplikationen wurden die Patienten nach 10 Jahren erneut in die chirurgische Schilddrüsensprechstunde einbestellt und eine operationsbezogene/-spezifische Anamnese erhoben. Hierbei wurde auf folgende Kernfragen eingegangen:

- A) Wie lange hielten die postoperativen Probleme an?
- B) Kam es nach der Operation zu einem Auftreten von Hyperthyreoseoder Hypothyreose-Symptomen?
- C) Bestanden/bestehen nach der Operation mechanische Probleme wie Schluckbeschwerden, Heiserkeit, erneutes Globusgefühl, Veränderungen der Stimme?
- D) War seit der Operation eine erneute Operation an der Schilddrüse notwendig gewesen?

#### 3.3.2.3 Körperliche Untersuchung

Sowohl präoperativ wie auch bei der Langzeitnachuntersuchung erfolgte nach der Anamneseerhebung eine körperliche Untersuchung. Es erfolgte die Palpation der Schilddrüse mit Überprüfung der Schluckverschieblichkeit. Weiterhin wurde die postoperative Narbe begutachtet und auf Keloidbildung hin beurteilt.

#### 3.3.2.4 Laboruntersuchung

Präoperativ und wie bei allen postoperativen Kontrolluntersuchungen so auch bei der Langzeitnachuntersuchung wurde den Patienten Blut abgenommen und in unserem klinikeigenen Labor untersucht. Präoperativ wurden mittels radioimmunologischer Messverfahren (Mikropartikelimmunassay für T3 und TSH, Fluroreszenzpolarisations-immunassay für T4) T3, T4 und TSH zur Bestimmung der schilddrüsenbedingten Stoffwechsellage bestimmt. So konnte bei allen Studienteilnehmern sichergestellt werden, dass präoperativ eine euthyreote

Stoffwechsellage vorlag. Damit waren die serologischen Blutwerte für TSH (Referenzbereich 0,27–4,2 mU/I), T3 (Referenzbereich 0,8–2,0 µg/I) und T4 (Referenzbereich 4,5–11,7 µg/I) normwertig. Alle Werte entsprachen den Richtwerten des Zentrallabors der Charité, Campus Virchow-Klinikum.

Weiterhin wurden Calcium (Photometrie mit Kresolphthalein, Referenzwert 2,10–2,65 mmol/l), Phosphat (Photometrie mit Molybdänblau, Referenzwert 0,80–1,15 mmol/l), Parathormon (Chemielumineszenzimmunoassay, Referenzwert 12,00–72,00 pg/ml) und Calcitonin (Enzymimmunoassay, Referenzwert bis 25 ng/l) zur Kontrolle des Calciumstoffwechsels bzw. als Tumormarker (Calcitonin) bestimmt.

Bei der Langzeituntersuchung wurde ebenfalls allen Patienten Blut abgenommen und in unserem Labor untersucht. Dabei wurden fT3, fT4, TSH, PTH und Ca mittels Electrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA) und Farbtest, o-Kresolphthalein-Komplexon (Roche Diagnostics) bestimmt. Leider konnte die Laboruntersuchung nur bei einem Teil der Patienten in unserem Haus durchgeführt werden, da nicht alle Patienten bereit waren, sich in unserer Sprechstunde vorzustellen. So erfolgte die Erhebung der Laborwerte zum Teil durch externe Ärzte (Hausarzt, betreuender Endokrinologe); bei einigen Patienten musste auf ältere Laborwerte zurückgegriffen werden.

#### 3.3.2.5 Sonographie

Bei allen Patienten erfolgte präoperativ eine sonographische Untersuchung zur Beurteilung der morphologischen Schilddrüsenstruktur sowie zur Differenzierung struktureller Veränderungen. Diese Untersuchung diente zum einen der Bestätigung des zuvor erhobenen Tastbefunds, zum anderen der Identifizierung nichttastbarer Veränderungen. Die Untersuchungen wurden in unserem Haus in der Abteilung für Nuklearmedizin durchgeführt; je nach diensthabenden Arzt durch verschiedene Untersucher.

Auch bei der Langzeituntersuchung wurde bei jedem Patienten eine erneute sonographische Untersuchung der Schilddrüse angestrebt. Dies war jedoch aus unterschiedlichen Gründen nicht immer möglich; so waren einige Patienten bereits verstorben, anderen verweigerten die erneute Vorstellung, konnten aufgrund

körperlicher Beschwerden nicht mehr an der Untersuchung teilnehmen oder waren nicht mehr erreichbar. So erfolgte nur ein Teil der Untersuchung in unserem Haus, in der Abteilung für Nuklearmedizin. Ein weiterer Teil der Untersuchungen wurde durch auswärtige Ärzte (Hausarzt, betreuender Endokrinologe) durchgeführt.

#### 3.3.2.6 Szintigraphie

Zur besseren Beurteilung der knotigen Veränderungen der Schilddrüse wurde vor der Operation bei jedem Patienten routinemäßig eine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt.

Dies erfolgte, wie auch die Ultraschalluntersuchung, in der Abteilung für Nuklearmedizin, Campus Virchow-Klinikum Berlin.

Anhand dieser Untersuchung ließen sich Rückschlüsse auf den Funktionszustand der einzelnen Läsionen der Schilddrüse treffen.

#### 3.3.2.7 Einteilung der Struma

Nach Abschluss der Voruntersuchung erfolgte anhand der erhobenen Untersuchungsergebnisse die Größeneinteilung der einzelnen Strumen nach entsprechender AWMF-Klassifikation. Dabei wurden Grad 1a und 1b zusammengefasst und vereinfacht als Grad 1 aufgeführt. Zusätzlich wurde noch Grad 1-2 und Grad 2-3 hinzugefügt, da bei vielen Patienten die Gradeinteilung nicht eindeutig erfolgen konnte. Strumen mit retrosternaler Lage oder massiv vergrößerte Schilddrüsen wurden extra aufgeführt und als permagna klassifiziert.<sup>6</sup>

Ein	teilung der Strumagröße	nach AWMF-Leitlinien		
Stadium 0	Keine Struma	Stadium 0	Keine Struma	
Stadium 1	Tastbare, ggf. bei maximaler Halsreklination sichtbare Struma	Stadium 1a	Tastbare nicht sichtbare Struma	
Stadium 1-2		Stadium 1b	Bei maximaler Halsreklination sichtbare Struma	
Stadium 2	Bei normaler Kopfhaltung sichtbare Struma	Stadium 2	Bei normaler Kopfhaltung sichtbare Struma	
Stadium 2-3				
Stadium 3	Stark vergrößerte Schilddrüse	Stadium 3	Stark vergrößerte Schilddrüse	
Stadium 4	Strumen mit retrosternaler Lage oder massiv vergrößerte Schilddrüsen			

Tabelle 3-1 Einteilung der Strumagröße

#### 3.3.3 Schilddrüsenabhängige Besonderheiten

Stattgehabte semiinvasive, präoperative Verfahren wie Radiojodtherapie oder Zystenpunktion wurden festgehalten und gesondert dokumentiert.

Eine präoperativ therapiepflichtige Hyperthyreose sowie eine präoperative thyreostatische Therapie wurden als schilddrüsenabhängige Besonderheiten registriert und mit der entsprechenden Therapie dokumentiert.<sup>6</sup>

#### 3.3.4 Datenerfassung

#### 3.3.4.1 Datenerfassung im ersten Abschnitt der Studie

Im ersten Abschnitt der Studie erfolgte die direkte präoperative Vorbereitung der Patienten stationär. Nach Aufnahme und Erfassung der persönlichen Daten erfolgte stationär eine körperliche Aufnahmeuntersuchung – bei allen Patienten älter als 40 Jahre wurde ein Kontroll-EKG durchgeführt, bei Patienten älter als 50 Jahre ein Röntgenthorax veranlasst. Zur Sicherung der allgemeinen OP-Fähigkeit ein Blutbild, die wurden bei allen Patienten Gerinnung Nierenretentionswerte bestimmt. Alle Schilddrüsenpatienten erhielten präoperativ und postoperativ (erster oder zweiter postoperativer Tag) eine HNO-ärztliche Untersuchung mit indirekter Laryngoskopie. Die erhobenen Befunde, wie z. B. Stimmbandpolypen oder Stimmbandparesen wurden dokumentiert.<sup>6</sup>

Weiterhin wurden ergänzend zur Studie die Blutwerte des Calcium-/Phosphatstoffwechsels sowie das Parathormon bestimmt.<sup>6</sup>

Kontrollparameter	Referenzbereich	Methodik
Calcium	2,10–2,65 mmol/l	Photometrie mit Kresolphthalein
Phosphat	0,80–1,15 mmol/l	Photometrie mit Molybdänblau
Parathormon	12,00-72,00 pg/ml	Chemielumineszenzimmunoassay
Calcitonin	bis 25,00 ng/l	Enzymimmunoassay

Tabelle 3-2 Kontrollparameter 1. Studienabschnitt (Für die Messung des Calcitoninwerte änderte sich während des ersten Studienabschnitts mehrmals der Referenzbereich durch Anwendung verschiedener Messverfahren. Daher wurden diese Werte nur als normal oder abweichend von der Norm angegeben. Die Calcitoninwerte waren insbesondere präoperativ von Bedeutung, um im Gesamtzusammenhang eine bereits präoperativ Calcium-/Phosphatstoffwechselstörung sicher ausschließen zu können. Die oben angegebenen Richtwerte entsprachen denen des Zentrallabors der Charité während des ersten Studienabschnitts) <sup>6</sup>

#### 3.3.4.1.1 Patienteneigene Risikofaktoren

Zur Erfassung eines erhöhten präoperativen Risikos wurden folgende Begleiterkrankungen anamnestisch erfasst und dokumentiert: kardiovaskuläre Erkrankungen, pulmonale Erkrankungen, Diabetes mellitus, gastrointestinale Erkrankungen und Adipositas.

Die präoperativ eingenommenen Medikamente wurden ebenfalls dokumentiert: Insulin, orale Antidiabetika, Antikoagulanzien, Antihypertensiva, Glucocortikoide, NSAID.<sup>6</sup>

#### 3.3.4.2 Zweiter Abschnitt der Studie (Langzeituntersuchung)

Im Rahmen des zweiten Studienabschnittes wurden alle Patienten angeschrieben und zu einer ambulanten Nachuntersuchung in die Schilddrüsensprechstunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum gebeten. Hier erfolgte die Abgleichung und Aktualisierung der persönlichen Daten, eine erneute gezielte, körperliche Untersuchung und Anamneseerhebung zum postoperativen Verlauf. Es wurden zur Verlaufskontrolle die Schilddrüsenparameter (TSH, fT3 und fT4) sowie Calcium Parathormon bestimmt. Anschließend erfolgte und eine Ultraschalluntersuchung zur Volumenbestimmung und morphologischen Beurteilung des postoperativ in situ verbliebenen Restschilddrüsengewebes. Bei strukturellen Auffälligkeiten erfolgte eine szintigraphische Untersuchung des Schilddrüsenrestgewebes.

Da nicht alle Patienten an der Nachuntersuchung teilnehmen wollten/konnten, erfolgte ein Teil der Untersuchungen durch die Hausärzte bzw. durch die behandelnden niedergelassenen Endokrinologen. Dadurch konnte leider nicht bei allen Patienten eine Vollständigkeit der Laborwerte sowie die Durchführung einer Ultraschalluntersuchung gewährleistet werden. Da die Referenzwerte der einzelnen Laborparameter der unterschiedlichen Laboratorien voneinander abwichen, erfolgte nachträglich eine Standardisierung der Laborwerte nach der von Prof. Haeckel et al. beschriebenen Methode<sup>9</sup> (siehe Punkt 3.4).

	Referenzbereich	Methodik
Calcium/P	2,15–2,65 mmol/l	Farbtest, o-Kresolphthalein-Komplexon (Roche Diagnostics)
Parathormon/P	15,00–65,00 ng/l	Electrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA)
fT3/S	2,60–5,10 ng/l	Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA)
fT4/S	0,90–1,90 ng/dl	Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA)
TSH/S	0,27-4,20 mU/l	Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA)

Tabelle 3-3 Kontrollparameter zweiter Studienabschnitt (die oben angegebenen Richtwerte entsprachen denen des Zentrallabors der Charité während des zweiten Studienabschnitts)

#### 3.3.5. Operation und Komplikationen

Im ersten Abschnitt der Studie erfolgte der Vergleich der Operationsmethoden hinsichtlich ihres peri- und frühpostoperativen Outcomes unter Berücksichtigung folgender Begleitfaktoren:

- das Operationsteam, im Besonderen der Ausbildungsstand der Operateure
- die Operationsdauer
- atypische operative Verfahrensweisen
   (Bei der subtotalen Resektion der Gruppe DO und STR gilt ein zentraler Rest als typisch, die Erhaltung des oberen oder unteren Pols als atypisch. Weiterhin ergaben sich unabhängig von Verfahren DO oder STR vom Routineablauf abweichende intraoperative Besonderheiten.)
- Durchtrennung der geraden Halsmuskulatur
- abweichende anatomische Verhältnisse
- intraoperative Schnellschnittdiagnostik
- autologe Transplantation einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen
   (Patienten mit autologen Transplantationen wurden im weiteren Verlauf
   zusätzlich zur Beurteilung im Gesamtverlauf auch noch gesondert
   hinsichtlich der Calciumwerte in Bezug auf evtl. auftretende Hypocalciämien
   bzw. eines Hypoparathyreoidismus betrachtet.)<sup>6</sup>

#### 3.3.5.1 Allgemeine und spezielle mögliche Komplikationen

Bei den postoperativen Komplikationen wurden allgemeine und spezielle postoperative Komplikationen unterschieden.

#### 3.3.5.1.1 Allgemeine Komplikationen

- operationsbedingte Verletzungen
- intraoperative Blutungen
- · Nachblutung, akut oder revisionspflichtig
- Narben-/Keloidbildung
- Nackenschmerzen durch die Reklination des Kopfes
- · Infektion, Wundheilungsstörung
- Thrombose, Embolie
- abweichende operative Verläufe, z. B. direkt postoperative Intensivbetreuung oder lagerungsbedingte postoperative Beschwerden<sup>6</sup>
- · allergische Reaktion, HIT

#### 3.3.5.1.2 Spezielle Komplikationen nach Schilddrüsenoperation

#### 3.3.5.1.2.1 N. laryngeus recurrens Parese – transient oder permanent

Durch die intraoperative Manipulation kann es zu Irritation (bei der Blutstillung mit der Elektropinzette), Quetschung (durch Haken, beim Aufhalten der Wunde, durch eine Pinzette oder Klemmen oder durch eine Ligatur), Dehnung (durch Ziehen an der Schilddrüse) oder gar Durchtrennung (inkomplett oder komplett) des Nerven kommen. Als Folge kann es zur Einschränkung oder Aufhebung der Beweglichkeit (Medianstellung) der Stimmlippe auf der gleichen Seite kommen. Das bedeutet für den Patienten eine Veränderung der Stimme mit ggf. Heiserkeit. Kommt es zu einer Schädigung auf beiden Seiten mit Lähmung beider Stimmlippen, so kann sich eine Asphyxie durch kompletten Verschluss der Rima glottidis ausbilden, was unter Umständen den Tod des Patienten zur Folge haben kann.

Bei leichter Irritation des Nerven kommt es meistens wieder zu einer Erholung desselben und somit nur zu einer temporären Schädigung. Bei einem geringen Prozentsatz (< 2 %) ist der Schaden jedoch permanent und kann eine lebenslange Beeinträchtigung des Patienten zur Folge haben. Diese kann zum Teil durch logopädisches Training verbessert werden.

#### 3.3.5.1.2.2 Hypocalcämie/Hypoparathyreoidismus – transient oder permanent

Bei der intraoperativen Mobilisation kann es vorkommen, dass ein oder mehrere Epithelkörperchen nicht erkannt und versehentlich mit der Schilddrüse zusammen reseziert werden.

Weiterhin ist es möglich, dass bei der Mobilisation der Schilddrüse die Blutversorgung der Nebenschilddrüsen stark eingeschränkt, ganz unterbunden oder zerstört wird. Dies hat zur Folge, dass das entsprechende Epithelkörperchen nicht mehr ausreichend durchblutet wird und somit untergeht. Wie auch beim versehentlichen Verlust eines oder mehrerer Epithelkörperchen ist somit die Funktion der Nebenschilddrüse eingeschränkt, was einen Hypoparathyreoidismus mit resultierender Hypokalcämie zur Folge haben kann. Symptome sind periorales Kribbeln, Kribbelparästhesien in den Fingern/Händen, muskuläre Krämpfe, positives Chvostek-Zeichen oder positiver Trousseau-Test, Pfötchen- und/oder Spitzfußstellung sowie gesteigerte Tetaniebereitschaft. Die Therapie ist die perorale oder intravenöse Calciumsubstitution.

Wie auch bei der Recurrensparese kann es sich bei dieser Komplikation um ein temporäres (bis zu einem halben Jahr) als auch um ein permanentes Ereignis mit anschließend lebenslang notwendiger Calciumsubstitution und Gabe von Vitamin D handeln.

#### 3.3.6 Strumaresektionsgewicht, Knotengröße der Resektate

Zu jedem Resektat erfolgte durch die hausinterne Klinik für Pathologie ein histopathologischer Abschlussbefund, in dem das Gewicht des jeweils resezierten Gewebes und, falls angegeben, die max. Knotengröße des Resektats dokumentiert wurde. Anhand dessen konnten die präoperativ erhobenen klinischen Befunde objektiviert werden, um gegebenenfalls Rückschlüsse auf verlängerte Operationszeiten, abweichende Abläufe oder auch evtl. auftretende postoperative Komplikationen zu ziehen.<sup>6</sup> Die Auswertung dieser Ergebnisse war Bestandteil des ersten Studienabschnitts.

#### 3.3.7 Postoperativer Verlauf

Aufgrund der Tatsache, dass die Studie in zwei Abschnitte unterteilt wurde, muss zwischen dem direkt postoperativen Verlauf, dem frühen postoperativen Verlauf (bis ca. ein bis zwei Jahre nach der Operation) und dem Langzeit-Verlauf (bis

16 Jahre nach der Operation) unterschieden werden. Im spätpostoperativen Verlauf wurde besonders die Rezidivrate untersucht.

Die ersten beiden Zeitabschnitte – direkter und frühpostoperativer Verlauf – wurden im ersten Abschnitt der Studie durch Fr. Dr. S. Schröder im Rahmen ihrer Dissertation untersucht. Dort wurden die Zeitabschnitte als früh- und spätpostoperativer Verlauf beschrieben.

#### 3.3.7.1 Der direkt postoperative Verlauf

Dieser bezieht sich auf die Zeit unmittelbar postoperativ bis zur Entlassung der Patienten. Nach Studienprotokoll erfolgte am ersten und am dritten postoperativen Tag die vorgesehene Laborkontrolle (Calcium, Phosphat, Parathormon und Calcitonin).

Dabei wurde die postoperative Hypocalcämie in 2 Schweregrade eingeteilt:

• leichtgradig 1,90–2,10 mg/l (Normbereich 2,10–2,65 mmol/l)

• schwergradig < 1,90 mg/l (Normbereich 2,10–2,65 mmol/l)

Bei komplikationslosem Verlauf wurden am zweiten postoperativen Tag die Redondrainagen entfernt. Die postoperative Mobilisierung erfolgte mit physiotherapeutischer Unterstützung. Am dritten postoperativen Tag erfolgte die HNO-ärztliche Untersuchung mit geplanter Laryngoskopie zur Beurteilung der Funktionalität der Stimmbänder. Nach Erhalt des endgütigen histologischen Befunds, der eine Struma maligna sicher ausschloß, wurden die Patienten auf die Schilddrüsenhormontherapie eingestellt. Entsprechend des Klinikstandards wurden die normalgewichtigen Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 70 kg zunächst auf eine Tagesdosis mit 75 µg L-Thyroxin eingestellt, Patienten mit einem höheren Körpergewicht erhielten gewichtsadaptiert 100 µg L-Thyroxin als Tagesdosis.<sup>6</sup>

#### 3.3.7.2 Früher postoperativer Verlauf

#### 3.3.7.2.1 Patienteneinbestellung

Die Erfassung des frühpostoperativen Verlaufs sollte nach Studienprotokoll in einem Mindestabstand von drei Monaten nach Entlassung sowie zu einem weiteren Folgetermin sechs Monate nach der Operation erfolgen.

Die Wiedereinbestellung der Patienten zu den besprochenen Terminen erwies sich teilweise als recht schwierig, da nur wenige Patienten auf ein einfaches Anschreiben reagierten.

Durch die damit verbundene Verzögerung war es nicht möglich alle Patienten zum geplanten Nachuntersuchungstermin (drei Monate postop.) zu sehen. Aufgrund dessen erfolgte im ersten Studienabschnitt eine Beschränkung auf die sechsmonatige postoperative Kontrolluntersuchung, welche spätestens ein Jahr nach der Operation erfolgte. Im Anschluss an die Untersuchung wurde jeder Hausarzt bzw. Endokrinologe schriftlich über die ermittelten Befunde informiert.<sup>6</sup>

#### 3.3.7.2.2 Frühpostoperative Nachuntersuchung

Im Rahmen der ambulanten Wiedervorstellung wurden die Patienten in einem kurzen Gespräch zum aktuellen Gesundheitszustand befragt. Zudem wurden die aktuelle Schilddrüsenmedikation (L-Thyroxin und Jodid) und die tägliche Calciumzufuhr, insofern Calcium seit der Operation eingenommen wurde, dokumentiert. Anschließend erfolgte eine körperliche Untersuchung mit Begutachtung der Operationsnarbe und Blutentnahme (TSH, T3 und T4, Calcium, PTH und Phosphat). Alle erhobenen Werte wurden dokumentiert.<sup>6</sup>

#### 3.3.7.3 Langzeitverlauf (10 Jahre postoperativ)

Nach Studienprotokoll sollten die Patienten nach einem Mindestabstand von 10 Jahren postoperativ erneut für eine ambulante Nachuntersuchung einbestellt werden, um den Langzeitverlauf zu dokumentieren. Wie bereits bei der frühpostoperativen Verlaufskontrolle war die Organisation und Umsetzung dieser Untersuchung deutlich erschwert. Die Patienten wurden auf der Basis der vorhandenen Datenlage persönlich angeschrieben und um eine Terminabsprache gebeten. Da der letzte Patientenkontakt bereits relativ lange zurücklag, waren die ursprünglich erhobenen persönlichen Patientendaten, Anschrift und Name, zu einem großen Teil nicht mehr korrekt, sodass ein sehr großer Prozentsatz der Briefe wieder zurückkam. Von den Patienten, die ihre Briefzustellung erhielten, meldeten sich nur sehr wenige. Daraufhin wurde versucht, die Patienten telefonisch zu erreichen, um mit ihnen einen Termin zu vereinbaren. Hierzu bedienten wir uns der 10 Jahre zuvor notierten Telefonnummern, suchten die Patienten im Telefonbuch oder anhand der Datenbank der Klinik. Die Daten

derjenigen Patienten, die auf diese Weise nicht kontaktiert werden konnten, wurden gesammelt und anschließend versucht, deren aktuelle Adresse über die Meldebehörde ausfindig zu machen.

Bei Patienten, die nicht mehr zur Nachuntersuchung erscheinen wollten, wurde versucht, die notwenigen Daten über den Hausarzt bzw. die behandelnde Schilddrüsenpraxis zu erheben.

#### 3.3.7.4 Nachuntersuchung zum Langzeitverlauf

Auch hier wurden im Rahmen der ambulanten Wiedervorstellung die Patienten in einem kurzen Gespräch zum aktuellen Gesundheitszustand und zum Verlauf seit der Operation befragt. Weiterhin wurde eruiert, welche Hormondosis zu diesem Zeitpunkt substituiert wurde, und ob weitere Medikamente wie Jod, Calcium oder Vitamin D3 eingenommen wurden. Anschließend erfolgte eine gezielte körperliche Untersuchung mit Begutachtung der Operationsnarbe, Blutentnahme (TSH, fT3 und fT4, Calcium und PTH) sowie eine Ultraschalluntersuchung zur Volumenbestimmung des Restschilddrüsengewebes und Beurteilung seiner Morphologie. Bei Bedarf erfolgte eine Szintigraphie.

Die erhobenen Werte wurden dokumentiert und den Patienten bzw. ihren Hausärzten zugesandt. Bei Normabweichungen wurde eine Therapieempfehlung hinsichtlich einer Anpassung der Medikamente angefügt.

#### 3.3.8 Hypocalcämie – postoperativ und im Langzeitverlauf

Entsprechend der unter Punkt 3.3.7.1 definierten Hypocalcämie wurden von allen Patienten mit postoperativer Hypocalcämie sowohl die klinischen Symptome als auch die Therapie erfasst. Hierzu wurden im ersten Studienabschnitt alle Patienten gezielt nach klinischen Hypocalcämiesymptomen befragt. Dabei wurden folgende klinische Symptome als Zeichen einer Hypocalcämie gewertet:

- Kribbelparästhesien an Händen, Fingern, Armen und/oder Beinen
- carpopedale und periorale Parästhesien oder Spasmen

Das geäußerte Beschwerdeausmaß variierte von leichten bis massiven Kribbelempfindungen. In Anbetracht der Subjektivität der Äußerungen wurden alle genannten Symptome unter dem Begriff Kribbelparästhesien zusammengefasst.<sup>6</sup>

Im zweiten Studienabschnitt, nach 10 Jahren, wurden die Patienten erneut nach einer bekannten Hypocalcämie sowie nach den typischen (oben beschriebenen) Hypocalcämiesymptomen befragt. Die Ergebnisse wurden dokumentiert und unter dem Begriff "Kribbelparästhesien" zusammengefasst. Diesmal erfolgte keine Differenzierung wie im ersten Studienabschnitt.

Zudem war eine eindeutige Beurteilung der Kribbelparästhesien nicht immer möglich, da viele Patienten unter einem, teilweise bekannten, HWS-Syndrom litten und es in diesem Zusammenhang ebenfalls zu Kribbelparästesien in den Händen und Armen kam.

Aus diesem Grund wurden nur Kribbelparästhesien, die in Verbindung mit einer manifesten Hypocalämie in den Laborbefunden einhergingen, als Hypocalcämiebefund gewertet.

#### 3.3.8.1 Therapie der Hypocalcämie

Alle Patienten mit einer Hypocalcämie wurden, unabhängig von der klinischen Apparenz, postoperativ nach folgendem Schema behandelt:

- symptomabhängige orale Substitution mit Calciumbrausetabletten (1-4 g/d)
- bei Patienten mit massiver Symptomatik und Calciumwerten unter 1,9 mmol/l wurde Calcium initial i. v. substituiert und anschließend auf orale Gabe mit zusätzlicher Gabe von Rocatrol (0,5 μg/) umgestellt
- nach Normalisierung der Calciumwerte wurde die Therapie beendet; bei weiterhin erniedrigten Werten erfolgte die Substitution über den Entlassungstermin hinaus<sup>6</sup>

#### 3.3.8.2 Permanente Hypocalcämie, Hypoparathyreoidismus

Im ersten Studienabschnitt wurden die Patienten, die unter kontinuierlicher Calciumtherapie entlassen wurden, gesondert betrachtet. Bei Patienten, bei denen eine Calciumsubstitution für länger als sechs Monate nötig war, wurde dies als permanente Hypocalcämie definiert. Dazu wurden auch jene Patienten gezählt, welche unter Dauersubstitution normocalcämisch waren.<sup>6</sup>

Die Patienten, die laut erstem Studienabschnitt eine permantente Hypocalcämie (Calcium-Spiegel < 2,1 mg/l (leichte Hypocalcämie), Calcium-Spiegel < 1,9 mg/dl (schwere Hypocalcämie) bzw. Patienten mit normalen Calcium-Werten nur unter

Calcium-Substitution) hatten, wurden bei der Langzeituntersuchung erneut gesondert betrachtet und entsprechend den aktuellen Werten korrigiert.

Im Hinblick auf die frühpostoperativen Parathormonwerte dieser Patienten wurde bei einem reduzierten Parathormomspiegel, welcher mehr als sechs Monate bestand, ein operationsbedingter postoperativer permanenter Hypoparathyreoidismus diagnostiziert<sup>6</sup>. Auch diese Patienten wurden bei der Langzeituntersuchung erneut überprüft und ggf. ihr Status angepasst.

#### 3.3.9 Postoperative Recurrensparese

Am dritten oder vierten postoperativen Tag erfolgte bei jedem Patienen in der hauseigenen HNO-Ambulanz eine Laryngoskopie, welche den postoperativen Stimmlippenstatus dokumentierte.

Eine einseitige oder beidseitige Lähmung der Stimmbänder wurde als eine typische postoperative Komplikation bewertet. Eine isolierte postoperative Veränderung der Stimmqualität ohne positiven Laryngoskopiebefund wurde im ersten Studienabschnitt gesondert betrachtet. Stimmprobleme, die nur vorübergehend durch Intubationstraumata oder bereits durch präoperative Stimmveränderungen bestanden und im weiteren postoperativen Verlauf vollständig regredient waren, wurden als Nebenbefunde erfasst.

Als eine permanente Recurrensparese wurde eine Parese definiert, die länger als sechs Monate bestand.<sup>6</sup>

#### 3.3.10 Patienten mit autologer Transplantation der Nebenschilddrüse

Bei allen Patienten mit intraoperativ autologer Transplantation einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen wurde nochmals gesondert die Nebenschilddrüsenfunktion betrachtet. Anhand der Laborparameter und hinsichtlich des Gesamtverlaufs wurden die Patienten mit Transplantation den Patienten ohne Transplantation gegenübergestellt. Daraus ergab sich zudem eine direkte Qualitätskontrolle über den operativen Erfolg der zusätzlich vorgenommenen Eingriffe.

Im ersten Studienabschnitt wurden zudem die Häufigkeiten der Autotransplantationen für jeden Operationsmodus analysiert<sup>6</sup>.

Bei der Langzeituntersuchung erfolgten eine erneute Kontrolle sowie eine Gegenüberstellung mit den Ergebnissen des ersten Studienabschnitts.

#### 3.3.11 Rezidivrate

Bei allen Patienten wurde bei der Langzeituntersuchung eine Sonographie zur Beurteilung des Restgewebes angestrebt. Anhand der Befunde konnte die Rezidivrate, sowohl in Bezug auf eine Volumenzunahme, als auch auf eine erneute Knotenbildung beider Gruppen beurteilt und somit auch gegenüber gestellt werden.

Trat bei einem Patienten eine klinisch relevante Rezidivstruma auf, so wurde eine erneute Operation empfohlen.

#### 3.3.12 Patienten ohne Schilddrüsenmedikation.

Einige Patienten haben die Schilddrüsenmedikation im Langzeitverlauf beendet.

Diese wurden in Hinsicht auf den TSH-Spiegel und die morphologischen Veränderung des verbliebenen Restgewebes gesondert betrachtet.

# 3.4 Datenerhebung und Verarbeitung

Da es sich bei der Patientenpopulation ursprünglich um eine normalverteilte Studienpopulation handelte, wurden zur statistischen Analyse der Daten folgende Tests durchgeführt:

Test	Analyse
abhängige und unabhängige T-Test	Vergleichsanalyse der prä- und postoperativ sowie der bei den Nachuntersuchungen erhobenen Parameter hinsichtlich signifikanter Unterschiede in Gruppe A und B und zwischen den Geschlechtern, bei gleicher Verteilung
Mann-Whitney-U-Test	Vergleichsanalyse der bei der Langzeitnachuntersuchung erhobenen Parameter hinsichtlich signifikanter Unterschiede in Gruppe A und B und zwischen den Geschlechtern, bei ungleicher Verteilung
Chi-Quadrat nach Pearson	Vergleichsanalyse der bei der Langzeitnachuntersuchung erhobenen Parameter in einer Kreuztabelle hinsichtlich signifikanter Unterschiede in Gruppe A und B und zwischen den Geschlechtern
Kolmogorow-Smirnow-Test	Test auf gleiche Verteilung der Variablen in den Gruppen

Tabelle 3-4 Statistische Testverfahren (Die Wahrscheinlichkeit p < 0,05 wurde als signifikant definiert)

Die Datenerhebung erfolgte mit einem speziell für die Studie erstellten Studienprotokoll und einem darauf abgestimmten Datenerfassungsbogen (siehe Anhang). Die Datenerfassung erfolge mit einer für die Studie erstellten Datenbank unter Microsoft Access, Excel und SPSS 17 (Mac). Die Datenanalyse erfolgte mittels SPSS 17 (Mac).

Um einen Vergleich der Laborwerte verschiedener Laboratorien durchführen zu können (bei unterschiedlichen Referenzwerten), wurden diese im zweiten Studienabschnitt standardisiert. Dies erfolgte nach der von Prof. R. Häckel et al. beschriebenen Methode im Artikel "Standardisierung von Laborergebnissen: Ergebnisquotient"<sup>9</sup>. Dabei wurden alle Werte so angepasst, dass sie denselben Referenzbereich (80-120) hatten und somit untereinander vergleichbar waren.

Die Darstellung der Balkendiagramme aus dem ersten Studienabschnitt erfolgte mittels Microsoft® Excel® for Mac 2011.

# 4. Ergebnisse

# 4.1 Allgemeine Patientendaten

Die ursprüngliche Studienpopulation umfasste 200 Patienten, von denen 168 (84,0 %) weiblich und 32 (16,0 %) männlich waren. Die Gruppen A (DO) und B (STR) bestanden aus je 100 Patienten mit je 84 (84,0 %) weiblichen und 16 (16,0 %) männlichen Patienten.<sup>6</sup>

#### 4.1.1 Patientenverteilung

Zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung war es leider nicht mehr möglich, das gesamte Patientenkollektiv wieder in die Studie einzubinden, sodass 65 Patienten (32,5 %) herausgefallen sind – 30 Patienten (30,0 %) der Gruppe DO und 35 (35,0 %) der Gruppe STR. 24 Patienten (12,0 %) waren bereits verstorben – elf (11,0 %) der Gruppe DO und 13 (13,0 %) der Gruppe STR. Von weiteren 41 Patienten (20,5 %), 22 (22,0 %) von Gruppe STR und 19 (19,0 %) von Gruppe DO, konnten wir keine Daten erheben, da diese nicht an der Untersuchung teilnehmen wollten oder nicht mehr erreichbar waren.

Somit bestand die Studienpopulation im zweiten Studienabschnitt aus 135 Patienten (67,5 % der ursprünglichen Studienpopulation), wovon 70 Patienten (51,8 %) in Gruppe DO und 65 (48,2 %) in Gruppe STR waren.

#### 4.1.2 Geschlechterverteilung

111 Patienten (82,2 %) waren Frauen, 24 (17,8 %) Männer.

In Gruppe DO waren 57 (81,4 %) Frauen und 13 (18,6 %) Männer, in Gruppe STR waren 54 (83,1 %) Frauen und elf (16,9 %) Männer. Somit betrug das Verhältnis Männer zu Frauen in Gruppe DO 1:4,4, in Gruppe STR 1:4,9. (Chi-Quadrat nach Pearson 0,80, somit nicht signifikant unterschiedlich).

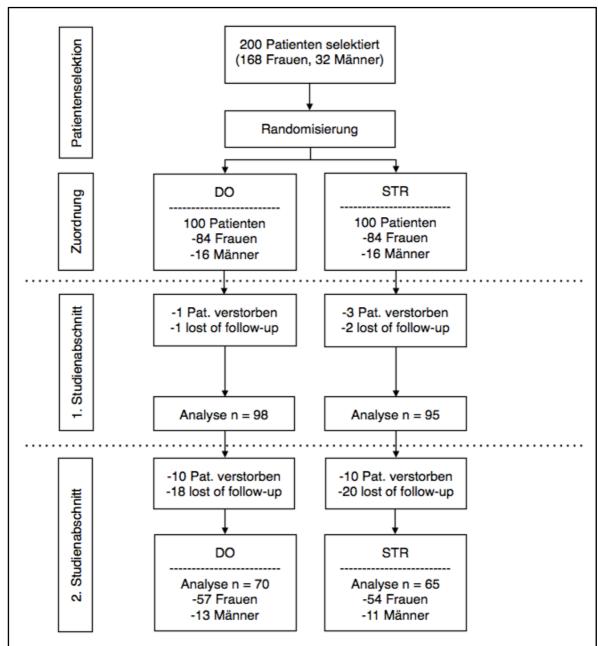


Diagramm 4-1 Flussdiagramm zur Studie

#### 4.1.3 Altersverteilung

Das Alter der Patienten im spätpostoperativen Follow-Up reichte von 37 bis 91 Jahren und betrug im Durchschnitt 62,14 Jahre ±12,52 Jahre.

Das Durchschnittsalter der Gruppe DO betrug  $62,56\pm11,75$  Jahre und reichte von 39 bis 86 Jahre. Das Durchschnittsalter der Gruppe STR betrug  $61,68\pm13,39$  Jahre und reichte von 37 bis 91 Jahren, wobei sich die Altersverteilung beider Gruppen nicht signifikant unterschied (T-Test p = 0,69).

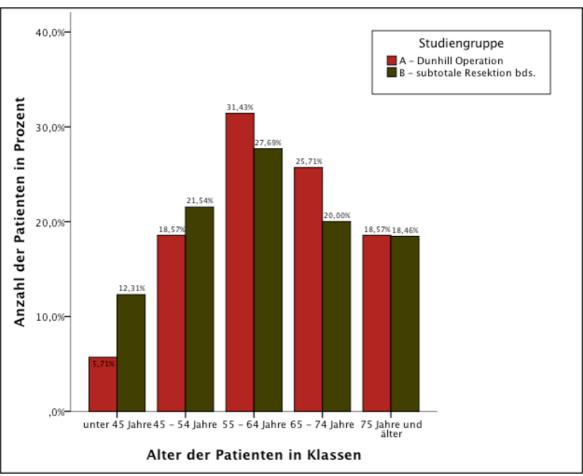


Diagramm 4-2 Altersverteilung

#### 4.1.4 Zeitabstand OP-Langzeituntersuchung

Die Follow-Up-Untersuchung erfolgte bis 16,07 Jahre nach der Operation und im Durchschnitt 10,60±1,65 Jahre nach der Operation.

In der Gruppe DO erfolgte die Langzeituntersuchung/Datenerhebung im Durchschnitt 10,41±1,69 Jahre nach der Operation, mit einem Minimum von 5,89 (ein Patient) und einem Maximum von 16,07 Jahren nach der Operation.

In der Gruppe STR erfolgte die Langzeituntersuchung/Datenerhebung 6,15 (ein Patient) bis 15,95 Jahren nach der Operation, im Durchschnitt 10,81±1,60 Jahre nach der Operation.

Der Abstand von Operation bis zur Langzeituntersuchung beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant (T-Test p = 0.16).

Von 41 Patienten (20 DO und 21 STR), bei denen eine erneute Nachuntersuchung bei uns nicht möglich war, mussten wir auf Vorbefunde von den Hausärzten zurückgreifen, welche weniger als 10 Jahre alt waren.

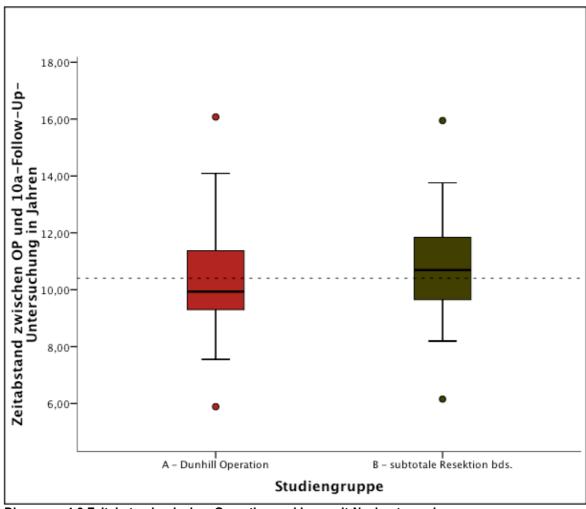


Diagramm 4-3 Zeitabstand zwischen Operation und Langzeit-Nachuntersuchung

# 4.2 Ergebnisse aus dem ersten Studienabschnitt

#### 4.2.1 Struma multinodosa

#### 4.2.1.1 Die Verteilung der WHO-Grade

Die Unterteilung der ursprünglichen Struma erfolgte nach den WHO-Schweregraden, die sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden (p = n. s.).<sup>6</sup>

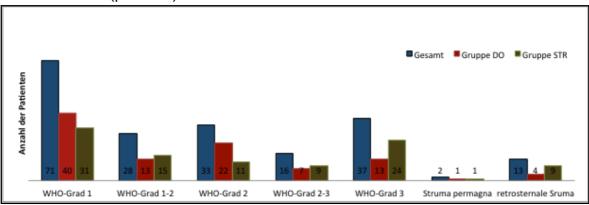


Diagramm 4-4 WHO-Schweregrade, verteilt auf die Studienpopulation

#### 4.2.1.2 Präoperative schilddrüsenabhängige Besonderheiten

Bei 21 Patienten (10,5 %), davon zehn aus Gruppe DO (10 %) und elf Patienten (11 %) aus Gruppe STR, wurden folgende präoperative Besonderheiten dokumentiert: zwei Patienten (1 %), je ein Patient pro Gruppe, waren im Rahmen einer Radiojodtherapie bereits präoperativ behandelt worden. Präoperative Zystenpunktionen waren bei zwei Patienten (1 %) vorgenommen worden. Ein Patient (1 %) aus Gruppe DO war einmalig punktiert worden, sowie ein Patient (1 %) aus Gruppe STR, bei dem zweimalig eine Punktion erfolgt war. 17 Patienten (8,5 %) hatten präoperativ eine therapiepflichtige Hyperthyreose, davon waren acht Patienten (8 %) der Gruppe DO und neun Patienten (9 %) der Gruppe STR betroffen. Die Patienten wurden entweder mit Carbimazol oder Thiamazol oder Favistan behandelt. Weitere 34 Patienten (17 %) wurden präoperativ mit Schilddrüsenhormonen, z. B. L-Thyroxin behandelt, je 17 Patienten (17 %) aus jeder Gruppe. Die präoperativ erfassten Besonderheiten unterschieden sich in Gruppe DO und Gruppe STR nicht signifikant voneinander (p = n. s.).<sup>6</sup>

#### 4.2.2 Stationäre präoperative Diagnostik, patienteneigene Risikofaktoren

In 85 Fällen (42,5 %) lagen Vorerkrankungen vor, die das perioperative Risiko erhöhten.

	Gesamt		DO		STR	
	n	%	n	%	n	%
Cardiovasc. Erkrg.	50	25	23	23	27	27
Pulmonale Erkrg.	3	1,5	2	2	1	1
Diabetes mellitus	17	8,5	7	7	10	10
GIT- Erkrg.	4	2	3	3	1	1
Adipositas	2	1	1	1	1	1
Andere	9	4,5	7	7	2	2
Summe	85	42,5	43	43	42	42

Tabelle 4-1 Vorerkrankungen der Patienten (Cardiovasc = cardiovasculäre, GIT = gastrointestinale, Erkrg.= Erkrankung)

Bei 38 Patienten (19 %), davon 20 (20 %) der Gruppe DO und 18 (18 %) aus Gruppe STR, lag mehr als eine Vorerkrankung vor.

Sowohl für die Zahl der Vorerkrankungen in den Gruppen DO und STR, als auch für ihre Verteilung auf die beiden Gruppen insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p = n. s.). In Abhängigkeit von den o. g. Erkrankungen nahmen 110 Patienten (55 %) präoperativ Medikamente ein, je 55 Patienten (55 %) aus jeder Gruppe. Folgende Medikamente wurden dokumentiert:<sup>6</sup>

	Ges	amt	DO	DO		₹
	n	%	n	%	n	%
orale Antidiabetika	17	8,5	6	6	11	11
Insulin	5	2,5	1	1	4	4
Antikoagulantien	13	6,5	7	7	6	6
Antihypertensiva	48	24	22	22	26	26
Cortison	6	3	4	4	2	2
NSAID	2	1	1	1	1	1
Andere	19	9,5	14	14	5	5
Summe	110	55	55	55	55	55

Tabelle 4-2 Präoperative Medikamente (andere Medikamente waren: Psychopharmaka, Digitalis, Diuretika, Theophyllin, H2-Blocker und Elektrolyte (s.o.))

#### 4.2.2.1 Präoperative Laborwerte

Bei allen Patienten lag präoperativ eine euthyreote Stoffwechsellage vor, sowie Normalwerte für den Calcium- und Phosphatstoffwechsel. Die durchschnittlichen präoperativen Laborparameter unterschieden sich nicht signifikant voneinander (p = n. s.).

	Gesamt	Gesamt			STR	
	Durchschnitt		Durchschnitt	n	Durchschnitt	n
Calcium (mmol/l)	2,36±0,11	200	2,36±0,11	100	2,36±0,13	100
Phosphat (nmol/l)	1,0±0,2	175	1,02±0,2	89	1,0±0,2	86
Calcitonin	normal	165	Normal	82	normal	83
Parathormon (ng/l)	41,09±27,41	154	42,24±31,53	80	39,83±22,31	74

Tabelle 4-3 Durchschnittliche präoperative Laborwerte (die Calcitoninwerte werden nur als normal oder abweichend von der Norm angegeben (s. Punkt 3.3.4.1.)).

#### 4.2.2.2 Präoperative Laryngoskopie

Mit Ausnahme einer bei einem Patienten präoperativ vorbestehenden Recurrensparese in der Gruppe STR zeigte sich bei allen anderen Patienten eine laryngoskopisch intakte Stimmlippenfunktion. Bei 20 Patienten (10 %) wurden zusätzlich folgende laryngoskopische Nebenbefunde dokumentiert:<sup>6</sup>

	Ges	samt	D	0	S	TR
	n	%	n	%	n	%
Trachealverlagerung	4	2	1	1	3	3
eingeengte Trachea	2	1	2	2	0	0
Tracheomalazie	1	0,5	0	0	1	1
Reinke Ödem bds.	2	1	1	1	1	1
Stimmbandpolypen	5	2,5	3	3	2	2
Chronische Laryngitis	5	2,5	3	3	2	2
Glottisschlußinsuffizienz	1	0,5	1	1	0	0
Summe	20	10	11	11	9	9

Tabelle 4-4 Präoperative laryngoskopische Nebenbefunde

#### 4.2.3 Operation

#### 4.2.3.1 Operationsverfahren: Einzelverläufe und Dauer

Bei der Einzelauswertung wurden im ersten Abschnitt der Arbeit typische und untypisch abweichende Operationsverläufe dokumentiert.

#### 4.2.3.1.1 Operation A: Dunhill-Operation

Bei 92 % der Patienten erfolgte jeweils eine Hemithyreoidektomie rechts oder links mit typischer subtotaler Resektion kontralateral.

Bei 7 % erfolgte eine subtotale Resektion unter Erhalt des oberen Pols der jeweiligen Gegenseite, bei einem Patienten wurde der untere Pol im Rahmen der Resektion erhalten.<sup>6</sup>

#### 4.2.3.1.2 Operation B: subtotale Resektion beidseits

Bei 87 % der Patienten wurde eine typische subtotale Resektion beidseits durchgeführt. Abweichend vom typischen Verlauf wurde bei neun Patienten jeweils auf einer Seite der obere Pol erhalten, bei drei Patenten wurde beidseits der obere Pol erhalten und bei einem Patienten wurde einseitig der obere Pol und kontralateral der untere Pol erhalten.<sup>6</sup>

	Gesamt		[	DO		STR	
	n	%	n	%	n	%	
Typisch	179	89,5	92	92	87	87	
Atypisch	21	10,5	8	8	13	13	
Summe	200	100	100	100	100	100	

Tabelle 4-5 Typische und atypische Operationsverläufe

#### 4.2.3.1.3 Operationsdauer

Die durchschnittliche Operationsdauer betrug  $153,0\pm44,3$  Minuten, in Gruppe DO ergab sich eine Dauer von  $151,1\pm46,5$  Minuten, in Gruppe STR von  $154,8\pm42,1$  Minuten, wobei sich die Dauer beider Gruppen nicht signifikant voneinander unterschied (p = n. s.).

#### 4.2.3.2 Intraoperative Besonderheiten

Intraoperativ erfolgten bei elf Patienten autologe Transplantationen von Nebenschilddrüsen, sieben (7 %) in Gruppe DO und vier (4 %) in Gruppe STR.

Dabei war die	Anzahl der	autologen	Transplantationen	in	Gruppe	DO	signifikant
höher als in Gr	uppe B (p =	0,05).					

	Gesamt		Г	00	STR	
	n	%	n	%	n	%
аЕКТ	11	5,5	7	7	4	4
Schnellschnitt	55	27,5	33	33	22	22
abw. Schnittführung	2	1	1	1	1	1
Durchtr. Halsmusk.	2	1	0	0	2	2
Ductus thyreoglossus	1	0,5	1	1	0	0
Summe	71	35,3	42	42	29	29

Tabelle 4-6 Intraoperative Besonderheiten (aEKT = autologe Epithelkörperchentransplantation, abw. Schnittführung = abweichende Schnittführung: verlängerter Halsschnitt nach sternal oder Durchtrennung des Lig. interjugulare bei retrostemaler Struma, Durchtr. Halsmusk. = Durchtrennung der geraden Halsmskulatur).

Hinsichtlich der Häufigkeit der intraoperativ vorgenommenen Schnellschnittdiagnostik, die bei malignitätssuspekten Knoten vorgenommen wurde, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p = n. s.). In keinem Fall wurde ein Karzinom nachgewiesen.<sup>6</sup>

# 4.2.3.3 Operationsverfahren im Hinblick auf Anzahl und Ausbildungsstand der Operateure

Insgesamt wurden 200 Operationen von 37 Ärzten durchgeführt. 83 Patienten (41,5 %) wurden von einem Oberarzt operiert, die restlichen 117 Patienten (58,5 %) wurden durch einen Weiterbildungsassistenten unter oberärztlicher Anleitung operiert. Für die Gruppe DO ergab sich eine Anzahl von 29 verschiedenen Operateuren, 40 Operationen wurden von Oberärzten und 60 von Weiterbildungsassistenten durchgeführt. In der Gruppe STR, mit insgesamt 30 verschiedenen Operateuren, wurden 43 Eingriffe durch einen Oberarzt und 57 Operationen durch einen Weiterbildungsassistenten vorgenommen. Hinsichtlich der Verteilung der Operateure sowie des Ausbildungsstandes ergaben sich für beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede (p = n. s.). 6

#### 4.2.3.4 Strumaresektionsgewicht und maximale Größe

Für das Resektionsgewicht ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p = n. s.). Die durchschnittliche Größe der resezierten Knoten in der Gruppe DO waren

im Vergleich zu den Befunden der Gruppe STR grenzwertig signifikant größer (p < 0,05).<sup>6</sup>

	Gesamt	DO	STR
Median (g)	59,65	57,2	61,0
Mittelwert (g)	75±61,56	68,7±54,27	80,84±67,73
minimal (g)	2,6	8,0	2,6
maximal (g)	466,1	301,7	466,1

**Tabelle 4-7 Gewicht der Operationsresektate** 

	Gesamt	DO	STR
Median (cm)	2,5	2,5	2,5
Mittelwert (cm)	2,82±1,55	2,86±1,75	2,79±1,32
minimal (cm)	0,5	0,5	0,5
maximal (cm)	12,8	12,8	7,5

Tabelle 4-8 Knotengröße der Operationsresektate (Da die statistischen Mittelwerte sowohl für das Resektionsgewicht als auch für die Knotengrößen durch eine besonders große Streuung ("Ausreißer") verfälscht wurden, wurde für beide Größen zusätzlich der Median ermittelt, da sich dieser stabiler gegenüber Extremwerten verhält).

#### 4.2.4 Postoperativer Verlauf

#### 4.2.4.1 Allgemeine postoperative Komplikationen

Intraoperativ kam es zu keinen Komplikationen. Folgende allgemeine postoperative Komplikationen wurden dokumentiert:<sup>6</sup>

	Gesamt		Γ	00	STR	
	n	%	n	%	n	%
- Nachblutung	4	2	2	2	2	2
Wundinfektion	2	1	1	1	1	1
Hämatom	3	1,5	2	2	1	1
Intensivstation	3	1,5	1	1	2	2
Summe	12	6	6	6	6	6

Tabelle 4-9 Allgemeine postoperative Komplikationen (Nachblutung = revisionspflichtige Nachblutung, Wundinfektion = revisionspflichtige Wundinfektion, Hämatom = Wundheilungsstörung bei Hämatom, Intensivstation = ein Tag postoperativ auf Intensivstation)

Dabei ergaben sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede (p = n. s.).

Bei drei Patienten (1,5 %) war eine vorübergehende postoperative Überwachung auf der ITS notwendig. Ein Patient (1 %) der Gruppe DO wurde wegen eines beidseitigen Stimmlippenhämatoms überwacht, von zwei Patienten (2 %) der Gruppe STR war ein Patient (1 %) aufgrund multipler cardiovasculärer zweite Patient Vorerkrankungen und der (1 %) wegen unklarer operationsbedingter Halsschwellung postoperativ intensivpflichtig. Alle Patienten konnten am zweiten postoperativen Tag wieder auf eine periphere Station zurückverlegt werden Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (p = n. s.).<sup>6</sup>

Die speziellen postoperativen Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen wie Hypocalcämie, postoperativer Hypoparathyreoidismus und Recurrensparesen werden ausführlich unter Punkt 4.2.5 und Punkt 4.2.6 dargestellt.

#### 4.2.4.2 Frühpostoperative Komplikationen

Zur Substitution und zur suppressiven Rezidivprophylaxe wurde allen Patienten Schilddrüsenhormone (L-Thyroxin) in gewichtsadaptierter Dosierung (siehe Punkt 3.3.8.1) verordnet.<sup>6</sup>

	Ges	samt	Γ	00	STR		
	n	%	n	%	n	%	
L-Thyroxin 75 μg	161	80,5	83	83	78	78	
L-Thyroxin 100 µg	39	19,5	17	17	22	22	
Summe	200	100	100	100	100	100	

Tabelle 4-10 Postoperative Hormonsubstitution

#### 4.2.4.2.1 Stationäre Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer aller 200 Patienten betrug  $6,65\pm2,42$  Tage, bei minimal drei und maximal 20 Tagen. Für Patienten der Gruppe DO ergab sich eine durchschnittliche Verweildauer von  $6,39\pm1,94$  Tagen und reichte von vier bis 15 Tagen. Die Patienten der Gruppe STR blieben durchschnittlich  $6,92\pm2,80$  Tage in der stationären Behandlung (drei bis 20 Tage). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für beide Gruppe (p = n. s.).

4.2.5 Postoperative Laryngoskopiebefunde

	Gesamt			DO			STR		
	n	%	N. a. R.	n	%	N. a. R.	n	%	N. a. R.
Rechts	3	1,5	0,75	2	2	1	1	1	0,5
Links	2	1	0,5	1	1	0,5	1	1	0,5
Summe	5	2,5	1,25	3	1,5	1,5	2	1	1

Tabelle 4-11 Recurrensparesen frühpostoperativ (N. a. R. = Nerves at risk in %)

Beidseitige Recurrensparesen traten nicht auf, und die Verteilung der einseitigen Lähmungsbefunde ergab keine signifikanten Unterschiede für die Gruppen DO und STR (p = n. s.). Dabei sind die Pareseraten prozentual sowohl auf die Anzahl der Operationen als auch auf die "nerves at risk" bezogen.<sup>6</sup>

# 4.3 Studienergebnisse 2. Studienabschnitt

#### 4.3.1 Postoperative Beschwerden bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung

Von 128 Patienten (67 aus Gruppe DO und 61 aus Gruppe STR) konnten wir ermitteln, ob zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung Beschwerden bestanden, welche in Zusammenhang mit der Schilddrüsenoperation stehen könnten.

Von diesen gaben 48 (35,56 %), 28 (41,79 %) der Gruppe DO und 20 (32,79 %) der Gruppe STR der 135 nachuntersuchten Patienten subjektiv Beschwerden an. Es war jedoch teilweise fraglich, ob diese mit der Operation in Verbindung zu bringen waren, da sie auf andere Vor-/Nebenerkrankungen wie HWS-Beschwerden, Rauchen etc. zurückzuführen sein könnten, bzw. da objektivierbare Befunde (Hypoparathyreoidismus, vergrößertes Schilddrüsenvolumen oder eine Recurrensparese) fehlten. Hinsichtlich des Gruppenvergleichs zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die einzelnen Beschwerden.

	Gesamt (n=128)		DO (n=67)		STR (n=61)		p¹
	n	%	n	%	n	%	
Narbenbeschwerden	0	0	0	0	0	0	
Keloidbildung	0	0	0	0	0	0	
Atembeschwerden	4	3,13	2	2,99	2	3,28	0,92
Schluckbeschwerden	11	8,59	5	7,46	6	9,84	0,63
Druckbeschwerden	18	14,06	10	14,93	8	13,11	0,77
Kribbelparästhesien	20	15,63	14	20,9	6	9,84	0,08
Stimmenveränderungen	9	7,03	5	7,46	4	6,56	0,84
Heiserkeit	12	9,38	6	8,96	6	9,84	0,61

Tabelle 4-12 Beschwerden von 127 Patienten bei der Langzeituntersuchung (1 = Chi-Quadrat nach Pearson)

#### 4.3.2 Postoperative Laborwerte bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung

Im Rahmen der Langzeitnachuntersuchung wurde erneut versucht, von allen Patienten die Laborwerte des Calcium- und Phosphatstoffwechsels, TSH, fT3 und fT4, zu bestimmen. Leider war das aufgrund der reduzierten Studienteilnahme sowie der teilweise in auswärtigen Praxen erfolgten Untersuchungen nicht möglich.

Die Laborwerte wurden im Nachhinein noch durch die von Prof. R. Häckel<sup>9</sup> beschriebene Methode ("Standardisierung von Laborergebnissen: Ergebnisquotient") so angeglichen, dass sie trotz ursprünglich unterschiedlicher Referenzbereiche vergleichbar waren. Der Normbereich der neu ermittelten Werte liegt zwischen 80-120.

Bei der Langzeituntersuchung konnte von 132 Patienten (66,0 % der ursprünglichen Studienpopulation) der **TSH-Wert** bestimmt werden. 69 Patienten (52,27 %) waren aus der Gruppe DO und 63 Patienten (47,73 %) aus der Gruppe STR.

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs ist  $100,23\pm14,20$  und liegt somit im mittleren Normbereich. Der Mittelwert der Gruppe DO ist  $98,06\pm15,30$ , gegenüber dem Mittelwert der Gruppe STR von  $102,60\pm12,60$ . Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test p = 0,11).

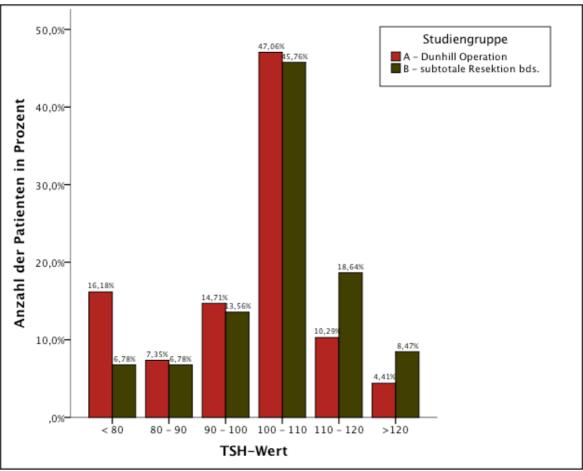


Diagramm 4-5 TSH-Werte bei der Langzeituntersuchung

Bei der Langzeituntersuchung konnte von 123 Patienten (61,50 % der ursprünglichen Studienpopulation) der **fT4-Wert** bestimmt werden. 65 Patienten (52,85 %) waren aus der Gruppe DO und 58 Patienten (47,15 %) aus der Gruppe STR.

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs ist 105,39±13,37 und liegt somit im mittleren Normbereich. Der Mittelwert der Gruppe DO ist 107,54±9,35, gegenüber dem Mittelwert der Gruppe STR von 102,98±16,54. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test p = 0,09).

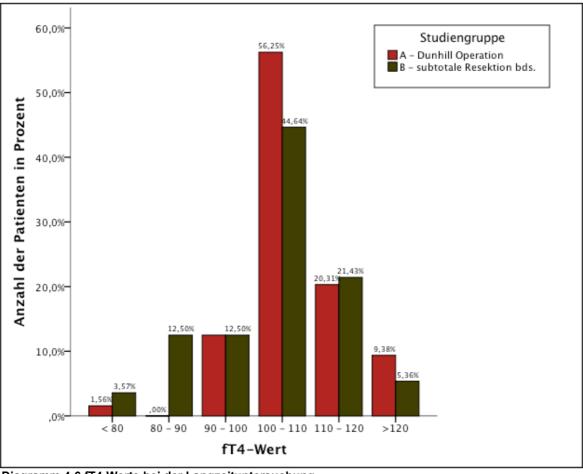


Diagramm 4-6 fT4-Werte bei der Langzeituntersuchung

Bei der Langzeituntersuchung konnte von 120 Patienten (60,00 % der ursprünglichen Studienpopulation) der **fT3-Wert** bestimmt werden. 64 Patienten (53,34 %) waren aus der Gruppe DO und 56 Patienten (46,67 %) aus der Gruppe STR.

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs ist 89,67±12,35 und liegt somit im Normbereich. Der Mittelwert der Gruppe DO ist 90,90±12,11, gegenüber dem

Mittelwert der Gruppe STR von  $88,27\pm12,59$ . Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Test p = 0,25).

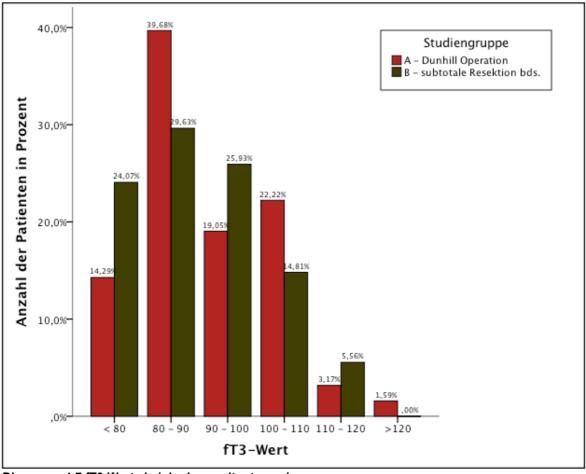


Diagramm 4-7 fT3-Werte bei der Langzeituntersuchung

Bei der Langzeituntersuchung konnte von 91 Patienten (45,50 % der ursprünglichen Studienpopulation) der **Calciumwert** bestimmt werden. 51 Patienten (56,04 %) waren aus der Gruppe DO und 40 Patienten (43,96 %) aus der Gruppe STR.

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs ist 99,10±15,07 und liegt somit im mittleren Normbereich. Der Mittelwert der Gruppe DO ist 94,25±13,96, gegenüber dem Mittelwert der Gruppe STR von 94,27±9,40. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test p = 0,59).

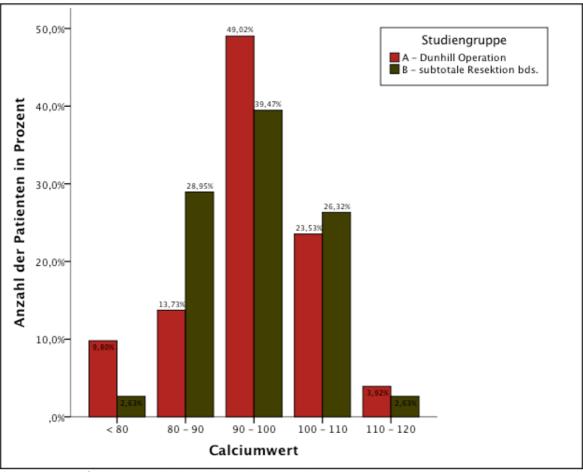


Diagramm 4-8 Calciumwerte bei der Langzeituntersuchung

Bei der Langzeituntersuchung konnte von 80 Patienten (40,00 % der ursprünglichen Studienpopulation) der **PTH-Wert** bestimmt werden. 44 Patienten (55,00 %) waren aus der Gruppe DO und 36 Patienten (45,00 %) aus der Gruppe STR.

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs ist  $107,57\pm10,26$  und liegt somit im Normbereich. Der Mittelwert der Gruppe DO ist  $105,44\pm11,34$  gegenüber des Mittelwerts der Gruppe STR  $110,16\pm8,19$ . Statistisch zeigte sich ein **signifikanter Unterschied** zwischen den beiden Gruppen (T-Test p = 0,04). Da jedoch beide Gruppen mit ihren Mittelwerten im mittleren Normbereich liegen, halten wir den statistisch signifikanten Unterschied bei fehlender klinischer Relevanz für vernachlässigbar.

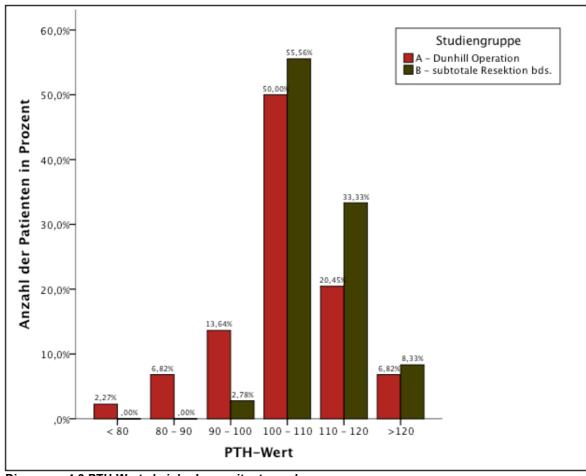


Diagramm 4-9 PTH-Werte bei der Langzeituntersuchung

	Gesamt		DO		STR			
	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	р	Test
TSH	100,23±14,20	132	98,06±15,30	69	102,60±12,60	63	0,11	M-W-U
fT4	105,39±13,37	123	107,54±9,35	65	102,98±16,54	58	0,09	M-W-U
fT3	89,67±12,35	120	90,90±12,10	64	88,27±12,59	56	0,25	T-Test
Calcium	99,10±15,07	91	94,25±13,96	51	94,27±9,40	40	0,59	M-W-U
PTH	107,57±10,26	80	105,44±11,34	44	110,16±8,19	36	0,04	T-Test

Tabelle 4-13 Laborwerte zur Langzeituntersuchung (M-W-U = Mann-Whitney-U-Test)

Zusammenfassend konnte auch bei den Laborwerten, bis auf das Parathormon, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden.

## 4.3.3 Postoperative Hypocalcämie bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung

#### 4.3.3.1 Hypocalcämie bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung

Bei der Langzeituntersuchung gaben 20 von 128 Patienten (15,63 %) an, Kribbelparästhesien zu haben – 14 Patienten (20,90 %) aus Gruppe DO und sechs (9,84 %) aus Gruppe STR.

Insgesamt konnte jedoch im Langzeit-Follow-Up bei nur vier (4,40 %) von 91 Patienten, drei (5,88 %) aus Gruppe DO und ein Patient (2,50 %) aus Gruppe STR, eine Hypocalcämie diagnostiziert werden. Von diesen vier Patienten hatten zwei aus der Gruppe DO Kribbelparästhesien bei einem Calciumwert von 70,40 und 77,40. Der dritte Patient mit einer Hypocalcämie aus der Gruppe DO hatte einen Calciumwert von 20,10. Ob Kribbelparästhesien vorlagen ist nicht bekannt, da der Patient auswärtig untersucht wurde. Er nahm täglich 1000 mg Calcium zu sich.

Der Patient mit einer Hypocalcämie aus der Gruppe STR (Calciumwert 60,90) gab keine Kribbelparästhesien an.

Mögliche andere Ursachen für die von den Patienten angegebenen Kribelparästhesien sind, wie auch teilweise von den Patienten angeben, Beschwerden im HWS-Bereich. Manche Patienten gaben auch an, dass die Kribbelparästhesien nur intermitierend aufträten.

Insgesamt erfolgte noch bei drei Patienten eine Calciumsubstitution – ein Patient der Gruppe STR nahm täglich 1000 mg Calcium in Form von Brausetabletten zu sich, ein weiterer Patient dieser Gruppe 1500 mg. Bei dem Patienten mit 1000 mg Calcium/d ist uns der Calciumlaborwert nicht bekannt, da er auswärtig untersucht wurde. Der Patient, der 1500 mg Calcium/d einnahm, hatte einen normalen Calciumlaborwert im unteren Normbereich. Die Calciumsubstitution erfolgt auf Grund von Osteoporose.

In Bezug auf das Bestehen einer Hypocalcämie im Langzeitverlauf bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson p = 0,44).

	Ge	esamt	I	00	STR		
	n	%	n	%	n	%	
Hypocalcämie	4	4,40	3	5,88	1	2,50	
keine Hypocalcämie	87	95,60	48	94,12	39	97,50	
Summe	91	100	51	100	40	100	

Tabelle 4-14 Hypocalcämierate zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung

#### 4.3.3.2 Permanente Hypocalcämie bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse sowohl des ersten Studienabschnitts wie auch des zweiten Studienabschnitts zeigte sich lediglich bei einem Patienten (1,96 %) aus Gruppe DO eine permanente Hypocalcämie, welche seit der OP bestand. Der Patient hatte einen Calciumwert von 20,10 und nahm täglich 1000 mg Calcium ein. Ein aktueller PTH-Wert lag nicht vor, jedoch war der spätpostoperative PTH-Wert im unteren Normbereich.

Statistisch gesehen zeigte sich kein signifikanter Unterschied beider Gruppen hinsichtlich einer permanenten Hypocalcämie (Chi-Quadrat nach Pearson p = 0.36).

# 4.3.4 Postoperative medikamentöse Therapie bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung

Von 130 Patienten (65,00 % der ursprünglichen Studienpopulation), 68 (97,14 %) der Gruppe DO und 62 (95,38 %) der Gruppe STR, hatten wir Kenntnis über die aktuelle **L-Thyroxindosis**, welche die Patienten täglich einnahmen. Der Mittelwert beider Gruppen zusammen betrug 96,63±41,41  $\mu$ g/d. In Gruppe DO betrug der Mittelwert der L-Thyroxin-Dosis 102,39±41,61  $\mu$ g/d, in Gruppe STR 90,32±40,58  $\mu$ g/d. Statistisch gesehen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test p = 0,14).

	Gesamt		DO	DO		STR		
	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	р	Test
L-Thyroxin (µg/d)	96,63±41,41	130	102,39±41,60	68	90,32±40,58	62	0,41	M-W-U

Tabelle 4-15 Medikamentendosis bei Langzeituntersuchung (M-W-U = Mann-Whitney-U-Test; p - Signifikanz)

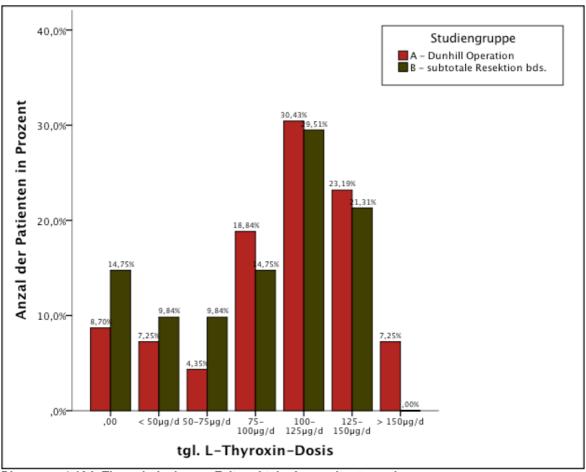


Diagramm 4-10 L-Thyroxindosis zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung

# 4.3.5 Zustand nach autologer Epithelkörperchentransplantation bei Langzeit-Follow-Up-Untersuchung

Von den 135 untersuchten Patienten in der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung erfolgte bei sechs Patienten (4,44 %) während der damaligen (initialen) Operation eine autologe Epithelkörperchentransplantation.

	Gesamt		DO		STR	
	n	%	n	%	n	%
autologe Epithelkörperchentransplantation	6	4,44	5	7,1	1	1,5
keine autologe Epithelkörperchentransplantation	129	95,56	65	92.9	64	98,5
Summe		100	70	100	65	100

Tabelle 4-16 Autologe Epithelkörperchentransplantation (Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,11)

#### 4.3.5.1 Unterschied hinsichtlich der Calciumtherapie

Zum Zeitpunkt der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung war von 130 Patienten (96,30 %) bekannt, ob aktuell eine Calciumtherapie erfolgte. Bei sechs (4,6 %) der Patienten erfolgte bei der damaligen Operation eine autologe Epithelkörperchentransplantation, gegenüber den restlichen 124 (95,4 %). Der Mittelwert für die täglich zugeführte Calciummenge war beim Gesamtkollektiv 26,92±179,49 mg/d. Bei allen Patienten nach autologer Epithelkörperchentransplantation erfolgte keine Calciumsubstitution zum Zeitpunkt der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung. Hingegen nahmen drei Patienten ohne autologe Epithelkörperchentransplantation täglich Calcium zu sich. Der Mittelwert lag bei 28,23±183,71 mg Calcium/d bei Patienten ohne autologer Epithelkörperchentransplantation. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test p = 0.70).

	Gesamt		aEKT	aEKT keine aEKT			-	
	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Test	p
Calcium (mg/d)	26,92±179,49	130	0,00±0,00	6	28,23±183,71	124	MW	0,70

Tabelle 4-17 Calciumeinnahme der Patienten mit autologer Epithelkörperchentransplantation (aEKT)

#### 4.3.5.2 Unterschied hinsichtlich des Calciumwerts

Von 91 Patienten war der aktuelle Calciumwert zum Zeitpunkt der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung bekannt. Bei drei dieser Patienten (3,30 %) erfolgte eine autologe Epithelkörperchentransplantation. Der Mittelwert des Blutcalciumspiegels war  $92,97\pm7,83$  gegenüber  $94,30\pm12,25$  der Patienten ohne autologe Epithelkörperchentransplantation. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied (T-Test p = 0,85).

	Gesamt	Gesamt		aEKT keine		e aEKT		
	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Test	Р
Calcium	94,30±12,10	91	92,97±7,83	3	94,30±12,25	88	T-Test	0,85

Tabelle 4-18 Calciummittelwerte der Patienten mit autologer Epithelkörperchentransplantation (aEKT)

#### 4.3.5.3 Unterschied hinsichtlich des PTH-Werts

Von 80 Patienten war zum Zeitpunkt der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung der aktuelle PTH-Wert bekannt. Von ihnen hatten drei Patienten (3,75 %) eine autologe Epithelkörperchentransplantation. Bei den Patienten mit autologer Epithelkörperchentransplantation war der PTH-Mittelwert 111,37±5,81. Zu den Patienten ohne autologe Epithelkörperchentransplantation, mit einem Mittelwert von 107,42±10,39, bestand kein signifikanter Unterschied (T-Test p = 0,52).

	Gesamt		aEKT		keine aEKT		-	
	Durchschnitt	n	Durchschnitt	n	Durchschnitt	n	Test	Р
PTH	107,42±10,26	80	111,37±5,81	3	107,42±10,39	77	T-Test	0,52

Tabelle 4-19 PTH-Mittelwerte der Patienten mit autologer Epithelkörperchentransplantation (aEKT)

#### 4.3.6 Postoperative Volumenveränderung

#### 4.3.6.1 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der OP

Von 113 Patienten (56,50 % der ursprünglichen Studienpopulation) konnte die postoperative Volumenänderung des Schilddrüsenrests bestimmt werden – 59 Patienten (52,21 %) gehörten der DO-Gruppe und 54 (47,79 %) der STR-Gruppe an.

Der Mittelwert der Volumenänderung des Gesamtkollektivs betrug -2,43 $\pm$ 5,24 ml, was einer Volumenreduktion entspricht. Dabei kam es bei der STR-Gruppe zu einer signifikant stärkeren Volumenänderung (Volumenreduktion) gegenüber der DO-Gruppe. Der Mittelwert der Volumenänderung der DO-Gruppe war -1,43 $\pm$ 3,59 ml gegenüber der STR-Gruppe mit einem Mittelwert von -3,53 $\pm$ 6,45 ml. Im **Mann-Whitney-U-Test war p = 0,001.** 

·	Gesamt		DO	<u>.</u>	STR	
	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n
Volumenänderung in ml	-2 43+5 24	113	-1 43+3 59	59	-3 53+6 45	40

Tabelle 4-20 Mittlere postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der OP-Methode - Mann-Whitney-U-Test p = 0,001 - sig. Unterschied.

-	Gesamt			DO	,	STR
	n	%	n	%	n	%
Volumenreduktion > 5 ml	36	31.9	6	10.2	30	55.6
Volumenreduktion -5-0 ml	53	46,9	38	64,4	15	27,8
Volumenzunahme 0-5 ml	15	13,3	10	16,9	5	9,3
Volumenzunahme 5-10 ml	7	6,2	5	8,5	2	3,7
Volumenzunahme 10-15 ml	0	0	0	0	0	0
Volumenzunahme > 15 ml	2	1,8	0	0	2	3,7
Summe	113	100	59	100	54	100

Tabelle 4-21 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der OP-Methode - Chi-Quadrat nach Pearson p = 0.00 - sig. Unterschied

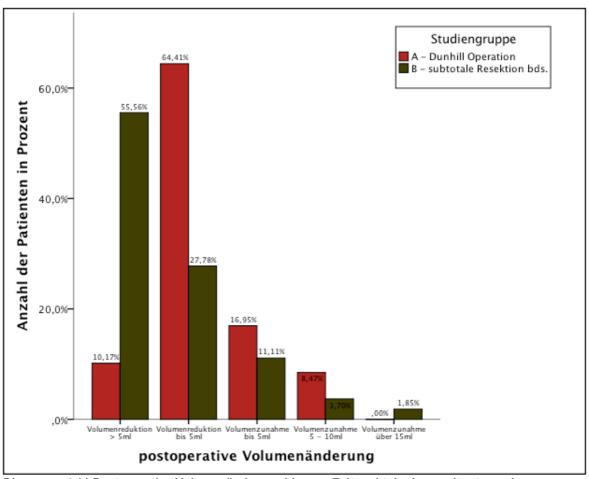


Diagramm 4-11 Postoperative Volumenänderung bis zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung

# 4.3.6.2 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der L-**Thyroxineinnahme**

Bei 111 Patienten (55,50 % des ursprünglichen Studienkollektivs) konnte die Volumenänderung des Schilddrüsenrestgewebes in Abhängigkeit von der L-Thyroxineinnahme der Patienten verglichen werden. Neun Patienten (8,11 %) gaben bei der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung an, bereits seit längerer Zeit kein L-Thyroxin mehr einzunehmen, wohingegen die anderen 102 Patienten (91,89 %) regelmäßig L-Thyroxin einnahmen.

Der Mittelwert der Volumenänderung der Gruppe ohne L-Thyroxineinnahme betrug 5,97±10,30 ml und war signifikant höher, gegenüber dem Mittelwert der Patienten mit regelmäßiger L-Thyroxineinnahme von -3,17±3,90 ml (Mann-Whitney-U-Test p = 0.004).

	Gesamt	,	L-Thyroxineinn	ahme	keine L-Thyroxineinnahme		
	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	
Volumenänderung in ml	-2,43±5,24	111	-3,17±3,90	102	5,97±10,30	9	

Tabelle 4-22 Mittlere postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der L-Thyroxineinnahme -Mann-Whitney-U-Test p = 0,004 - sig. Unterschied

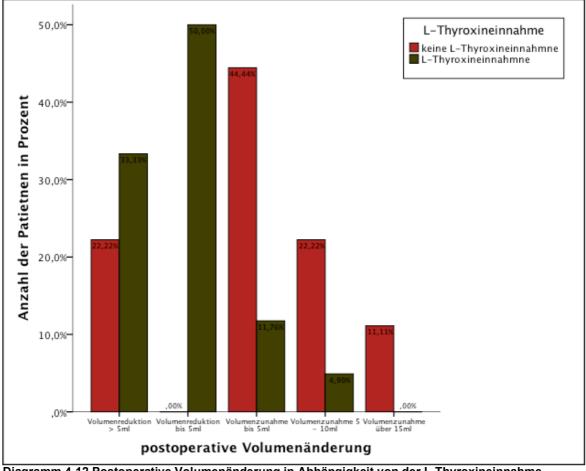


Diagramm 4-12 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der L-Thyroxineinnahme

# 4.3.6.3 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der L-Thyroxindosis

Bei 111 Patienten (55,50 % des ursprünglichen Studienkollektivs) konnte die Volumenänderung des Schilddrüsenrestgewebes in Abhängigkeit von der L-Thyroxindosis der Patienten verglichen werden. Dabei zeigte sich sehr eindrücklich, dass es bei niedrigen L-Thyroxindosen eher zur Volumenzunahme und bei höheren L-Thyroxindosen eher zu einer Volumenstagnation bis hin zur Volumenreduktion kam.

	n	mittlere L-Thyroxindosis (μg/d)
Volumenreduktion > 5 ml	36	103.47±39.26
Volumenreduktion -5-0 ml	51	104,66±32,50
Volumenzunahme 0-5 ml	15	85,83±57,45
Volumenzunahme 5-10 ml	7	55,36±41,99
Volumenzunahme 10-15 ml	-	<del>-</del>
Volumenzunahme >15ml	2	0±0

Tabelle 4-23 L-Thyroxindosis in Abhängigkeit von der postoperativen Volumenänderung

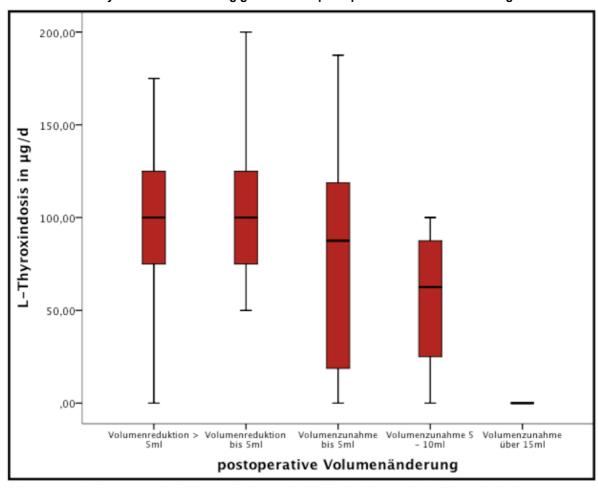


Diagramm 4-13 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der L-Thyroxindosis

## 4.3.6.4 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei 113 Patienten (56,50 % der ursprünglichen Studienpopulation) konnte das postoperative Wachstumsverhalten in Abhängigkeit vom Geschlecht vergleichen werden. Dabei waren 22 der Patienten Männer (19,47%), 91 waren Frauen (80,53%).

Der Mittelwert der Volumenänderung der Männer betrug  $-2,91\pm4,02$ ml und unterschied sich nicht signifikant vom dem der Frauen mit  $-2,32\pm5,51$ ml (Mann-Whitney-U-Test p = 0,86).

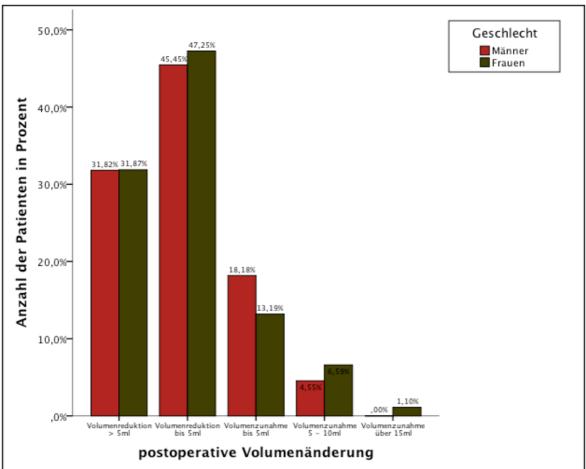


Diagramm 4-14 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Gesamt	Männer		Frauen		
	Volumenänderung	n	Volumenänderung	n	Volumenänderung	n
L-Thyroxin	-2,43±5,24	113	-2,91±4,02	22	-2,32±5,51	91

Tabelle 4-24 Mittlere postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit vom Geschlecht (Mann-Whitney-U-Test p = 0,86)

	Gesamt		Mä	nner	Fr	auen
	n	%	n	%	n	%
Volumenreduktion > 5 ml	36	31,9	7	31,8	29	31,9
Volumenreduktion -5-0 ml	53	46,9	10	45,5	43	47,3
Volumenzunahme 0-5 ml	15	13,3	4	18,2	11	12,1
Volumenzunahme 5-10 ml	7	6,2	1	4,5	6	6,6
Volumenzunahme 10-15 ml	-	-	-	-	-	-
Volumenzunahme > 15 ml	2	1,8	0	0	2	2,2
Summe	113	100	22	100	91	100

Tabelle 4-25 Postoperative Volumenäderung in Abhängigkeit vom Geschlecht (Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,89)

### 4.3.7 Postoperative Knotenentwicklung

# 4.3.7.1 Anzahl der postoperativ neugebildeten Knoten in Abhängigkeit von der OP

Von 113 Patienten (56,50 % der ursprünglichen Studienpopulation) konnte bei der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung die postoperative Knotenbildung sonographisch dokumentiert werden – 59 Patienten (52,21 %) gehörten zur DO-Gruppe und 54 (47,79 %) zur STR-Gruppe. Dabei zeigte sich, dass beim überwiegenden Teil der Patienten keine erneute Knotenbildung resultierte. In der Gruppe DO hatte sich bei 13 Patienten (22,03 %) und in der Gruppe STR bei 16 Patienten (29,63 %) mindestens ein neuer Knoten gebildet. Allerdings konnte bei der Mehrzahl der Befunde der Knoten nicht eindeutig von Narbengewebe abgegrenzt werden. Eindeutige Knoten konnten bei vier Patienten (6,8 %) der Gruppe DO und fünf Patienten (9,3 %) der STR-Gruppe diagnostiziert werden. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,74).

	Gesamt			00	STR	
	n	%	n	%	n	%
Patienten ohne Knoten	84	74,3	46	78,0	38	70,4
Patienten mit 1 Inhomogenität	16	14,2	8	13,6	8	14,8
Patienten mit 2 Knoten	3	2,7	1	1,7	2	3,7
Patienten mit mehr als 2 Knoten	10	8,8	4	6,8	6	11,1
Summe	113	100	59	100	54	100

Tabelle 4-26 Postoperative Inhomogenitäten in Abhängigkeit von der OP-Methode –(Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,74)

#### 4.3.7.2 Postoperativ maximale Knotendurchmesser in Abhängigkeit von der OP

Bei 29 (25,66 %) der nachuntersuchten Patienten konnte bei der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung mindestens eine Inhomogenität (Knoten) nachgewiesen und deren maximaler Durchmesser gemessen werden – 13 Patienten (44,83 %) aus der DO-Gruppe und 16 (55,17 %) der STR-Gruppe.

Der Mittelwert des maximalen Knotendurchmessers des Gesamtkollektivs war  $10,52\pm11,41$ mm. In der Gruppe DO betrug der Mittelwert des maximalen Knotendurchmessers  $10,92\pm8,46$  mm, in der STR-Gruppe  $10,19\pm13,62$  mm. Im T-Test p = 0,87, zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied.

	Gesamt		DO	DO		
	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n
Knotendurchmesser in mm	10,52±11,41	29	10,92±8,46	13	10,19±13,62	16

Tabelle 4-27 Mittlerer maximaler Knotendurchmesser in Abhängigkeit von der OP-Methode (T-Test p = 0,87)

Hinsichtlich der Knotendurchmesser zeigte sich, das im Gesamtkollektiv von 25 Patienten (86,21 %) die Knotengröße klinisch irrelevant war, da sie unter 10 mm im Durchmesser lagen. Dies war bei 11 (84,62 %) der Patienten der DO-Gruppe und bei 14 (87,50 %) der Patienten der Gruppe STR der Fall. Statistisch gesehen war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,49).

	Gesamt		С	00	S	TR
	n	%	n	%	n	%
max. Knotendurchmesser < 5 mm	10	34,5	3	23,1	7	43,8
max. Knotendurchmesser 5-10 mm	15	51,7	8	61,5	7	43,8
max. Knotendurchmesser 10-15 mm	-	-	-	-	-	-
max. Knotendurchmesser 15-20 mm	(1)	3,4	-	-	(1)	6,3
max. Knotendurchmesser 20-25 mm	-	-	-	-	-	-
max. Knotendurchmesser 25-30 mm	(1)	3,4	(1)	7,7	-	-
max. Knotendurchmesser > 30 mm	1 (2)	6,9	(1)	7,7	1	6,3
Summe	29	100	13	100	16	100

Tabelle 4-28 Postoperativ maximaler Knotendurchmesser in Abhängigkeit von der OP-Methode (Chi-Quadrat nach Pearson p=0,49) (Die eingeklammerten Daten beziehen sich auf die Knotenanzahl inklusive der nicht durch uns verifizierten Knoten)

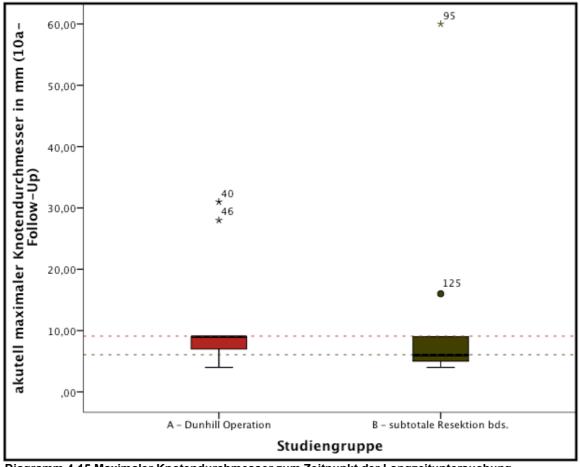


Diagramm 4-15 Maximaler Knotendurchmesser zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung

#### 4.3.7.3 Postoperative Anzahl der Knoten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von 113 Patienten (56,50 % der ursprünglichen Studienpopulation) konnte bei der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung die postoperative Knotenbildung sonographisch dokumentiert werden – 22 Patienten (19,47 %) waren Männer und 91 (80,53 %) Patienten waren Frauen. Dabei zeigte sich, dass beim überwiegenden Teil der Patienten keine erneute Knotenbildung resultierte. Bei den Männern konnten bei zwei Patienten (9,09 %) mindestens eine neue Inhomogenität nachgewiesen werden und bei den Frauen bei 27 Patientinnen (29,67 %). Statistisch gesehen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,13). Wie schon zuvor erwähnt, war die eindeutige Diffenrenzierung zwischen Knoten oder Narbengewebe nicht immer möglich.

	Gesamt		Mä	nner	Frauen	
	n	%	n	%	n	%
Patienten ohne Knoten	84	74,3	20	90,9	64	70,3
Patienten mit 1 Inhomogenität	16	14,2	1	4,5	15	16,5
Patienten mit 2 Knoten	3	2,7	1	4,5	2	2,2
Patienten mit mehr als 2 Knoten	10	8,8	-	-	10	11,0
Summe	113	100	22	100	91	100

Tabelle 4-29 Postoperative Knotenneubildung/Inhomogenität in Abhängigkeit vom Geschlecht (Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,13)

# 4.3.7.4 Postoperativ maximale Knotendurchmesser in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei 29 (25,66 %) der nachuntersuchten Patienten konnte bei der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung mindestens ein Knoten nachgewiesen und dessen maximaler Durchmesser gemessen werden – zwei Patienten (6,90 %) waren Männer und 27 (93,10 %) waren Frauen. Der Mittelwert des maximalen Knotendurchmessers des Gesamtkollektivs war 10,52±11,41 mm. In der Gruppe der Männer betrug der Mittelwert des maximalen Knotendurchmessers 7,00±2,83 mm, in der Gruppe der Frauen 10,78±11,79 mm. Im T-Test, p = 0,66, zeigte sich statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied.

	Gesamt		Männer	Männer		Frauen	
	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	
Knotendurchmesser in mm	10,52±11,41	29	7,00±2,83	2	10,78±11,79	27	

Tabelle 4-30 Postoperative mittlerer maximaler Knotendurchmesser in Abhängigkeit vom Geschlecht (T-Test p = 0,66)

Hinsichtlich der Knotendurchmesser zeigte sich, dass im Gesamtkollektiv von 25 Patienten (86,21 %) die Knotengröße klinisch irrelevant war, da sie unter 10 mm im Durchmesser lagen. Bei keinem der Männer und bei vier (14,81 %) Frauen waren Knoten > 1 cm zu finden. Statistisch gesehen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,98).

	Gesamt		Mä	inner	Fra	nuen
	n	%	n	%	n	%
max. Knotendurchmesser < 5 mm	10	34,5	1	50	9	33,3
max. Knotendurchmesser 5-10 mm	15	51,7	1	25,0	14	51,9
max. Knotendurchmesser 10-15 mm	-	-	-	-	-	-
max. Knotendurchmesser 15-20 mm	(1)	(3,4)	-	-	(1)	(3,7)
max. Knotendurchmesser 20-25 mm	-	-	-	-	-	-
max. Knotendurchmesser 25-30 mm	(1)	(3,4)	-	-	(1)	(3,7)
max. Knotendurchmesser > 30 mm	1 (2)	3,4 (6,9)	-	-	1 (2)	3,7 (7,4)
Summe	26 (29)	100	2	100	25 (27)	100

Tabelle 4-31 Postoperativ maximaler Knotendurchmesser in Abhängigkeit vom Geschlecht (Chi-Quadrat nach Pearson p=0,98) (Die eingeklammerten Daten beziehen sich auf die Knotenanzahl inklusive der nicht durch uns verifizierten Knoten)

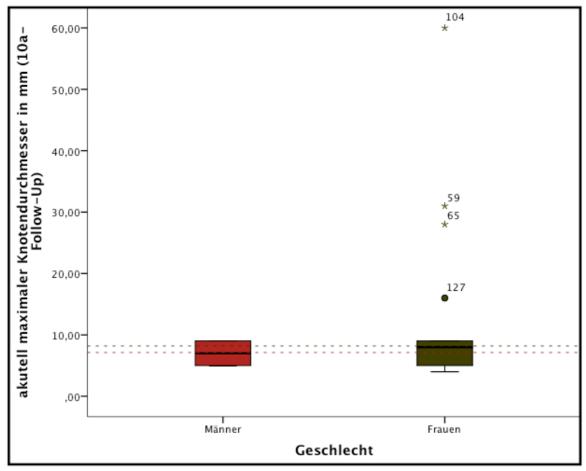


Diagramm 4-16 Postoperativer Knotendurchmesser in Abhängigkeit vom Geschlecht

#### 4.3.8 postoperative Rezidiventwicklung

## 4.3.8.1 Entwicklung eines Volumenrezidivs im Abhängigkeit von der OP

Insgesamt konnte bei einer Patientin (0,88 %) ein Rezidiv aufgrund eines vergrößerten Schilddrüsenrestvolumens (Frauen über 18 und Männer über 24 ml) nachgewiesen werden. Die Patientin gehörte zur Gruppe STR und hatte ein Schilddrüsenvolumen von 35,4ml.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson p = 0,29 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Entwicklung eines Volumenrezidivs.

	Gesamt			00	STR	
	n	%	n	%	n	%
kein Rezidiv	112	99.1	59	100	53	98.1
Volumenrezidiv	1	0,9	0	0	1	1,9
Summe	113	100	59	100	54	100

Tabelle 4-32 Anzahl an Volumenrezidiven zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung in Abhängigkeit von der OP-Methode (Chi-Quadrat-Test nach Pearson p = 0,29)

#### 4.3.8.2 Entwicklung eines Knotenrezidivs in Abhängigkeit von der OP

Insgesamt konnte bei vier Patienten (3,54 %) sonographisch eine Inhomogenität ≥ 10 mm nachgewiesen werden – zwei Patienten (3,39 %) gehörten zur DO-Gruppe und zwei (3,70 %) zur STR-Gruppe, welche somit formal als Knotenrezidiv zu werten sind. Von diesen vier Patienten ist ein Rezidiv durch uns als eindeutiges Knotenrezidiv diagnostiziert worden. Bei einem der Fälle zeigte sich eine leicht über 1cm vergrößerte Inhomogenität, welche nicht eindeutig von Narbengewebe zu differenzieren war. Die anderen beiden Fälle wurden auswärts bzw. nicht durch unsere Abteilung untersucht und konnten somit nicht durch uns reevaluiert werden. In beiden Fällen resultierte aus dem Befund keine Konsequenz hinsichtlich der Therapie, womit auch diese Befunde nur eingeschränkt zu beurteilen sind.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson p = 0,93 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Entwicklung eines Knotenrezidivs.

	Gesamt		С	00	STR	
	n	%	n	%	n	%
kein Rezidiv	109	96,5	57	96,6	52	96,3
Knotenrezidiv	4	3,5	2	3,4	2	3,7
Summe	113	100	59	100	54	100

Tabelle 4-33 Anzahl an Knotenrezidive zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung in Abhängigkeit von der OP-Methode (Chi-Quadrat-Test nach Pearson p=0,93)

#### 4.3.8.3 Entwicklung eines Rezidivs in Abhängigkeit von L-Thyroxineinnahme

Insgesamt hatten von den 111 untersuchten Patienten vier (3,60 %) einen auffälligen Ultraschallbefund, von denen eine Patientin durch uns eindeutig mit einem Rezidiv diagnostiziert werden konnte. Zwei der vier Patienten (50 %) (inklusiver der Patientin mit eindeutigem Rezidiv) mit auffälligem Ultraschallbefund nahmen kein L-Thyroxin mehr ein, wohin die andenren zwei (50 %) weiterhin regelmäßig L-Thyroxin einnahmen.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson, p = 0,002, zeigte sich, dass ohne regelmäßige L-Thyroxinprophylaxe signifikant häufiger Rezidive auftreten als bei regelmäßiger L-Thyroxineinnahme.

	Gesamt		L-Thyroxii	neinnahme	keine L-Thyroxineinnahme		
	n	%	n	%	n	%	
kein Rezidiv	107	96,4	100	98,00	7	77,8	
Rezidiv	4	3,6	2	2,00	2	22,2	
Summe	111	100	102	100	9	100	

Tabelle 4-34 Anzahl an Rezidive zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung in Abhängigkeit von L-Thyroxineinnahme (Chi-Quadrat-Test nach Pearson p = 0,002 sig. Unterschied)

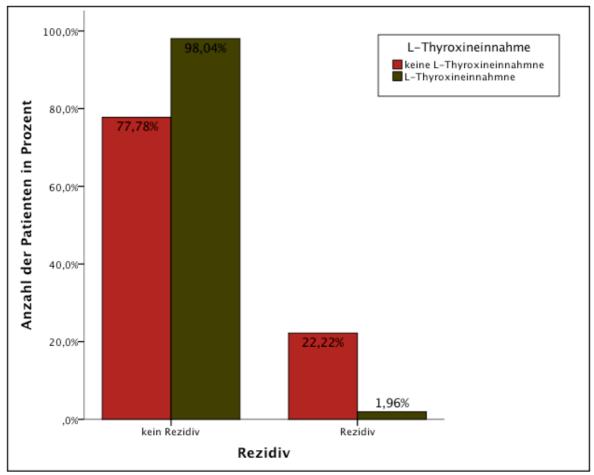


Diagramm 4-17 Rezidiv in Abhängigkeit von der L-Thyroxineinnahme

## 4.3.8.4 Entwicklung eines Rezidivs im Abhängigkeit von der L-Thyroxindosis

Der Mittelwert der täglichen L-Thyroxindosis war beim Gesamtkollektiv  $96,63\pm41,41~\mu g/d$ . Die Patienten mit einem Rezidiv nahmen im Mittelwert täglich  $34,38\pm40,02~\mu g/d$  L-Thyroxin ein, was signifikant weniger war (**T-Test p = 0,003**) als die Gruppe ohne Rezidiv, welche im Mittel  $99,07\pm41,02~\mu g/d$  L-Thyroxin einnahmen.

	Gesamt		Rezid	iv	kein Rezidiv	
	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n
L-Thyroxin (µg/d)	96,63±41,41	111	34,38±40,02	4	99,07±41,20	107

Tabelle 4-35 Mittlere L-Thyroxindosis zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung in Abhängigkeit von der Rezidivbildung (T-Test p = 0,003 sig. Unterschied)

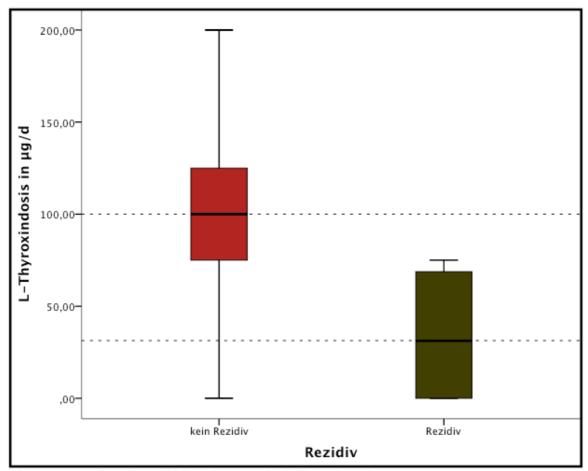


Diagramm 4-18 Rezidiv in Abhängigkeit von der L-Thyroxindosis

#### 4.3.9 Re-Operation

Eine Patientin der Gruppe STR musste, bei ausgeprägtem Rezidivknoten, erneut operiert werden. Das histologische Ergebnis zeigte ein Rezidiv einer Struma multinodosa ohne Anhalt für Malignität.

Statistisch gesehen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen.

•	Gesamt		С	00	9	STR	
	n	%	n	%	n	%	
Re-Operation	1	0,70	0	0	1	1,54	
keine Re-Operation	134	99,26	70	100	64	98,46	
Summe	135	100	11	100	65	100	

Tabelle 4-36 Anzahl der erfolgten rezidivbedingten Re-Operationen bis zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung in Abhängigkeit von der OP-Methode (Chi-Quadrat nach Pearson p = 0,30)

## 5. Diskussion

# 5.1 Studienhintergrund

Derzeit besteht, trotz ausreichender Jodversorgung in Deutschland<sup>10</sup>, immer noch ein endemisches Vorkommen der benignen Struma<sup>11</sup>. Bei Reihenuntersuchungen zeigte sich, dass bei noch etwa 20 % aller Erwachsenen in Deutschland eine Struma nodosa vorliegt.<sup>12</sup> Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der Vergangenheit über Jahre hinweg ein Jodmangel bestand, welcher sich erst später manifestiert. Prophylaktische Maßnahmen wurden erst seit den achtziger Jahren schrittweise eingeführt. So enthält Jodsalz in Deutschland mittlerweile 20 mg Jod pro Kilogramm Speisesalz.<sup>13</sup> Aktuell zeigen die Daten, dass etwa 70 % der deutschen Bevölkerung eine normale (ausgeglichene) Jodversorgung und 30 % einen milden bis moderaten Jodmangel haben.<sup>13</sup>

Weltweit leiden laut WHO-Bericht 5 % der Weltbevölkerung an einer Struma, wovon 75 % der Betroffenen in einem Jodmangelgebiet leben. 14, 15 1999 berichtete das "International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD)", dass in 130 von 191 Staaten der Erde ein Jodmangel herrscht. Nach den neusten Veröffentlichungen des ICCIDD besteht in 105 von 148 Ländern eine ausreichende Jodzufuhr über die Nahrung. In 32 der 148 getesteten Länder bestand 2011 immer noch ein Jodmangel bei der Bevölkerung. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass weltweit jedes dritte Schulkind noch immer ein Joddefizit hat, besonders in Ostasien und Afrika. Hinzu kommt, dass in einigen Ländern die Jodierung des Speisesalzes seit einiger Zeit rückläufig ist und daher Länder mit ursprünglich ausreichender Jodversorgung wieder jodinsuffizient geworden sind (Großbritannien, Australien, Neuseeland). Somit ist der Jodmangel noch immer der Hauptgrund für die zweithäufigste endokrine Erkrankung: Struma nodosa/multinodosa.

Die medikamentöse Therapie der Jodmangel-Struma durch TSH-Suppression kann zwar den Progress der Erkrankung teilweise verlangsamen bzw. aufhalten, doch stellt sie keine langfristige Therapiealternative dar<sup>17</sup>, wenn Beschwerden bestehen.

Mit über 80 % aller Schilddrüseneingriffe ist die operative Therapie der Struma nodosa/multinodosa der häufigste operative Eingriff unter den

Schilddrüsenoperationen. 15-20 % der Schilddrüsenoperationen erfolgen wegen Hyperthyreose mit Struma und ca. 1 % wegen eines Schilddrüsenkarzinoms. 12

"Bei vollkommen knotig umgewandeltem Schilddrüsengewebe oder multiplen Knoten in beiden Schilddrüsenlappen sollte eine Thyreoidektomie oder fast-totale Thyreoidektomie angestrebt werden", heißt es in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, und so wird es auch in vielen Studien vertreten. 12, 17-30

Dennoch wird die Therapie (die Radikalität der Operation) weiterhin kontrovers diskutiert, was sich im großen Spektrum operativer Strategien niederschlägt.<sup>14, 31-33</sup>

Seit dem Ende des 19. Jahrhunderts, als Theodor Kocher die ersten relativ sicheren Schilddrüsenoperationen vornahm, galt die subtotale Schilddrüsenresektion bei gutartigen Knotenstrumen als Operation der Wahl. 12, 18, 20 In den letzten Jahren hat sich jedoch ein Wandel hin zu mehr Radikalität vollzogen, und die totale Thyreoidektomie und die near-total Thyreoidektomie haben den Platz der subtotalen Thyreoidektomie als Therapie der Wahl der benignen Struma multinodosa eingenommen. 12, 17-30

Als Grund hierfür gilt unter anderem die höhere Rezidivrate nach partieller Thyreoidektomie<sup>18, 20</sup> und das damit verbundene höhere Risiko bei einer Re-Operation<sup>20, 23-29</sup>.

Jedoch favorisieren einige Autoren, vor allem Chirurgen, die nur wenige Operationen im Jahr durchführen, für die Behandlung der Struma multinodosa weiterhin die subtotale Schilddrüsenresektion. Als Grund wird die, im Vergleich zu einer totalen Thyreoidektomie, (vermeintlich) niedrigere Inzidenz postoperativer Rekurrensparesen und Hypocalcämien angegeben 14, 22, 27, 29. Barczynski et al. 20 weisen, in Anlehnung an andere Autoren<sup>27, 34-36</sup>, darauf hin, dass die Komplikationsrate bei Chirurgen, die nur wenige Operationen im Jahr durchführen (< 50 Operationen/Jahr), nach totaler Thyreoidektomie höher ist als nach subtotaler Resektion. Dabei ist zu bedenken, dass mindestens 50 % aller Schilddrüsenoperationen, sowohl in den USA als auch in Europa, in Krankenhäusern mit verhältnismäßig wenig Operationen (< 50/Jahr) durchgeführt werden<sup>20</sup>. Als weiteres Argument für die subtotale Resektion wird die postoperativ erforderliche geringere oder selten nicht Substitution sogar von Schilddrüsenhormonen erwähnt<sup>22, 37-40</sup>.

Autoren, die hingegen die totale oder die near-total Thyreoidektomie gegenüber der subtotalen Thyreoidektomie favorisieren, geben an, dass sich nach ihrer Meinung das Komplikationsrisiko zwischen den Operationen nicht signifikant voneinander unterscheidet<sup>12, 14, 18, 20, 23-25, 30, 37, 41-49</sup>, und eine Re-Operation (mit Rezidiv signifikant höherem Komplikationsrisiko). bei möglichem inzidentellem Schilddrüsenkrebs, schon im Voraus vermieden werden kann<sup>18, 24</sup>. Somit sehen diesen Autoren die totale Thyreoidektomie der subtotalen als überlegen an<sup>48</sup> und führen das auf die Verbesserung der Operationstechnik zurück<sup>37</sup>. So stieg in den letzten Jahren, vor allem in Kliniken mit vielen Schilddrüsenoperationen<sup>17, 18, 25, 26, 28-30</sup>, die Anzahl der durchgeführten totalen Thyreoidektomien deutlich zu Ungunsten der subtotalen Thyreoidektomien an<sup>22, 26</sup>. Einige Autoren führen das wiederum auf den hohen Spezialisierungsgrad einiger Kliniken zurück<sup>22</sup>.

Agarwal und Aggarwal<sup>18</sup> merken in ihrer Literaturstudie an, dass es sich bei den aktuell verfügbaren Studien zur totalen Thyreoidektomie primär um retrospektive Einzel-Klinik-Studien handelt, auf Grund deren Aussagen keine Grad A Empfehlung zur totalen Thyreoidektomie als Therapie der Wahl bei Struma multinodosa gegeben werden kann.

Bereits vor ca. 30 Jahren äußerte sich Clive Grant vom Mayo Hospital diesbezüglich, dass er es als riskant ansehe, die totale Thyreoidektomie als die einzige akzeptable Therapiealternative bei benigner Struma multinodosa zu sehen. Als Grund führte er an, dass durch die totale Thyreoidektomie öfter ein Hypoparathyreoidismus hergevorrufen als ein Rezidiv vermieden wird. zitiert in 29

Auch einige Endokrinologen sehen die Bevorzugung der totalen Thyreoidektomie eher kritisch. Als Argumente führen sie die höhere Rate frühpostoperativer Hypocalcämien und die schwieriger einzustellende L-Thyroxin-Therapie an. Jedoch fehlen hierzu klare, evidenzbasierte Daten.<sup>12</sup>

Thomusch et al.<sup>22</sup> schreiben in ihrer Arbeit von 2003, dass die totale Thyreoidektomie "in den Händen erfahrener, endokriner Chirurgen bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko als primäre Therapieoption der benignen Knotenstrumen gerechtfertigt ist, jedoch aufgrund der erhöhten postoperativen Morbidität der totalen Thyreoidektomie die morphologiegerechte subtotale Schilddrüsenresektion als Standardeingriff weiterhin zu empfehlen ist."

## 5.2 Rezidiv

Leider gibt es in der Literatur keine einheitliche Definition eines Strumarezidivs – teilweise noch nicht einmal eine Definition. Miccoli et al.<sup>51</sup> sowie Barczynski et al.<sup>29</sup> gehen jeweils von einem Rezidiv aus, sobald sonographisch Knoten ab einem Durchmesser von 5 mm sichtbar sind. In der vorliegenden Studie definieren wir ein Rezidiv als einen sonographisch nachgewiesenen Knoten mit einem Durchmesser ab 10 mm und/oder als ein Gesamtvolumen über 24 ml bei Männern bzw. 18 ml bei Frauen. So konnten wir nach durchschnittlich 10,6 Jahren bei einer Patientin (Gruppe-STR) eindeutig ein Rezidiv und bei drei weiteren Patientinnen einen auffälligen Ultraschallbefund mit Verdacht auf ein Rezidiv nachweisen – bei zwei von 59 Patienten aus der DO-Gruppe und bei zwei von 54 Patienten aus der STR-Gruppe. Lediglich die Patientin aus der Gruppe STR wurde erneut operiert. Die anderen drei Patienten wurden nicht erneut operiert, da das Rezidiv nicht eindeutig nachzuweisen war, weil die Befunde nicht eindeutig waren.

Es zeigte sich hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit kein signifikanter Unterschied zwischen der Dunhill-Operation und der subtotalen Schilddrüsenresektion beidseits.

In der Literatur variieren die Angaben über die Rezidivhäufigkeit nach partiellen Schilddrüsenoperationen zwischen 0 und 50 %<sup>14, 17, 18, 20, 24, 25, 29, 37, 38, 52-59</sup>. Bei Lui Q et al.<sup>60</sup> wird die Rezidivrate sogar bis 60 % angegeben<sup>61</sup>. Trotz postoperativer medikamentöser Therapie bleibt die Rezidivrate hoch<sup>20, 57, 62</sup>, insbesondere in Strumaendemiegebieten  $^{20,\ 26,\ 29,\ 57,\ 62-66}$  , und zwar bis zu 40  $\%^{22,\ 67}$ . Acun et al.  $^{41}$ Literaturstudie, dass berichten ihrer es nach Schilddrüsenresektion mit anschließender Medikamentenprophylaxe bei 14,5 % und ohne postoperative Medikamentenprophylaxe bei 43 % aller Fälle zu einem Rezidiv kommt<sup>37, 59</sup>. Die meisten Studien geben eine Rezidivrate um 10-15 % nach beidseitiger subtotaler Thyreoidektomie an<sup>18, 29</sup>. Somit liegen wir mit unseren Ergebnissen deutlich unter den Angaben in der Literatur.

Die große Varianz, die in der Literatur zu beobachten ist, liegt, abgesehen von der postoperativen Therapie, vor allem an den unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen, welche zwischen einigen Monaten und 25 Jahren liegen<sup>20, 54, 58, 66, 67</sup>. So berichten Koyunucu et al.<sup>33</sup> von einer 0-prozentigen

Rezidivrate bei einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 34,8 Monaten. Goretzki et al. 12 beschreiben eine 20-prozentige Rezidivrate innerhalb von 20 Jahren, "wobei jedoch die Zahl in Abhängigkeit von der Güte der Erstoperation, der Auswahl der Patienten und der Nachbehandlung zwischen 2 % und über 40 % variiert" 12. Rojdmark und Jarhult 67 berichten sogar von einer 42-prozentigen Rezidivrate nach dreißigjähriger Beobachtung von Patienten nach subtotaler Thyreoidektomie. Dies spiegelt auch die allgemein anerkannte Tatsache wieder, dass sich ein Rezidiv erst nach jahrelanger Verzögerung, die meisten Autoren geben 10-20 Jahre an<sup>29</sup>, zeigt<sup>22, 25, 30, 41, 64, 66-68</sup>. Das macht es schwierig, letztendlich eine korrekte Rezidivrate zu ermitteln, da es keine Studie gibt, die einen solch langen Zeitraum überschaut<sup>22</sup>, sodass auf klinische retrospektive Beobachtungsstudien einzelner Zentren mit einem überwiegend deutlich kürzeren Beobachtungszeitraum zurückgegriffen werden muss<sup>22</sup>.

Einige Autoren vertreten daher die Meinung, dass die Patienten über einen Mindestzeitraum von 30 Jahren $^{25,\ 28,\ 30,\ 64,\ 66,\ 67}$  oder länger $^{20}$  regelmäßig nachuntersucht werden sollten, um ein mögliches Strumarezidiv auszuschließen  $^{25,\ 29,\ 64,\ 66}$ 

Leider werden in der Literatur die Rezidivraten für die Dunhill-Operation wie auch die für die subtotale Schilddrüsenoperation oft zusammengefasst, sodass ein detaillierter Vergleich aufgrund der geringen Datenlage nur eingeschränkt möglich ist. Tabelle 5-1 gibt einen Überblick über die in der Literatur gefundenen Angaben.

Koyuncu et al.<sup>33</sup> zeigten, dass sie hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit zwischen subtotaler Resektion, Dunhill-Operation und totaler Thyreoidektomie keine signifikanten Unterschiede fanden, was jedoch am ehesten auf die kurze Nachbeobachtungszeit von maximal 56 Monaten zurückzuführen ist.

Hingegen geben andere Autoren an, dass die Rezidivhäufigkeit bei subtotaler Resektion signifikant höher sei als bei der Dunhill-Operation<sup>14</sup>. Musholt<sup>69</sup> berichtet von einer prospektiv-randomisierten Studie, welche tatsächlich eine 50-prozentige Reduktion der Rezidivwahrscheinlichkeit nach Dunhill-Operation im Vergleich zur beidseits subtotalen Resektion nachweisen konnte.

Studie	Jahr	ТТ	NTT	DHP	BST	Beobachtungszeit in Monaten
Andaker et al. 112	1992		_	0,00	0,00	43,2 mean
Uccheddu et al. 134	1996				39,00	192 max
Pappalardo et al. 37	1998				14,00	173 max
Marchesi et al. 126	1998				26,00	
Delbright et al. <sup>25</sup>	1999				12,30	
Cohen-Kerem et al. 133	2000				21,00	93 mean
Zaraca et al. 129	2000				14,40	40 mean
Scerrino et al. 132	2001				12,00	
Bellantone et al. <sup>/4</sup>	2004				33,00	
Ozbas et al. <sup>54</sup>	2005	0,00			1,20	55 max
Rios et al. 131	2005			33,00	50,00	180
Vaiman et al. <sup>61</sup>	2008	0,00			21,50	86 mean
Moalem et al. 17	2008	0-0,3			2,5-42	
Tezelmann et al. 30	2009	0,00	0,00		7,10	178,8 mean
Barczynski et al. <sup>29</sup>	2010	0,52		4,71	11,58	60
Barczynski et al. <sup>20</sup>	2011	0,00	0,00		6,99	72,3 mean ST
						36,3 mean TT
Albayrak et al. 14	2011	1,15		8,80	15,30	

Tabelle 5-1 In der Literatur angegebene Rezidivraten in % in Abhängigkeit von der OP-Methode bei Struma multinodosa (TT - totale Thyroidektomy, NTT - near-total Thyroidectomy, DHP - Dunhill-Procedure, BST - bilateral subtotale Thyroidectomy)

Bei den angegebenen Rezidivraten muss beachtet werden, dass Rezidive oftmals lange Zeit asymptomatisch verlaufen<sup>20</sup>, sodass die Patienten häufig keine Notwendigkeit sehen, nach einer gewissen Zeit weiter zur Nachsorge zu gehen. Das führt dazu, dass ein gewisser Anteil an Rezidiven übersehen wird und somit die Rezidivhäufigkeit, wie von vielen Autoren angemerkt, bei einigen Studien als höher angenommen werden muss als angegeben<sup>18</sup>. Agarwal und Aggarwal<sup>18</sup> kommen in ihrer Literaturstudie zu dem Schluss (Level 2-4 evidence), dass nach subtotaler beidseitiger Schilddrüsenresektion mit 50-prozentiger

Wahrscheinlichkeit mit einem Rezidiv zu rechnen ist. Dabei sei jedoch zu nicht allein die Operationsmethode und somit das bedenken, dass Resektionsausmaß Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit hat, sondern dass vor allem auch die Qualität des in situ belassenen Gewebes entscheidend ist. So ist akzeptiert, dass allgemein knotig umgebautes Restgewebe eine Hauptursachen für ein Rezidiv ist<sup>17</sup>. "Tatsächlich konnten verschiedene Autoren zeigen, dass aus biologischen Gründen gerade die dorsalen Schilddrüsenreste häufiger knotige Veränderungen aufweisen als beispielsweise der obere Schilddrüsenpol"<sup>25, 69, 70</sup>. So berichten Korun et al.<sup>49</sup>, dass bei 40 % ihrer Patienten mit Struma multinodosa Knoten im dorsalen Abschnitt der Schilddrüse lokalisiert sind, welcher bei subtotaler Resektion gewöhnlich belassen wird<sup>48</sup>. Daher gehen einige Autoren so weit, zu sagen, es sei irrelevant, wie viel Restgewebe im Körper verbleibe, sondern dass es stattdessen primär auf die Qualität des belassenen Gewebes ankommt<sup>17, 69</sup>. Da bei beidseitiger subtotaler Resektion doppelt so viel potentiell risikobehaftetes Gewebe in situ verbleibt, ist es nur logisch, dass letzten Endes die Rezidivrate auch höher wäre.

Delbridge et al.<sup>25</sup> berichteten, dass nach subtotaler Thyreoidektomie 13-20 % der Patienten wegen eines Rezidivs erneut operiert werden mussten. Dabei lag das Maximum bei 13 Jahren nach der ersten Operation.

Barczynski et al.<sup>29</sup> berichteten, dass bei ihnen 0,52 % der Patienten nach totaler Thyreoidektomie, 1,57 % nach Dunhill-Operation und 3,68 % nach beidseitiger subtotaler Thyreoidektomie reoperiert werden mussten. Die relativ niedrige Prozentzahl ist am ehesten auf die kurze Beobachtungszeit von fünf Jahren zurückzuführen. In einer anderen Studie<sup>20</sup> geben sie an, dass 6,99 % der Patienten, welche eine beidseitige subtotale Thyreoidektomie erhalten hatten, ein Rezidiv bekamen und von diesen wiederum 45,33 % erneut operiert werden mussten.

Aus der Literatur der letzten Jahre ist eindeutig herauszulesen, dass nach sorgfältig durchgeführter totaler Thyreoidektomie die Rezidivhäufigkeit annähernd bei Null liegt und sie somit hinsichtlich der Rezidiv-Prävention weiterhin als operative Therapie der Wahl zu werten ist. Snook et al.<sup>71</sup> berichten von einer 0,3-prozentigen Rezidivrate nach totaler Thyreoidektomie bei 3044 Patienten nach einer Beobachtungszeit von 25 Jahren<sup>14, 29</sup>. Dabei war der größte Teil der

Rezidive (acht von zehn) auf eine inadäquate Resektion des embryonalen, versprenkelten Schilddrüsengewebes entlang des thyreothymischen Ligaments sowie des Lobus pyramidalis zurückzuführen<sup>29</sup>.

Es ist gemeinhin anerkannt, dass eine wiederholte Operation der Schilddrüse eindeutig ein erhöhtes Komplikationsrisiko von 10 % mit sich bringt<sup>18, 20, 54, 58, 62, 72</sup>. Mögliche Risikofaktoren für ein Rezidiv wurden in verschiedenen Studien untersucht. So zeigte sich ein erhöhtes Rezidivrisiko, unabhängig von der Operationsart, bei jungen Patienten und insbesondere vor dem 25. Lebensjahr<sup>12</sup>, bei Frauen, bei positiver Familienanamnese, bei bereits längerem Bestehen von Symptomen, in Abhängigkeit von der Menge des in situ belassenen Restgewebes, beim Vorhandensein mehrerer Schilddrüsenknoten<sup>65, 73-77</sup>, bei persistierenden Knoten, bei fehlender Rezidivprophylaxe mit Jod/T4, bei fehlender Patienten-Compliance und bei Genmutationen (GSP, Pten usw.)<sup>12</sup>.

Durch die Substitution von Schilddrüsenhormonen nach der Operation kann zwar die Rezidivwahrscheinlichkeit gesenkt werden, jedoch ist es nicht möglich, diese gänzlich zu verhindern<sup>17</sup>. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Strumagenese von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängt, welche zum Teil unabhängig von der Hypothalamus-Hypophysen-Achse ablaufen und somit nicht durch eine TSH-Supression beeinflusst werden können (siehe Punkt 1.2.3.1).

Anhand der Datenlage zeigt es sich, dass das Rezidivrisiko aktuell umgekert proportional zum Resektionsausmaß ist und dass somit somit die Dunhill-Operation der subtotalen Schilddrüsenresektion in diesem Punkt überlegen ist. Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Genese einer Struma zum großen Teil noch

ungeklärt ist<sup>12</sup> und somit viele Faktoren potentiellen Einfluss darauf haben, lässt sich keine abschließende Beurteilung darüber abgeben, ob, langfristig gesehen, die Operationstechnik einen relevanten Unterschied hinsichtlich der Rezidivgenese ausmacht, oder ob die Ursache anderweitig zu beeinflussen ist, sodass mehr Restgewebe in situ belassen werden kann.

## 5.3 Stationäre Verweildauer

Hinsichtlich der stationären Verweildauer der Patienten in unserer Studie zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die durchschnittliche Verweildauer betrug in Gruppe DO 6,39±1,94 Tage und in Gruppe STR 6,92±2,80 Tage. Damit lagen wir mit unseren Werten im gängigen Bereich, welcher in der Literatur zu finden ist<sup>14, 33, 45, 54</sup>.

Colak et al. 48 zeigten in ihrer Studie, dass die Verweildauer von Patienten nach totaler Thyreoidektomie signifikant länger war. Dies ist gegebenenfalls darauf zurückzuführen, dass der stationäre Aufenthalt in ihrer Studie sehr kurz gehalten wurde 48. Ein Vergleich bezüglich der stationären Verweildauer zwischen den einzelnen Studien ist nicht aussagekräftig, weil diese von der jeweiligen Politik des Krankenhauses bzw. des Landes abhängt und somit individuell verschieden ist. Unter Zugrundelegung gewöhnlicher Umstände zeigen sich keine Unterschiede hinsichtlich der Verweildauer in Bezug auf das Resektionsausmaß, da diese primär von der Wundheilung abhängt. Heute beträgt die Verweildauer der Patienten nach Schilddrüsenoperationen bei normalem Verlauf im Virchow-Klinikum Berlin zwei Tage. Tritt eine Hypocalcämie auf, welche einer intravenöse Calciumsubstitution bedarf, verlängert sich der Aufenthalt entsprechend.

# **5.4 Operateur**

Im Rahmen dieser Studie wurde kein besonderes Augenmerk auf den Einfluss des Operateurs hinsichtlich des Operationsresultates gelegt. Jedoch ist dieser Punkt weiterhin Bestandteil aktueller, kontrovers geführter Diskussionen. Dabei wird sowohl auf die Erfahrungen des Operateurs als auch auf die Anzahl durchgeführter Operationen pro Krankenhaus eingegangen<sup>22</sup>. Diesbezüglich können in den unterschiedlichen Studien gegensätzliche Meinungen angetroffen werden<sup>35, 37, 100, 101, 107, 108</sup>.

In der Literaturstudie von Agarwal et al. 18 wurde hinsichtlich dieses Punktes eine Level-4-Empfehlung abgegeben, welche besagt, dass Schilddrüsenoperationen von in Ausbildung befindlichen Chirurgen unter Supervision ebenso sicher sind wie von erfahrenen Chirurgen in kleineren Krankenhäusern. 18 Zum gleichen Schluss kommen sie auch hinsichtlich des Operationsvolumens eines Krankenhauses unter Berücksichtigung der vorgenannten Bedingungen 18. Ähnliches berichten auch Ozbas et al., Delbright et al. und Mishra et al. 26, 54, 109. Thomush et al. 22 analysieren in ihrer Studie, dass hinsichtlich des permanenten Hypoparathyreoidismus der Ausbildungsstand des Chirurgen keinen Einfluss hat, hingegen in Bezug auf die permanente Rekurrensparese bei Chirurgen mit mehr als 50 Eingriffen pro Jahr ein signifikant niedrigeres Risiko besteht.

# 5.5 Medikamentöse Therapie

Auch wenn in den letzten Jahren ein relativer Konsens über die postoperative Therapie der multinodösen Struma erreicht worden ist, so ist auch hier die Debatte noch nicht abgeschlossen. Diese erfolgt unter gesundheitsökonomischen wie auch unter therapeutischen Aspekten. So stellt sich die Frage, ob eine lebenslange medikamentöse Therapie nach partieller Schilddrüsenresektion sinnvoll ist, oder ob hier Potential für Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen besteht. Dies mag wohlhabenden westlichen zwar der Welt einen, gegenüber Entwicklungsländern, untergeordneteren Stellenwert haben, jedoch ist zu bedenken, dass die endemische Struma ein globales Problem ist und somit auch ärmere Länder betrifft, in welchen eine Substitutionstherapie nicht immer in ausreichendem Maße durchgeführt werden kann<sup>69</sup>. Diese Diskussion sollte natürlich immer in Bezug auf den therapeutischen Erfolg und somit hinsichtlich ihrer Notwendigkeit erfolgen.

In dieser Studie zeigte sich, dass Patienten, welche postoperativ nur eine geringe Menge an L-Thyroxin (<  $50 \mu g/d$ ) zu sich nahmen, eine signifikant höhere Volumenzunahme hatten als Patienten, die täglich ca.  $100 \mu g/d$  einnahmen.

Bei der Mehrheit der Autoren besteht übereinstimmend die Meinung, dass eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen und/oder Jod, basierend auf dem aktuellen Erkenntnisstand, notwendig ist, um bei partieller Schilddrüsenresektion zum einen einem Rezidiv vorzubeugen<sup>51, 69, 73</sup> und zum anderen die oft bestehende Hypothyreose zu kompensieren<sup>33, 61</sup>. Dies gilt vor allem in Regionen mit nicht ausreichender Jodversorgung<sup>29</sup>. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass ein Großteil der Patienten nach partieller Schilddrüsenresektion in eine hypothyreote Stoffwechsellage kam und somit substitutionspflichtig wurde<sup>33</sup>. Dies ist unter anderem damit erklären, dass auch subtotalen zu bei Schilddrüsenresektionen oftmals nur ein sehr geringer Schilddrüsenrest in situ belassen wird, dessen anschließende Funktionsfähigkeit, sofern sie überhaupt vorliegt, nicht ausreicht.

Dies würde gleichzeitig bedeuten, dass bei der Operation nach Dunhill, gegenüber der beidseitigen subtotalen Resektion, die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen

Hypothyreose höher ist. Einige Autoren sind der Meinung, dass es hinsichtlich des Resektionsausmaßes. in Bezug auf totale Thyreoidektomie, near-total Thyreoidektomie oder subtotale Thyreoidektomie keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Bedarfs der Substitutionstherapie gibt<sup>61</sup>. Zudem konnte oftmals gezeigt werden, dass die Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen die Rezidivrate nach partiellen Schilddrüsenoperationen deutlich senken bzw. hinauszögern, aber nicht verhindern kann<sup>22, 62, 66, 78-80</sup>. Barczynski et al.<sup>73</sup> zeigen jedoch in ihrer Studie, dass die Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen bei jodsuffizienten Personen keinen signifikanten präventiven Erfolg hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit hatte; hingegen war bei Patienten mit einer Jodinsuffizienz die Rezidivprävention gegenüber der Kontrollgruppe signifikant<sup>73</sup>. Dies ist wohl damit zu erklären, dass in diesem Fall die medikamentöse Therapie ein bestehendes Defizit bei den jodinsuffizienten Probanden kompensieren konnte, jedoch bei den jodsuffizienten Probanden eine andere Ursache für die Strumagenese vorliegen muss, welche damit nicht kompensiert wurde.

Jodmangel gilt im Allgemein als Hauptursache für die Strumagenese. Jedoch kann es auch bei Patienten mit ausreichender Jodversorgung zur Ausbildung einer Struma kommen. Die Strumagenese ist hierzu noch nicht gänzlich geklärt<sup>12</sup>. So sind unter anderem Selenmangel oder ein erniedrigter Ferritin-Wert sowie einige genetische Faktoren beschrieben<sup>12</sup>, die mit der Strumaentwicklung in Zusammenhang stehen könnten. Dies konnte jedoch bisher nicht abschließend geklärt werden und bedarf noch intensiver Forschung<sup>81</sup>.

Es wurde zur Rezidivprophylaxe wie auch zur Strumatherapie die Suppressionstherapie mittels T4-Substitution untersucht. In einer Studie von Castro et al.<sup>82</sup> zeigte sich, dass durch entsprechende Suppressionstherapie bei ca. 20 % der Probanden die Knotengröße um 50 % reduziert werden konnte. Sdano et al.<sup>83</sup> konnten jedoch zeigen, dass es bei 10 % der Patienten auch ohne entsprechende Therapie zu einer spontanen Verringerung der Knotengröße um 50 % kam.

Für die postoperative Therapie konnte sich diese Methode nicht durchsetzen – ein Teil der Studien zeigt, dass die Suppressionstherapie einem Rezidiv vorbeugen kann, während andere Studien dem widersprechen<sup>17</sup>. So wird in einigen Studien über mögliche negative Nebenwirkungen bei langjähriger Schilddrüsenhormonsubstitution berichtet<sup>84, 85</sup>. Es soll unter anderem zu einem

vermehrten Auftreten von Vorhofflimmern<sup>86</sup> und anderen Herzrhythmusstörungen kommen<sup>87</sup>. Weiterhin sind Mineralisierungsstörungen des Knochens beschrieben<sup>17</sup>. So beschreiben Bauer et al.<sup>88</sup>, dass Frauen mit einem niedrigeren TSH-Level für eine Schenkelhalsfraktur drei Mal und für eine Wirbelkörperfraktur vier Mal anfälliger sind als Patienten mit normalem TSH-Level. "Unter Berücksichtigung der noch fehlenden Evidenz hinsichtlich der langfristigen Auswirkungen der Hormontherapie kann eine dogmatische Sichtweise zugunsten organerhaltenden Vorgehens als auch der sowohl des vollständigen des Patienten Organablation nicht im Sinne sein. Die dargelegten unterschiedlichen Aspekte beider Vorgehensweisen müssen dem Patienten präoperativ dargelegt werden, um eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der Compliance, der Lebenssituation und nicht zuletzt des Wunsches des Patienten zu ermöglichen."69 Somit stellt, unter Berücksichtigung des zuvor genannten, der intraoperative Erhalt von relevantem, nicht pathologisch verändertem Schilddrüsengewebe auch weiterhin eine Therapiealternative dar<sup>69</sup>. In Anbetracht dieser Erkenntnisse ist der Stellenwert einer lebenslangen Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen erneut kritisch zu überdenken und sollte in die Entscheidung hinsichtlich der operativen Strategie einfließen. Neue Erkenntnisse hinsichtlich der Strumagenese können sich dann durchaus in der medikamentösen Therapie der Struma wie auch der postoperativen Therapie widerspiegeln und gegebenenfalls sogar Einfluss auf die operative Therapie bzw. das Resektionsausmaß nehmen.

Weiterhin wäre es, unter dem Gesichtspunkt der in zunehmendem Alter abnehmenden Compliance, durchaus als Vorteil anzusehen, wenn durch eine partielle Schilddrüsenresektion genug Restgewebe in situ belassen werden könnte, sodass deren Hormonproduktion annähernd ausreichend ist, um somit der Notwendigkeit einer Substitutionstherapie vorzubeugen. Davon könnten mit großer Wahrscheinlichkeit viele ältere Menschen profitieren, und man könnte zusätzlich das Gesundheitssystem finanziell entlasten<sup>69</sup>. Doch "ob durch einen verbleibenden Schilddrüsenrest eine verbesserte Einstellung der Stoffwechsellage bzw. ein höheres Maß an Lebensqualität erreicht werden kann, ist derzeit wissenschaftlich nicht belegt"<sup>69</sup>.

#### 5.6 Hypocalcämie/ Hypoparathyreoidismus

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des ersten wie auch des zweiten Studienabschnitts zeigte sich lediglich bei einem Patienten unserer Studie (1,96 %) aus der Gruppe DO eine permanente Hypocalcämie, welche seit der Operation bestand. Der Patient nahm täglich 1000 mg Calcium. Ob Kribbelparästhesien oder andere Hypocalcämiesymptome vorlagen war nicht bekannt.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich einer permanenten Hypocalcämie.

Die postoperative Hypocalcämie, vor allem die temporäre postoperative Hypocalcämie, stellt, im Gegensatz zur Recurrensschädigung, bei der in den letzten Jahren immer mehr Autoren die Meinung vertreten, dass das Verletzungsrisiko nicht signifikant mit dem Resektionsausmaß zusammenhänge, hinsichtlich der potentiellen Risiken bei Schilddrüsenoperationen den wohl augenscheinlichsten Unterschied in Bezug auf die Operationstechnik bzw. das Resektionsausmaß dar. So stellt die höhere (im Vergleich zu partiellen Schilddrüsenresektionen)<sup>22, 47</sup>, bis zu 30-prozentige Hypocalcämierate (bei Gaitan<sup>15</sup> 24-35 % für Hypocalcämie, 0-38 % für Hypoparathyreoidismus) nach totaler Thyreoidektomie eine erhebliche Belastung der Qualität des in der letzten Zeit immer häufiger durchgeführten Eingriffs dar 11, 14, 20, 22, 27, 29, 41, 89-91, und spricht somit eher für eine partielle Schilddrüsenresektion bei Struma multinodosa. Dabei ist vor allem der Anteil der temporären Hypocalcämie bei größerem Resektionsausmaß signifikant höher<sup>54, 81, 92, 93</sup>. Bei der permanenten Hypocalcämie sind die Werte, in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß, annähernd gleich<sup>33,</sup> 54, 61, 94 Gleiches betrifft den postoperativen Hypoparathyreoidismus. Musholt<sup>69</sup> schreibt in seiner Arbeit, dass die totale hinsichtlich des temporären Hypoparathyreoidismus ein Thyreoidektomie signifikant beidseitigen höheres Risiko gegenüber der subtotalen aufweist. Schilddrüsenresektionen Hinsichtlich des permanenten Hypoparathyreoidismus ist der Unterschied oft nicht signifikant.

In unserer Studie konnte hinsichtlich des permanenten Hypoparathyreoidismus kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. In der Gruppe DO betrugen die Calciumwerte 94,25±13,96, in der Gruppe STR 94,27±9,40 (Referenzwerte nach Häckel: 80-120).

Tabelle 5-2 zeigt die Ergebnisse verschiedener Studien hinsichtlich der postoperativen Hypocalcämieraten in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß.

Beim retrospektiven Vergleich der Dunhill-Operation mit der beidseitigen subtotalen Schilddrüsenresektion in der Arbeit von Steinmüller et al. <sup>45</sup> zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der temporären Hypocalcämie zugunsten der subtotalen Resektion<sup>95</sup>. Dies konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. Lediglich im Bereich der schweren Hypocalcämie war die Gruppe DO in den ersten Tagen signifikant häufiger betroffen. Dieser Unterschied glich sich aber nach wenigen Tagen wieder aus. Die Mehrheit der Autoren berichtet, dass die postoperative temporäre Hypocalcämie eng mit dem Resektionsausmaß korreliert. Hinsichtlich der permanenten Hypocalcämierate relativieren sich die Unterschiede in Abhängigkeit zum Resektionsausmaß. Einige Autoren beschrieben sogar in ihrer Studie, dass sich hinsichtlich des Resektionsausmaßes kein signifikanter Unterschied in der permanenten Hypocalcämierate zeigte<sup>54, 61</sup>.

Die Ursachen für die postoperative Hypocalcämierate sind bis heute noch nicht ausreichend geklärt<sup>89</sup>. So besteht durch eine ausgeprägtere Resektion ein erhöhtes Risiko der Devaskularisierung und der direkten Drüsenschädigung<sup>14, 39, 41, 96</sup>, welche die weitere Funktionsfähigkeit der Epithelkörperchen beeinträchtigen oder gar unmöglich machen kann. Die daraus folgende höhere Anzahl an autologen Nebenschilddrüsentransplantationen bei ausgeprägteren Resektionen, insbesondere bei totaler Thyreoidektomie, könnte ebenso die höhere postoperative Hypocalcämierate erklären<sup>29, 39</sup>.

Daher sehen einige Autoren die temporäre Hypocalcämie mehr als Folge denn als Komplikation<sup>29, 97</sup>. Dies wird damit erklärt, dass das Nebenschilddrüsengewebe eine gewisse Latenzzeit brauche, um sich nach entsprechender Intervention zu erholen. So schreiben Delbridge et al.<sup>25</sup>, dass der temporäre Hypoparathyreoidismus nicht zwangsläufig als Komplikation gesehen werden sollte und somit akzeptiert werden könne.

OL ALL	Laba		Temporär			Permanen	t
Studie	Jahr	TT	DHP	STT	TT	DHP	STT
Reeve et al. 128	1987	8,70			0,00		
Andaker et al. 112	1992		4,00	2,00		0,00	0,00
La Gamma et al. 130	1993	4,00					
De Toma et al. 12/	1995	13,90		9,70	5,70		7,00
Pappalardo et al. 37	1998	35,00		18,00	3,00		1,00
Marchesi et al. 126	1998	29,00		25,00			
Zaraca et al. 129	2000	37,70		2,20			
Müller et al. 125	2001	28,40			0,90		0,70
Steinmüller et al. 45	2001		22,60	15,90		1,40	1,80
Müller et al. <sup>95</sup>	2001		14,00	9,00		2,00	1,50
Koyuncu et al. 33	2003	24,10	26,70	19,70	0,00	0,00	0,00
Thomusch et al. 22	2003	21,60	8,70	6,30	10,5 (12,5)	2,1 (2,8)	0,9 (1,5)
Colak et al. 48	2004	11,40		9,50	1,00		0,00
Giles et al. 28	2004	1,80		0,90	0,00		0,00
Ozbas et al. 54	2005	30,00		8,20	0,40		0,00
Alimoglu et al. 124	2005	35,30		14,30	5,80		0,00
Erbil et al. 19	2006	26,00		9,80	0,00		0,00
Yang et al. 53	2008	6,92		5,03	0,00		0,00
Agarwal et al. 18	2008	1,80-42,00		0,90-25,00	0,00-10,00		0,00-7,00
Vaiman et al. <sup>61</sup>	2008	24,00		22,00	3,50 (2)		2,50 (0)
Moalem et al. 17	2008	9,00-35,00	0,00-0,18	0,18-0,18	0,00-4,00		
Tezelmann et al. 30	2009	8,40		1,42	0,83		0,41
Barczynski et al. 29	2010	10,99	4,23	2,10	0,53	0,00	0,00
Barczynski et al. <sup>20</sup>	2011	13,12		2,70	0,10		0,15
Albayrak et al. 14	2011	17,80	11,90	4,40	0,00	0,00	0,00

Tabelle 5-2 In der Literatur angegebene Hypocalcämierate (temporär und permanent) in Abhängigkeit von der OP-Methode (TT – totale Thyroidektomie, DHP – Dunhill-Operation, STT – subtotale Thyroidektomie)

Als weitere Risikofaktoren bzw. Einflussgrößen werden das Geschlecht<sup>11</sup>, die Operationsfrequenz des Operateurs sowie die Operationsanzahl der Klinik diskutiert<sup>14, 18, 19, 22, 98, 99</sup>. Hingegen zeigten Thomusch et al. in ihrer Multi-Center-Studie<sup>11</sup>, wie auch andere Studien<sup>35, 100, 101</sup>, dass bei Schilddrüsenoperationen sowohl Auszubildende unter entsprechender Supervision wie auch bereits spezialisierte Chirurgen ähnlich gute Resultate hinsichtlich des postoperativen Hypoparathyreoidismus erreichen.

Einige Autoren haben in ihren Studien versucht, eine Korrelation zwischen während der Operation dargestellten Nebenschilddrüsen und postoperativ auftretenden Hypocalcämien nachzuweisen. So gehen einige Autoren davon aus, dass die sichere Darstellung eines einzigen intakten Epithelkörperchens ausreichend ist. um postoperativ einen ausgeglichenen /Parathormonhaushalt zu gewährleisten 98, 99, 102, 103. Andere Autoren hingegen abnehmender konnten aufzeigen. dass mit Anzahl dargestellter Nebenschilddrüsen das Risiko für eine postoperative Hypocalcämie zunimmt. Bis dato besteht hierzu kein Konsens<sup>18, 19, 22, 92, 98, 99, 103-105</sup>.

Bei Rezidivstrumaoperationen besteht gemeinhin anerkannt eine signifikant höhere Komplikationsrate; gleiches gilt für die postoperative Hypocalcämie. Molem et al. 17 geben die Rate für die postoperative, permanente Hypocalcämie bei erneuter Schilddrüsenoperation mit 0-22 % an. Diese liegt weit über der von initialen Schilddrüsenoperationen (inklusive totaler Thyreoidektomie), welche sie mit 0-4 % angeben. Das liegt unter anderem darin, dass die Darstellung der Epithelkörperchen oftmals nicht mehr möglich ist<sup>12</sup>. Wenn man dies nun in Betracht zieht, ergibt sich bei weniger radikalen Schilddrüsenoperationen, aufgrund eines möglicherweise höheren Rezidivrisikos, langfristig ein kumulatives Risiko für die postoperative Hypocalcämie, welches über jenem bei Erstoperationen liegt. Die Bestimmung dieses Risikowertes ist anhand der bestehenden Datenlage nur schwer bis gar nicht möglich. Dies ist vor allem für jüngere Patienten relevant, da bei ihnen ein deutlich erhöhtes Risiko hinsichtlich einer Rezidivoperation bei partiellen Schilddrüsenoperationen besteht. Bei älteren Patienten relativiert sich dieses Risiko jedoch wieder, da die Wahrscheinlichkeit Rezidivoperation, die einer bedingt durch geringere verbleibende Lebenserwartung, wieder abnimmt. Weiterhin muss vor allem bei älteren Personen bedacht werden, dass die autologe Epithelkörperchentransplantation weniger erfolgreich durchgeführt werden kann als bei jüngeren Patienten. So benötigen die Nebenschilddrüsen bei ihnen länger, um sich von der Operation zu erholen und wieder eine ausreichende Funktionsfähigkeit zu erreichen. Es wäre daher zu überlegen, ob in Bezug auf die postoperative Hypocalcämierate bei älteren Patienten eine weniger radikale Operation empfohlen werden sollte.

Bei Olson et al.<sup>106</sup> wird die Durchführung einer prophylaktischen autologen Epithelkörperchentransplantation zur Vermeidung einer permanenten Hypocalcämie diskutiert. Die autologe Epithelkörperchentransplantation von mehr als einer Nebenschilddrüse erhöht zwar das Risiko einer temporären Hypocalcämie, reduziert aber den Verlust von Nebenschilddrüsen durch eine operationsbedingte Ischämie.

#### 5.7 Recurrensparese

Im ersten Studienabschnitt hatten wir drei temporäre und zwei permanente Rekurrensschädigungen in der DO-Gruppe und zwei bzw. eine in der STR-Gruppe. Diese Raten unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 5-3 gibt einen Überblick über die Angaben in der Literatur hinsichtlich postoperativer Recurrensschäden.

Studie	Jahr	Permanent			temporär		
Ctddic	oani	TT	DHP	STT	TT	DHP	STT
Martensoon et al. 110	1985	0,00	13,60	5,80	14,30	17,80	7,30
Reeve et al. 128	1987	0,00			8,70		
Andaker et al. 112	1992		0,00	0,00		0,00	0,00
De Toma et al. 121	1995	0,00		0,00	13,90		9,70
Pappalardo et al. <sup>37</sup>	1998	0,00		1,00	3,00		3,00
Marchesi et al. 126	1998				0,60		0,90
Steinmüller et al. 45	2001		0,50	0,90		4,50	4,30
Müller et al. <sup>95</sup>	2001		0,00	0,00		2,40	3,00
Müller et al. 125	2001	0,90		0,70	8,60		
Koyuncu et al. 33	2003	0,00	0,00	0,00	1,72	1,41	0,00
Thomusch et al. 22	2003	2,30	1,40	0,80	4,50	2,00	1,70
Colak et al. 48	2004	1,05		0,00	9,50		6,30
Giles et al. 28	2004	0,00		0,00	0,90		0,90
Ozbas et al. 54	2005	0,00		0,60	1,90		2,40
Alimoglu et al. 124	2005	0,00		0,00	5,90		2,80
Erbil et al. 19	2006	0,00			0,90		
Yang et al. <sup>53</sup>	2008	0,00		0,00	1,89		1,68
Vaiman et al. <sup>61</sup>	2008	1,40		1,20	2,80		1,20
Tezelmann et al. 30	2009	0,90		0,64	1,65		1,65
Barczynski et al. <sup>29</sup>	2010	1,05	0,79	0,53	5,49	4,23	2,10
Barczynski et al. <sup>20</sup>	2011	0,69		0,71	2,62		2,34
Albayrak et al. 14	2011	0,00	0,00	0,00	2,87	1,76	0,44

Tabelle 5-3 In der Literatur angegebene Recurrensparesen (temporär und permanent) in Abhängigkeit von der OP-Verfahren (TT – totale Thyroidektomie, DHP– Dunhill-Operation, STT – subtotale Thyroidektomie)

Wenn man diese Aussagen miteinander vergleicht, so lässt sich feststellen, dass vor allem in den älteren Veröffentlichungen die Recurrensschädigungsrate deutlich mit dem Resektionsausmaß korreliert<sup>11, 46, 54, 63, 110, 111</sup>.

Vor allem jüngere Veröffentlichungen hingegen legen nahe, dass bei sorgfältigem Vorgehen annähernd keine Unterschiede hinsichtlich der permanenten Rekurrensrate in Bezug auf das Resektionsausmaß bestehen<sup>14, 17, 18, 30, 33, 37, 48, 54, 94, 95, 112</sup>

Agarwal und Aggarwal<sup>18</sup> geben in ihrer Literaturstudie die Rate für temporäre Funktionseinschränkungen nach totaler Thyreoidektomie mit 0-10 % bzw. nach subtotaler Resektion mit 0-6,3 % an. Für permanente Paresen besteht nach ihren Ergebnissen eine vergleichbare Häufigkeit von 0-2 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Moalem et al.<sup>17</sup>: passagere Einschränkung 1-10 % versus 0,9-6 % für totale versus subtotale Resektion und permanente Einschränkung 0-1,4 % für totale und subtotale Resektion. Auch bei anderen Autoren finden sich ähnliche Aussagen für die permanente Parese<sup>11, 68</sup>.

Andere Studien hingegen konnten zeigen, dass die Recurrenspareserate mit dem Resektionsausmaß korreliert<sup>99, 102, 103</sup>.

Die Angaben für die vorübergehende Recurrensparese nach totaler Thyreoidektomie liegen zwischen 1,9 und 8,3 % 11, 14, 54, 63, die Rate für permanente Recurrensparese nach totaler Thyreoidektomie in den Händen erfahrener Chirurgen liegt zwischen 0 und 0,7 % 14, 54. Bei subtotaler Thyreoidektomie liegen die Werte für die vorübergehende Recurrensparese zwischen 0 und 6,3 % 11, 14, 54, 63 und für die permanente Recurrensparese nach subtotaler Schilddrüsenoperation zwischen 0 und 1,1 % 14, 113, 114.

Bei den jüngeren Veröffentlichungen, bei denen kein bis kaum ein signifikanter in Abhängigkeit Unterschied hinsichtlich des Recurrensschadens Resektionsausmaß besteht, ist jedoch zu beachten, dass diese oftmals von Zentren durchgeführt wurden, welche sich vor allem auf Schilddrüsenoperationen spezialisiert haben<sup>20</sup>. Somit bestehen in diesen Kliniken überdurchschnittlich hohe Erfahrungen hinsichtlich der totalen Thyreoidektomie sowie ein überdurchschnittlich hohes Operationsaufkommen<sup>20</sup>. Weiterhin wurden Operationen in diesen Studien teilweise ausschließlich von Spezialisten mit jahrelanger Erfahrung durchgeführt<sup>20</sup>. Dabei sollte beachtet werden, dass ca. 50 % aller Schilddrüsenoperationen in den USA und auch in Europa von Operateuren oder in Krankenhäusern mit weniger als 50 Schilddrüsenoperationen pro Jahr durchgeführt werden<sup>29</sup>. Somit entsprechen die in diesen Studien zugrunde gelegten Bedingungen nicht dem Durchschnitt der Kliniken, an denen Schilddrüsenoperationen durchgeführt werden. In einer multizentrischen, prospektiven Studie von Dralle et al.<sup>11, 22</sup> wurde jedoch aufgezeigt, dass hinsichtlich der Kliniken – Erfahrungen der Operateure/der Operationshäufigkeit des Krankenhauses – deutliche Unterschiede bestehen. Dies wiederum hatte auch Auswirkungen auf die Rekurrenspareserate in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß<sup>11, 101</sup>. So untermauert diese Studie wie auch andere weiterhin die These, dass das Verletzungsrisiko des Nervus laryngeus recurrens mit dem Resektionsausmaß korreliert<sup>22, 27</sup>, <sup>35, 36, 115</sup>.

Seit gut ein bis zwei Jahrzehnten gilt die intraoperative Darstellung des N. laryngeus recurrens als Goldstandard in der Schilddrüsenchirurgie<sup>11, 12, 63, 92, 104, 107, 116-119</sup>, da diese nachweislich die Verletzungsrate des Nervs signifikant senkt<sup>17, 20, 33, 37, 51, 56, 63, 111, 120</sup>. Sie ist bereits 1934 von Lahey als das sicherste Verfahren zur Vermeidung von Verletzungen bei Schilddrüsenoperationen beschrieben worden<sup>12</sup>. Es konnte in mehreren Studien eine deutliche Senkung der Rekurrensschädigung nachgewiesen werden.

Als relativ unabhängiger Risikofaktor für die Rekurrensparese ist zusätzlich die Intubation zu erwähnen, da durch sie geschätzt bis zu 0,5 % der permanenten Paresen verursacht werden.

Anhand der vorliegenden Datenlage ist davon auszugehen, dass erfahrene Chirurgen mit entsprechender Operationshäufigkeit unabhängig vom Resektionsausmaß gleich gute Resultate erreichen können, wohingegen bei weniger erfahrenen Chirurgen die Schädigung des N. laryngeus recurrens mit dem Resektionsausmaß korreliert<sup>27, 35, 54, 115</sup>.

#### 5.8 Karzinom

Im Gegensatz zu anderen Studien, in welchen in bis zu 15 % der Fälle Karzinome postoperatv zufällig diagnostiziert wurden<sup>121</sup>, sind bei den Patienten, die im Rahmen dieser Studie operiert wurden, histologisch keine Karzinome nachgewiesen worden. Dies könnte mit der sorgfältigen Auswahl der Patienten, die keine klinischen Anzeichen für ein Karzinom hatten, zusammenhängen. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Operationen papilläre Mikrokarzinome, welche den größten Anteil an Schilddrüsenkarzinomen ausmachen, noch nicht so häufig detektiert wurden wie in den letzten Jahren.

Fast 30 % aller malignen Schilddrüsentumore werden erst nach der Operation einer vermeintlich gutartigen Knotenstruma als Zufallsbefund durch die Histologie identifiziert. Dies kann zum Teil damit erklärt werden, dass ein Tumor in einer insgesamt knotig veränderten Struma nicht zwangsläufig im größten von mehreren vorhandenen Knoten liegen muss und somit einer Feinnadelpunktion (FNP) entgeht<sup>12</sup>. Hinsichtlich einer langfristig angelegten Therapie ist dieser Punkt in Bezug auf das Resektionsausmaß sehr wichtig.

Dies erklärt auch, warum in Strumaendemiegebieten wie Deutschland die Sensitivität von FNP oder Schnellschnittuntersuchungen in Bezug auf die Identifizierung von malignen Tumoren geringer ausfällt als in Regionen mit geringer Strumaprävalenz und dem häufigeren Auftreten von uninodösen Strumaveränderungen<sup>12</sup>.

Hierzu finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben hinsichtlich der Anzahl der inzidentell aufgedeckten Tumore und in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Operationen.

In der vorliegenden Studie wurden in den histopathologisch aufgearbeiteten Schilddrüsenpräparaten keine Karzinome gefunden.

Die Rate der postoperativ diagnostizierten Tumore liegt laut Literaturangaben zwischen 0,37 und 16,5 %<sup>18-20, 24, 25, 28-30, 47, 54, 69, 73</sup>. Dabei ist die Tumorverteilung der in der Literatur angegebenen Inzidenz der jeweiligen Schilddrüsentumore äquivalent. So ist die größte Gruppe (33,33-69,38 %)<sup>12, 20, 29, 69</sup> der postoperativ diagnostizierten Tumore die der papillären Mikrokarzinome<sup>12, 18, 29, 69</sup>. Es folgen, aufgeführt in abnehmender Häufigkeit, (multizentrische) papilläre Schilddrüsenkarzinome (30,78 %)<sup>20</sup>, invasive, follikuläre Tumore (12,31 %)<sup>20, 26, 27</sup>,

<sup>54, 56, 63</sup>, Hürthle-Zell-Karzinome (6,12 %)<sup>29</sup>, minimal invasive, follikuläre Tumore (2,04 %)<sup>26, 27, 29, 54, 56, 63</sup>, medulläre Schilddrüsenkarzinome<sup>61</sup>, Lymphome und anaplastische Schilddrüsenkarzinome.

Bei den papillären Mikrokarzinomen ist nach partieller Schilddrüsenresektion oftmals keine Komplettierung erforderlich<sup>69</sup>, bzw. ihre biologische Bedeutung ist fraglich für das Überleben der Patienten<sup>12</sup>. Dennoch wird dieses Vorgehen weiterhin diskutiert<sup>19</sup>, da ab einer Größe des Primärtumors von mehr als 1 cm, bei einem multifokalen Auftreten, welches bei 20 % der papillären Schilddrüsenkarzinome beobachtet wird, sowie aufgrund besonderer Histologie nach partiellen Schilddrüsenresektionen eine Komplettierungsoperation notwendig ist. Dies betrifft 2-8 % der Fälle nach partiellen Schilddrüsenresektionen<sup>18, 29, 69</sup>.

Musholt<sup>69</sup> und Agarwal/Aggarwal<sup>18</sup> gehen in ihren Arbeiten davon aus, dass bei ca. einem Drittel der Patienten nach partiellen Schilddrüsenresektionen eine anschließende Komplettierung notwendig ist. Dies bedeutet. unter Berücksichtigung der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen zwischen 0,53 und 16,5 %, dass bei 0,16-4,98 % der Patienten mit ursprünglich partieller Schilddrüsenresektion eine Nachresektion/Komplettierung erforderlich wäre. Aufgrund der dürftigen Datenlage sind abschließende Beurteilungen schwierig. Ozbas et al.54 gehen davon aus, dass bei partiellen Schilddrüsenresektionen in 4-17 % der Fälle Gewebe in situ verbleibt, in welchem bereits maligne Veränderungen vorliegen. So berichten einige Autoren, dass Rezidivoperationen der Schilddrüse bei 10-22 % der Patienten histologisch Karzinome nachgewiesen werden konnten<sup>28, 30, 48, 122, 123</sup>.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass es auch bei primär unauffälligen Strumen, bei denen durch die Pathologie initial kein malignes Gewebe nachgewiesen werden konnte, im weiteren Verlauf durchaus zu einer malignen Transformation des verbliebenen Restgewebes kommen kann.

Da bei papillären Mikrokarzinomen, die mittlerweile die Mehrzahl der inzidentellen Karzinome darstellen, eine Hemithyreoidektomie, nicht aber die subtotale Resektion onkologisch ausreichend ist, ist die Operation nach Dunhill in diesem speziellen Fall der subtotalen Resektion beidseitig überlegen.

#### 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven randomisierten Studie wurden anhand von 200 Patienten die subtotale Schilddrüsenresektion beidseits und die Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Resektion (Operation nach Dunhill) miteinander verglichen. Der Schwerpunkt lag dabei vor allem auf den postoperativen Komplikationen.

Die Studie wurde in zwei Abschnitte unterteilt, wobei sich der erste Abschnitt auf die Zeit von unmittelbar nach der Operation bis ein Jahr später bezieht, während der zweite, der Gegenstand dieser Arbeit ist, das Ergebnis zehn Jahre nach der Operation untersucht. Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf die Rezidivrate gelegt.

Für die allgemeinen Komplikationen zeigte sich zwischen beiden Verfahren kein signifikanter Unterschied. Insgesamt kam es in 2 % der Fälle zu postoperativen Nachblutungen und in 1,5 % zu Wundinfektionen.

Hinsichtlich der Recurrensparese, sowohl temporär als auch permanent, war im Rahmen dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren nachweisbar. Insgesamt kam es in 2,5 % der Fälle zu einer transienten und in 1,5 % zu einer permanenten Parese.

Bei 33 % der Patienten trat eine transiente Hypocalcämie auf, wobei sich beide Verfahren nicht signifikant voneinander unterschieden. Im Spätverlauf gab es einen permanenten Hypoparathyreoidismus in der Dunhill-Gruppe, dem in der Gruppe nach subtotaler Resektion kein einziger Fall gegenüberstand. Auch dieses Resultat war statistisch nicht signifikant.

Bei der Langzeituntersuchung gaben zwar 20 von 128 (16 %) Patienten Hypocalcämiesymptome an, jedoch konnte nur bei vier von 91 (4 %) Patienten, drei (6 %) aus Gruppe DO und ein (3 %) Patient aus Gruppe STR, eine Hypocalcämie diagnostiziert werden. Von diesen vier Patienten bestand nur bei

einem Patienten (2 %) aus Gruppe DO die Hypocalämie seit der Operation und somit permanent.

Lediglich im Parathormonwert zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Hierbei waren die Werte der DO-Gruppe signifikant niedriger als die der STR-Gruppe. Da jedoch die Mittelwerte beider Gruppen um den mittleren Normbereich lagen, ist diesem Ergebnis aus unserer Sicht keine klinische Bedeutung zuzumessen.

Es wurden signifikant mehr intraoperative autologe Epithelkörperchentransplantationen in der Gruppe DO durchgeführt. Jedoch zeigte sich in Bezug auf den postoperativen Calciumwert kein signifikanter Unterschied zur restlichen Studienpopulation. Im Langzeit-Follow-Up langen alle Patienten mit autologer Epithelkörperchentransplantation mit ihren Calciumwerten im Normbereich und gaben auch keine Hypocalcämiesymptome an.

Hinsichtlich der Calciumsubstitution zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Von 113 Patienten konnte zum Zeitpunkt der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung eine Ultraschallkontrolle des restlichen Schilddrüsengewebes durchgeführt werden.

Hinsichtlich der postoperativen Volumenänderung kam es bei der STR-Gruppe zu einer signifikant größeren Volumenreduktion gegenüber der DO-Gruppe.

Insgesamt zeigten sich bei vier von 113 Patienten (3,5 %) auffällige Ultraschallbefunde mit Rezidivverdacht (Schilddrüsenknoten ≥ 10 mm und/oder vergrößertes Schilddrüsenrestvolumen – bei Frauen über 18 ml und bei Männern über 24 ml); es waren jeweils zwei Patienten in Gruppe DO und zwei in der Gruppe STR. Nur bei einer Patientin nach subtotaler Resektion beidseits konnte eindeutig ein Rezidiv diagnostiziert werden. Hier erfolgte eine erneute Operation. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Weiterhin konnte aufgezeigt werden, dass zwischen der regelmäßigen postoperativen Einnahme von L-Thyroxin bzw. der L-Thyroxindosis und der postoperatien Volumenänderung eine Korrelation besteht. So war unter L-Thyroxineinnahme eine dosisabhängigen Volumenreduktion zu verzeichnen.

Zusammenfassend können beide Operationsmethoden, die Operation nach Dunhill und die subtotale Schilddrüsenresektion beidseits, in einer Ausbildungsklinik mit vergleichbar niedrigen Komplikationen durchgeführt werden. Wenn nur ein kleiner, knotenfreier Schilddrüsenrest in situ verbleibt und postoperativ L-Thyroxin eingenommen wird, ist nur mit einer sehr geringen Rate an klinisch relevanten Rezidiven zu rechnen.

Auch wenn beide Operationsmethoden hinsichtlich des Komplikationsrisikos miteinander vergleichbar sind, wird an der Charité Berlin der Operation nach Dunhill der Vorzug gegeben, da im Falle einer Re-Operation nur eine Seite operiert werden muss, und weil im Falle eines papillären Mikrokarzinoms, das heutzutage 80 % der Karzinome der Schilddrüse ausmacht und immer häufiger vorkommt, keine Komplettierung notwendig ist.

Kritikpunkte der vorliegenden Studie sind zum einem der relativ große Anteil an fehlenden Daten, da viele Patienten verstorben oder unbekannt verzogen waren, und zum anderen die hohe Anzahl an auswärtig erhobenen Befunden, welche nicht in unserer Klinik validiert werden konnten.

#### Literaturverzeichnis

- 1. Aumüller G, Aust G, Doll A, et al. Anatomie, Thieme, 2007
- 2. Böcker, Denk, Heitz Pathologie Urban & Fischer in Elsevier, 2004
- 3. Prof. Dr. med. Hörmann R Schilddrüsenkrankheiten Leitfaden für Praxis und Klinik, ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2005
- 4. Prof. Dr. med.Gärtner RH Schilddrüsenerkrankungen Grundlagen Diagnostik Therapie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2004
- 5. Spelsberg F, Negele T, Ritter MM Die Schilddrüse in Klinik und Praxis, MVS Medizinverlage Stuttgart, 2000
- 6. Schröder S Subtotale Resektion beidseits versus Hemithyreoidektomie und kontralaterale Schilddrüsenresektion bei der Struma multinodosa Eine prospektive randomisierte Studie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät Charité, Berlin, Humbold-Universität-Berlin, 2003
- 7. Prof. Dr. med. Meng W Schilddrüsenerkrankungen Pathophysiologie Diagnostik Therapie, Urban & Fischer in Elsevier, 2001
- 8. Prof. Dr. Hampel RH Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen, UNI-MED Verlag, 2002
- 9. Prof. Rainer Haeckel WWuGH Standardisierung von Laborergebnissen: Ergebnisquotient J Lab Med 2010: 34; 95–98
- Thamm M, Nadja Karaolis-Dankert B, MSc, Kroke PDmA, et al. Jod-Monitoring im Rahmen des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitssurveyseditor^editors, Robert-Koch-Institut, 2007.
- 11. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany World J Surg 2000: 24; 1335-1341
- 12. Goretzki PE, Schwarz K, Lammers B Chirurgie der gutartigen Struma nodosa mit Euthyreose Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date 2011: 1; 23-46
- Meng W, Scriba PC Jodversorgung in Deutschland Probleme und erforderliche Maßnahmen: Update 2002 Dtsch Arztebl 2002: 99; A 2560– 2564
- 14. Albayrak Y, Demiryilmaz I, Kaya Z, et al. Comparison of total thyroidectomy, bilateral subtotal thyroidectomy and Dunhill operations in the treatment of benign thyroid disorders Minerva Chir 2011: 66; 189-195

- 15. Gaitan E, Nelson NC, Poole GV Endemic goiter and endemic thyroid disorders World J Surg 1991: 15; 205-215
- 16. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB Global iodine status in 2011 and trends over the past decade J Nutr 2012: 142; 744-750
- Moalem J, Suh I, Duh QY Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature World J Surg 2008: 32; 1301-1312
- Agarwal G, Aggarwal V Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review World J Surg 2008: 32; 1313-1324
- 19. Erbil Y, Barbaros U, Salmaslioglu A, et al. The advantage of near-total thyroidectomy to avoid postoperative hypoparathyroidism in benign multinodular goiter Langenbecks Arch Surg 2006: 391; 567-573
- Barczynski M, Konturek A, Stopa M, et al. Total thyroidectomy for benign thyroid disease: is it really worthwhile? Ann Surg 2011: 254; 724-729; discussion 729-730
- Delbridge L Symposium on evidence-based endocrine surgery (2): benign thyroid disease World J Surg 2008: 32; 1235-1236
- 22. Thomusch O, Sekulla C, Dralle H Rolle der totalen Thyreoidektomie im primären Therapiekonzept der benignen Knotenstruma. Ergebnisse einer prospektiven Qualitätssicherungsstudie in 45 Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen Chirurg 2003: 74; 437-443
- 23. Clark OH Total thyroidectomy: the preferred option for multinodular goiter Ann Surg 1988: 208; 244-245
- 24. Wheeler MH Total thyroidectomy for benign thyroid disease Lancet 1998: 351; 1526-1527
- Delbridge L, Guinea AI, Reeve TS Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of changing practice Arch Surg 1999: 134; 1389-1393
- 26. Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, et al. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region World J Surg 2001: 25; 307-310
- 27. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases World J Surg 2002: 26: 1468-1471
- Giles Y, Boztepe H, Terzioglu T, et al. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter Arch Surg 2004: 139; 179-182

- 29. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Five-year followup of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular nontoxic goiter World J Surg 2010: 34; 1203-1213
- 30. Tezelman S, Borucu I, Senyurek Giles Y, 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; 400-405
- 31. Dralle H, Machens A European endocrine surgery in the 150-year history of Langenbeck's Archives of Surgery Langenbecks Arch Surg 2010: 395 Suppl 1; 43-55
- 32. Dralle H Aktuelle Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenchirurgie Chirurg 2010: 81; 601-602
- 33. Koyuncu A, Dokmetas HS, Turan M, *et al.* Comparison of different thyroidectomy techniques for benign thyroid disease Endocr J 2003: 50; 723-727
- 34. Ho TW, Shaheen AA, Dixon E, et al. Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: a 15-year population-based study Am J Surg 2011: 201; 570-574
- 35. Reeve TS, Curtin A, Fingleton L, *et al.* Can total thyroidectomy be performed as safely by general surgeons in provincial centers as by surgeons in specialized endocrine surgical units? Making the case for surgical training Arch Surg 1994: 129; 834-836
- 36. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, *et al.* Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer Ann Surg 1998: 228; 429-438
- 37. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, et al. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports Eur J Surg 1998: 164; 501-506
- 38. Berchtold R, Studer H, Teuscher J [Current surgery of goiter] Chirurgie 1983: 109; 187-199
- 39. Foster RS, Jr. Morbidity and mortality after thyroidectomy Surg Gynecol Obstet 1978: 146; 423-429
- Lasagna B, Resegotti A, De Paolis P, et al. [Extension of thyroidectomy in the treatment of benign nodular thyroid diseases] Minerva Chir 1993: 48; 1421-1424
- 41. Acun Z, Comert M, Cihan A, et al. Near-total thyroidectomy could be the best treatment for thyroid disease in endemic regions Arch Surg 2004: 139; 444-447; discussion 447

- 42. Jacobs JK, Aland JW, Jr., Ballinger JF Total thyroidectomy. A review of 213 patients Ann Surg 1983: 197; 542-549
- 43. Karlan MS, Catz B, Dunkelman D, et al. A safe technique for thyroidectomy with complete nerve dissection and parathyroid preservation Head Neck Surg 1984: 6; 1014-1019
- 44. Perzik SL, Catz B The place of total thyroidectomy in the management of thyroid disease Surgery 1967: 62; 436-440
- 45. Steinmüller T, Ulrich F, Rayes N, et al. Operationsverfahren und Risikofaktoren in der Therapie der benignen Struma multinodosa. Ein statistischer Vergleich der Komplikationshäufigkeit Chirurg 2001: 72; 1453-1457
- 46. Wagner HE, Seiler C Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid gland surgery Br J Surg 1994: 81; 226-228
- 47. Schmitz-Winnenthal FH, Schimmack S, Lawrence B, et al. Quality of life is not influenced by the extent of surgery in patients with benign goiter Langenbecks Arch Surg 2011: 396; 1157-1163
- 48. Colak T, Akca T, Kanik A, et al. Total versus subtotal thyroidectomy for the management of benign multinodular goiter in an endemic region ANZ J Surg 2004: 74; 974-978
- 49. Korun N, Asci C, Yilmazlar T, et al. Total thyroidectomy or lobectomy in benign nodular disease of the thyroid: changing trends in surgery Int Surg 1997: 82; 417-419
- 50. Timmermann W, Hamelmann WH, Thiede A Schilddrüsenchirurgie: Neuromonitoring zur Schonung des Nervus recurrens Deutsches Ärzteblatt 2004: 101; A1341-A1345
- 51. Miccoli P, Antonelli A, Iacconi P, et al. Prospective, randomized, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: result at the third year of follow-up Surgery 1993: 114; 1097-1101; discussion 1101-1092
- 52. Seiler CA, Vorburger SA, Burgi U, et al. Extended resection for thyroid disease has less operative morbidity than limited resection World J Surg 2007: 31; 1005-1013
- 53. Yang W, Shao T, Ding J, *et al.* The feasibility of total or near-total bilateral thyroidectomy for the treatment of bilateral multinodular goiter J Invest Surg 2009: 22; 195-200

- 54. Ozbas S, Kocak S, Aydintug 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; 199-205
- Davis WE, Rea JL, Templer J Recurrent laryngeal nerve localization using a microlaryngeal electrode Otolaryngol Head Neck Surg (1979) 1979: 87; 330-333
- 56. Rios A, Rodriguez JM, Canteras M, et al. Surgical management of multinodular goiter with compression symptoms Arch Surg 2005: 140; 49-53
- 57. Torre G, Barreca A, Borgonovo G, et al. Goiter recurrence in patients submitted to thyroid-stimulating hormone suppression: possible role of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins Surgery 2000: 127; 99-103
- 58. Reeve TS, Delbridge L, Brady P, et al. Secondary thyroidectomy: a twenty-vear experience World J Surg 1988: 12: 449-453
- 59. Piraneo S, Vitri P, Galimberti A, et al. Recurrence of goitre after operation in euthyroid patients Eur J Surg 1994: 160; 351-356
- 60. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA Total thyroidectomy for benign thyroid disease Surgery 1998: 123; 2-7
- 61. Vaiman M, Nagibin A, Hagag P, et al. Subtotal and near total versus total thyroidectomy for the management of multinodular goiter World J Surg 2008: 32; 1546-1551
- 62. Bistrup C, Nielsen JD, Gregersen G, et al. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up Clin Endocrinol (Oxf) 1994: 40; 323-327
- 63. Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin d3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter Arch Surg 2007: 142; 1182-1187
- 64. Kraimps JL, Marechaud R, Gineste D, et al. Analysis and prevention of recurrent goiter Surg Gynecol Obstet 1993: 176; 319-322
- 65. Gibelin H, Sierra M, Mothes D, et al. Risk factors for recurrent nodular goiter after thyroidectomy for benign disease: case-control study of 244 patients World J Surg 2004: 28; 1079-1082
- 66. Anderson PE, Hurley PR, Rosswick P Conservative treatment and long term prophylactic thyroxine in the prevention of recurrence of multinodular goiter Surg Gynecol Obstet 1990: 171; 309-314

- 67. Rojdmark J, Jarhult J High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goitre Eur J Surg 1995: 161; 725-727
- 68. Zielke A, Rothmund M Chirurgische Therapie der endemischen, euthyreoten Knotenstruma und der funktionellen Autonomie Viszeralchirurgie Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 2000: 35; 102-109
- 69. Musholt TJ Totale Thyreoidektomie bei Knotenstruma Chirurg 2010: 81; 603-606, 608-611
- Tekin K, Yilmaz S, Yalcin N, et al. What would be left behind if subtotal thyroidectomy were preferred instead of total thyroidectomy? Am J Surg 2010: 199; 765-769
- 71. Snook KL, Stalberg PL, Sidhu SB, *et al.* Recurrence after total thyroidectomy for benign multinodular goiter World J Surg 2007: 31; 593-598; discussion 599-600
- 72. Beahrs OH, Vandertoll DJ Complications of Secondary Thyroidectomy Surg Gynecol Obstet 1963: 117; 535-539
- 73. Barczynski M, Konturek A, Golkowski F, *et al.* Five-year follow-up of a randomized clinical trial of unilateral thyroid lobectomy with or without postoperative levothyroxine treatment World J Surg 2010: 34; 1232-1238
- 74. Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, et al. Predictive factors for recurrence after thyroid lobectomy for unilateral non-toxic goiter in an endemic area: results of a multivariate analysis Surgery 2004: 136; 1247-1251
- 75. Marchesi M, Biffoni M, Faloci C, et al. High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule Eur J Surg 2002: 168; 397-400
- 76. Geerdsen JP, Frolund L Recurrence of nontoxic goitre with and without postoperative thyroxine medication Clin Endocrinol (Oxf) 1984: 21; 529-533
- 77. Wadstrom C, Zedenius J, Guinea A, et al. Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy? Aust N Z J Surg 1999: 69; 34-36
- 78. Clark OH TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer World J Surg 1981: 5; 39-47
- 79. Hegedus L, Hansen JM, Veiergang D, *et al.* Does prophylactic thyroxine treatment after operation for non-toxic goitre influence thyroid size? Br Med J (Clin Res Ed) 1987: 294; 801-803
- 80. Hegedus L, Nygaard B, Hansen JM Is routine thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified? J Clin Endocrinol Metab 1999: 84; 756-760

- 81. Rumstadt B, Klein B, Kirr H, et al. Thyroid surgery in Burkina Faso, West Africa: experience from a surgical help program World J Surg 2008: 32; 2627-2630
- 82. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis J Clin Endocrinol Metab 2002: 87; 4154-4159
- 83. Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, et al. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials Otolaryngol Head Neck Surg 2005: 133; 391-396
- 84. Burman KD Is long-term levothyroxine therapy safe? Arch Intern Med 1990: 150; 2010-2013
- 85. Faber J, Galloe AM Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis Eur J Endocrinol 1994: 130; 350-356
- 86. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, *et al.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk actor for atrial fibrillation in older persons N Engl J Med 1994: 331; 1249-1252
- 87. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, *et al.* Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function Cardiologia 1999: 44; 443-449
- 88. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, *et al.* Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone Ann Intern Med 2001: 134; 561-568
- 89. Dralle H Hohe Hypokalzämiefrequenz nach totaler Thyreoidektomie. Sind präoperativ erniedrigte Vitamin-D-Spiegel verantwortlich? Chirurg 2012: 83; 71
- 90. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, *et al.* Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients Langenbecks Arch Surg 2008: 393; 667-673
- 91. Serpell JW, Phan D Safety of total thyroidectomy ANZ J Surg 2007: 77; 15-19
- 92. Thomusch O, Schramm C Moderne Schilddru senchirurgie individuelle operative Verfahrenswahl in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und Funktionsstörung Z Allg Med Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 2005: 81; 115–120
- 93. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, *et al.* Hypocalcemia after thyroidectomy Arch Surg 1992: 127; 854-858

- 94. Dener C Complication rates after operations for benign thyroid disease Acta Otolaryngol 2002: 122; 679-683
- 95. Müller PE, Bein B, Robens E, et al. Thyroid surgery according to Enderlen-Hotz or Dunhill: a comparison of two surgical methods for the treatment of Graves' disease Int Surg 2001: 86; 112-116
- 96. Alveryd A Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism identification and autotransplantation of parathyroid glands Acta Chir Scand 1968: 389; 1-120
- 97. Pattou F, Combemale F, Fabre S, *et al.* Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome World J Surg 1998: 22; 718-724
- 98. Prim MP, de Diego JI, Hardisson D, et al. Factors related to nerve injury and hypocalcemia in thyroid gland surgery Otolaryngol Head Neck Surg 2001: 124; 111-114
- 99. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, et al. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia J Am Coll Surg 2002: 195; 456-461
- 100. Shindo ML, Sinha UK, Rice DH Safety of thyroidectomy in residency: a review of 186 consecutive cases Laryngoscope 1995: 105; 1173-1175
- 101. Weitensfelder W, Lexer G, Aigner H, et al. Die passagere und permanente Rekurrenzparese nach Schilddrüsenoperationen. Beeinflussende Faktoren: der Ausbildungsstand des Chirurgen Zentralbl Chir 1989: 114; 583-589
- 102. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, *et al.* Morbidity of thyroid surgery Am J Surg 1998: 176; 71-75
- Goncalves Filho J, Kowalski LP Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital Otolaryngol Head Neck Surg 2005: 132; 490-494
- 104. Thomusch O, Dralle H Endokrine Chirurgie und Evidenz-basierte Medizin Chirurg 2000: 71; 635-645
- 105. Reeve T, Thompson NW Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient World J Surg 2000: 24; 971-975
- 106. Olson JA, Jr., DeBenedetti MK, Baumann DS, et al. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up Ann Surg 1996: 223; 472-478; discussion 478-480

- 107. Hermann M, Alk G, Roka R, et al. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk Ann Surg 2002: 235; 261-268
- 108. Khadra M, Delbridge L, Reeve TS, et al. Total thyroidectomy: its role in the management of thyroid disease Aust N Z J Surg 1992: 62; 91-95
- 109. Martin L, Delbridge L, Martin J, et al. Trainee surgery in teaching hospitals: is there a cost? Aust N Z J Surg 1989: 59; 257-260
- Martensson H, Terins J Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk Arch Surg 1985: 120; 475-477
- 111. Seiler CA, Glaser C, Wagner HE Thyroid gland surgery in an endemic region World J Surg 1996: 20; 593-596; discussion 596-597
- 112. Andaker L, Johansson K, Smeds S, et al. Surgery for hyperthyroidism: hemithyroidectomy plus contralateral resection or bilateral resection? A prospective randomized study of postoperative complications and long-term results World J Surg 1992: 16; 765-769
- 113. Ku CF, Lo CY, Chan WF, et al. Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' disease ANZ J Surg 2005: 75; 528-531
- 114. Mattioli FP, Torre GC, Borgonovo G, et al. Surgical treatment of multinodular goiter Ann Ital Chir 1996: 67; 341-345
- 115. Gough IR, Wilkinson D Total thyroidectomy for management of thyroid disease World J Surg 2000: 24; 962-965
- 116. Dralle H, Lorenz K Intraoperatives Neuromonitoring bei Schilddrüsenoperationen: Chirurgische Standards und gutachterliche Aspekte Chirurg 2010: 81; 612-619
- 117. AWMF Leitlinien: Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungeneditor^editors, AWMF, 2010.
- 118. Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P, et al. Risiken und Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie. Häufigkeit und Therapie Chirurg 1999: 70; 999-1010
- 119. Zornig C, de Heer K, Koenecke S, et al. Darstellung des Nervus recurrens bei Schilddrüsenoperationen--Standortbestimmung Chirurg 1989: 60; 44-48
- 120. Thermann M, Feltkamp M, Elies W, et al. Recurrenslähmungen nach Schilddrüsenoperationen. Ursachen und Konsequenzen Chirurg 1998: 69; 951-956

- 121. Friguglietti CU, Lin CS, Kulcsar MA Total thyroidectomy for benign thyroid disease Laryngoscope 2003: 113; 1820-1826
- 122. Menegaux F, Turpin G, Dahman M, et al. Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: a study of 203 cases Surgery 1999: 126; 479-483
- 123. Levin KE, Clark AH, Duh QY, et al. Reoperative thyroid surgery Surgery 1992: 111; 604-609
- 124. Alimoglu O, Akdag M, Sahin M, et al. Comparison of surgical techniques for treatment of benign toxic multinodular goiter World J Surg 2005: 29; 921-924
- 125. Muller PE, Kabus S, Robens E, et al. Indications, risks, and acceptance of total thyroidectomy for multinodular benign goiter Surg Today 2001: 31; 958-962
- 126. Marchesi M, Biffoni M, Tartaglia F, et al. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter Int Surg 1998: 83; 202-204
- 127. De Toma G, Tedesco M, Gabriele R, et al. Total thyroidectomy in the treatment of multinodular toxic goiter G Chir 1995: 16; 373-376
- 128. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, *et al.* Total thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter Ann Surg 1987: 206; 782-786
- 129. Zaraca F, Di Paola M, Gossetti F, *et al.* Benign thyroid disease: 20-year experience in surgical therapy Chir Ital 2000: 52; 41-47
- 130. La Gamma A, Letoquart JP, Kunin N, *et al.* Nodular goiter. Retrospective analysis of 608 cases J Chir (Paris) 1993: 130; 391-396
- 131. Rios A, Rodriguez JM, Galindo PJ, et al. Surgical treatment of multinodular goiter in young patients Endocrine 2005: 27; 245-252
- 132. Scerrino G, Salamone G, Farulla MA, *et al.* Non-toxic multinodular goitre: which surgery? Ann Ital Chir 2001: 72; 647-651; discussion 652
- Cohen-Kerem R, Schachter P, Sheinfeld M, et al. Multinodular goiter: the surgical procedure of choice Otolaryngol Head Neck Surg 2000: 122; 848-850
- 134. Uccheddu A, Cois A, Licheri S The choice of the intervention in the surgical treatment of nontoxic diffuse multinodular goiter Minerva Chir 1996: 51; 25-32

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Pathogenese der Struma	19
(modifiziert nach http://www.anatomie-physiologie.de/ana_site/histo172.html)	
Abbildung 1-2 Operationsverfahren	28
(modifiziert nach http://www.webop.de/surgeries/17/anatomy)	
Abbildung 1-3 Chirurgische Anatomie der Schilddrüse	34
(modifiziert nach http://www.fitplan.hu/egeszseg.html)	
Abbildung 1-4 Lage der Nebenschilddrüsen	36
(modifiziert nach http://www.orlandohealthdocs.com/orlandoendocrinologygroup/	
disorders-of-calcium-metabolism/)	
Abbildung 1-5 Verlauf der Nn. laryngeus recurrenses	37
(modifiziert nach https://www.thieme-connect.de/media/zblchir/201203/zbc-05-01.jp	g)

### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1-1 Medikamentöse Therapie der benignen Struma nodosa	24
Tabelle 3-1 Einteilung der Strumagröße	47
Tabelle 3-2 Kontrollparameter 1. Studienabschnitt	48
Tabelle 3-3 Kontrollparameter 2. Studienabschnitt	50
Tabelle 3-4 Statistische Testverfahren	59
Tabelle 4-1 Vorerkrankungen der Patienten	65
Tabelle 4-2 Präoperative Medikamente	65
Tabelle 4-3 Durchschnittliche präoperative Laborwerte	66
Tabelle 4-4 Präoperative laryngoskopische Nebenbefunde	66
Tabelle 4-5 Typische und atypische Operatinsverläufe	67
Tabelle 4-6 Intraoperative Besonderheiten	68
Tabelle 4-7 Gewicht der Operationsresektate	69
Tabelle 4-8 Knotengröße der Operationsresektate	69
Tabelle 4-9 Allgemeine postoperative Komplikationen	69
Tabelle 4-10 Postoperative Hormonsubstitution	70
Tabelle 4-11 Recurrensparesen frühpostoperativ	71
Tabelle 4-12 Beschwerden von 127 Patienten bei Langzeituntersuchung	72
Tabelle 4-13 Laborwerte zur Langzeituntersuchung	77
Tabelle 4-14 Hypocalcämierate zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung	79
Tabelle 4-15 Medikamentendosis bei Langzeituntersuchung	79
Tabelle 4-16 autologe Epithelkörperchentransplantation	80
Tabelle 4-17 Calciumeinnahme der Patienten mit autologer	
Epithelkörperchentransplantation	81
Tabelle 4-18 Calciumwerte der Patienten mit autologer	
Epithelkörperchentransplantation	81
Tabelle 4-19 PTH-Mittelwerte der Patienten mit autologer	
Epithelkörperchentransplantation	82
Tabelle 4-20 Mittlere postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der	
OP-Methode	82
Tabelle 4-21 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der OP-	
Methode	83

#### Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-22 Mittlere postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von	der
L-Thyroxineinnahme	84
Tabelle 4-23 L-Thyroxindosis in Abhängigkeit von der postoperativen	
Volumenänderung	85
Tabelle 4-24 Mittlere postoperative Volumenäderung in Abhängigkeit vom	
Geschlecht	86
Tabelle 4-25 Postoperative Volumenäderung in Abhängigkeit vom Geschle	echt 87
Tabelle 4-26 Postoperative Inhomogenität in Abhängigkeit von der OP-	
Methode	88
Tabelle 4-27 Mittlerer maximaler Knotendurchmesser in Abhängigkeit von	
der OP-Methode	88
Tabelle 4-28 Postoperativ maximaler Knotendurchmesser in Abhängigkeit	von
der OP-Methode	89
Tabelle 4-29 Postoperative Knotenneubildung in Abhängigkeit vom Gesch	lecht 90
Tabelle 4-30 Mittlerer maximaler Knotendurchmesser in Abhängigkeit vom	l
Geschlecht	91
Tabelle 4-31 Postoperativ maximaler Knotendurchmesser in Abhängigkeit	vom
Geschlecht	91
Tabelle 4-32 Anzahl an Volumenrezidiven zum Zeitpunkt der	
Langzeituntersuchung in Abhängigkeit von der OP-Methode	92
Tabelle 4-33 Anzahl an Knotenrezidiven zum Zeitpunkt der	
Langzeituntersuchung in Abhängigkeit von der OP-Methode	93
Tabelle 4-34 Anzahl an Rezidiven zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchun	g in
Abhängigkeit von der L-Thyroxineinnahme	94
Tabelle 4-35 Mittlere L-Thyroxindosis zum Zeitpunkt der Langzeituntersuch	hung
in Abhängigkeit von der Rezidivbildung	95
Tabelle 4-36 Anzahl der erfolgten rezidivbedingten Re-Operationen bis zu	m
Zeitpunkt der Langzeituntersuchung in Abhängigkeit von der	OP-
Methode	96
Tabelle 5-1 In der Literatur angegebene Rezidivraten	102
Tabelle 5-2 In der Literatur angegebene Hypocalcämierate	112
Tabelle 5-3 In der Literatur angegebene Recurrensparesen	115

# Diagrammverzeichnis

Diagramm 4-1 Flussdiagramm zur Studie	61
Diagramm 4-2 Altersverteilung	62
Diagramm 4-3 Zeitabstand zwischen Operation und Langzeitnachuntersuchung	63
Diagramm 4-4 WHO-Schweregrade, verteilt auf die Studienpopulation	64
Diagramm 4-5 TSH-Werte bei der Langzeituntersuchung	73
Diagramm 4-6 fT4-Werte bei der Langzeituntersuchung	74
Diagramm 4-7 fT3-Werte bei der Langzeituntersuchung	75
Diagramm 4-8 Calciumwerte bei der Langzeituntersuchung	76
Diagramm 4-9 PTH-Werte bei der Langzeituntersuchung	77
Diagramm 4-10 L-Thyroxindosis zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung	80
Diagramm 4-11 Postoperative Volumenänderung bis zum Zeitpunkt der	
Langzeituntersuchung	83
Diagramm 4-12 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der	
L-Thyroxineinnahme	84
Diagramm 4-13 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit von der	
L-Thyroxindosis	85
Diagramm 4-14 Postoperative Volumenänderung in Abhängigkeit vom	
Geschlecht	86
Diagramm 4-15 Maximaler Knotendurchmesser zum Zeitpunkt der	
Langzeituntersuchung	89
Diagramm 4-16 Postoperativer Knotendurchmesser in Abhängigkeit vom	
Geschlecht	92
Diagramm 4-17 Rezidiv in Abhängigkeit von der L-Thyroxineinnahme	94
Diagramm 4-18 Rezidiy in Abhängigkeit von der L-Thyroxindosis	95

# Datenerfassungsbogen

Untersucher :	Rayes Klötzler	auswertiger Arzt Untersuchungsdatum
Deliceteran		r. OP-Datum 1. Nachunters. Studiengruppe
Patientenname	GebDat. PatNi	_
Hypoparathyreoidismus	post OP	Hypokalzämie post. OP
Recourensparese post 0	OP .	Hypokatzämiesymptome post OP
Blutwerte:		Medikation:
TSi mU/I	Normwerte 0,27-4,20	L-Thyroxin/ ug
fT3 ng/l	2,60-5,10	Marian Land
fT4 ng/dl Ca <sub>i</sub> mmol/l	0,90-1,90 2,15-2,65	Klazium/ mg
PTI ng/l	15-65	Vit. D/ mg
Sonographie:	aktuell keine Knoten	prä-OP: 1 Knoten <u>aktuell:</u> 1 Knoten
Vol./ ml prä OP: rechts:	links:	2 Knoten 2 Knoten
Vol./ ml post OP: rechts:	links:	> 2 Knoten > 2 Knoten
Vol./ ml aktuell: rechts:	links:	größter Knoten in mm größten Knoten in mm
Sonstiges;		
SVI NUMBER		
Szintigraphie Up	take in %: gesammt: recht	s: Inks:
Autonomien	kalte Knoten	heisse Knoten
_	<b>—</b>	<b>_</b>
Sonstiges:		
Verlauf:		
Reoperation	Radiojodtherapie post OP	Sonstiges:
Beschwerden der Patiente	en:	keline Probleme
Nabenschmerzen	Lutnot Heiserkeit	Druckgefühl Hyperthyreose
Kribbelparaesthesien	Schluckbeschwerden	Keloidbildung Hypothyreose
Sonstiges/ Anmerkungen:		
Deticate		
Patient:	Arzt:	

## **Danksagung**

Im Rahmen dieser Arbeit möchte ich mich bei Fr. PD Dr. med. Rayes für die Überlassung des Themas und ihre Geduld bedanken.

### Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

André Klötzler hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Rayes N, Steinmuller T, Schroder S, *Klotzler A, et al.* Bilateral subtotal thyroidectomy versus hemithyroidectomy plus subtotal resection (Dunhill procedure) for benign goiter: long-term results of a prospective, randomized study World J Surg 2013: 37; 84-90

PD Dr. med. Nada Rayes Berlin, den 25.10.2013	_
André Klötzler	_

### Eidesstattliche Erklärung

"Ich, André Klötzler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Subtotale Resektion beidseits versus Hemithyreoidektomie und kontralaterale Schilddrüsenresektion bei der Struma multinodosa – Langzeitverlauf einer prospektiv randomisierten Studie" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

Berlin, den 25.10.2013	