# Aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der DRK Kliniken Westend, Berlin

Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin

#### **DISSERTATION**

# Prädiktor und Prophylaxe – Untersuchungen zu Diagnostik und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leonore Bock aus Berlin

Datum der Promotion:27.02.2015

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract	7
1. Einleitung	9
2. Allgemeiner Teil	12
2.1 Grundlagen	12
2.1.1 Entwicklung und Anatomie der Nebenschilddrüsen	12
2.1.2 Endokrine Funktion der Nebenschilddrüsen	13
2.1.3 Über Klinik und Diagnostik des postoperativen Hypoparathyreoidismus	16
2.1.4 Therapieoptionen beim postoperativen Hypoparathyreoidismus	18
3. Zielsetzungen dieser Studie:	20
4. Patientenkollektiv und Methoden	21
4.1 Studientypus, Studienzeitraum und Auswahl des Patientenkollektivs	21
4.2 Anamnese und präoperative Diagnostik	21
4.2.1 Einschlusskriterien	22
4.2.2 Ausschlusskriterien	22
4.2.3 Präoperative Labordiagnostik	23
4.2.4 Diagnosen	24
4.3 Methoden	25
4.3.1 Angewandte Operationsverfahren	25
4.3.1.1 Totale und subtotale Thyreoidektomie	25
4.3.2 Labortechnische Messverfahren	29
4.3.2.1 Labortechnisches Messverfahren Parathormon	29
4.3.2.2 Labortechnisches Messverfahren Kalzium	29
4.3.3 Datendokumentation	29
4.3.4 Angewandte statistische Verfahren	31
4.3.5 Studienablauf	31
4.3.5.1 Dokumentation des symptomatischen postoperativen Hypoparathyreoid	lismus 32
4.3.5.2 Spezifische Symptome des postoperativen Hypoparathyreoidismus	32
4.3.6 Differenzierung der Schweregrade der postoperativen Hypokalzämie	32
4.3.6.1 Leichtgradige postoperative Hypokalzämie (I)	33
4.3.6.2 Mittelgradige postoperative Hypokalzämie (II)	33
4.3.6.3 Schwergradige postoperative Hypokalzämie (III)	33

	4.3.6.4 Hypokalzämische Krise (IV)	33
	4.3.7 Unterschiedliche Therapieverfahren von Gruppe A und Gruppe B	33
	4.3.7.1 Therapieverfahren bei Patienten der Gruppe A – Prophylaxegruppe	33
	4.3.7.2 Therapieverfahren bei Patienten der Gruppe B – Bedarfsgruppe	34
	4.3.8 Verfahren nach Entlassung	34
5.	Ergebnisse	35
	5.1 Patientenzahlen	35
	5.2 Charakteristika des Patientenkollektivs	36
	5.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung	36
	5.2.2 Operationsindikationen und Operationsverfahren	36
	5.2.3.1 Makroskopische und mikroskopische Befunde – Aufschluss über die Intakthe	eit
	der Nebenschilddrüsen	39
	5.2.3.1 Intraoperative Identifikation von Nebenschilddrüsen	39
	5.2.3.2 Autotransplantation von Nebenschilddrüsen	40
	5.2.3.3 Histologisch gesicherte Nebenschilddrüsen im Operationsresektat	40
	5.3 Verlauf beider Gruppen innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ	42
	5.3.1 Laborchemischer, asymptomatischer versus symptomatischer	
	Hypoparathyreoidismus	42
	5.3.2 Ausprägungsgrade des symptomatischen Hypoparathyreoidismus	43
	5.3.3 Manifestationszeitpunkte einer klinischen Symptomatik	44
	5.3.4 Verlauf und Auswertung der Laborergebnisse	45
	5.3.4.1 Postoperativer Verlauf des Parathormons innerhalb der ersten 48 Stunden	45
	5.3.4.2 Postoperativer Verlauf des Kalziums innerhalb der ersten 48 Stunden	47
	5.3.5 Korrelation zwischen Parathormon- und Kalziumwerten	49
	5.3.6 Prädiktive Validität des intakten Parathormons – Ermittlung eines Cut - off W	ertes
		52
	5.4 Zusätzliche Einflussfaktoren auf eine Symptomentstehung	52
	5.4.1 Symptomhäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht	53
	5.4.2 Zusammenhänge zwischen Symptomentstehung und dem intra- und	
	postoperativen morphologischen Status der Nebenschilddrüsen	54
	5.4.2.1. Schweregradausprägung der Klinik im Zusammenhang mit dem	
	Nebenschilddrüsenstatus	56
	5.5 Ergebnisse von Patienteninterviews und gesichteten Befunden nach Entlassung	56
	5.5.1 Charakteristika des Patientenkollektivs	56

5.5.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung	56
5.5.2 Entwicklung beider Gruppen im Verlauf von über sechs Monaten	57
5.5.2.1 Laborchemische Befunde nach Entlassung	57
5.5.2.2 Parathormonspiegel nach Entlassung	58
5.5.2.3 Kalziumspiegel nach Entlassung	60
5.5.2.4 Transiente und persistierende Symptomatik im Langzeitverlauf	62
5.5.2.5 Patienten mit spezifischer und unspezifischer Symptomatik im Langzeitverlau	f 62
5.5.3 Substitutionsdauer im Langzeitverlauf	65
5.5.3.1 Einnahmezeiträume von Kalzium und Kalzitriol nach Entlassung	65
5.5.4 Ergebnisse klinischer und laborchemischer Befunde bei Patienten unter	
Langzeitsubstitution – Fallbeispiele	67
5.5.4.1 Patienten mit einem persistierenden postoperativen Hypoparathyreoidismus	71
6. Diskussion	72
6.1 Zielsetzungen der Arbeit und Stand der Forschung	72
6.2 Zum Studiendesign	73
6.3 Laborchemie versus Symptommanifestation	74
6.4 Korrelation zwischen Parathormon- und Kalziumspiegel	75
6.5 Das Parathormon als prädiktiver Marker der postoperativen Hypokalzämie	76
6.6 Begünstigende Einflussfaktoren einer Symptomatik	78
6.7 Der intra- und postoperative Status der Nebenschilddrüsen	79
6.8 Substitution im Langzeitverlauf: Parathormon- und Kalziumwerte nach Entlassung.	81
6.10 Subjektives Befinden und objektive Befunde nach Entlassung	84
6.11 Patienten mit einem postoperativen symptomatischen Hypoparathyreoidismus nach	1
Entlassung	85
6.12 Langzeittherapie im Verlauf von 6 Monaten nach Entlassung	
6.13 Übertherapie im ambulanten Versorgungssektor	87
7. Referenzen	88
8. Eidesstattliche Versicherung	102
9. Curriculum vitae	103
10. Danksagung	104

# Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH)<sub>2</sub>D 1,25 Dihydroxy - Vitamin D

ATX Autotransplantation

Ak Antikörper

Ca++ Kalzium

CAEK Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Endokrinologie

CRP C - reaktives Protein

EKG Elektro Kardiogramm

fT3 Freies Trijodthyronin

fT4 Freies Thyroxin

GOT Glutamat - Oxalazetat - Transaminase

GPT Glutamat - Pyruvat - Transaminase

I.E. Internationale Einheiten

ID Identifikation
IL-18 Interleukin - 18

INR "International normalized ratio" ioPTH Intraoperatives Parathormon

MCH "Mean corpuscular hemoglobin"

MCHC "Mean corpuscular hemoglobin concentration"

MCP - 1 "Monocyte chemo attractant protein - 1

MCV "Mean corpuscular volume"

MWU Mann - Whitney - U - Test

NSD Nebenschilddrüse

PDS Polydioxanon (Nahtmaterial)

PTH Parathormon

PTH1R "Parathyroid hormone type 1 receptor"

PTX Parathyreoidektomie

RANKL "Receptor activator" vom "nuclear factor kappa B (NF-κ B) ligand"

TPO - Ak Schilddrüsenperoxidaseantikörper

TPZ Partielle Thromboplastinzeit

TPZ Thromboplastinzeit

TSH Thyroidea Stimulierendes Hormon

TSH - R - Ak TSH - Rezeptorantikörper

# Zusammenfassung

**Einleitung:** In der endokrinen Chirurgie ist das Auftreten eines temporären symptomatischen Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie eine der häufigsten postoperativen Komplikationen, für die ein möglichst rechtzeitiges Diagnostikum sowie eine angemessene Therapie wünschenswert sind.

In der vorliegenden Studie wird zum einen ein Cut-off Wert des postoperativen Parathormons als Prädiktor postoperativer Hypokalzämien nach totaler Thyreoidektomie und zum anderen der Nutzen einer prophylaktischen Kalzium - und Vitamin D3 - Therapie bei hypokalzämiegefährdeten Patienten untersucht. Aufgrund der Multifaktorialität dieses Krankheitsbildes werden in diesem Zusammenhang zusätzlich weitere Risikofaktoren für eine genauere Diagnostik evaluiert. Der Einsatz einfacher laborchemischer Messungen und einer Prophylaxe sollen helfen, unangenehme Begleiterscheinungen nach Thyroidektomien zu vermeiden oder zu mildern, eine sichere Entlassung zu gewährleisten und unnötig lange Liegezeiten zu verhindern.

**Methoden:** Zwischen 11/2007 und 01/2009 wurden 124 thyreoidektomierte Patienten, 26 Männer und 98 Frauen in einem Alter zwischen 15 und 85 Jahren in eine prospektive monozentrische Studie eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert. Bei allen 124 Patienten lag ein laborchemisch nachgewiesenener postoperativer Hypoparathyreoidismus mit Parathormon- und / oder Kalziumwerten unterhalb des Referenzwertes innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ vor.

Es wurden direkt nach Schilddrüsenresektion, vier bis sechs Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden postoperativ Kalzium und Parathormon bestimmt.

Die Patienten in Gruppe A erhielten bei Vorliegen der pathologischen Laborwerte eine Prophylaxe mit Kalzium und Vitamin D3; die Patienten der Gruppe B wurden symptomorientiert behandelt. Die Untersuchung dieser Patienten erfolgte nach Entlassung über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten mit der Beobachtung und Auswertung von Symptomdauer, Symptommanifestation, Einnahmedauer der Medikation und Entwicklung von Parathormon und Kalzium im weiteren Verlauf.

**Ergebnisse:** Als prädiktive Marker konnten ein Parathormonwert direkt postoperativ von 1,2 pmol/l als auch ein Parathormonwert vier bis sechs Stunden postoperativ von 0,9 pmol/l als statistisch signifikant evaluiert werden. Weitere Risikomarker für eine Symptomatik waren: weibliches Geschlecht, sowie die Identifikation von weniger als vier Nebenschilddrüsen intraoperativ. Eine prophylaktische Therapie mit Kalzium und Vitamin D3, erwies sich insgesamt als nützlich, um mittelgradige und schwerere Entgleisungen des Kalziumhaushaltes

zu vermeiden. Mögliche Auswirkungen auf die Nebenschilddrüsenregeneration und -funktion bei Langzeitsubstituierten konnten in dieser Arbeit mittels der Befunderhebung nach Entlassung nicht hinreichend geklärt werden.

Schlussfolgerung: Der Einsatz einer postoperativen Parathormonbestimmung direkt nach Thyreoidektomie oder auch vier bis sechs Stunden postoperativ ist empfehlenswert. Die Evaluation aller Nebenschilddrüsen in situ bezüglich ihrer Durchblutung, und eine medikamentöse Prophylaxe sollte bei Patienten vorgenommen werden, bei denen das PTH direkt postoperativ unter 1,2 pmol/l liegt.

#### **Abstract**

# Predictor and prophylaxis – analysis of diagnostic investigation and management in postoperative hypoparathyroidism

Introduction: Transient symptomatic hypoparathyroidism after total thyroidectomy is one of the most frequently observed postoperative complications in endocrine surgery. Diagnostic tools for early detection of the complication are as important as the optimal therapeutic strategy. In this paper the cut - off values of PTH serving as a predictor of postoperative hypocalcaemia are investigated, utilizing a prophylactic supplementation with calcium and vitamin D3 in patients at high risk for developing hypocalcaemia. Additional risk factors were evaluated due to the multifactorial nature of the disorder. The basic idea is to use a simple laboratory test as an indicator for appropriate prophylaxis in order to avoid unpleasant side effects, thus preventing unnecessary elongated periods of hospitalization.

**Methods:** Between 11/2007 and 01/2009 124 patients, 26 men and 98 women were included in a prospective randomized and monocentric clinical trial. The mean age was 52,3 years. In all 124 patients the postoperative laboratory tests elucidated with the hypoparathyroidism as defined by low PTH levels and/or calcium levels below the reference range within the first 48 postoperative hours. Measurements of PTH and calcium were performed after thyroid resection, 4-6 hours, 24 hours and 48 hours postoperatively. Patients in one group received treatment with calcium and calcitriol when PTH and/or calcium levels were below the reference range; patients in the other group received treatment as required. A follow - up was carried out for a minimum of six months after discharge, by observing and analyzing not only the duration and manifestation of symptoms but also the duration of medical treatment, PTH and calcium levels over time.

**Results:** As a predictive indicator a PTH level after thyroid resection of 1,2 pmol/l and also a PTH level of 0,9 pmol/l 4 - 6 hours postoperatively could be specified. Other risk factors were female gender and the identification of less than four parathyroid glands in situ. A prophylactic treatment with calcium and calcitriol was feasible to avoid moderate and severe hypocalcaemia. The influence of the prophylaxis on regeneration and function of the parathyroid glands in patients treated long - term (more than 6 months) with calcium and calcitriol could not be clarified within this trial.

**Conclusion:** PTH measurement after thyroid resection or 4 - 6 hours postoperatively can be recommended. The general evaluation of all parathyroid glands in situ and a medical prophylaxis in patients with PTH levels after thyroid resection below 1,2 pmol/l should be performed.

## 1. Einleitung

Als klinisches Chamäleon bezeichnen T. Bohrer et al. den postoperativen Hypoparathyreoidismus, eine in ihrer persistierenden Form seltene, aber vielgestaltige, komplexe, endokrine Erkrankung<sup>1</sup>. Pro Jahr erkranken zwischen 500 und 1200 Menschen in Deutschland an einem permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus und oft bleibt die Erkrankung lange Zeit unerkannt, oder aber die manchmal auch uncharakteristischen Symptome werden missdiagnostiziert und so ist davon auszugehen, dass die Zahl der Betroffenen sogar höher liegen könnte<sup>1-3</sup>. Die Anzahl der Patienten, die jedoch im Zusammenhang mit einer Operation im Halsbereich, häufig nach erfolgter Thyreoidektomie, einen transienten postoperativen Hypoparathyreoidismus entwickeln, ist weitaus höher. Daher sind aktuelle klinische Daten bezüglich Management und Therapie des transienten Hypoparathyreoidismus für den Kliniker, aber auch für die ambulant nachbetreuenden Ärzte von hoher Bedeutung. Daten des Statistischen Bundesamtes zufolge werden deutschlandweit pro Jahr etwa 85.000 Schilddrüsenoperationen durchgeführt und gehören hierzulande zu der fünfthäufigsten chirurgischen Intervention<sup>4</sup>. In der endokrinen Chirurgie ist es sogar die häufigste Operation<sup>5</sup>. In der endokrinen Chirurgie ist heute die Thyroidektomie durch den erfahrenen Chirurgen mit weniger intraoperativen sowie postoperativen Risiken behaftet als früher. Zu möglichen Komplikationen zählen auch die lokale Infektion  $(1-2\%)^{4,6}$ , Nachblutungen  $(1-2.1\%)^{4,6}$  und Recurrensparese (passager: 1 - 5%, permanent 0,5 - 1%)<sup>4</sup>. Bei Bergenfelz et al. wird die passagere Recurrensparese noch in unilateral mit 3,9% und bilateral mit 0,36% unterteilt. Nach sechs Monaten findet sich eine permanente Recurrensparese noch bei 1,7%.6

Der transiente Hypoparathyreoidismus nach bilateralen Schilddrüsenoperationen mit assoziierter Hypokalzämie ist eine noch recht häufige und für den Patienten auch in einer milden Ausprägung sehr unangenehme postoperative Komplikation, mit Symptomen wie z.B. Tetanien, Karpopedalspasmen und Parästhesien in den Extremitäten oder perioral<sup>7,8</sup>.

In einer großangelegten Multicenterstudie von Thomusch et al., bei der 5846 Patienten untersucht wurden, fand sich ein permanenter Hypoparathyreoidismus nach subtotaler Thyreoidektomie bei 2,3% und ein passagerer Hypoparathyreoidismus bei 9% der Patienten. Nach totaler Thyreoidektomie kam es bei 9% zu einer Persistenz und bei 23,7 % zu einem transienten Hypoparathyreoidismus.<sup>9</sup> Die Angaben zur Auftrittswahrscheinlichkeit des transienten postoperativen Hypoparathyreoidismus schwanken in der aktuellen Literatur jedoch stark je nach Studiendesign und Patientenzahlen. Sie liegen meist zwischen  $50\%^{4,6,10-14,9}$ . und In Einzelfällen sind zusammengefasst 1 sogar maximale Auftrittswahrscheinlichkeiten von bis zu 87% genannt<sup>15</sup>.

Ein Abfall des Kalziums im Serum bedingt Sensibilitätsstörungen und übersteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit bis hin zu neuropsychiatrischen Auffälligkeiten. Die Hypokalzämie wird apparent durch Symptome wie Unruhe, Angstgefühle, Parästhesien und Verkrampfungen der Muskulatur der Extremitäten sowie Spasmen der perioralen Muskulatur. Typischerweise kommt es zu Kribbelparästhesien in den Fingerspitzen und dem klinischen Bild einer Pfötchenstellung der Hände. Bei schwerwiegenden, glücklicherweise meist Verläufen kann es zu Broncho- sowie selteneren Tetanien, Laryngospasmen, Herzrhythmusstörungen bis hin zu einer kardialen Dekompensation kommen<sup>7,8,11,16,17</sup>. Es sind in der aktuellen Literatur bei sehr schweren Verläufen in Einzelfällen auch tonisch - klonisch epileptische Anfälle auf dem Boden eines initial unerkannten postoperativen Hypoparathyreoidismus beschrieben worden 1,18,19. Diese Störung des Kalziumstoffwechsels ist als potenziell lebensbedrohlich anzusehen und ernstzunehmen<sup>4,8</sup>.

Das Risiko, eine postoperative Hypokalzämie zu entwickeln, steigt Beobachtungen zufolge parallel zu der Radikalität des Halseingriffs<sup>4,13,9,20–22</sup> Als weitere begünstigende Faktoren werden die nachfolgend aufgeführten angenommen: Die Art und Intensität des operativen Eingriffs (Rezidivoperationen, totale Thyreoidektomie mit radikaler Lymphadenektomie), die zugrundeliegende Erkrankung (Karzinome, Morbus Basedow), Vorerkrankungen, wie z.B. Osteoporose, thyreotoxische Osteodystrophie ("hungry bone syndrome" bei Patienten mit Morbus Basedow), ein niedriges Serumkalzium bereits präoperativ, das Alter und Geschlecht des Patienten, anatomische Besonderheiten (Rezidiveingriff mit starken Verwachsungen oder große retrosternal / mediastinal eintauchende Strumen), die Anzahl erhaltener und intakter nicht zuletzt Erfahrung, Nebenschilddrüsen und auch die Umsichtigkeit und Operationstechnik eines jeden einzelnen Chirurgen<sup>11,14,19,23-25</sup>. Hauptgrund des postoperativen ist eine operationsbedingte, iatrogene Schädigung Hypoparathyreoidismus Nebenschilddrüsen, deren Blutversorgung bzw. auch deren unbeabsichtigte Entfernung.  $^{11,15,26}$ Ebenso wird eine Schädigung autonomer Nervenfasern der Epithelkörperchen beschrieben.<sup>27</sup> Liegen die Epithelkörperchen der Schilddrüse zu nah an oder sogar dieser direkt auf, so ist in einigen Fällen auch trotz sorgfältiger Präparation und Umsicht eine Erhaltung der notwendigen Perfusion über die zuführenden Gefäße nicht immer zu gewährleisten. Ischämisch veränderte oder versehentlich resezierte Nebenschilddrüsen werden meist in den Musculus sternocleidomastoideus autotransplantiert<sup>25,26</sup>. Allein eine Minderperfusion oder partielle Schädigung der die Nebenschilddrüse versorgenden Gefäße kann zu internistisch relevanten, funktionellen Ausfallerscheinungen führen, welche einer eingehenden Behandlung bedürfen. Klinisch apparent wird die meist transiente Hypokalzämie nach operativen Eingriffen an der

Schilddrüse allerdings oft erst nach einigen Tagen<sup>4,28-32</sup>. Der Kalziumspiegel beginnt laborchemisch meist nach ein bis zwei Tagen zu sinken und erreicht nach zwei bis vier Tagen seinen Nadir<sup>4,28-33</sup>. Bei zunehmend kürzeren Liegezeiten ist daher eine möglichst frühe und zuverlässige Identifizierung potentiell hypokalzämiegefährdeter Patienten immer entscheidender, um durch entsprechende Interventionen die Sicherheit des Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus zu gewährleisten. Bisher war eine engmaschige postoperative Kontrolle des Serumkalziums üblich, zur Zeit wird geprüft, ob eine zusätzliche intraoperative Messung des Parathormons (PTH) prädiktiv Aufschluss über die mögliche Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie geben kann <sup>10,34-37</sup>.

Dieses Hormon besitzt eine extrem kurze Halbwertzeit in vivo, die nun klinisch nutzbar gemacht werden soll<sup>38-42</sup>. Bisher wurde ein "rapid Immunoassay" erfolgreich zur PTH - Messung im Rahmen der Nebenschilddrüsenchirurgie zur Therapie des Hyperparathyreoidismus angewandt<sup>43,44</sup>.

Ein intraoperativ gemessener Abfall des PTH als Zeichen einer iatrogenen Schädigung der Nebenschilddrüsen könnte frühzeitig Aufschluss über das Entstehen einer postoperativen Hypokalzämie geben. Grund dafür ist, dass das Absinken des Parathormons jeweils dem Absinken des Serumkalziums zeitlich vorausgeht<sup>41</sup>.

Seit einigen wenigen Jahren wird in der internationalen Forschung der endokrinen Chirurgie mittels retrospektiver und prospektiver, klinischer Studien die Validität des intraoperativen PTH - Werts als Prädiktor der postoperativen Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperationen ermittelt<sup>4,10,15,32,35,38,45,46</sup>. Gesucht wird hierbei die Verlässlichkeit der prädiktiven Aussagekraft des intakten PTH ab einem gewissen Cut - off Wert sowie der optimale Zeitpunkt der Messung.

Mit der geplanten prospektiven, monozentrischen, klinischen Studie soll zum einen ein genauerer Cut - off Wert des PTH als möglicher Prädiktor der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie ermittelt werden, zum anderen der Nutzen einer prophylaktischen Kalzium - und Vitamin D3 - Substitution zur Verminderung bzw. gar Vermeidung der Symptome.

Zusätzliche Risikofaktoren, die einen postoperativen Hypoparathyreoidismus begünstigen können, sollen ebenfalls ermittelt werden.

# 2. Allgemeiner Teil

## 2.1 Grundlagen

#### 2.1.1 Entwicklung und Anatomie der Nebenschilddrüsen

Beim Menschen finden sich gewöhnlich vier Nebenschilddrüsen, wobei es hier entwicklungsbedingt in der Embryogenese zu individuellen Unterschieden kommen kann, so dass auch eine Ausbildung von zwei bis zu acht Nebenschilddrüsen beobachtet werden konnte<sup>47</sup>. So gibt es in den meisten Fällen auf jeder Seite jeweils eine obere und eine untere Nebenschilddrüse, eine Glandula parathyroidea posterior und eine Glandula parathyroidea inferior. Ein Vorkommen von mehr als vier Nebenschilddrüsen hat eine Wahrscheinlichkeit von 2 - 4 %. In der Literatur wird synonym häufig auch der Begriff des Epithelkörperchens gebraucht. Beschrieben werden sie als etwa linsenförmig, weizenkorngroß (3 x 4 x 2 mm), ellipsoid, von gelblich brauner oder beim Kind von rötlicher Farbe 48-50. So machen Struktur, Größe und Farbe die Epithelkörperchen schwer differenzierbar von übrigem umgebenden Gewebe, in diesem Fall Schilddrüsengewebe, Fettgewebe oder Lymphknoten, was bei Operationen in diesen Regionen viel Erfahrung und Geschick des Chirurgen erfordert, diese zu identifizieren und zu erhalten. Erst bei ischämischen Veränderungen, die mit einer Veränderung der Farbe einhergehen, sind sie leichter zu erkennen<sup>48</sup>. Jede Nebenschilddrüse besitzt eine eigene Blutversorgung über jeweils eine Arteria parathyroidea, die meist gespeist wird durch die thyroidea inferior. Entwicklungsgeschichtlich entstehen Entwicklungswoche die beiden oberen Nebenschilddrüsen zusammen mit den lateralen Teilen der Schilddrüse aus dem Endoderm, aus einer dorsalen Ausstülpung der vierten Schlundtasche. Sie wandern caudal und medial, um am Ende der siebenten Woche ihre endgültige anatomische Lage an der Hinterseite der lateralen Schilddrüsenlappen einzunehmen. Die beiden unteren Epithelkörperchen entstammen dem Epithel der dorsalen Ausstülpung der dritten Schlundtasche (Abb.2.1), wobei sich aus der ventralen Ausstülpung die Thymusanlage entwickelt<sup>50-52</sup>. In den meisten Fällen (77%) befindet sich die obere Glandula parathyroidea an der hinteren cricrothyreoidalen Grenzzone, dorsal des Schilddrüsenhilus, dorsolateral eines Zuckerkandl Tuberculums, dorsal des distalen Verlaufs des Nervus recurrens, weniger häufig (22%) liegt sie auch hinter dem oberen Pol der Schilddrüse unterhalb deren Kapsel und in Ausnahmefällen (1%) ist sie retrotracheal oder retroösophageal lokalisiert<sup>52</sup>. Die unteren Nebenschilddrüsen weisen mehr Lagevarianten auf, die der anderen embryologischen Entwicklung, bedingt durch einen längeren Descensus,

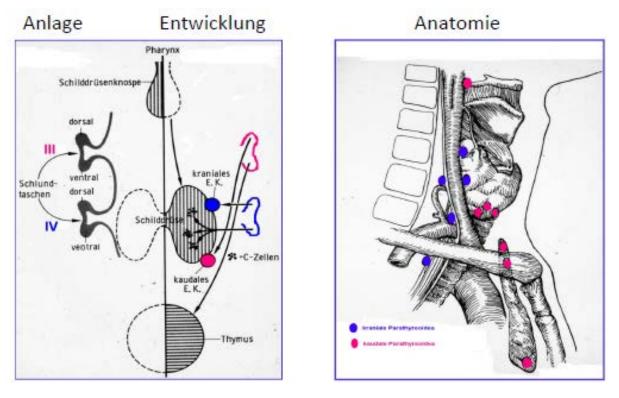


Abb. 2.1 Nebenschilddrüsenanatomie und Lagevariabilität; modifiziert nach Röher, H.D. Endokrine Chirurgie (Georg Thieme Verlag, 1987)

zugrunde liegen<sup>48,53</sup>. Sie können überall zwischen dem unteren Schilddrüsenpol und dem Thymus liegen, 42% am unteren Pol der Glandula thyroidea, 39% im Ligamentum thymicum im unteren, inneren Halsbereich und 2% im mediastinal gelegenen Thymus. Weitere ektope Varianten (juxta- oder intrathyroidal) sind ebenfalls möglich, aber selten<sup>52,54,55</sup>(Abb. 2.1). Anatomisch betrachtet liegen gerade die oberen Nebenschilddrüsen somit in unmittelbarer Nähe zur Schilddrüse, welche zu einem der bestdurchblutetsten Organe des menschlichen Körpers gehört. Daher besteht für die Epithelkörperchen gerade bei chirurgischen Manipulationen an der Schilddrüse die Gefahr, in Perfusion und Funktion in Mitleidenschaft gezogen werden zu können. Störungen in Perfusion und Integrität des Organs, die eine insuffzient gewordene Nebenschilddrüsenfunktion nach sich ziehen, sind nicht selten Ursache einer Dysbalance des Kalziumhaushaltes, im Sinne eines iatrogenen, postoperativen Hypoparathyreoidismus<sup>48</sup>.

#### 2.1.2 Endokrine Funktion der Nebenschilddrüsen

So klein und unscheinbar die Epithelkörperchen auf den ersten Blick erscheinen mögen, so lebenswichtig ist jedoch deren Funktion als endokrine Drüsen. Histologisch wird zwischen zwei Zelltypen unterschieden: den hormonbildenden Hauptzellen und den oxyphilen Zellen, deren Funktion bisher jedoch unbekannt geblieben ist<sup>47</sup>. Das in den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen synthetisierte Parathormon ist maßgeblich für die Regulation des

extrazellulären Kalziumstoffwechsels verantwortlich und von lebenswichtiger Bedeutung für die Funktion mannigfaltiger, physiologischer Abläufe im menschlichen Organismus: bei der Muskelkontraktion, dem Gerinnungssystem, bei hormoneller Sekretion, respiratorischen Prozessen und auch allgemein auf zellulärer Ebene bei der Zellteilung, der Aufrechterhaltung der Zellintegrität, der Permeabilität von Zellmembranen, der Kontrolle enzymatischer Vorgänge und einigem anderen mehr<sup>56,57</sup>. Das Parathormon ist ein einkettiges Polypeptidhormon, bestehend aus 84 Aminosäuren und einem molekularen Gewicht von 9500 Da. Codiert wird es beim Menschen über ein Gen, welches auf dem kurzen Arm des elften Chromosoms lokalisiert ist<sup>39,58</sup>. Die Halbwertzeit in vivo ist sehr gering und liegt zwischen 2 und 4 Minuten<sup>38,39,41,42,59</sup>. Der Abbau erfolgt über die Niere und die Leber, wobei 2/3 durch die Kupfferschen Sternzellen der Leber eliminiert werden<sup>56</sup>. Die Sekretion des Hormons wird gesteuert über extrazelluläre kalziumsensitive Rezeptoren. Bei dieser Art von Rezeptoren handelt es sich um G - Protein - gekoppelte Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche der Zellen der Epithelkörperchen befinden<sup>58</sup>.

Die Veränderungen des Kalziumspiegels werden prompt mittels G - Protein - gekoppelten Rezeptoren an den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen registriert, wodurch innerhalb von Sekunden eine Kaskade weiterer intrazellulärer biochemischer Prozesse in Gang gebracht wird, die die Hormonsynthese und -ausschüttung steuern. Das Parathormon kann sogleich aus einem präformierten Hormondepot in Form von Granula ausgeschüttet werden<sup>39</sup>. Das PTH bewirkt zum einen den Anstieg der Kalziumkonzentration im Blutkreislauf und verringert zum anderen den Phosphatspiegel mittels vielfältiger direkter und indirekter Wirkungen an Knochen, Niere und Intestinaltrakt<sup>60-62</sup>.

Für die Regulation der Kalziumhomöostase sind drei verschiedene Hormone verantwortlich: das Parathormon, das Kalzitonin, als dessen Gegenspieler, und das Vitamin D3<sup>63</sup>. Anders als viele andere endokrine Organe, wie zum Beispiel auch die Schilddrüse, wird die Sekretion des PTH nicht über einen Rückkopplungsmechanismus der Hypothalamus - Hypophysen - Achse gesteuert, sondern über den Kalziumspiegel im Blut, auf welchen die Nebenschilddrüsen hochsensitiv mit verstärkter bzw. verminderter Hormonsekretion (positiver und negativer Feedbackmechanismus) reagieren<sup>56</sup>. So betrachtet wirkt das Kalzium hier vergleichbar einem Hormon<sup>63</sup>. "Die Sekretion von PTH durch die Nebenschilddrüsen wird invers reguliert. Ein geringer Anstieg der Serumkalziumkonzentration und die damit verbundene Aktivierung des kalziumsensitiven Rezeptors haben eine potente Hemmung der PTH - Sekretion zur Folge. Umgekehrt stimuliert eine niedrige Kalziumkonzentration die Synthese und Sekretion von Parathormon<sup>64</sup>. Bei einem Erwachsenen sind dies je nach Konstitution und Größe ein bis

zwei Kilogramm Kalzium, wobei der Großteil, etwa 99% der gesamten Kalziummenge, in Form von Hydroxylapatit in den Knochen gespeichert ist. Die verbleibenden 1%, ungefähr 10 g befinden sich extraossär. Schätzungsweise 1 g Kalzium liegt im Blutplamsa in drei Formen vor: zum einen proteingebunden, zumeist an Albumin (43%), in ionisierter, ungebundener Form (47%) und 10% in unterschiedlichen Komplexen mit Phosphat, Bicarbonat, Citrat und Lactat. Von einem normalen Serumkalziumspiegel wird bei Werten zwischen 2,2 und 2,6 mmol/l je nach Labor ausgegangen<sup>56</sup>. Die Knochensubstanz, als großes Kalziumreservoir, befindet sich normalerweise beim erwachsenen, gesunden Menschen im Gleichgewicht, hervorgehend aus einem steten Auf- und Abbau von Knochenmasse. Diese lebendige Balance wird gewährleistet und beeinflusst durch eine Reihe vielfältiger endokriner und parakriner Signale<sup>62,65</sup>. An Knochen und Nieren wirkt das PTH vorherrschend über einen "parathyroid hormone type 1 receptor" (PTH1R), welcher ebenfalls G - Protein gekoppelt ist. Persistierende hohe Serumkonzentrationen des PTH wirken am Knochen vorwiegend katabol, wodurch es zu einem vermehrten Abbau von Hydroxylapatit und somit einer erhöhten Freisetzung von Kalzium und Phosphat in den Blutkreislauf kommt<sup>16,66</sup>. Das Parathormon wirkt direkt an der Aktivität der Osteoblasten und indirekt an der der Osteoklasten, welche maßgeblich für den Abbau von Knochensubstanz verantwortlich sind<sup>62</sup>. Es bindet an seinen spezifischen Rezeptor an der Oberfläche der Osteoblasten und bewirkt dadurch die Ausschüttung verschiedenster in unmittelbarer Nähe, somit parakrin wirksamer Zytokine und Faktoren ("macrophage colony stimulating factor", dem "receptor activator" vom "nuclear factor kappa B (NF-κ B) ligand" (RANKL), "monocyte chemo attractant protein - 1 (MCP -1) und Interleukin - 18 (IL-18) für eine erhöhte Aktivität der Osteoklasten) <sup>66,67</sup>. An der Niere stimuliert das PTH am distalen Tubulus eine erhöhte Reabsorption von Kalzium über spezifische Ionen - Kanäle, woraus eine verminderte Kalziumausscheidung folgt. Zusätzlich kommt es zu einer erhöhten Phosphatausscheidung über Hemmung zweier natriumabhängiger Phosphat Cotransporter im proximalen Tubulussystem<sup>61</sup>. Zudem wird durch das PTH einerseits, und andererseits auch durch die Hypokalzämie selbst, die Synthese von Kalzitriol in der Niere gesteigert. Über die Aktivierung der 25 - Hydroxy - Vitamin D3 α Hydroxylase wird in den Zellen des proximalen Tubulus das in der Leber gebildete 25 - Hydroxy - Vitamin D3 (Kalzidiol) in die biologisch aktive Form des 1,25 - Dihydroxy - Vitamin D3 (Kalzitriol) hydroxyliert. Dadurch wird intestinal eine verstärkte Aufnahme von Kalzium und Phosphat aus der Nahrung angeregt<sup>66</sup>.

#### 2.1.3 Über Klinik und Diagnostik des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Als Hypoparathyreoidismus wird allgemein eine Defizienz des Parathormons verstanden, deren Ursache mannigfaltig sein kann<sup>68,69</sup>. Bei dem hier im Vordergrund stehenden postoperativen Hypoparathyreoidismus ist es nach chirurgischer Manipulation an der Schilddrüse zu einer ischämischen Schädigung der Nebenschilddrüse bzw. deren ungewollter Entfernung gekommen, die zu einer oftmals vorübergehenden Insuffzienz der Nebenschilddrüsenfunktion führt<sup>38,59</sup>, zumeist durch eine Schädigung der Blutgefäße oder auch der Integrität des Organs selbst. In seltenen Fällen kommt es dabei zu einer irreversiblen Schädigung mit der Folge eines permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus. Laborchemisch präsentieren sich eine Hypokalzämie, eine Hyperphosphatämie und ein niedriges oder nicht messbares Parathormon<sup>17</sup>. Neben der hier fokussierten iatrogenen Variante, welche als häufigste Ursache des Hypoparathyreoidismus gilt<sup>16,70</sup>, gibt es eine ganze Reihe unterschiedlicher Varianten: jene erblicher Genese, mit Defekten am Organ selbst wie beispielsweise das DiGeorges -Syndrom mit Thymus- und assoziierter Nebenschilddrüsenaplasie oder -hypoplasie<sup>70</sup>. Als weitere, seltene Syndrome wären hierbei auch z.B. das Kenny - Caffey - Syndrom, Sanjad -Sakati - Syndrom zu nennen<sup>70</sup>. Die angeborenen Formen des Hypoprarathyreoidismus treten zumeist im Zusammenhang mit anderen Fehlbildungen auf und sind damit Teil eines Syndroms<sup>71</sup>. Zu unterscheiden sind congenitale von erworbenen Formen<sup>7</sup>. Der idiopathische Hypoparathyreoidismus ist meist Folge eines Autoimmungeschehens, und alle weiteren sekundären Formen sind in den meisten Fällen stoffwechselbedingter (wie z.B. Morbus Wilson, Hämochromatose, Hypomagnesämie u.a.) oder auch onkologischer Genese (wie z. B. durch Metastasen) oder auch durch Noxen (Alkohol, Aluminiumintoxikation) oder Medikamente (radioprotektives Medikament WR - 2721, Iod 131) verursacht<sup>7,71</sup>. Neben dem Hypoparathyreoidismus existiert auch das Krankheitsbild des sogenannten Pseudohypoparathyreoidismus. Bei dieser Erkrankung finden sich in den meisten Fällen hohe PTH - Spiegel im Plasma. Ursächlich besteht eine mutagene Resistenz der Zielgewebe, meist aufgrund eines Rezeptordefekts. Dieser führt dazu, dass die Wirkung des PTH lokal unterbleibt und es zu einer Hypokalzämie und einer Hyperphosphatämie, ähnlich einem Hypoparathyreoidismus mit den klinischen Zeichen einer Hypokalzämie, kommt<sup>17,69</sup>. Definitionsgemäß wird unter einem permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus eine insuffiziente PTH - Sekretion verstanden, die auch sechs Monate nach erfolgter Operation keine Normokalzämie herzustellen vermag<sup>7</sup>. Bei einem transienten Hypoparathyreoidismus, einhergehend mit einer akut auftretenden Hypokalzämie, wie es häufig nach totalen Thyreoidektomien der Fall sein kann, kommt es in den meisten Fällen zu Kribbelparästhesien oder Taubheitsgefühlen der Extremitäten (Fingerspitzen, Füße) beziehungsweise auch perioral. Zusätzlich können je nach Schweregrad der Hypokalzämie Karpopedalspasmen, Tetanien, intestinale Krämpfe, Bronchospasmen, laryngealer Stridor, Dysphagie, Inkontinenz, epileptische Anfälle, ein erhöhter intrakranieller Druck, ein Papillenödem und Herzrhythmusstörungen auftreten<sup>11</sup>.

In einigen Fällen zeigten sich neuropsychiatrische Manifestationen durch Ängstlichkeit, Psychosen, Halluzinationen, Demenz, Depression, geistige Verwirrtheit und extrapyramidale Abnormalitäten. Oft finden sich eine Hyperreflexie, sowie eine übersteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit<sup>8,17</sup>. Diese kann in vielen Fällen mittels des Chovstek - Zeichens oder des Trousseaus schen Zeichens nachgewiesen werden. Beim Chvostek - Zeichen kann beim Vorliegen einer Hypokalzämie eine ipsilaterale Kontraktion der fazialen Gesichtsmuskulatur, bei Beklopfen des VII. Hirnervs vor dem Ohr auf Höhe der Parotis ausgelöst werden<sup>7</sup>. Angemerkt sei, dass diese Reaktion sogar bei 10 - 25% der normalen Bevölkerung zu beobachten sein soll und sich auch nicht bei allen hypocalcämischen Patienten nachweisen lässt. So ist dieses Zeichen eher ein schlechtes diagnostisches Maß, da auch bei einer kleinen Studie 29% der Betroffenen durch das Chvostek - Zeichen nicht identifiziert werden konnten<sup>8,17,72</sup>.

Beim Trousseau'schen Zeichen kommt es zu ischämisch provozierten carpalen Spasmen, bedingt durch das Aufpumpen einer Blutdruckmanschette am Oberarm etwa 20 - 30 mmHG über den systolischen Blutdruck hinaus<sup>7,17</sup>. Dieses Zeichen gilt als wesentlich spezifischer bei Vorliegen einer Hypokalzämie, da es bei rund 94 % aller hypokalzämischer Patienten auslösbar ist, während vergleichsweise in der normokalzämischen Population dies bei nur 1% - 4% auslösbar ist<sup>8,17</sup>. Von großem diagnostischem Wert ist hierbei neben der Klinik jedoch primär die Messung von Serumkalzium, Serumphosphat und PTH hervorzuheben, durch die schnell und zuverlässig sowohl die bestehende Hypokalzämie, als auch die zugrundeliegende Nebenschilddrüseninsuffizienz nachgewiesen werden kann. Ebenso kann durch die genannten Laborparameter differentialdiagnostisch eine Ursachenklärung erfolgen, da eine Hypokalzämie auch anderer Genese sein kann<sup>71</sup>. Die Langzeitfolgen eines persistenten Hypoparathyreoidismus sind schwerwiegend, was ebenfalls eine gute Diagnostik, Langzeitbetreuung und Therapie der Betroffenen nötig macht. Bei einer inadäquaten Therapie kann es neben der neuromuskulären Symptomatik zur Ausprägung einer Nephrokalzinose mit daraus resultierender Niereninsuffzienz kommen, der Bildung eines Kataraktes, Basalganglienverkalkung, extraskelettalen Kalzifikationen. Gelenkschmerzen Haarausfall<sup>7,73,74</sup>. Neben körperlichen Beschwerden kommt es nicht selten auch zu

psychischen Veränderungen, die einen hohen Leidensdruck bedingen können. Zu nennen wären hierbei vor allem das Auftreten depressiver Verstimmungen, Reizbarkeit und Ängstlichkeit<sup>2,74</sup>.

#### 2.1.4 Therapieoptionen beim postoperativen Hypoparathyreoidismus

Bei der Therapie der Hypokalzämie, wie sie bei einem postoperativen Hypoparathyreoidismus auftritt, wird derzeit nicht standardisiert, wie bei anderen endokrinologischen Erkrankungen das fehlende Hormon ersetzt, sondern mittels einer Substitutionstherapie von Kalzium - und Vitamin - D - Metaboliten (Kalzidiol bzw. Kalzitriol) das Ungleichgewicht in der versucht<sup>2,7,15,30,68</sup> kompensieren Kalziumhomöostase zu optimaler Behandlungsalgorithmus ist zur Zeit noch unbekannt<sup>32</sup>. Diese Substitutionstherapie vermag Symptome zu lindern, kann jedoch gerade bei einer Langzeittherapie nicht vollständig die physiologische Regelung des Kalzium-Phosphat-Haushalts ersetzen<sup>2,75</sup>, da durch den Mangel des Parathormons zum einen die Kalziumreabsorbtion am Nierentubulus gestört ist, sowie auch die phosphaturische Wirkung fehlt, weswegen gerade bei einer Dauertherapie die Gefahren und Folgen von entstehenden Hyperkalzämien, Hyperkalziurien, Hyperphosphatämien, Nephrolithiasis, Nephrokalzinose bis hin zum Nierenversagen bedacht werden sollten<sup>16,68</sup>.

Ebenso sind weitere Einflussgrößen auf die Kalziumhomöostase bei der Therapie zu berücksichtigen, wie der Ausgleich eines in vielen Fällen vergesellschafteten Magnesiummangels und der Einfluss anderer Medikamente, z.B. Antikonvulsiva oder Schleifendiuretika.

Auch sollte auf eine ausreichende Azidität des Magens für eine gute intestinale Kalziumresorption bei der Einnahme geachtet werden. Am günstigsten sei eine Einnahme der Kalziumtabletten zwischen den Mahlzeiten mit Zitrussäften<sup>4</sup>. So sollte eine maximale Reduktion der Symptomatik, gekoppelt mit der größtmöglichen Eingrenzung von Komplikationen einer Überdosierung, bei allen therapeutischen Maßnahmen im Vordergrund stehen<sup>7</sup>. Insgesamt sind in der Literatur die Angaben zu Dosierungen je nach Richtlinien abweichend und auch ist das optimale Management der Hypokalzämie in klinischen Studien nicht ausreichend untersucht worden<sup>8</sup>. Dieser Streubereich bei der Dosierung ist letztendlich auch Ursache interindividueller Unterschiede, weswegen eine individuell exakte Einstellung und Kontrolle wesentlicher Bestandteil einer guten Therapie darstellt<sup>76</sup>. Vor der Therapie einer Hypokalzämie sollte initial deren Ursache sicher diagnostiziert werden, da auch andere Erkrankungen neben einer gestörten Nebenschilddrüsenfunktion differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen sind und vorerst ausgeschlossen werden sollten. Maßgeblich sind hier als

Kenngrößen das intakte Parathormon, das Serum - Phosphat und das Kreatinin zu prüfen<sup>17</sup>. Ziel ist es, mit Hilfe einer Substitution von Kalzium - und Vitamin - D - Präparaten eine Anhebung des Serumkalziumspiegels in den unteren Normbereich zu gelangen und diesen auch möglichst dort zu halten<sup>4,68,71</sup>.

Bei der akuten Hypokalzämie und einer entsprechenden Klinik, verbunden mit Tetanien, wird in der internationalen Literatur die intravenöse Kalziumapplikation empfohlen<sup>4</sup>. Alternativ eignet sich auch die Kombination einer oralen und intravenösen Kalziumsubstitution<sup>7,8,16</sup>. Wichtig sei dabei zusätzlich immer die individuelle Therapie unter Berücksichtigung von Art und Schweregrad der Symptomatik sowie des Serumkalziumwertes und auch eventuell bestehender Begleiterkrankungen<sup>7,8</sup>.

Bei der akuten symptomatischen Hypokalzämie wird eine Verabreichung von 1 - 2 Ampullen 10% igem Kalzium intravenös über einen Zeitraum von 10 - 20 Minuten und anschließender Infusion von 400 - 1000 mg Kalzium innerhalb von 24 Stunden empfohlen. Zusätzlich sollten bei vorliegender oder drohender Hypomagnesiämie auch z.B. 100 mmol Magnesium innerhalb 24 Stunden intravenös gegeben werden. Nach klinischer Stabilisierung kann im Anschluss auf die orale Substitutionstherapie in Kombination mit Vitamin D3 je nach Verlauf umgestiegen werden<sup>4</sup>. Um die Geschwindigkeit der Infusion anzupassen und zu kontrollieren, ist ein EKG - Monitoring zu empfehlen, um bei Auftreten von Arhythmien intervenieren zu können<sup>8</sup>. Für Patienten mit niedrigen Kalziumwerten und leichten bzw. keinen Symptomen und einem insgesamt stabilen Kalziumspiegel wird eine tägliche orale Kombinationstherapie von 1,5 bis 2 g Kalzium und 0,25 - 3 µg Kalzitriol empfohlen. Die Kalziumdosis kann bei Bedarf auf bis zu 4 g täglich erhöht werden. Ohne den Zusatz des aktivierten Vitamin D3 kann durch den fehlenden oder niedrigen PTH - Spiegel das Kalzium nicht ausreichend resorbiert werden<sup>4</sup>.

Der Tagesbedarf an Vitamin D ist im Vergleich zu Patienten mit normaler Parathormonsekretion und - funktion von 200 I. E. aufgrund einer verminderten Konversion von Vitamin D zu 1,25 (OH)<sub>2</sub>D bei Betroffenen um ein Vielfaches höher, sodass häufig 0,5 bis 1 μg Kalzitriol eingesetzt werden, insbesondere bei schwieriger Einstellung<sup>76</sup>. Die Wirkung von Langzeitpräparaten setzt erst mit einer tage - bis wochenlangen Verzögerung ein, sodass sich eine Initialtherapie mit diesen als problematisch erweist<sup>16</sup>. Deren Wirkung kann zusätzlich nach dem Absetzen bzw. einer Reduktion noch wochenlang anhalten<sup>77</sup>.

"Bei der Einnahme hoher Dosierungen des genuinen Vitamin D kann es durch dessen Akkumulation und langfristigen Speichereffekt im Fettgewebe zu einer Überdosierung und auch schwer behandelbaren Vergiftungen kommen, weswegen aktive Vitamin - D - Metabolite

günstiger zur Einstellung des gewünschten niedrignormalen Serumkalziumspiegels und bei der Therapie zu präferieren sind.

Zur Vermeidung gefährlicher Hyperkalzämien sind in der Einstellungsphase in jedem Fall engmaschige und langfristig mindestens vierteljährliche Kontrollen zu empfehlen"<sup>77</sup>.

Die Betonung der Einstellung eines Serumkalziumspiegels im niedrig - normalen Zielbereich soll die Gefahr von Verkalkungen anderer Organe, vor allem der Niere, durch eine Langzeittherpie mindern<sup>4</sup>. Die Substitutionstherapie stellt zwar wieder die Balance im Kalzium - Phosphat - Haushalt her, nicht jedoch vermag sie die verminderte renale Kalziumresorption zu beeinflussen. Um die Entwicklung von Nierensteinen und anderen Langzeitfolgen bei längerer Einnahme zu vermeiden, ist daher auf eine erhöhte Kalziumausscheidung über den Urin mittels einer begleitenden Thiaziddiuretikaapplikation und der zusätzlichen Einhaltung einer salzarmen Diät sinnvoll<sup>7</sup>.

Die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) empfiehlt nach Schilddrüseneingriffen unter Einbeziehung von Klinik und Laborwerten eine Therapie mit Kalzium, wenn nötig in Kombination mit Kalzitriol. Die Notwendigkeit, Dosis und Dauer einer Substitutionstherapie sollten stets in Hinblick auf den Verlauf von Laborchemie und Klinik angepasst werden<sup>78</sup>. Aufgrund möglicher Langzeitschäden (z.B. Katarakt, Basalgangliengkalzifizierung) wird die langfristige Therapie auch bei einer asymptomatischen, langfristigen Hypokalzämie empfohlen. Regelmäßige Laborkontrollen zur Vermeidung von Überdosierungen sind obligat<sup>78</sup>.

Eine Hormonersatztherapie mit dem inzwischen gentechnisch verfügbaren Theriparatid wird derzeit noch in Studien erprobt<sup>79</sup>.

# 3. Zielsetzungen dieser Studie:

- 1. Die frühzeitige Identifikation von "Risikopatienten" mittels eins Cut off Wertes für das PTH als Prädiktor der symptomatischen postoperativen Hypokalzämie nach totaler und subtotaler Thyroidektomie.
- 2. Die Identifikation zusätzlicher Risikofaktoren, die die Entwicklung eines symptomatischen postoperativen Hypoparathyreoidismus begünstigen können.
- 3. Die Verbesserung der Therapie bei Vorliegen eines symptomatischen Hypoparathyreoidismus postoperativ als auch im Langzeitverlauf durch den Vergleich unterschiedlicher therapeutischen Vorgehensweisen in zwei Gruppen:
  - Der Nutzen der prophylaktischen Gabe von Kalzium und Vitamin D3 zur Prävention der symptomatischen Hypokalzämie im Vergleich zur bedarfsorientierten

- postoperativen Therapie.
- 4. Die Auswirkungen der prophylaktischen versus der bedarfsorientierten Kalzium und Vitamin D3 Therapie im weiteren Verlauf nach Entlassung.

#### 4. Patientenkollektiv und Methoden

#### 4.1 Studientypus, Studienzeitraum und Auswahl des Patientenkollektivs

Diese prospektive, randomisierte Studie ist monozentrisch in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der DRK Kliniken Westend durchgeführt worden. Im Zeitraum vom 13.11.2007 bis zum 16.01.2009 wurden insgesamt 511 Patienten an der Schilddrüse operiert. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Patienten, denen die Schilddrüse komplett bzw. subtotal entfernt wurde.

Von den insgesamt 511 im angegebenen Zeitraum operierten Patienten erfüllten 124 die um das Krankheitsbild nicht selten bilateralen Einschlusskriterien, des nach Schilddrüsenoperationen auftretenden postoperativen Hypoparathyreoidismus in Entwicklung, Verlauf und therapeutischer Intervention genauer zu untersuchen. Dabei stehen maßgebliche Entstehungsfaktoren sowie das therapeutische Procedere bei einem zunächst laborchemisch nachweisbaren Hypoparathyreoidismus im Fokus. In diesem Zusammenhang soll die international in Untersuchung befindliche These des intraoperativ gemessenen intakten Parathormons als möglicherweise validem Prädiktor einer postoperativen Hypokalzämie geprüft werden<sup>4,10,15,32,35,38,45,46</sup>. Zusätzlich bedeutsam ist es, vorhandene Therapieoptionen mit Kalzium und Vitamin D3, bei Patienten mit einem postoperativ unter die Norm abgesunkenen Parathormon- und / oder Kalziumspiegel kritisch abzuwägen und mit Bedacht einzusetzen, ohne dadurch die Regeneration und Funktion der Epithelkörperchen stark zu beeinflussen oder gar zu stören.

An den klinischen Teil schloss sich eine Befunderhebung nach Entlassung des eingeschlossenen Patientenkollektivs über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Entlassung an, in dem subjektive und objektive Befunde (Anamnese, Laborbefunde, Therapiedokumentation) evaluiert wurden.

#### 4.2 Anamnese und präoperative Diagnostik

Vor der geplanten Operation erfolgte regulär eine Anamnese und körperliche Untersuchung der Patienten, wodurch noch einmal die Indikationsstellung zu Operation geprüft werden konnte sowie genauere Aufschlüsse über Begleiterkrankungen und eventuell familiäre Disposition zu Schilddrüsenerkrankungen ermittelt wurden. Bei der körperlichen Untersuchung

erfolgte eine Palpation der Schilddrüse sowie eine zusätzliche Begutachtung des Organs mittels der Ultraschallsonographie. Die Befunde der extern durchgeführten Schilddrüsenszintigraphie, vorliegende Ergebnisse von Feinnadelbiopsien und weitere Befunde des überweisenden Endokrinologen oder Hausarztes wurden in die Indikationsprüfung der Operateure miteinbezogen.

Alle Patienten sind mindestens 24 Stunden vor geplantem Eingriff ausführlich über den allgemeinen Ablauf sowie mögliche Risiken von Narkose und operativem Eingriff aufgeklärt worden. Von allen Teilnehmern konnte das schriftliche Einverständnis eingeholt werden.

Bei allen Studienpatienten wurde präoperativ, entweder einen Tag vor geplanter Schilddrüsenoperation oder direkt am Tag der Operation, Blut abgenommen. Neben der präoperativen Labordiagnostik vor Operationen wurden Kalzium sowie das Parathormon standardmäßig bestimmt, um schon vor Resektion der Schilddrüse Aufschlüsse sowohl über den individuellen Kalzium- als auch den Parathormonspiegel zu haben und dadurch die Veränderung der beiden im Fokus stehenden Parameter und deren postoperativen Verlauf beurteilen zu können.

Im Rahmen der präoperativen Anamnese und Laborchemie erfolgte erstmalig eine Eignungsprüfung der Patienten, in die Studie mitaufgenommen zu werden bzw. deren Ausschluss mittels folgender, zuvor definierter Ein- und Ausschlusskriterien:

#### 4.2.1 Einschlusskriterien

- Männliche und weibliche Patienten mit einer operationsbedürftigen Schilddrüsenerkrankung
- Alle Diagnosen, die eine totale oder subtotale Thyroidektomie erfordern
- Alle Patienten mit einem PTH Wert < 1,6 pmol/l und / oder einem Kalziumwert ≤ 2,0 mmol/l bis 48 Stunden postoperativ</li>

#### 4.2.2 Ausschlusskriterien

- Andere chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse: Hemithyreoidektomien, Isthmusresektionen, Rezidivoperationen, Neckdissection, alle Formen der zusätzlichen Lymphadenektomien
- Patienten mit pr\u00e4operativ bestehendem Hyperparathyreoidismus (PTH > 6,9 pmol/l),
   Nebenschilddr\u00fcsenadenom oder anderen bereits angeborenen oder erworbenen bekannten Erkrankungen der Nebenschilddr\u00fcse
- Patienten mit einem präoperativen Kreatinin über 1,5 mg/dl bzw. einer bekannten Niereninsuffzienz

- Patienten mit bekannter und therapierter Osteoporose oder einem anderweitig veränderten Knochenstoffwechsel
- Schwer kranke, multimorbide Patienten, Patienten mit schweren neurologischen Erkrankungen: Patienten nach Schlaganfall, Patienten mit bekannten schweren Neuropathien
- Patienten mit schweren, bekannten Medikamentenunverträglichkeiten und allergien
- Patientinnen mit bestehender Schwangerschaft
- Patienten, bei denen mehr als vier der zehn Laborwerte oder mehr als zwei pro jeweiligem Laborwert nicht vorliegen (Parathormon oder Kalzium)

#### 4.2.3 Präoperative Labordiagnostik

Vor der geplanten Thyreoidektomie wurden standardmäßig bei allen Patienten folgende Laborparameter bestimmt (die kliniküblichen Referenzbereiche sind mitangegeben).

#### Anorganika:

- Natrium in mmol/l Referenzbereich bei: 135 145 mmol/l
- Kalium in mmol/l Referenzbereich bei: 3,6 5 mmol/l
- Kalzium in mmol/l Referenzwert bei: 2,2 2,7 mmol/l

#### Organika:

- Kreatinin in mg/dl Referenzwert bei: 0,66 1,1 mg/dl
- Harnstoff in mg/dl Referenzbereich bei: 11 42 mg/dl

#### Enzyme:

- GOT in U/l Referenzbereich bei: 0 31 U/l
- GPT in U/l Referenzbereiche bei: 0 34 U/l

#### Akute Phase Protein:

• CRP in mg/dl - Referenzbereich bei: 0 - 0,8 mg/dl

#### Hormone:

- TSH in mU/l Referenzwert bei: 0,3 4 mU/l
- fT3 in pg/ml Referenzwert bei: 1,5 5 pg/ml
- fT4 in ng/dl Referenzwert bei: 0,7 1,85 ng/dl
- PTH in pmol/l Referenzwert bei: 1,6 6,9 pmol/l

#### Antikörpertiter (Autoantikörper):

- TSH R Ak
- TPO Ak
- Tg Ak

#### Kleines Blutbild:

- Hämoglobin in g/dl Referenzbereich bei 12,3 15,3 g/dl
- Hämatokrit in % Referenzbereich bei: 36 45 %
- Erythrozyten in Erythrozyten / pl Referenzbereich bei: 4,1 5,1 /pl
- Leukozyten in Leukozyten / nl Referenzbereich bei: 4,3 10 / nl
- Thrombozyten in Thrombozyten / nl Referenzbereich bei: 150 400 / nl
- MCH in pg Referenzbereich bei: 28 33 pg
- MCV in fl Referenzbereich bei: 80 96 fl
- MCHC in g/dl Referenzbereich bei: 33 36 g/d

#### Blutgerinnung:

- TPZ nach Quick in % Referenzbereich bei: 70 120%
- INR Referenzbereich bei: 0,9 1,25
- Partielle TPZ in Sekunden Referenzbereich bei: 26 36 sec

Von einigen Patienten waren kurz vor geplanter Operation einige Laborparameter wie z.B. über den Antikörperstatus oder spezifische Blutbildparameter über die überweisende Arztpraxis bereits bestimmt worden, sodass in solchen Fällen auf eine wiederholte Abnahme verzichtet wurde. Ausnahmen boten nur triftige medizinische Gründe für eine erneute Überprüfung. Je nach Alter, Begleiterkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen liegen in Einzelfällen zusätzliche andere Laborparameter vor (z.B. Kalzitonin bei medullärem Schilddrüsenkarzinom).

Für die statistische Auswertung der Studie waren von den Laborwerten nur die Parathormon - und Kalziumwerte relevant.

#### 4.2.4 Diagnosen

Patienten mit folgenden Diagnosen konnten vorab eingeschlossen werden, deren Therapie in einer totalen bzw. subtotalen Thyreoidektomie lag:

Entzündliche Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

- Hashimoto Thyreoiditis
- Morbus Basedow Struma
- Thyreoiditis de Quervain

Noduläre benigne Schilddrüsenveränderungen:

- Knotenstruma Struma multinodosa
- Hyperthyreote Struma multinodosa

- Euthyreote Struma multinodosa (Größenzunahme, Mangel an intaktem Gewebe)
- Schilddrüsenkarzinome:
  - Papilläres Schilddrüsenkarzinom
  - Medulläres Schilddrüsenkarzinom

#### Weitere Indikation:

• Extraadrenales Paragangliom

#### 4.3 Methoden

#### 4.3.1 Angewandte Operationsverfahren

#### 4.3.1.1 Totale und subtotale Thyreoidektomie

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen eine totale bzw. subtotale Thyreoidektomie durchgeführt wurde.

Die Operationsverfahren der totalen als auch der subtotalen Thyreoidektomie werden unter Intubationsnarkose in Allgemeinanästhesie bei maximaler Reklination des Kopfes in einer Kopfschale durchgeführt. Bei der Lagerung ist auf eine suffiziente Abpolsterung und deren intraoperative Überprüfung zu achten, um das Risiko von Lagerungsschäden so gering wie möglich zu halten.

Die Operation wird unter Zuhilfenahme einer Lupenbrille und des Neuromonitorings mit Verwendung spezieller Tuben mit eingearbeiteten feinen Elektroden durchgeführt. Dadurch soll einer iatrogenen Schädigung des Nervus laryngeus recurrens und der Epithelkörperchen vorgebeugt werden.

Der Hautschnitt, der Kragenschnitt nach Kocher, erfolgt im Verlauf einer orientierenden Beugefalte in etwa zwei Querfinger oberhalb des Jugulums zwischen den beiden Muskelbäuchen des Musculus sternocleidomastoideus. Hierbei werden Subkutis sowie das Platysma mithilfe der Diathermie durchschnitten, anschließend die vorderen Halsvenen durchtrennt und mittels Umstechungsligaturen verschlossen. Das Operationsfeld bietet nun durch Mobilisation des kranialen sowie kaudalen Wundrandes unter Einsatz eines oder zweier scharfer Haken Blick auf die lateral, subfaszial gelegenen Kanten der geraden Halsmuskeln. Cranial ist für den Operatuer nun der Schildknorpel sichtbar und caudal liegt begrenzend das Jugulum. Durch die Spaltung der kurzen Halsmuskeln wird in die Medianlinie eingegangen, um eine erste Inspektion der Ventralseite der Schilddrüse vornehmen zu können. Nach einer eingehenden Inspektion der Schilddrüse wird beim Operationsverfahren der subtotalen Schilddrüsenresektion einseitig eine Hemithyreoidektomie unter Entfernung zystischer

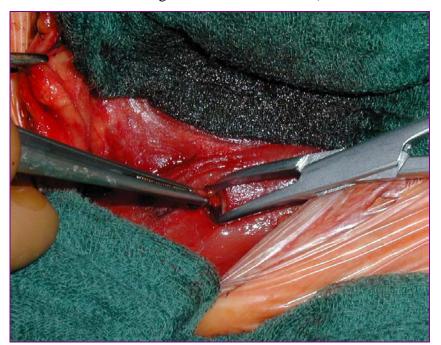
Knoten und mit Belassen von Schilddrüsengewebe auf der gegenüberliegenden Seite vorgenommen. Bei der totalen Thyreoidektomie wird die Hemithyreoidektomie beidseits in beschriebenem Verfahren durchgeführt. Es folgen die Darstellung der Trachea oberhalb und unterhalb des Schilddrüsenisthmus, dessen Unterfahrung, Mobilisation und Kompression mit Overholt - Klemmen und anschließender Durchtrennung. Die Blutstillung der entstandenen Wundränder gelingt mittels fortlaufender Naht auf beiden Seiten. Die Hemithyreoidektomie beginnt mit der Präparation lateral unter Durchtrennung und Ligatur der Kocherschen Kapselvene und der Darstellung des Nervus vagus mit entsprechendem Neuromonitoring des Nerven auf dessen Funktion. Das Ligamentum cricrothyreoideum wird vorsichtig unter Schonung der Kehlkopfmuskulatur durchtrennt. Anschließend kann der obere Schilddrüsenpol präpariert und so mobilisiert werden, dass eine selektive Darstellung der Vena und Arteria thyreoidea superior unter Beobachtung des Verlaufes des Nervus laryngeus superior möglich ist. Hierbei kann je nach Anatomie die craniale Nebenschilddrüse in situ identifiziert und unter Schonung der Blutversorgung belassen werden. Ischämisch veränderte Epithelkörperchen werden nach deren Zerkleinerung zumeist in eine präformierte Tasche des Musculus sternocleidomastoideus autotransplantiert<sup>25,80,81</sup> (Abb. 2.2 - 2.4).



**Abb. 2.2:** Beispiel einer Parathyroidea, die fest mit der Schilddrüsenkapsel verbunden und daher schwer zu lösen ist (Pfeil). Angeschlungen ist die Arteria thyroidea inferior (Bildnachweis: Steinmüller, Thomas).



Abb. 2.3: Zerkleinerung der Nebenschilddrüse (Bildnachweis: Steinmüller, Thomas).



**Abb. 2.4:** Implantation von Nebenschilddrüsenpartikeln in den Musculus sternocleidomastoideus (Bildnachweis: Steinmüller, Thomas).

Beim Eingehen in die vordere Grenzlamelle ist ferner auf die Darstellung des Nervus laryngeus recurrens und dessen Funktionsprüfung mittels Neuromonitoring zu achten. Die Arteria thyreoidea inferior überkreuzt in den meisten Fällen wegweisend den Nervus laryngeus recurrens. In dieser Region ist ferner die caudale Nebenschilddrüse auffindbar, und dabei ist ihr versorgender arterieller Zufluss über den Ramus parathyreoideus zu schonen. Daher empfielt sich eine möglichst strumanahe Ligatur der Arteria thyreoidea inferior unter

Erhaltung der Nebenschilddrüsenperfusion, und unter Sicht des Verlaufs des Nervus laryngeus recurrens kann der untere Schilddrüsenpol präpariert werden und eine Ligatur der Gefäße des unteren Pols ebenfalls strumanah erfolgen. Während und nach der Präparation kann die Integrität des Nerven mit Hilfe elektrischer Nervenstimulation überprüft werden. Zur Vervollständigung der Hemithyreoidektomie auf dieser Seite schließt sich die vorsichtige Präparation der Schilddrüsenbasis von caudal nach cranial immer unter Sicht des Recurrens an. Eine sehr sorgfältige Präparation ist insbesondere am Larynx im Bereich der Eintrittsstelle des Nervs von Nöten, und zum Abschluss wird die Arteria cricrothyroidea nach Ligatur durchtrennt.

Das Präparat wird zum Schnellschnitt und einer genaueren, histologischen Untersuchung in das pathologische Institut gesandt, um den Befund zu sichern und das Präparat auf Malignität zu untersuchen.

Bei einer totalen Thyreoidektomie würde ein weiteres Mal, wie eben beschrieben, auf der gegenüberliegenden Seite verfahren werden. Sollte ein vergrößerter Ductus thyreoglossus vorliegen, wird dieser vor Präparation der Gegenseite unter Schonung des Larynx bis zum Zungengrund präpariert, ligiert und abgesetzt.

Für die subtotale Resektion der Gegenseite wird wie bei der Hemithyreoidektomie vorgegangen, nur dass nach Präparation der Schilddrüsenbasis ein Parenchymrest aus Schilddrüsengewebe von ca. 5 ml im Bereich des oberen Schilddrüsenpols unter Angabe der Resektionslinie mittels Moskitoklemmen belassen wird. Für eine suffiziente Blutstillung eignet sich eine fortlaufende Kapselnaht PDS 5 - 0.

Zur Abschlusskontrolle wird bei beiden Verfahren die Integrität des Nervus laryngeus recurrens über ein Neuromonitoring des Recurrens selbst und auch des Nervus vagus auf beiden Seiten mit visueller Auswertung und dessen Ausdruck als Anlage für die Patientenakte dokumentiert. Am Ende der Operation ist auf eine sehr sorgfältige Kontrolle der Bluttrockenheit beider Halslogen zu achten, und wenn nötig, ist mit bipolarer Elektrokoagulation eine Blutstillung herzustellen. Auf die Einlage von Redon - Drainagen kann dann verzichtet werden, wenn der Operationssitus absolut bluttrocken ist. Die absolute Bluttrockenheit kann mittels eines Blähmanövers mit Steigerung des venösen Druckes von Seiten der Anästhesie überprüft werden. Es folgen die Adaptation der geraden Halsmuskulatur mit Vicryl 3 - 0, die Naht des Platysma mit Vicryl 3 - 0 und der Hautverschluss durch eine Intrakutannaht mit Monocryl 4 - 0 und Abdeckung mit sterilem Klebeverband. 82,83

#### 4.3.2 Labortechnische Messverfahren

#### 4.3.2.1 Labortechnisches Messverfahren Parathormon

Der Großteil der Blutproben war binnen maximal einer Stunde im zentralen Labor der DRK Kliniken Westend eingegangen und dort untersucht worden. Für die Messung der zu untersuchenden Laborparameter wurden vom hauseigenen Labor folgende Messverfahren verwandt: Für die Messung des Parathormons fungierte ein immunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von intaktem Parathormon in Humanserum und -plasma. Das Testreagenz wird hergestellt und bereitgestellt von der Firma Roche, Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim unter dem Namen PTH STAT Parathormon (Parathyrin), intakt (STAThort Turn Around Time"), cobas R. :"Der Elecys Test zur Bestimmung des intakten PTH verwendet das Sandwich Testprinzip, wobei der biotinylierte monoklonaler Antikörper mit dem N - terminalen Fragment (1 - 37) und der Ruthenium - Komplex markierte monoklonale Antikörper mit dem C - terminalen Fragment (38 - 84) reagieren. Die in diesem Test verwendeten Antikörper reagieren mit Epitopen auf den Aminosäureregionen 26 -32 und 37 - 42. Der ElektroChemiLuminiszenz ImmunoAssay ECLIA ist zur Durchführung an Eclesysy sowie cobas e Immunoassay - Systemen vorgesehen." (Produktinformation von Eclesys PTH STAT Test, cobas e 411, cobas c, Roche Diagnostics D-68298 Mannheim)

#### 4.3.2.2 Labortechnisches Messverfahren Kalzium

Für die Messung des Kalziums diente "Flex R clinical chemestry sys reagent cartridge", Dimension Rtem, Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Frimley, Camberly, UK GU16 8QD, ein in vitro Diagnostiktest zur quantitativen Bestimmung von Kalzium im Humanserum und Plasma sowie Urin. "Kalzium reagiert mit OCPC (Kalzium o - Cresolphtalein - Komplex-Reaktion), um einen lilafarbenen Komplex zu bilden. Die Menge des auf diese Weise gebildeten Komplexes ist proportional zur Kalzium - Konzentration und wird mit Hilfe einer bichromatischen (577, 540 nm) Endpunktmessung ermittelt. Magnesiumionen, die auch einen farbigen Komplex mit OCPC bilden, werden aus der Reaktion durch Komplexierung mit 8-Chinolinol entfernt." (Produktinformation von "Flex R clinical chemestry sys reagent cartridge", Dimension Rtem, Simens Healthcare Diagnostics Ltd.)

#### 4.3.3 Datendokumentation

Die Datendokumentation erfolgte mittels Excel und wurde zur statistischen Analyse nach SPSS, Version 16.0 exportiert. Um ein genaues und umfassendes Profil eines jeden einzelnen Patienten erstellen zu können sowie auch zu Zwecken der Qualitätssicherung, wurden

stationär und nach Entlassung jeweils folgende Charakteristika dokumentiert:

- Gruppenzugehörigkeit
- Anonyme Personen ID
- Vor- und Zuname
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Medikamenteneinnahme vor Schilddrüsenoperation
- Operations Indikation
- Nebendiagnosen
- Operationsdatum
- Operateur
- Dauer der Operation (Schnitt Naht Zeit)
- Art des Eingriffs
- Anzahl in situ identifizierter Nebenschilddrüsen (Operationsbericht)
- Anzahl autotransplantierter Nebenschilddrüsen (Operationsbericht)
- Anzahl versehentlich entfernter Nebenschilddrüsen (Histologie)
- Histologischer Befund
- Kreatininwert
- PTH -Werte (präoperativ, direkt nach Schilddrüsenresektion, 4 6 Stunden postoperativ, 24 h postoperativ, 48 h postoperativ)
- Kalzium Werte (präoperativ, direkt nach Schilddrüsenresektion, 4 6 Stunden postoperativ, 24 h postoperativ, 48 h postoperativ)
- Liegezeit
- Spezifische Symptomatik (stationär): Manifestationszeitpunkt, Ausprägung, Verlauf und Therapierbarkeit
- Kalzium und Vitamin D3 Medikation (stationär): Art und Dosierung
- Symptomatik nach Entlassung: Spezifität, Manifestationszeitpunkt, Ausprägung und Therapierbarkeit
- Parathormonwert(e) aus weiterbehandelnder Arztpraxis
- Kalziumwert(e) aus weiterbehandelnder Arztpraxis
- Weitere Befunde zum klinischen Verlauf nach Entlassung
- Kalzium und Vitamin D3 Medikation nach Entlassung: Art, Dosierung und Verordnungsdauer

• Weiterbehandelnde Arztpraxis: Behandlungsschwerpunkt

#### 4.3.4 Angewandte statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 16.0 für Mac. Gleiches gilt für die Erstellung aller verwendeten Graphiken. Die deskriptiven Daten beider Gruppen sind unter Angabe von Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum dargestellt. Bei Signifikanzanalysen zur Feststellung von relevanten Gruppenunterschieden wurde der Mann Whitney U - Test als Rangsummentest für zwei unverbundene Stichproben angewandt, da eine Symmetrie bzw. Normalverteilung der Daten nicht für alle untersuchten Parameter vorausgesetzt werden konnte. Rein numerische Darstellungen in Übersichtstabellen wurden in einigen Fällen zur besseren Veranschaulichung mit Hilfe von Diagrammen oder auch Boxplots ergänzt. Zur speziellen Überprüfung einer angenommenen Ursache - Wirkungs - Korrelation zwischen Parathormon- und Kalziumparametern bei Patienten der symptomorientiert behandelten Gruppe B zu den verschiedenen Zeitpunkten war eine lineare Regressionsanalyse und deren graphische Darstellung Mittel der Wahl. Für die Suche nach einem prädiktiven Cut - off Wert für das Parathormon im Zusammenhang mit der Entwicklung einer postoperativen Symptomatik wurden alle vorliegenden PTH - Werte zu allen Messzeitpunkten mittels des exakten Fisher-Tests analysiert. Als Signifikanzniveau wurde bei Anwendung der angewandten statistischen Verfahren ein p - Wert von < 0,05 festgelegt.

#### 4.3.5 Studienablauf

Alle eingeschlossenen Patienten unterzogen sich einer totalen bzw. subtotalen Thyreoidektomie. Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgte meist einen Tag vor dem geplanten Eingriff und beinhaltete eine standardgemäße Anamnese sowie klinische Untersuchung. Bei der stationären Aufnahme erfolgte die erste relevante Blutuntersuchung, um die Ausgangslage des Kalziumstoffwechsels festzustellen, den weiteren Verlauf der Parameter nachzuvollziehen und einen starken Abfall vom Ausgangswert beurteilen zu können. Bei den meisten Patienten war zusätzlich am Operationstag in der Frühe eine Blutuntersuchung veranlasst.

Nach erfolgter Thyreoidektomie wurden in folgendem Turnus Parathormon und Kalzium bestimmt: direkt nach Resektion des Organs, vier bis sechs Stunden postoperativ, 24 Stunden und 48 Stunden nach Schilddrüsenresektion.

Je nach Aufenthaltsdauer und klinischem Verlauf der einzelnen Patienten existieren individuell auch weitere Werte. Die Randomisierung der Patienten in die beiden Gruppen A

und B erfolgte per Losverfahren, wenn im Zeitraum bis zu 48 Stunden postoperativ Kalziumwerte ( $\leq 2,0$  mmol/l) und /oder ein laborchemischer Hypoparathyreoidismus mit Parathormonwerten unter 1,6 pmol/l gemessen wurden.

Die Gruppe A war die "Prophylaxegruppe", in der alle Patienten bei wie eben beschriebener veränderter Laborchemie, sobald sie postoperativ dazu in der Lage waren, täglich eine Prophylaxe in Form von insgesamt einer Dosis von 1,5 g Kalzium und 0,5 µg Vitamin D3 erhielten. Die prophylaktische Substitution war von Patienten der Gruppe A bis 3 Tage nach Entlassung, bis zur Übernahme der weiteren Therapie in einer ambulanten Arztpraxis fortzusetzen und wurde dann nach Ermessen des weiterbehandelnden Arztes modifiziert oder ausgeschlichen.

Gruppe B war die "Bedarfsgruppe", in der alle Patienten bei Bedarf, erst bei Auftreten der ersten Anzeichen einer postoperativen Symptomatik mit initial 500 mg Kalzium per os subtituiert und je nach klinischem Verlauf individuell aufdosiert wurden (siehe Kapitel 4.3.6).

#### 4.3.5.1 Dokumentation des symptomatischen postoperativen Hypoparathyreoidismus

Alle von den Patienten subjektiv empfundenen Symptome eines postoperativen Hypoparathyreoidismus sowie auch dessen Therapie wurden in Dauer und Ausprägung sowohl durch das Pflegepersonal als auch stets durch die diensthabenden Ärzte während der täglichen Visiten schriftlich im Pflege- und Arztbericht dokumentiert. Dabei erfolgte zur Objektivierbarkeit ein Abgleich der beschriebenen Symptomatik mit dem aktuellen Kalzium- und Parathormonbefund. Zur besseren Abgrenzung zu Symptomen anderer Genese (z.B. lagerungsbedingter Parästhesien) wurden typische Phänomene des postoperativen Hypoparathyreoidismus wie etwa eine neuromuskuläre Übererregbarkeit, eine ausgeprägte Pfötchenstellung der Hände und Karpopedalspasmen in der Patientenkurve vermerkt.

#### 4.3.5.2 Spezifische Symptome des postoperativen Hypoparathyreoidismus

- Periorale Kribbelparästhesien
- Symmetrisch auftretende Kribbelparästhesien und/oder Taubheitsgefühle der Extremitäten (primär in Fingerspitzen, Händen und Füßen)
- Erhöhte Krampfneigung mit Ausbildung von Karpopedalspasmen, Pfötchenstellung der Hände
- Neuromuskuläre Übererregtheit

#### 4.3.6 Differenzierung der Schweregrade der postoperativen Hypokalzämie

Da keine einheitliche Stadieneinteilung bzw. orientierende Einteilungskriterien in der

internationalen Literatur für die Ausprägungsformen des transienten postoperativen Hypoparathyreoidismus bzw. der transienten Hypokalzämie beschrieben sind, wurden die Symptome nach folgenden Kriterien in vier Schweregrade eingeteilt und wie folgt dokumentiert:

#### 4.3.6.1 Leichtgradige postoperative Hypokalzämie (I)

- Ein-, maximal zweimaliges, kurzzeitiges Auftreten postoperativ
- Leichte Kribbelparästhesien in den Extremitäten oder perioral
- Gute Therapierbarkeit durch die Bedarfsmedikation von initial 500 mg Kalzium per os
- Kein Rezidivieren der Symptome nach erfolgter Substitution im weiteren stationären Aufenthalt

#### 4.3.6.2 Mittelgradige postoperative Hypokalzämie (II)

- Rezidivierendes, mehr als zweimaliges Auftreten postoperativ
- Unangenehme Kribbelparästhesien der Extremitäten, perioral und dezenten Karpopedalspasmen
- Mehrfache, medikamentöse Behandlung erforderlich
- Mehrfach, hochdosierte orale Kalziumsubstitution (Brausetabletten/Trinkampullen) oder in Kombination mit einer Kalziuminfusion

#### 4.3.6.3 Schwergradige postoperative Hypokalzämie (III)

- Schwere rezidivierende Symptome
- Starke Muskelkrämpfe, ausgeprägte Parästhesien der Extremitäten, Karpopedalspasmen verbunden mit der Ausbildung einer Pfötchenstellung der Hände
- Mehrfach intravenöse Therapie zur Linderung und Beendigung der Symptomatik

#### 4.3.6.4 Hypokalzämische Krise (IV)

- Entwicklung einer hypokalzämischen Krise
- Ggf. nötige intensivpflichtige Überwachung bei akut krisenhaftem Verlauf

## 4.3.7 Unterschiedliche Therapieverfahren von Gruppe A und Gruppe B

#### 4.3.7.1 Therapieverfahren bei Patienten der Gruppe A – Prophylaxegruppe

Die Patienten der Gruppe A wurden aufgrund ihrer niedrigen postoperativen Parathormonund / oder Kalziumwerte von Beginn an konsequent mit 1,5 g Kalzium und 0,5 µg eines

Vitamin D3 - Präparats behandelt, womit prophylaktisch der Entstehung einer symptomatischen postoperativen Hypokalzämie vorgebeugt werden sollte. Brach bei diesen Patienten dennoch eine Symptomatik durch, so wurde vergleichbar mit Patienten der Gruppe B individuell je nach Intensität und Therapierbarkeit mit beginnend 500 mg Kalzium oral und in Einzelfällen intravenös "aufdosiert", bis ein Sistieren der Symptomatik zu verzeichnen war. Bei diesen Patienten erfolgte wie bei Patienten der Gruppe B eine noch engmaschigere Kontrolle des Kalziumspiegels sowie auch des Parathormons je nach klinischem Verlauf. Alle Patienten dieser Gruppe bekamen nach Entlassung noch eine Ration Kalziumbrausetabletten und Vitamin D3 für drei Tage mit nach Hause, welche sie in jedem Fall einnehmen sollten. Auch für diese Patienten galt, sich möglichst rasch nach Entlassung in endokrinologische Weiterbehandlung mit der Kontrolle und Einstellung der Laborwerte zu begeben sowie sich bei Komplikationen aller Art in der hauseigenen chirurgischen Rettungsstelle vorzustellen.

#### 4.3.7.2 Therapieverfahren bei Patienten der Gruppe B – Bedarfsgruppe

Alle Patienten, die in Gruppe B randomisiert wurden, sind abwartend und ausschließlich symptomorientiert behandelt worden. Die Laborparameter wurden im angegebenen Turnus bei den betroffenen Patienten bestimmt, und ausschließlich bei Symptomen eines klinisch apparenten Hyperparathyreoidismus wurde bedarfsorientiert mit initial 500 mg Kalzium in Form von wasserlöslichen Brausetabletten substituiert. Eine Therapie mit Kalzium sollte in diesen Fällen oral solange "aufdosiert" werden (wenn die Beschwerdelage es notwendig machte, auch intravenös) bis ein Verschwinden der Symptome bei stetigem Ansteigen des Kalziums zu verzeichnen war. Nur bei einer Verstärkung oder Zunahme der Symptomatik sollte zusätzlich mit 0,5 µg eines Kalzitriolpräparates kombiniert substituiert werden. Bei der Entlassung haben alle Patienten für die Überbrückung bis zur ambulanten Weiterbehandlung eine "Notration" Kalzium und Vitamin D3 für drei Tage erhalten, um sich bei möglichem Symptomen Linderung verschaffen zu Auftreten von können. Eine ambulante Weiterbehandlung und Betreuung möglichst nahtlos im Anschluss an die Entlassung in einer Schwerpunktpraxis für Endokrinologie wurde ebenso wie eine Wiedervorstellung über die chirurgische Rettungsstelle des Hauses bei Auftreten bzw. Verschlechterung einer milden Symptomatik oder anderen Komplikationen empfohlen.

#### 4.3.8 Verfahren nach Entlassung

Die Befunderhebung nach Entlassung erfolgte mittels Patientenfragebögen, Patienteninterviews, sowie der Auswertung der Befunde, die durch die weiterbehandelnde Arztpraxis in einem Zeitraum von mehr als sechs Monaten erhoben wurden. In Einzelfällen wurde die Befunderhebung zeitlich verlängert.

Bei Entlassung haben alle Patienten einen Fragebogen zur Verlaufsbeschreibung ihres Befindens, einer eventuell aufgetretenen Symptomatik und der Dokumentation der Einnahme von Kalzium - und Vitamin D3 - Präparaten mit Angabe von Dosis und Einnahmedauer mitbekommen, welcher innerhalb der ersten vier Wochen nach Operation ausgefüllt und zurückgesandt werden sollte. Zusätzlich erfolgte eine telefonische Befragung über den individuellen Verlauf und das Befinden sowohl allgemein als auch speziell hinsichtlich der Entwicklung der Nebenschilddrüsenfunktion im Durchschnitt sechs bis neun Monate nach Entlassung der Patienten. Im Fokus stand dabei die spezifische Symptomatik eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. Patienten, die telefonisch nicht erreichbar waren, wurden auf dem Postweg kontaktiert.

Zusätzlich zu den Telefoninterviews wurden alle nach Entlassung bei den weiterbehandelnden Endokrinologen und Hausärzten bestimmten Kalzium- und Parathormonwerte angefordert, gesichtet und analysiert. Es erfolgte eine Dokumentation der dort ebenfalls erhobenen Befunde zu weiterem Verlauf, Symptomatik, Art und Dauer der Therapie. Dadurch konnten von objektiver wie subjektiver Seite Ergebnisse zur weiteren postoperativen Entwicklung der Nebenschilddrüsenfunktion sichergestellt werden, um die Nebenschilddrüsenfunktion beider Gruppen im Langzeitverlauf umfassender beurteilen zu können. Auch sollten an Hand der Befunde Aufschlüsse über den Nutzen der prophylaktischen Gabe von Kalzium und Vitamin D3 bei Patienten mit einem laborchemischen Hypoparathyreoidismus und/oder einer laborchemischen Hypokalzämie erhalten werden.

# 5. Ergebnisse

#### 5.1 Patientenzahlen

Die Studie ist monozentrisch in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der DRK Kliniken Westend durchgeführt worden. Im Zeitraum vom 13.11.2007 bis zum 16.01.2009 wurden insgesamt 511 Patienten an der Schilddrüse operiert.

Insgesamt wurden 124 Patienten randomisiert und bildeten den Patientenpool der Studie.

Bei 117 Patienten lagen die spezifischen Laborparameter für Parathormon und Kalzium postoperativ im Normbereich. 178 weitere Patienten konnten wegen ungenügender Daten oder mehrfach fehlender Laborwerte letztendlich nicht berücksichtigt werden. 92 Patienten wurden aufgrund unterschiedlichster Charakteristika – siehe Auflistung im Folgenden – noch prä-, intra- und postoperativ ausgeschlossen:

- 8 Patienten mit einem Nebenschilddrüsenadenom
- 21 Patienten mit bekannter Osteoporose
- 22 Patienten mit zusätzlicher, radikaler Lymphadenektomie
- 34 Patienten mit einem präoperativ diagnostizierten Hyperparathyreoidismus
- 3 Patienten haben der Verwendung ihrer Daten nicht zugestimmt
- 4 Patienten der Gruppe B, die versehentlich Kalzium und Vitamin D3 nach Entlassung einnahmen

#### 5.2 Charakteristika des Patientenkollektivs

#### 5.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das beobachtete Studienkollektiv setzte sich zusammen aus 26 Männern und 98 Frauen, zwischen 15 und 85 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter zum Zeitpunkt der Operation von 52 Jahren. Dabei fielen insgesamt 63 Patienten in Gruppe A und 61 Patienten in Gruppe B (Tabelle 1). Die Geschlechterverteilung Männer zu Frauen lag bei einem Verhältnis von etwa 1:4; in Hinblick auf das Verteilungsmuster der Geschlechtszugehörigkeit lag im Gruppenvergleich kein signifkanter Unterschied vor, sodass es in keiner der zwei Gruppen zu einem signifikanten Überwiegen eines Geschlechts kam (MWU: p = 0, 728).

Tabelle 1 – Charakteristika	Gruppe A	Gruppe B	Gesamtkollektiv (n = 124)				
Alter in Jahren							
Mittelwert	51,95	52,56	52,25				
Median	54	53	53,5				
Standardabweichung	13,48	13,84	13,61				
Minimum - Maximum	15 – 78	18 - 85	15 - 85				
Geschlecht							
Männer	14	12	26				
Frauen	49	49	98				
Gesamtkollektiv	63	61	124				

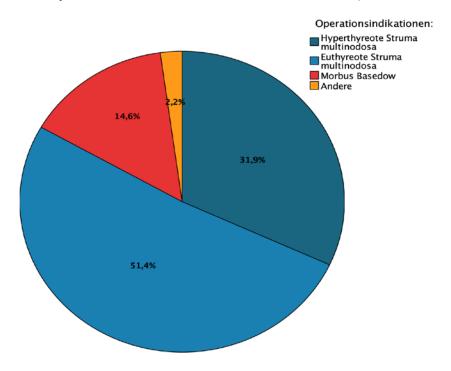
#### 5.2.2 Operationsindikationen und Operationsverfahren

Den Großteil der operationsbedürftigen Schilddrüsenerkrankungen des untersuchten Patientenkollektivs machten sowohl euthyreote als auch hyperthyreote Knotenstrumen aus. Weitaus weniger vertreten waren Patienten mit Morbus Basedow und

Karzinomerkrankungen. Nach histologischer Begutachtung der Resektate erhöhte sich die Anzahl der Zufallsbefunde an Karzinomen, sowie anderer, zuvor unbekannter Schilddrüsenveränderungen. Bei insgesamt 12 Patienten (9,6%) wurde ein papilläres Mikrokarzinom der Schilddrüse nach histologischer Begutachtung gefunden, sowie ein medulläres Schilddrüsenkarzinom in 2 Fällen (1,6%) (Tabelle 2 und Abb. 5.1).

Tabelle 2 – Charakteristika	Gruppe A n (%)	Gruppe B n (%)	Gesamtkollektiv n (%)
Operationsindikationen			
Euthyreote Struma multinodosa	35 (55,6)	30 (49,2)	65 (52,4)
Hyperthyreote Struma multinodosa	19 (30,2)	20 (32,8)	39 (31,5)
Morbus Basedow	7 (11,1)	10 (16,4)	17 (13,7)
Hashimoto Thyreoiditis	1 (1,6)	0 (0)	1 (0,8)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,8)
Extraadrenales Paragangliom	1 (1,6)	0 (0)	1 (0,8)
Zufallsbefunde			
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	5 (7,9)	7 (11,5)	12 (9,6)
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	1 (1,6)	1 (1,6)	2 (1,6)
Hashimoto Thyreoiditis	0 (0)	2 (3,3)	2 (1,6)
Ektopes Schilddrüsengewebe	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,8)
Thyreoiditis de Quervain	1 (1,6)	0 (0)	1 (0,8)

Operationsindikationen des Gesamtkollektivs, n = 124



**Abbildung 5.1** 

In 122 Fällen war eine totale Thyreoidektomie und in zwei Fällen eine subtotale Thyreoidektomie durchgeführt worden. Das in dieser Studie weitaus seltener angewandte Operationsverfahren der subtotalen Thyreoidektomie kam jeweils bei einem Patienten pro Gruppe zum Einsatz.

Die Dauer der Operation lag zwischen 63 und maximal 355 Minuten und einer durchschnittlichen Operationszeit von 140,56 Minuten im Gesamtkollektiv. Die Liegezeit betrug durchschnittlich 4,6 Tage ebenfalls für das Gesamtkollektiv; die Patienten wurden zwischen zwei und maximal zehn Tagen stationär behandelt.

In Bezug auf Operationsdauer und Liegezeit liegen keine signifikanten Gruppenunterschiede vor (Tabellen 3 und 4).

Tabelle 3 – Charakteristika	Gruppe A n (%)	Gruppe B n (%)	p - Wert (MWU)
Operationsverfahren (n)			
Totale Thyreoidektomie	62 (98,4)	60 (98,4)	n.s.
Subtotale Thyreoidektomie	1 (1,6)	1 (1,6)	
Operationszeit (in Minuten)			
Mittelwert	135,57	145,72	0,234
Standardabweichung	42,545	48,783	3,23
Minimum - Maximum	63 – 255	70 - 355	

Tabelle 4 – Charakteristika	Gruppe A n (%)	Gruppe B n (%)	p - Wert (MWU)
Liegezeit (in Tagen)			
Mittelwert	4,4	4,82	0,258
Standardabweichung	0,89	1,489	
Minimum - Maximum	2 - 7	3 - 10	

## 5.2.3.1 Makroskopische und mikroskopische Befunde – Aufschluss über die Intaktheit der Nebenschilddrüsen

Zur zusätzlichen Beurteilung der intra- und postoperativen Situation der Nebenschilddrüsen, deren morphologischer Unversehrtheit, sowie des Durchblutungsstatus wurden sowohl auf makroskopischer Ebene durch den Operateur selbst als auch auf makro- und mikroskopischer Ebene über den Pathologen bei der nachfolgenden histologischen Begutachtung des Resektats in Bezug auf versehentlich mitresezierte Epithelkörperchen folgende Kriterien dokumentiert:

- Die Anzahl der in situ identifizierten Nebenschilddrüsen
- Die Anzahl und Notwendigkeit einer Autotransplantation intraoperativ insuffizienter Nebenschilddrüsen
- Die Anzahl mitresezierter Nebenschilddrüsen nach histologischer Begutachtung des Resektats

## 5.2.3.1 Intraoperative Identifikation von Nebenschilddrüsen

Direkt intraoperativ wurden bei 96 Patienten alle vier Nebenschilddrüsen identifiziert. Bei 15 Patienten wurden drei, bei 4 Patienten zwei der meist vier Epithelkörperchen freigelegt bzw.

während der Operation als diese erkannt. In der Gruppe A erfolgte bei 55 (82,5%) Patienten eine in situ Identifikation aller vier Nebenschilddrüsen, im Vergleich zur Gruppe B mit 44 (72,1%) Patienten.

In acht Fällen war die Anzahl in situ identifizierter Nebenschilddrüsen im Operationsbericht nicht angegeben (Tabelle 5).

## 5.2.3.2 Autotransplantation von Nebenschilddrüsen

Bei 87 von 124 Patienten konnten die Nebenschilddrüsen geschont und gut perfundiert in situ belassen werden, sodass eine Autotransplantation nicht nötig wurde. In 32 Fällen wurde eine Nebenschilddrüse in eine zuvor bereitete Tasche des ipsilateralen Musculus sternocleidomastoideus autotransplantiert.

Eine Autotransplantation von zwei ischämisch veränderten Epithelkörperchen war in fünf Situationen unumgänglich. In Gruppe B waren im intraoperativen Verlauf 21 (34,4%) Autotransplantationen notwendig geworden, im Vergleich zur Gruppe A mit 16 (25,4%) Autotransplantaten insgesamt.

So waren bei Patienten der Gruppe B intraoperativ mit insgesamt 21 mehr Autotransplantationen notwendig geworden, als mit 16 Autotransplantaten bei Patienten der Gruppe A (Tabelle 5).

### 5.2.3.3 Histologisch gesicherte Nebenschilddrüsen im Operationsresektat

Bei 10 Patienten ist nach anschließender histopathologischer Begutachtung des Operationsresektates eine versehentlich exzidierte Nebenschilddrüse gefunden worden. Davon sind 7 (11,5%) Patienten der Gruppe B und 3 (4,8%) Patienten der Gruppe A zugehörig. Bei einem von diesen Patienten aus der Gruppe B handelte es sich bei der gefundenen Nebenschilddrüse um eine fünfte Nebenschilddrüse (Tabelle 5).

Tabelle 5 – Charakteristika	Gruppe A	Gruppe B
	n (%)	n (%)
Nebenschilddrüsen in situ identifiziert		
unbekannt/nicht angegeben	5 (7,9)	3 (4,9)
2	2 (3,2)	2 (3,3)
3	4 (6,3)	11 (18)
4	52 (82,5)	44 (72,1)
5	0 (0)	1 (1,6)
Nebenschilddrüsen Autotransplantation		
0	47 (74,6)	40 (65,6)
1	13 (20,6)	19 (31,1)
2	3 (4,8)	2 (3,3)
Nebenschilddrüsen in der Histologie		
0	60 (95,2)	54 (88,5)
1	3 (4,8)	7 (11,5)

Hinsichtlich der drei genannten Kriterien der Intaktheit der Nebenschilddrüsen (in situ Identifikation, Autotransplantation, Histologie) gibt es in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 6).

Tabelle 6 – Situation der Nebenschilddrüsen	p - Wert (MWU)
Charakteristika	
Nebenschilddrüsen in situ identifiziert	0,135
Notwendigkeit der Autotransplantation	0,323
Nebenschilddrüsenfunde in der Histologie	0,172

## 5.3 Verlauf beider Gruppen innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ

## **5.3.1** Laborchemischer, asymptomatischer versus symptomatischer Hypoparathyreoidismus

Von den 124 untersuchten Patienten mit Laborparametern unter der Norm entwickelten 44 (35,5%) einen symptomatischen postoperativen Hypoparathyreoidismus mit Symptomen unterschiedlicher Schweregrade; die verbleibenden 80 Patienten (64,5%) gaben keinerlei Symptome an. Bei Vorliegen eines laborchemischen Hypoparathyreoidismus mit einem Parathormon unter 1,6 pmol/ l und /oder einer postoperativen Hypokalzämie mit Werten ≤ 2,0 mmol/ l entwickelte somit im beobachteten Patientenkollektiv rund ein Drittel aller Patienten eine Klinik. Diese zunächst auf das Gesamtkollektiv bezogene Beobachtung zeigt sich in ähnlicher Größenordnung ebenso bei der Betrachtung beider Gruppen im postoperativen Verlauf: Auch hier entwickelte je Gruppe gut ein Drittel dieser Patienten eine Klinik: In der Gruppe A wurden innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ 33,3% klinisch auffällig und therapiebedürftig. In der Gruppe B sind es 37,7% Patienten mit einem symptomatischen postoperativen Hypoparathyreoidismus (Tabelle 7 und Abb 5.2).

Tabelle 7 — Postoperative Symptomatik	Gruppe A	Gruppe B	Gesamtkollektiv
	n (%)	n (%)	n (%)
nein	42 (66,7)	38 (62,3)	80 (64,5)
ja	21 (33,3)	23 (37,7)	44 (35,5)
Schweregradausprägung			
Schweregradausprägung leichtgradige Symptomatik	17 (27)	15 (24,6)	32 (25,8)
	17 (27) 4 (6,3)	15 (24,6) 6 (9,8)	32 (25,8) 10 (8,1)

## Manifestation einer klinischen Symptomatik innerhalb der ersten 48 h postoperativ

Gruppe A (n=63) und Gruppe B (n=61) im Vergleich

Gruppen
Gruppe A

Gruppe B

40,0%

66,7%

62,3%

33,3%

37,7%

Symptome der postoperativen Hypokalzämie

## **Abbildung 5.2**

Asymptomatisch

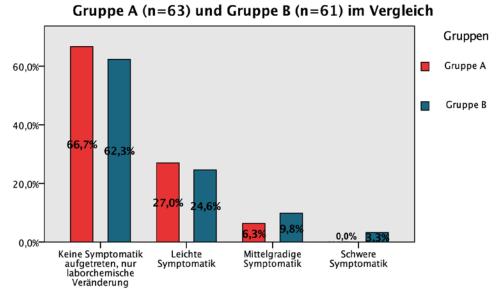
0,0%

## 5.3.2 Ausprägungsgrade des symptomatischen Hypoparathyreoidismus

Insgesamt repräsentierte sich die Symptomausprägung des postoperativen Hypoparathyreoidismus in 32 (25,8%) Fällen milde mit einer leichtgradigen Symptomatik. Davon sind 17 (27%) Patienten aus der Gruppe A und 15 (24,6%) Patienten aus der Gruppe B. Auf das Gesamtkollektiv bezogen, entwickelten von den 124 untersuchten Patienten zehn (8,1%) eine mittelgradige und zwei (1,6%) eine schwergradige Symptomatik (Tabelle 7). In der Gruppe B zeigten sich mit insgesamt acht (11,4%), im Gegensatz zur Gruppe A mit vier (6,3%) mehr Patienten mit mittel- und schwergradigeren Verläufen (Tabelle 7 und (Abb. 5.3). Der Unterschied in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit war statistisch nicht signifikant (MWU: p= 0,317). Im gesamten postoperativen Verlauf kam es bei keinem der 124 Patienten zu einer hypokalzämischen Krise.

Symptomatisch

## Symptomausprägung innerhalb der ersten 48 h postoperativ



Schweregrade des symptomatischen postoperativen Hypoparathyreoidismus

**Abbildung 5.3** 

## 5.3.3 Manifestationszeitpunkte einer klinischen Symptomatik

Bei den 44 (35,5%) Patienten mit einer spezifischen postoperativen Symptomatik trat diese bei 36 Patienten erstmals am ersten bzw. zweiten postoperativen Tag auf. Der Manifestationszeitpunkt einer spezifischen Symptomatik konzentrierte sich bei allen 17 betroffenen Patienten in der Gruppe A auf die ersten zwei Tage postoperativ, inklusive des Operationstages selbst; ähnlich verhält es sich in der Gruppe B, bei der sich eine Klinik bei 21 von 25 Patienten erstmals im gleichen genannten Zeitraum präsentierte. Bei den verbleibenden drei Patienten der Substitutionsgruppe B stellten sich Beschwerden etwas verzögert, nach drei bzw. fünf Tagen postoperativ erstmals ein (Tabelle 8). Bei einem Patienten pro Gruppe war der genaue Beginn der Symptomatik aufgrund ungenügender Dokumentation nicht mehr nachzuvollziehen.

Tabelle 8 — Erstmanifestation	Gruppe A	Gruppe B	Gesamtkollektiv
	n (%)	n (%)	n (%)
Keine Daten	1 (1,6)	1 (1,6)	2 (1,6)
Keine Symptome	43 (68,3)	38 (62,3)	81 (65,3)
Am Tag der Operation	2 (3,2)	0 (0)	2 (1, 6)
Am ersten Tag nach der Operation	10 (15,9)	9 (14,8)	19 (15,3)
Am zweiten Tag nach der Operation	7 (11,1)	10 (16,4)	17 (13,7)
Am dritten Tag nach der Operation	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,8)
Am fünften Tag nach der Operation	0 (0)	2 (3,3)	2 (1,6)

## 5.3.4 Verlauf und Auswertung der Laborergebnisse

## 5.3.4.1 Postoperativer Verlauf des Parathormons innerhalb der ersten 48 Stunden

In ihrer präoperativen Ausgangssituation in Bezug auf das Parathormon variierten beide Gruppen kaum: Patienten der Gruppe B hatten mit 3,9 pmol/l im Vergleich zu Patienten der Gruppe A mit 4,2 pmol/l einen geringeren durschnittlichen Ausgangswert vor der Schilddrüsenoperation. Insgesamt wiesen beide Gruppen im postoperativen Verlauf bezüglich des Parathormons insgesamt betrachtet nur geringe und nicht signifikante Unterschiede auf (Tabelle 9 und Abb. 5.4).

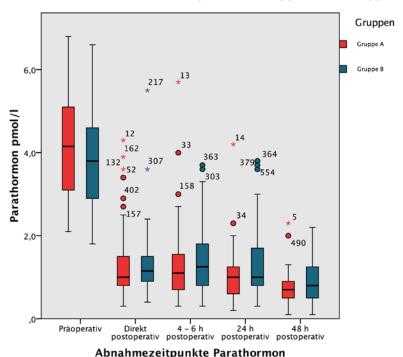
Einzig auffällig ist ein Gruppenunterschied für die durchschnittlichen PTH - Werte vier bis sechs und 24 Stunden nach Schilddrüsenresektion. Die Patienten der Gruppe A präsentierten hier durchschnittlich auffallend niedrigere Messwerte als Patienten der Gruppe B.

Dieser durchschnittliche Gruppenunterschied ist bei Betrachtung des bei beiden Gruppen gleichen Medians durch hohe Schwankungen (Ausreißer) des PTH in der Gruppe A erklärbar (Tabelle 9).

Bei der Betrachtung des Parathormons im Gesamtverlauf von 48 Stunden sank das Parathormon in der Gruppe A im Median von 4,15 pmol/l auf 0,7 pmol/l und in Gruppe B von präoperativ 3,8 pmol/l auf 0,8 pmol/l am zweiten postoperativen Tag. Aufgrund fehlender Messwerte waren nach 48 Stunden bei insgesamt 38 (30,6%) der 124 Patienten Laborwerte vorhanden (Tabelle 9).

Tabelle 9 – Parathormon (pmol/l)	Gruppe A	Gruppe B	p - Wert (MWU)
präoperativ			
Mittelwert	4,188	3,916	0,243
Median	4,15	3,8	
Standardabweichung	1,1949	1,2078	
Minimum - Maximum	2,1 - 6,8	1,8 - 6,6	
n (%)	60 (95,2%)	56 (91,8%)	
direkt postoperativ			
Mittelwert	1,353	1,33	0,765
Median	1,0	1,15	
Standardabweichung	0,8793	0,8442	
Minimum - Maximum	0,3 - 4, 3	0,4 - 5,5	
n (%)	57 (90,5%)	54 (88, 5%)	
4 - 6 h postoperativ			
Mittelwert	1,304	1,4	0,304
Median	1,1	1,25	
Standardabweichung	0,9552	0,1371	
Minimum - Maximum	0,3 - 5,7	0,3 - 3,7	
n (%)	56 (88,9%)	54 (88,5%)	
24 h postoperativ			
Mittelwert	1,054	1,34	0,11
Median	1,0	1,0	
Standardabweichung	06232	0,8742	
Minimum - Maximum	0,2 - 4,2	0,3 - 3,8	
n (%)	63 (100%)	57 (93,4%)	
48 h postoperativ			
Mittelwert	0,822	0,92	0,769
Median	0,7	0,8	
Standardabweichung	0,5515	0,6212	
Minimum - Maximum	0,1 - 2,3	0,1-2,2	
n (%)	18 (28,6%)	20 (32,8%)	

#### Messwerte Parathormon (pmol/l) - Gruppe A und Gruppe B



**Abbildung 5.4** 

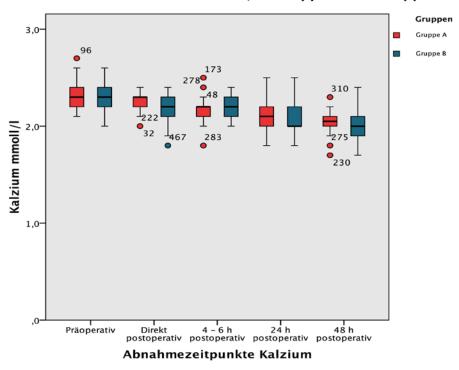
## 5.3.4.2 Postoperativer Verlauf des Kalziums innerhalb der ersten 48 Stunden

Bezüglich der präoperativen Ausgangslage befanden sich in Bezug auf den Kalziumspiegel beide Gruppen auf einem vergleichbarem Niveau von gerundet jeweils durchschnittlich 2,3 mmol/l (Tabelle 10 und Abb. 5.5). Der durchschnittliche Kalziumwert, der direkt nach der Schilddrüsenresektion bestimmt wurde, zeigte im Verlauf den vergleichsweise stärksten Unterschied.

Patienten der Gruppe B hatten im Durchschnitt ein postoperatives Kalzium von 2,198 mmol/1 im Gegensatz zur Gruppe A mit einem Kalzium von 2,243 mmol/ l. Vom Median her gesehen erwies sich dieser Unterschied im Mittelwert als nicht signifikant (MWU: p = 0,088). Bei der Gruppe A sank das mittlere Kalzium von initial 2,3 mmol/l auf 2,04 mmol/l, bei Patienten der Gruppe B von einem präoperativen Ausgangswert von ebenfalls 2,3 mmol/l auf 2,01 mmol/l am zweiten postoperativen Tag ab, sodass beide Gruppen am zweiten postoperativen Tag fast den gleichen Kalziumspiegel aufwiesen. Beim Vergleich der medianen Werte war bei der Gruppe A ein Abfall von präoperativ 2,3 mmol/l auf 2,05 mmol/l und in der Gruppe B von 2,3 mmol/l auf 2,0 mmol/l nach 48 Stunden zu verzeichnen, sodass sich in Bezug auf den Kalziumspiegel die Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden (Tabelle 10). Im Verlauf der ersten 48 Stunden war bei beiden Gruppen ein stetiger und wenig differierender Abfall des Kalziumspiegels zu beobachten. Kalziumwerte waren am zweiten postoperativen Tag von etwa einem Drittel aller Studienpatienten vorhanden (Tabelle 10).

Tabelle 10 – Kalzium (mmol/l)	Gruppe A	Gruppe B	p - Wert (MWU)
präoperativ			
Mittelwert	2,323	2,32	0,907
Median	2,3	2,3	
Standardabweichung	0,1332	0,1205	
Minimum - Maximum	2,1-2,7	2,0 - 2,6	
n/%	61 (96,8%)	60 (98,4%)	
direkt postoperativ			
Mittelwert	2,243	2,198	0,089
Median	2,3	2,2	
Standardabweichung	0,1021	0,1266	
Minimum - Maximum	2 - 2,4	1,8 - 2,4	
n/%	54 (85,7%)	49 (80,3%)	
4-6 h postoperativ			
Mittelwert	2,175	2,175	0,939
Median	2,2	2,2	
Standardabweichung	0,122	0,1191	
Minimum - Maximum	1,8 - 2,5	2,0 - 2,4	
n/%	55 (87,3%)	53 (87,3%)	
24 h postoperativ			
Mittelwert	2,098	2,087	0,538
Median	2,1	2,0	
Standardabweichung	0,1478	0,1371	
Minimum - Maximum	1,8 - 2,5	1,8 - 2,5	
n/%	61 (96,8%)	60 (98,4%)	
48 h postoperativ			
Mittelwert	2,035	2,01	0,497
Median	2,05	2,0	
Standardabweichung	0,1387	0,1786	
Minimum - Maximum	1,7-2,3	1,7 - 2,4	
n/%	20 (31,7%)	21 (34,4%)	

#### Messwerte Kalzium mmol/I - Gruppe A und Gruppe B

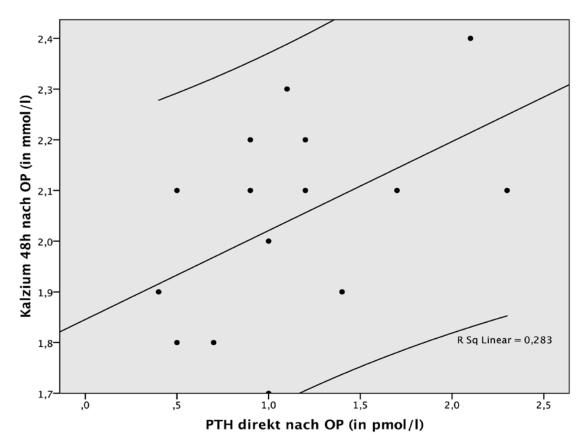


**Abbildung 5.5** 

### 5.3.5 Korrelation zwischen Parathormon- und Kalziumwerten

Um zu eruieren, inwieweit sich der Kalziumspiegel bei der Gruppe B im Verlauf nach Schilddrüsenresektion durch das Parathormon erklären lässt, konnten bei der Analyse der Parathormonwerte mittels einer lineare Regression zwei statistisch signifikante Zeitpunkte gefunden werden (Tabelle 11 und Abb. 5.6 und 5.7): Das Parathormon, direkt nach Schilddrüsenresektion bestimmt, korrelierte zu 28,3% mit dem Kalzium nach 48 Stunden mit einem p - Wert von 0,023\* (Tabelle 11 und Abb. 5.6). Für das Parathormon 4 bis 6 Stunden postoperativ bestand der stärkste Zusammenhang mit dem Kalzium nach 48 Stunden: Zu diesem Zeitpunkt ließen sich 40% des Kalziumspiegels am zweiten postoperativen Tag allein durch das Parathormon als Einflussgröße erklären. Es lag nach der linearen Regressionsanalyse der p - Wert für den Korrelationskoeffizienten bei 0,006\* (Tabelle 11 und Abb. 5.7) und war somit hochsignifikant. Es finden sich auch signifikante Korrelationen zwischen dem PTH direkt postoperativ und dem Kalzium direkt postoperativ (p = 0,001) sowie dem PTH nach 24 Stunden und dem Kalzium nach 48 Stunden (p = 0,049). Zu allen anderen Zeitpunkten waren die Korrelationen der beiden Messwerte weniger auffällig (Tabelle 11).

Tabelle 11 – Lineare Regression – Abnahmezeitpunkte	R Square	p - Wert
PTH direkt postoperativ		
PTH postop — Ca++ postop	0,199	0,001*
PTH postop — Ca++ 4-6 h postop	0,002	0,742
PTH postop — Ca++ 24 h postop	0,028	0,231
PTH postop — Ca++ 48 h postop	0,283	0,023*
PTH 4-6h postoperativ		
PTH 4-6 postop — Ca++ 4-6 h postop	0,011	0,462
PTH 4-6 postop – Ca++ 24 h postop	0,05	0,106
PTH 4-6 postop — Ca++ 48 h postop	0,404	0,006*
PTH 24h postoperativ		
PTH 24 postop — Ca++ 24 h postop	0,055	0,081
PTH 24 postop — Ca++ 48 h postop	0,199	0,049*
PTH 48h postoperativ		
PTH 48h postop – Ca++ 48h postop.	0,179	0,071



**Abbildung 5.6** 

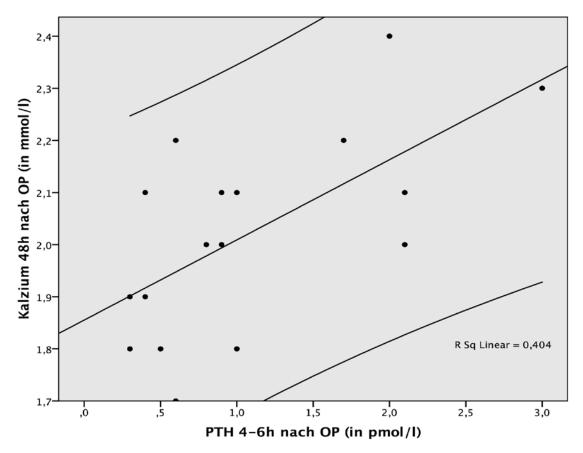


Abbildung 5.7

## 5.3.6 Prädiktive Validität des intakten Parathormons – Ermittlung eines Cut - off Wertes

Die höchste Signifikanz in Bezug auf die Entwicklung einer Klinik bot der direkt nach der Resektion gemessene Parathormonwert von 1,2 pmol/l mit einem p - Wert von 0,023\*. Ebenso war ein Wert von 1,1 pmol/l mit einem p - Wert von 0,047\* zu diesem Zeitpunkt signifikant (Tabelle 12). Bei einer späteren Abnahme des Hormons ergab sich für den Cut-off Wert eine Verschiebung in den unteren Bereich, sodass sich hierbei für das Parathormon bei 1,0 pmol/l mit einem p - Wert von 0,051 ein deutlicher aber nicht signifikanter Trend zeigte und bei einem PTH - Wert von 0,9 pmol/l mit p = 0,037\*(Tabelle 12) die höchste Signifikanz in Bezug auf die Entwicklung einer Symptomatik aufwies.

Tabelle 12 — Abnahmezeitpunkte	Cut - off	Fisher's Exact - Test
	(PTH pmol/l)	(2 - sided) p - Wert
PTH direkt postoperativ	1,4	0,129
	1,3	0,086
	1,2	0,023*
	1,1	0,047*
	1,0	0,085
PTH 4 - 6 h postoperativ		
	1,1	0,155
	1,0	0,051
	0,9	0,037*
	0,8	0,076

## 5.4 Zusätzliche Einflussfaktoren auf eine Symptomentstehung

Weitere mögliche Einflussfaktoren wie Alter (MWU: p=0.95), Grunderkrankung (MWU: 0.738) sowie das Operationsverfahren (MWU: p=0.199) konnten als nicht signifikant in Bezug auf eine Symptomentstehung nachgewiesen werden. Die Operationsdauer war bei der statistischen Analyse mit dem Mann Whitney U - Test nicht signifikant, zeigte jedoch mit einem p - Wert von 0.055 einen Trend im Zusammenhang mit der Symptommanifestation auf.

Das Augenmerk lag hier bei der Analyse der Daten der Gruppe B, da für die Gruppe A ein Einfluss durch die Prophylaxe auf die Nebenschilddrüsenfunktion nicht auszuschließen war.

## 5.4.1 Symptomhäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

Absolut wurden etwa viermal so viele Frauen wie Männer eingeschlossen. Es entwickelten mit 41,8% der Frauen und mit 11,5% der Männer des gesamten Studienkollektivs beinahe viermal soviele Frauen als Männer eine transiente, postoperative Symptomatik (Tabelle 13); dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant (MWU: p = 0,004\*).

Tabelle 13 — Geschlecht	Symptomatisch	Asymptomatisch	p - Wert (MWU)
	n (%)	n (%)	
Männer (Gesamtkollektiv)	3 (11,5%)	23 (88,5%)	0.004*
Frauen (Gesamtkollektiv)	41 (41,8%)	57 (58,2%)	1,000

Bei der Untersuchung der Gruppe B bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Geschlechtszugehörigkeit und Symptommanifestation entwickelte von 12 Männern ein Proband (8,3%) eine Symptomatik, wohingegen von 49 Frauen 22 (44,9%) einen signifikanten symptomatischen Hypoparathyreoidismus entwickelten (MWU: p = 0,02\*) (Tabelle 14).

Tabelle 14 – Geschlecht	Symptomatisch	Asymptomatisch	p - Wert (MWU)
	n (%)	n (%)	
Männer (Gruppe B)	1 (8,3)	11 (91,7)	0,02*
Frauen (Gruppe B )	22 (44,9)	27 (55,1)	,
Frauen (Gruppe B )	22 (44,9)	27 (55,1)	

Was die Ausprägung der Symptomatik anbelangte, so waren von insgesamt 10 (8,1%) Patienten mit einer mittelgradigen Symptomatik 9 Patienten weiblich und ein Patient männlich. Beide Patienten mit schweren Symptomen eines postoperativen Hypoparathyreoidismus waren ebenfalls Frauen. Hier zeigte sich hinsichtlich Gruppe B ein signifikanter Unterschied auch im Zusammenhang zwischen der Geschlechtszugehörigkeit und Schweregradausprägung der Symptomatik (MWU: p = 0,03\*). Es entwickelten in der Gruppe B von 12 (100%) Männern 11 (91,7%) und von 49 (100%) Frauen 27 (55,1%) keine Symptome, wohingegen in der Gruppe A von 49 (100%) Frauen 30 (61,2 %) und von 14 (100%) Männern 12 (85,7%) asymptomatisch blieben (Tabelle 15).

n (%)	n (%)	n (%)
14 (100)	12 (100)	26 (100)
12 (85,7)	11 (91,7)	23 (88,5)
2 (14,3)	0 (0)	2 (7,7)
0 (0)	1(8,3)	1 (3,8)
0 (0)	0 (0)	0 (0)
49 (100)	49 (100)	98 (100)
30 (61,2)	27 (55,1)	57 (58,2)
15 (30,6)	15 (30,6)	30 (30,6)
4 (8,2)	5 (10,2)	9 (9,2)
0 (0)	2 (4,1)	2 (2)
0,08	0,03*	0,033*
	14 (100)  12 (85,7) 2 (14,3) 0 (0) 0 (0)  49 (100)  30 (61,2) 15 (30,6) 4 (8,2) 0 (0)	14 (100) 12 (100)  12 (85,7) 11 (91,7) 2 (14,3) 0 (0) 0 (0) 1(8,3) 0 (0) 0 (0)  49 (100) 49 (100)  30 (61,2) 27 (55,1) 15 (30,6) 15 (30,6) 4 (8,2) 5 (10,2) 0 (0) 2 (4,1)

# 5.4.2 Zusammenhänge zwischen Symptomentstehung und dem intra- und postoperativen morphologischen Status der Nebenschilddrüsen

Bei den Patienten mit vier als intakt in situ identifizierten Nebenschilddrüsen entwickelten 31,1% im postoperativen Verlauf eine Symptomatik, wohingegen Patienten mit weniger als vier in situ identifizierten Nebenschilddrüsen zu 61,5% klinisch auffällig wurden. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant, MWU: p = 0,048\* (Tabellen 16 und 17).

35% der Patienten ohne Autotransplantation und 42,9% der Patienten mit einer Autotransplantation entwickelten Symptome. Hierbei zeigte sich keine Signifikanz,

MWU: p = 0,267 (Tabellen 16 und 17).

Patienten, bei denen eine Nebenschilddrüse nachträglich bei der histologischen Untersuchung des Operationsresektates gefunden wurde, entwickelten nicht häufiger Symptome (28,6%) als Patienten, bei denen im histologischen Resektat keine Nebenschilddrüse (38,9%) gefunden wurde (was jedoch nicht eine versehentliche Entfernung ausschließt) (MWU: p=0,599) (Tabellen 16 und 17).

Tabelle 16 – Charakteristika	Total	Symptomatisch	Asymptomatisch
	n	n (%)	n (%)
NSD in situ identifiziert			
4 NSD in situ	45	14 (31,1)	31 (68,9)
< 4 NSD in situ	13	8 (61,5)	5 (38,5)
NSD Autotransplantation			
Keine ATX	40	14 (35)	26 (65)
ATX	21	9 (42,9)	12 (57,1)
NSD in der Histologie			
Keine NSD in Histologie	54	21 (38,9)	33 (61,1)
_			
NSD in Histologie	7	2 (28,6)	5 (71,4)

Tabelle 17 — Charakteristika	p - Wert (MWU)
NSD in situ identifiziert	
4 NSD in situ	
< 4 NSD in situ	0,048*
NSD Autotransplantation	
Keine ATX	
ATX	0,267
NSD in der Histologie	
Keine NSD in Histologie	
NSD in Histologie	0,599

## 5.4.2.1. Schweregradausprägung der Klinik im Zusammenhang mit dem Nebenschilddrüsenstatus

Von allen untersuchten 124 Patienten hatte sich bei 10 (8,1%) Patienten eine mittelgradige Symptomatik, bei zwei (1,6%) Patienten eine schwere Verlaufsform einer postoperativen Hypokalzämie entwickelt. Bei acht dieser 12 Patienten mit ausgeprägterer Klinik handelte es sich um Patienten der Gruppe B. Ein Patient mit schwerer Symptomatik erhielt zwei Autotransplantate, bei dem anderen war in der Histologie eine versehentlich entfernte Nebenschilddrüse gefunden worden. Bei 3 (37,5%) der beschriebenen 8 Patienten der Gruppe B wurde eine Autotransplantation nötig; bei zwei dieser drei Patienten mussten hierbei zwei Epithelkörperchen transplantiert werden; in der Gruppe A wurden von vier Patienten mit einer mittelgradigen Klinik zwei Patienten (50%) autotransplantiert.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Autotransplantation in Bezug auf den Schweregrad der Symptome war nicht erkennbar (MWU: p = 0,267).

# **5.5** Ergebnisse von Patienteninterviews und gesichteten Befunden nach Entlassung

#### 5.5.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

### 5.5.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Bei der Befunderhebung von initial 124 Patienten konnten in einem Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten nach Entlassung 107 Patienten telefonisch, in Einzelfällen auch schriftlich Auskunft über ihr Befinden, den weiteren Verlauf und eventuell nötige Therapiemaßnahmen geben. Die 17 verbleibenden Patienten konnten weder schriftlich noch telefonisch unter den angegebenen Kontaktdaten erreicht werden. Die bei Entlassung ausgeteilten Fragebögen mit der Bitte um Rücksendung innerhalb der ersten 4 Wochen nach Schilddrüsenoperation wurden von 16 Patienten zurückgesandt. Bei den verbleibenden 91 Patienten, die versäumt hatten, ihren Fragebogen zurückzusenden, wurden die Fragen telefonisch beantwortet. Zusätzlich lagen Befunde in unterschiedlicher Qualität und Quantität der weiterbehandelnden niedergelassenen Ärzte für diese 107 Patienten vor. Diese Befunde umfassten Informationen zum Verlauf und eventueller Therapie sowie Laborbefunde (Kalzium und Parathormon), sofern dies vom behandelnden Arzt für nötig gehalten wurde. Die verbliebenen 107 Patienten in Gruppe A und B erwiesen sich hinsichtlich der Alters- sowie Geschlechtsverteilung weiterhin homogen (Gruppe A: MWU: p = 0,614, Gruppe B: MWU: p = 0,930). Charakteristika der Patienten der Befunderhebung nach Entlassung finden sich in Tabelle 18.

Tabelle 18 – Charakteristika	Gruppe A	Gruppe B	p - Wert (MWU)
Alter in Jahren			
Mittelwert	52,98	52,71	0,925
Standardabweichung	14,1	14,26	
Minimum - Maximum	15 - 78	18 - 85	
Geschlecht			
Männer n	12	10	0,473
Frauen n	39	46	
Gesamtkollektiv	51	56	

## 5.5.2 Entwicklung beider Gruppen im Verlauf von über sechs Monaten

## 5.5.2.1 Laborchemische Befunde nach Entlassung

Insgesamt konnten von 89 (83,2%) der 107 Patienten nach Entlassung je nach Verlauf ein oder auch mehrere laborchemische Befunde bei den weiterbehandelnden Ärzten eingeholt werden (Tabelle 19).

Tabelle 19 — Bestimmung der Laborwerte nach Entlassung	Gruppe A n (%)	Gruppe B n (%)	Gesamtkollektiv n (%)
nein	6 (11,8)	12 (21,4)	18 (16,8)
ja	45 (88,2)	44 (78,6)	89 (83,2)

So existierten zum Untersuchungszeitpunkt ein oder mehrere Kalziumwerte von 89 (83,2%) Patienten nach Entlassung; von 53 (49,5%) Patienten lagen ein oder mehrere Parathormonwerte aus dem Zeitraum nach Entlassung vor. In Gruppe B sind bei 12 (21,4%) bei knapp 10% mehr als in Gruppe A bei 6 (11,8%) Patienten keine Kalziumspiegel nach Entlassung bestimmt worden (Tabelle 20). Dieser Unterschied ist nicht signifikant (MWU: p = 0,184). Für das Parathormon existierten aus jeder Gruppe etwa gleich viele Befunde pro Gruppe, mit einem absoluten Verhältnis von 27 (52,9%) Patienten in Gruppe A und 27 (48,2%) Patienten in Gruppe B ohne Parathormonwert, und 24 (47,1%) zu 29 (51,8%) Patienten mit Parathormonwert nach Entlassung (Tabelle 20). Pro Zeitfenster ist die Anzahl

der Blutproben sehr unterschiedlich. Für Kalziumwerte existieren pro Zeitfenster im Schnitt von gut einem Drittel der Patienten nach Entlassung Laborwerte (Tabelle 20). Für das Parathormon schwankte die Anzahl eines Wertes pro Zeitfenster von 4 (3,7%) nach 4 bis 6 Monaten bis maximal 22 Patienten (20,6%) nach 1 bis 3 Monaten) (Tabelle 20).

Tabelle 20 — Bestimmung von Kalzium nach	Gruppe A	Gruppe B	Gesamtkollektiv
Entlassung durch behandelnde Ärzte	n (%)	n (%)	n (%)
nein	6 (11,8)	12 (21,4)	18 (16,8)
ja	45 (88,2)	44 (78,6)	89 (83,2)
Parathormon nach Entlassung			
nein	27 (52,9)	27 (48,2)	54 (50,5)
ja	24 (47,1)	29 (51,8)	53 (49,5)

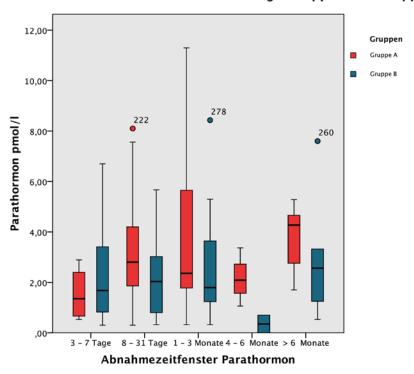
Bei den verbleibenden 18 (16,8%) Patienten ohne Labor im Langzeitverlauf wurden nach erfolgter Entlassung innerhalb von mindestens sechs Monaten kein Parathormon und kein Kalzium mehr bestimmt. Die gesammelten Laborbefunde lagen aus einem Zeitraum von minimal 3 Tagen bis im Einzelfall maximal 553 Tagen nach der Operation vor.

## 5.5.2.2 Parathormonspiegel nach Entlassung

Die Anzahl der Patienten, von denen Parathormonwerte nach Entlassung vorliegen, liegt bei bei 53 (49,5%) Patienten von 107 mit stark schwankenden und niedrigen Fallzahlen pro Zeitkategorie. Vom Median her betrachtet, stieg das Parathormon in der Gruppe A von initial 1,35 pmol/ 1 zu einem PTH von 4,27 pmol/1 nach über sechs Monaten im Vergleich zu Patienten der Gruppe B mit initial 1,68 pmol/1 zu 2,56 pmol/1. 15 (26,8%) Patienten der Gruppe B hatten innerhalb der ersten Woche nach Operation etwas höhere mediane PTH - Werte von 1,68 pmol/1 und 4 (7,8%) Patienten der Gruppe A ein PTH im Median von 1,35 pmol/1. Ab dem achten postoperativen Tag zeigten sich genau umgekehrt bei Patienten der Gruppe A im Verlauf etwas höhere mediane Parathormonwerte als bei jenen Patienten der Gruppe B, bei denen ein Parathormonwert vorlag. Diese Unterschiede sind in keinem der definierten Zeiträume signifikant (Tabelle 21 und Abb. 5.8). Im Zeitraum von vier bis sechs Monaten kann aufgrund einer extrem niedrigen Fallzahl (n = 1 in Gruppe B) kein statistisches Testverfahren angewandt werden. Bei beiden Gruppen findet sich gesamtbetrachtet eine hohe Schwankungsbreite beim Parathormon (Tabelle 21 und Abbildung 5.8)

Tabelle 21 — Parathormon (pmol/l)	Gruppe A	Gruppe B	p - Wert (MWU)
3-7 Tage postoperativ			
Mittelwert	1,53	2,25	
Median	1,35	1,68	
Standardabweichung	1,08	1,82	
Minimum - Maximum	0,53-2,89	0,3-6,7	
n (%)	4 (7,8)	15 (26,8)	0,777
8-31 Tage postoperativ			
Mittelwert	3,51	2,26	
Median	2,8	2,04	
Standardabweichung	2,61	1,69	
Minimum - Maximum	0,3-8,10	0,32-5,67	
n (%)	9 (17,6)	10 (17,9)	0,488
1-3 Monate postoperativ			
Mittelwert	3,77	2,75	
Median	2,3	1,79	
Standardabweichung	3,26	2,40	
Minimum - Maximum	0,32-11,3	0,32-8,43	
n (%)	11 (21,6)	11 (19,6)	0,166
4-6 Monate postoperativ			
Mittelwert	2,17	0,70	
Median	2,10	0,70	
Standardabweichung	1,16	0,70	
Minimum - Maximum	1,06-3,37	0,70	
n (%)	3 (5,9)	1 (1,8)	n.a.
➤ 6 Monate postoperativ			
Mittelwert	3,73	3,05	
Median	4,27	2,56	
Standardabweichung	1,33	2,77	
Minimum - Maximum	1,7-5,28	0,53-7,6	
n (%)	7 (13,7)	5 (8,9)	0,364

## Parathormonwerte der Nachuntersuchung - Gruppe A und Gruppe B



**Abbildung 5.8** 

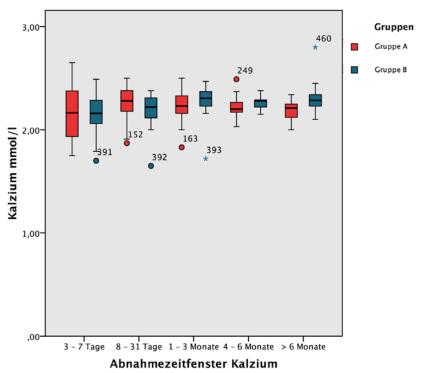
## 5.5.2.3 Kalziumspiegel nach Entlassung

Bei den 89 (83,2%) Patienten, von denen ein oder mehrere Kalziumwerte im Verlauf ( $\geq 6$  Monate) nach der Operation vorlagen, war zwischen beiden Gruppen der deutlichste Unterschied im Zeitraum von ein bis drei Monaten erkennbar (Tabelle 22 und Abb. 5.9).

Der Kalziumspiegel der Gruppe B betrug zu diesem Zeitpunkt 2,31 mmol/l, der der Gruppe A hingegen 2,23 mmol/l. Bis zum Zeitraum von mehr als sechs Monaten bleibt dieser Unterschied bestehen. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied, wohl aber eine Tendenz (MWU: p=0,061), die sich bis zum Zeitraum von mehr als sechs Monaten durchzieht (Tabelle 22).

Grup Grup Grup		Gruppe B	p - Wert (MWU)	
3-7 Tage postoperativ				
Mittelwert	2,17	2,15	0,732	
Median	2,17	2,16		
Standardabweichung	0,28	0,21		
Minimum - Maximum	1,7 - 2,65	1,7 - 2,49		
n (%)	12 (23,5)	23 (41,1)		
8-31 Tage postoperativ				
Mittelwert	2,26	2,19	0,128	
Median	2,28	2,22		
Standardabweichung	0,17	0,16		
Minimum - Maximum	1,87 - 2,5	1,65 - 2,38		
n (%)	22 (43,1)	24 (42,9)		
1-3 Monate postoperativ				
Mittelwert	2,24	2,28	0,061	
Median	2,23	2,2,31		
Standardabweichung	0,15	0,16		
Minimum - Maximum	1,83 - 2,5	1,72 - 2,47		
n (%)	27 (52,9)	18 (32,1)		
4-6 Monate postoperativ				
Mittelwert	2,21	2,26	0,083	
Median	2,20	2,28		
Standardabweichung	0,12	0,06		
Minimum - Maximum	2,03 - 2,49	2,15 - 2,8		
n (%)	15 (29,4)	13 (23,2)		
>6 Monate postoperativ				
Mittelwert	2,18	2,31	0,089	
Median	2,21	2,29		
Standardabweichung	0,10	0,17		
Minimum - Maximum	2 - 2,34	2,1 - 2,8		
n (%)	17 (33,3)	14 (25)		

#### Kalziumwerte der Nachuntersuchung - Gruppe A und Gruppe B



**Abbildung 5.9** 

## 5.5.2.4 Transiente und persistierende Symptomatik im Langzeitverlauf

68 (63,6%) von 107 Patienten konnten ohne weitere Beschwerden aus dem Klinikum entlassen werden. Angaben über Beschwerden nach Entlassung machten insgesamt 39 (36,4%) der Befragten. Hierbei unterschieden sich die Gruppen kaum: mit 20 (39,2%) symptomatischen Patienten in Gruppe A und 19 (33,9%) in Gruppe B (Tabelle 23). Hierbei wurde zusätzlich zwischen einer transienten spezifischen Symptomatik, einer persistenten spezifischen Symptomatik sowie unspezifischen rezidivierenden Beschwerden differenziert (Tabellen 24, 25 und Abb. 5.10).

Tabelle 23 — Patienten	Gruppe A n (%)	Gruppe B n (%)	Gesamt n (%)
Ohne Symptome	31 (60,8)	37 (66,1)	68 (63,6)
Mit Symptomen	20 (39,2)	19 (33,9)	39 (36,4)

## 5.5.2.5 Patienten mit spezifischer und unspezifischer Symptomatik im Langzeitverlauf

Bei 30 Patienten (28,1%) kam es nach der Entlassung innerhalb der ersten sechs Monate zu einer typischen Klinik. 16 Patienten gehörten der Gruppe A an und 14 entstammten aus der Gruppe B. Bei 28 (26,2%) der symptomatischen Patienten handelte es sich um eine leichte

Form des transienten, postoperativen Hypoparathyreoidismus. Die vorübergehende Nebenschilddrüsenfunktionsstörung dieser genannten Patienten war suffizient durch eine individuell eingestellte Einnahme von Kalzium - und Vitamin D3 - Präparaten therapierbar und reversibel innerhalb der ersten sechs Monate (Tabelle 24). Neun (8,4%) Patienten des Gesamtkollektivs berichteten im Verlauf über eine unspezifische Symptomatik; vier Patienten aus der Gruppe A und fünf Patienten der Gruppe B (Tabelle 25). Bei den zwei übrigen Patienten (1,9%) war auch nach mehr als sechs Monaten ein postoperativer Hypoparathyreoidismus sowohl laborchemisch als auch klinisch nachweisbar, mit niedrigen Parathormonwerten und einem Wiederkehren bzw. einer Verschlechterung der Symptome beim Versuch, die Substitution langfristig mittels Ausschleichen abzusetzen. Aus beiden Gruppen ist jeweils ein Patient an einem postoperativen persistierenden Hypoparathyreoidismus erkrankt.

Ein transienter postoperativer Hypoparathyreoidismus auch noch nach Entlassung der Patienten aus der Klinik trat in unterschiedlichen Zeiträumen bei den Patienten auf. Etwas mehr als die Hälfte 16 (53,3%) der 30 (100%) Patienten berichtete über immer wieder auftretende leichte Beschwerden innerhalb der ersten Woche nach Entlassung. Diese sollen sich zumeist in Form von symmetrischen Kribbelparästhesien der oberen, manchmal auch unteren Extremitäten geäußert haben. In einigen Fällen sollen diese zusätzlich von Kribbelparästhesien perioral und auch einer muskulären Krampfneigung der Hand- oder Wadenmuskulatur begleitet worden sein.

In der Gruppe A sollen bei sieben Patienten (43,8%) und in der Gruppe B bei neun Patienten (64,3%) die Beschwerden binnen der ersten Woche nach Entlassung unter der Einnahme von Kalzium und Kalzitriolpräparaten ohne erneutes Auftreten einer Klinik im weiteren Verlauf sistiert sein. Bei sieben (43,8%) weiteren symptomatischen Patienten in Gruppe A und drei (21,4%) symptomatischen Patienten in Gruppe B soll binnen einer Zeitspanne von 14 Tagen bis zu maximal 6 Monaten die transiente Symptomatik mittels einer angepassten Substitutionstherapie rückläufig gewesen sein. Drei Patienten der Gruppe A gaben auch nach mehr als 6 Monaten immer wieder auftretende Kribbelparästhesien der Hände, bei laborchemisch normalem Parathormon, jedoch unklaren niedrigen Kalziumwerten, trotz konsequenter Substitution an. Zwei Patienten, einer aus der Gruppe A, der andere aus der Gruppe B, berichteten nach mehr als einem halben Jahr über immer wieder auftretende und besonders bei Ausschleichversuchen stärker werdende Kribbelparästhesien und Muskelkrämpfe der oberen Extremität gehabt zu haben. Bei diesen beiden Patienten zeigte sich laborchemisch ein persistierender postoperativer Hypoparathyreoidismus mit Parathormonwerten unter der Norm

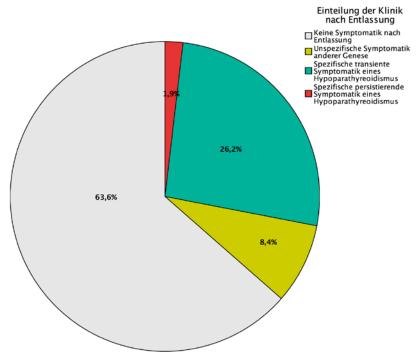
(Tabelle 31). In Bezug auf eine transiente Symptomatik nach Entlassung besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (MWU: p = 0.552).

Neben spezifischen Symptomen des postoperativen Hypoparathyreoidismus, wie symmetrische Kribbelparästhesien der meist oberen Extremitäten, einer erhöhten Krampfneigung und perioralen Parästhesien, konnte bei 9 (8,4%%) Patienten von 107 auch eine Reihe anderer unspezifischer Symptome in der Langzeituntersuchung nach mindestens 6 Monaten dokumentiert werden (Tabelle 25); diese waren im Abgleich mit den vorhandenen Laborwerten, der beschriebenen Beschwerdesymptomatik und weiteren Befunden anderen Ursachen zuzuordnen (Tabelle 29 und Tabelle 30). Angegebene unspezifische Symptome äußerten sich zusammengefasst in einer zumeist einseitigen Symptomatik, oft lagebedingt nachts mit Ertaubungsgefühlen, Missempfindungen oder auch Brennen einer Hand bzw. einzelner Finger oder der Fußsohle. Bei den genannten 9 (8,4%) Patienten war von Seiten der behandelnden Ärzte bereits eine Vorerkrankung wie z.B. eine diabetische Neuropathie und/oder diabetische Mikroangiopathie oder z.B. eine degenerative Erkrankung der Halswirbelsäule bekannt. Hinsichtlich unspezifischer Symptome im Langzeitverlauf gab es keinen signifikanten Gruppenunterschied (MWU: p = 0.53).

Tabelle 24 – Spezifische Symptome	Gruppe A	Gruppe B	p - Wert
	n (%)	n (%)	(MWU)
≤ 1 Woche	7 (43,8)	9 (64,3)	0,552
2 - 4 Wochen	3 (18,8)	1 (7,1)	
1 - 3 Monate	3 (18,8)	0 (0)	
4 - 6 Monate	1 (6,2)	2 (14,3)	
> 6 Monate	2 (12,5)	2 (14,3)	

Tabelle 25 — Unspezifische Symptome	Gruppe A	Gruppe B	p - Wert
	n (%)	n (%)	(MWU)
≤ 1 Woche	0 (0)	2 (40)	0,53
2 - 4 Wochen	2 (50)	1 (20)	
1 - 3 Monate	1 (25)	0 (0)	
4 - 6 Monate	0 (0)	1 (20)	
> 6 Monate	1 (25)	1 (20)	

#### Klinik der Patienten nach Entlassung



**Abbildung 5.10** 

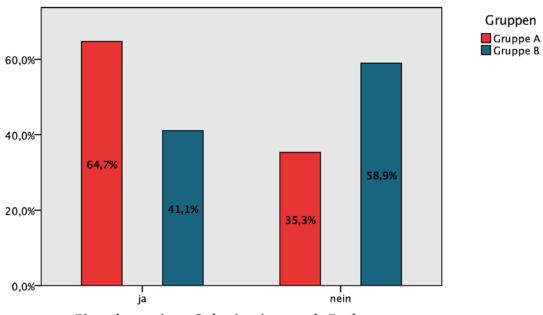
## 5.5.3 Substitutionsdauer im Langzeitverlauf

## 5.5.3.1 Einnahmezeiträume von Kalzium und Kalzitriol nach Entlassung

Insgesamt benötigten 56 (52,3 %) der Patienten nach Entlassung noch eine den Kalziumspiegel stabilisierende Substitution, ungeachtet, ob es sich dabei um eine Mono - oder Kombinationstherapie handelte; bei 51 Patienten (47,7%) war keine weitere Therapie mehr notwendig. In der Gruppe A waren von 51 Patienten 18 (35,3%) nicht auf eine weitere Therapie angewiesen; in Gruppe B waren es 33 (58,9%) von 56. So standen mit 33 (64,7%) Patienten der Gruppe A innerhalb des ersten halben Jahres unter einer Substitutionstherapie, wohingegen es in der Gruppe B 23 Patienten (41,1%) waren (Tabelle 26). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (MWU: p = 0,015).

Tabelle 26 — Therapie nach Entlassung	Gruppe A	Gruppe B	p - Wert
	n (%)	n (%)	(MWU)
nein	18 (35,3)	33 (58,9)	0,015*
ja	33 (64,7)	23 (41,1)	

Gruppe A und Gruppe B in Gegenüberstellung



Einnahme einer Substitution nach Entlassung

**Abbildung 5.11** 

Drei (5,4%) Patienten der Gruppe B mussten innerhalb der ersten drei Tage aufgrund einer Symptomatik auf ihre Notration zurückgreifen. In der Gegenüberstellung beider Gruppen waren in der Gruppe B mit 33 (58,9%) Patienten über die Hälfte im poststationären Verlauf nicht weiter auf Therapeutika angewiesen. In der Gruppe A waren es mit 18 (35,3%) Patienten ein gutes Drittel, das ungeachtet der fest angesetzten 3 - Tages - Prophylaxe nach Entlassung nicht weiter substituiert werden musste.

Bei zwei Patienten der Gruppe A konnte der genaue Einnahmezeitraum anhand der vorhandenen Informationen nicht mehr nachvollzogen werden.

Tabelle 27 — Kalziumsubstitution	Gruppe A	Gruppe B	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
Keine Therapie	18 (35,3)	34 (60,7)	52 (48,6)
1 - 3 Tage	0 (0)	3 (5,4)	3 (2,8)
4 - 13 Tage	5 (9,8)	0 (0)	5 (4,7)
2 - 4 Wochen	5 (9,8)	6 (10,7)	11 (10,3)
1 - 3 Monate	10 (19,6)	9 (16,1)	19 (17,8)
4 - 6 Monate	3 (5,9)	2 (3,6)	5 (4,7)
> 6 Monate	8 (15,7)	2 (3,6)	10 (9,3)
Ja, Zeitraum unklar	2 (3,9)	0 (0)	2 (1,9)

Tabelle 28 — Kalzitriolsubstitution	Gruppe A	Gruppe B	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
Keine Therapie	21 (41,2)	38 (67,9)	59 (55,1)
1 - 3 Tage	0 (0)	4 (7,1)	4 (3,74)
4 - 13 Tage	5 (9,8)	0 (0)	5 (4,7)
2 - 4 Wochen	5 (9,8)	3 (5,4)	8 (7,5)
1 - 3 Monate	11 (21,6)	6 (10,7)	17 (15,9)
4 - 6 Monate	3 (5,9)	1 (1,8)	4 (3,7)
> 6 Monate	5 (9,8)	4 (7,1)	9 (8,4)
Ja, Zeitraum unklar	1 (2)	0 (0)	1 (0,9)

# 5.5.4 Ergebnisse klinischer und laborchemischer Befunde bei Patienten unter Langzeitsubstitution – Fallbeispiele

Bei 10 (9,3%) Patienten bestand eine Substitutionstherapie mit Kalzium und bei 9 (8,4%) Patienten mit Kalzitriol über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten. In der Gruppe A hatten 8 (15,8%) Patienten noch Kalzium (als Kombinations- oder auch in Einzelfällen als Monotherapeutikum) und 5 (9,8%) Patienten Kalzitriol (als Kombinations- oder auch Monotherapeutikum) eingenommen.

In der Gruppe B nahmen nach mehr als einem halben Jahr zwei Patienten (3,6%) Kalziumpräparate ein und vier Patienten (7,1%) Kalzitriol. Zwei der genannten Patienten der Gruppe B erhielten Kalzitriol als Monotherapie (Tabelle 30), die anderen beiden eine Kombinationstherapie aus Kalzium und Vitamin D3. Einer dieser Patienten der Gruppe B hatte nachweislich einen permanenten, postoperativen Hypoparathyreoidismus entwickelt. Auch in der Gruppe A erkrankte eine Patientin an einer Persistenz. Diese beiden Patientinnen werden weiterhin mittels einer Kombinationstherapie mit Kalzium und Vitamin D3 -

Derivaten substituiert.

In nachfolgenden Tabellen 29 und 30 sind alle Patienten im Überblick aufgelistet, die nach mehr als sechs Monaten immer noch hinsichtlich ihres Kalziumspiegels Medikamente einnehmen mussten. Im Fokus stehen hierbei der letzte bestimmte Kalzium-sowie Parathormonspiegel in Verbindung mit dem beschriebenen Beschwerdebild (Tabelle 29) und dessen Therapie und Erklärung für die Langzeittherapie (Tabelle 30).

Von den Patienten 132, 149 und 205 wurde kein Parathormon mehr nach Entlassung bestimmt. Bei keinem der drei genannten Patienten findet sich, trotz der bestehenden Langzeittherapie, ein Hinweis für das Vorliegen eines persistierenden Hypoparathyreoidismus, sodass in diesen Fällen andere Ursachen der auffällig langen Einnahme zugrunde liegen.

Patient 132 gab eine einseitige und rasch reversible Ertaubung zweier einzelner Finger in Verbindung mit einem Kältegefühl in den ersten zwei Wochen nach Entlassung an. Der Patient soll bis zum Zeitpunkt des Interviews über mehr als 6 Monate täglich 1000 mg eines Kombinationspräparates aus Kalzium und Vitamin D3 eingenommen haben.

Patient 149 war sowohl stationär als auch poststationär unauffällig. Dieser gab im gesamten Verlauf keinerlei Beschwerden an, und bereits am ersten postoperativen Tag noch im Krankenhaus war das Parathormon wieder auf 1,8 pmol/l angestiegen, sodass nicht davon auszugehen war, dass er einen symptomatischen Hypoparathyreiodismus entwickeln würde. Dieser Patient soll zum Zeitpunkt der Befragung nach mehr als sechs Monaten zwei Mal wöchentlich 600 mg Kalzium und täglich 0,25 µg eines Kalzitriolpräparats zu sich genommen haben. Bei diesem Patienten ist anzunehmen, dass die Substitutionstherapie durch den behandelnden Arzt unbegründet fortgeführt wurde.

Der Patient 205 entwickelte nach Entlassung einen sekundären Hyperparathyreoidismus, bei laborchemisch nachgewiesenem niedrigen 25(OH)Vitamin D3 - Spiegel, und erhielt daraufhin eine Monotherapie mit Kalzitriol über sechs Monate. Der Patient Nr. 205 zeigte sich im Gesamtverlauf klinisch unauffällig.

Bei zwei weiteren Patienten (208 und 139) reichte der Prozess des Ausschleichens nach längerer transienter Symptomatik über die sechs Monate hinaus, obgleich die Nebenschilddrüsenfunktion bereits normalisiert war:

Patient 208 hatte unter transienter Beschwerdesymptomatik für die Dauer von sechs Wochen nach Entlassung Kalzium eingenommen und befand sich zum Zeitpunkt der Befragung noch unter einer Kalzitriolsubstitution mit einer Dosis von 20.000 Einheiten alle 3 Wochen. Nach Absetzen der Kalziumsubstitution soll es zu keiner Klinik mehr gekommen sein. Ein

Parathormonwert wurde bei Patient Nr. 208 später nicht mehr bestimmt.

Bei Patient 139 war die initial transiente und durchaus spezifische Symptomatik, laut weiterbehandelndem Arzt im Verlauf "bei zusätzlichem Bestehen einer psychosomatischen Komponente stark überlagert". Die Patientin berichtete zum Zeitpunkt des Telefonats über ein täglich auftretendes Kribbeln im gesamten Körper und Zittern der Hände, welches vornehmlich am Ende des Tages in Erscheinung getreten sein soll.

Patient 244 erhielt auch nach 6 Monaten noch die Substitutionstherapie von Kalzium, kombiniert mit einem Kalzitriolpräparat. Im weiteren Verlauf waren die vorübergehenden, typischen Symptome rückläufig und verschwanden gänzlich. Der Patient mit der ID 244 befand sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in der Ausschleichphase.

Bei zwei weiteren Patienten (132 und 149) wurde die Therapie binnen eines halben Jahres vom weiterbehandelnden Arzt nicht abgesetzt, sondern lediglich in ihrer Dosierung etwas verändert.

Einige Patienten klagten trotz laborchemisch unauffälliger Parathormonwerte über unterschiedlichste Beschwerden: Bei zwei Patienten der Gruppe A (131 und 133) bestand bei regelhaften Parathormonwerten von 2,52 pmol/l (131) und 2,98 pmol/l (133) eine symptomatische Hypokalzämie mit relativ niedrigen Kalziumwerten trotz langfristiger Substitution von Kalzium und Kalzitriol. Eine klare Ursache war in beiden Fällen nicht auffindbar.

Der Patient mit der ID 121 berichtete unter bestehender Langzeitsubstitution über eine durchaus typische Klinik mit immer wieder nachts auftretenden Schmerzen und Taubheitsgefühlen in den Fingerspitzen beider Hände. Zu einer Besserung der Beschwerden soll es nach Einnahme des Kombinationspräparats gekommen sein. In diesem Fall waren sowohl Parathormon mit einem Wert von 4,52 pmol/l als auch das Kalzium mit 2,2 mmol/l – allerdings unter Substitutionstherapie – ebenfalls unauffällig. Bei allen drei eben beschriebenen Patienten soll die Nichteinnahme der Substitutionstherapeutika bzw. vorangegangene Ausschleichversuche zu einer weiteren Verstärkung der beschriebenen Symptomatik geführt haben.

Patient 123 berichtete über ein transientes "Ameisenkribbeln" in beiden Händen lediglich in der Anfangszeit nach Entlassung bei gleichzeitiger täglicher Einnahme von Kalzium und Kalzitriol. Die Beschwerden verschwanden binnen der ersten zwei Wochen. Der Parathormonwert lag mit 2,21 pmol/l und der Kalziumwert mit 2,29 mmol/l 16 Tage nach erfolgter Thyreoidektomie im Normbereich. Laut weiterbehandelndem Arzt sei keine weitere Medikation mehr erfolgt, sodass hier eine gewisse Unklarheit über die angesetzte Therapie bei

anzunehmender Selbstmedikation besteht.

Patient 120 hatte 110 Tage nach Operation einen Parathormonwert von 0,32 pmol/l und einen Kalziumwert von 2,02 mmol/l unter einer kombinierten Substitutionstherapie bei weiterhin persistierender Symptomatik. Ein Ausschleichversuch wurde bei dieser Patientin nicht unternommen und auch wurde auf eine weitere Bestimmung des PTH zu späteren Zeitpunkten verzichtet. Nach Rücksprache mit dem Endokrinologen soll diese Patientin einen postoperativen persistierenden Hypoparathyreoidismus entwickelt haben und einer langfristigen Ersatztherapie zugeführt worden sein.

Bei dem Patienten mit der ID 228 aus der Gruppe B war auch nach mehr als sechs Monaten bei mehreren Ausschleichversuchen der Substitution keine deutliche Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion eingetreten, statt dessen sogar eine Symptomverschlechterung aufgetreten. Das Parathormon blieb bei diesem Patienten weiterhin unter dem Normbereich mit einem Wert von 0,53 pmol/l und einer einhergehenden Verstärkung der Symptomatik. So gestaltete sich hierbei aufgrund eines vorliegenden persistierenden postoperativen Hypoparathyreoidismus eine weiterführende Behandlung mit Kalzium und Vitamin D3 - Präparaten als unverzichtbar.

Tabelle 29 — Patienten	PTH (pmol/l)	Ca++(mmol/l)	Symptomatik
120/Gruppe A	0,32	2,02	spezifisch+persistierend
121/Gruppe A	4,52	2,20	spezifisch+transient
123/Gruppe A	2,21	2,29	spezifisch+transient
131/Gruppe A	2,52	2,13	spezifisch+transient
132/Gruppe A	-	-	unspezifisch+transient
133/Gruppe A	2,98	1,83	spezifisch+transient
139/Gruppe A	5,28	2,21	unspezifisch+transient
149/Gruppe A	-	2,23	stets asymptomatisch
205/Gruppe B	8,48	-	stets asymptomatisch
208/Gruppe B	-	2,23	spezifisch+transient
228/Gruppe B	0,53	2,15	spezifisch+persistierend
244/Gruppe B	1,25	2,45	spezifisch+transient

Tabelle 30 — Patienten	Therapie	Grund der Substitution
120/Gruppe A	Kalzium+Kalzitriol	Persistierender Hypoparathyreoidismus
121/Gruppe A	Kalzium (Monotherapie)	Ungeklärte Hypokalzämie b.normalem PTH
123/Gruppe A	Kalzium+Kalzitriol	Unklare Weiterverordnung
131/Gruppe A	Kalzium+Kalzitriol	Ungeklärte Hypokalzämie b.normalem PTH
132/Gruppe A	Kalzium+Kalzitriol	Unklare Weiterverordnung
133/Gruppe A	Kalzium (Monotherapie)	Ungeklärte Hypokalzämie b.normalem PTH
139/Gruppe A	Kalzium (Monotherapie)	Langsames Ausschleichen
149/Gruppe A	Kalzium+Kalzitriol	Unklare Weiterverordnung
205/Gruppe B	Kalzitriol (Monotherapie)	Laborchemischer 25(OH)Vitamin D3-Mangel
208/Gruppe B	Kalzitriol (Monotherapie)	Langsames Ausschleichen
228/Gruppe B	Kalzium+Kalzitriol	Persistierender Hypoparathyreoidismus
244/Gruppe B	Kalzium+Kalzitriol	Langsames Ausschleichen

## 5.5.4.1 Patienten mit einem persistierenden postoperativen Hypoparathyreoidismus

Zwei Patienten (1,9%), des von 107 nach Entlassung untersuchten Patienten repräsentierten nach einem Zeitraum von mehr als sechs Monaten einen persistenten postoperativen Hypoparathyreoidismus. Je Gruppe war ein Fall eines persistenten postoperativen Hypoparathyreoidismus aufgetreten. Beide Patienten mit nachgewiesener Persistenz waren weiblichen Geschlechts.

Die zwei Betroffenen unterzogen sich aufgrund einer euthyreoten Struma multinodosa einer totalen Thyreoidektomie und bei beiden Patientinnen wurde intraoperativ keine Autotransplantation einer Nebenschilddrüse vorgenommen (Tabelle 31).

Eine spezifische Symptomatik stellte sich nach Ausschleichversuchen der Substitutionstherapie bei beiden Patientinnen erneut ein, sowohl durch charakteristische Symptome eines
postoperativen Hypoparathyreoidismus mit perioralen Parästhesien, symmetrische
Kribbelparästhesien der oberen Extremitäten, einer starken Krampfneigung sowie
entsprechend niedrigen Parathormonwerten. Unter einer entsprechenden Therapie soll sich die
Symptomatik laut weiterbehandelnder Arztpraxen bei beiden Patienten gebessert haben und
stabil sein.

Tabelle 31 – Patientencharakteristika	Patient 1	Patient 2
ID/Gruppe	228/B	120/A
Alter (Jahre)	63	15
Geschlecht	W	W
Diagnose	Euthyreote Struma	Euthyreote Struma
OP -Verfahren	Totale Thyreoidektomie	Totale Thyreoidektomie
OP - Zeit (Minuten)	132	180
NSD in situ (n)	4	4
NSD ATX (n)	0	0
NSD in Histologie (n)	0	0
Liegezeit (Tage)	8	4

## 6. Diskussion

## 6.1 Zielsetzungen der Arbeit und Stand der Forschung

Seit einigen Jahren wird von verschiedenen Arbeitsgruppen der endokrinen Chirurgie weltweit verstärkt die Validität des PTH - Werts als Prädiktor der postoperativen Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperationen untersucht. In einigen Studien wird ein relativer prozentualer Abfall des Parathormons nach Eingriffen an der Schilddrüse vom präoperativen Ausgangswert als ein vielversprechender, prädiktiver Marker untersucht <sup>32,35,45,46,84</sup>. Andere versuchen einen verlässlichen Cut - off Wert für das ioPTH bzw. PTH zu unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten nach der Operation zu ermitteln <sup>35,45</sup>. Bei den meisten Studien sind positive Ergebnisse für den Einsatz der Parathormonmessung zur Identifikation hypokalzämiegefährdeter Patienten zu verzeichnen; auch wenn derzeit die Ergebnisse für einen aussagekräftigen Cut - off Wert, bzw. Abfall vom Ausgangswert zum Teil noch differieren <sup>32</sup>. Gegenwärtig zeigt sich eine Messung des PTH in einem zeitlichen Intervall von 1 bis 6 Stunden nach erfolgter Operation an der Schilddrüse als prädiktiv vielversprechend <sup>32,35,45</sup>.

Trotz dieser insgesamt überwiegend positiven Ergebnisse hat sich diese Methode bisher in der Praxis noch nicht durchgesetzt und bedarf weiterer Studien<sup>4</sup>.

Ein Grund für differierende Ergebnisse scheint auch die Vielfältigkeit und Heterogenität im Studiendesign zu sein, beispielsweise bei der Wahl der Ein- bzw. Ausschlusskriterien und auch die Variabilität der Definition der Hypokalzämie: In einer Reihe von Studien wird

bereits die laborchemische asymptomatische Veränderung des Kalziums als Hypokalzämie gewertet, in anderen hingegen ist dies erst bei Auftreten von Symptomen einer Hypokalzämie der Fall und führt auch beim Vergleich der Ergebnisse diverser Untersuchungen zu Unterschieden<sup>5</sup>. Sowohl die vorliegende Grunderkrankung, die Geschlechtszugehörigkeit, der intraoperative Zustand der Nebenschilddrüsen als auch sehr stark die Art und Radikalität des Eingriffs fungieren als Einflussgrößen auf das Risiko der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie<sup>5,11,85,86</sup>

Als weitere mögliche prädiktive Marker eines postoperativen Hypoparathyreoidismus werden z. B. derzeit sowohl die Phosphatbestimmung im Serum bei Patienten mit stabilen Vitamin - D3 - Spiegeln<sup>87</sup>, als auch der präoperative Vitamin - D3 - Spiegel im klinischen Verlauf untersucht und diskutiert<sup>88</sup>.

Als Cut - off Wert zeigten sich postoperative Werte im Intervall zwischen < 8, < 10 bzw.

< 12 bzw. < 15 bis zu < 20 pg/ml als vielversprechend <sup>13,37,41,89,90</sup>. Der bestmögliche Abnahmezeitpunkt ist noch nicht eindeutig identifiziert, da hierzu die Ergebnisse differieren.

Was die Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus betrifft, so finden sich in der Literatur unterschiedliche Behandlungsalgorithmen nach Schilddrüsenoperationen.

Vor diesem Hintergrund und somit zur weiteren Evaluierung sind ergänzende klinische Studien zur Prüfung der prädiktiven Validität der intra - bzw. postoperativen Parathormonbestimmung in der Schilddrüsenchirurgie sinnvoll und ganz besonders solche, die zur Verbesserung der kurz- und langfristigen Therapie von Patienten nach Operationen an der Schilddrüse beitragen können.

Neben den unangenehmen Symptomen, die postoperativ möglich sind, könnten durch eine möglichst optimale postoperative Therapie lange Liegezeiten auf Kosten der Lebensqualität der Patienten und auch der Krankenkassen verringert werden. Bei heutzutage zunehmend kürzeren Liegezeiten ist daher eine möglichst frühe und zuverlässige Identifizierung potentiell hypokalzämiegefährdeter Patienten immer entscheidender, um durch entsprechende Interventionen die Sicherheit des Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus zu gewährleisten.

#### **6.2 Zum Studiendesign**

Bei einer Vielzahl unterschiedlichster Studiendesigns und Untersuchungsmöglichkeiten der Pathogenese des postoperativen Hypoparathyreoidismus sowie diverser weiterer Einflussfaktoren sollte mit Hilfe dieser Studie durch ein übersichtliches Studiendesign mit ausgewählten Untersuchungsgrößen vor allem im Klinikalltag mit einfachen Mitteln

Orientierung bei der postoperativen Versorgung und Therapie von Patienten nach Schilddrüsenresektionen geschaffen werden.

Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie im Hinblick auf Alter, Grunderkrankungen, angewandtes Operationsverfahren, Operationsdauer sowie den intraund postoperativen Status der Nebenschilddrüsen konnte durch eine klare Definition der Einund Ausschlusskriterien vor Einschluss in die Studie übersichtlich gehalten werden. In Bezug auf die Geschlechterverteilung fällt deutlich ein wesentlich höherer Frauenanteil auf, welcher sich durchgängig in allen vergleichbaren Studien finden lässt und somit charakteristisch ist <sup>9,78,86,91-94</sup>.

Beide Gruppen erwiesen sich durchweg im Hinblick auf alle anderen genannten Charakteristika als homogen und somit im Sinne einer soliden statistischen Auswertung als gut vergleichbar.

#### **6.3** Laborchemie versus Symptommanifestation

Die für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus typische Klinik manifestierte sich bei der Mehrheit der untersuchten Patienten beider Gruppen innerhalb der ersten zwei Tage nach Schilddrüsenresektion.

Dieser Verlauf zwischen einem Absinken des Kalziumspiegels und dem Zeitintervall einer Symptommanifestation entspricht auch der Beobachtung anderer Studien<sup>4,14,28,33,95-97</sup>.

Trotz des bei allen Patienten laborchemisch nachgewiesenen postoperativen Hypoparathyreoidismus kam es nur bei einem guten Drittel (35,5%) der Patienten zu einer Klinik. Von insgesamt 124 eingeschlossenen Patienten entwickelte die Mehrheit (64,5%) keine Symptome. Auch in der bedarfsorientiert behandelten Gruppe B kam es nur bei 37,7% der Patienten zu einer Symptomatik. Vorliegende Studie ist jedoch die bisher einzig bekannte Studie, bei der Patienten erst ab einem Absinken des Parathormons unter 1,6 pmol/l und / oder des Kalziums unter 2,0 mmol/l überhaupt in die Studie eingeschlossen wurden.

Bei Huang et al. fand sich selbst bei gut einem Drittel an Patienten mit einem direkt postoperativ gemessenen normalen PTH von  $\geq 1,59$  pmol/l eine transiente, laborchemische Hypokalzämie ohne Symptommanifestation.

Huang et al. berichten weiterhin, dass sich dieses Phänomen einer transienten, laborchemischen Hypokalzämie selbst bei Patienten mit PTH - Werten von  $\geq$  1,59 pmol/l 15 Minuten nach Thyreoidektomie bei dem Großteil ganz von selbst spontan zurückbildete<sup>98</sup>. Dort wird als Grund für die rasche Stabilisierung des Kalziumspiegels eine postoperative Wiederöffnung kollabierter Venen im Operationsfeld angenomment<sup>98</sup>.

Sehr unterschiedliche Verteilungsverhältnisse zwischen dem Auftreten von symptomatischer und asymptomatischer Hypokalzämie werden hierzu in der aktuellen Literatur erwähnt, in vielen Fällen wird die Hypokalzämie jedoch primär durch die Laborchemie definiert.

Bei Lindblom et al.<sup>34</sup> (2002), Erbil et al.<sup>14</sup> (2007) und Toniato et al. <sup>99</sup> (2008) findet sich z.B. ein genau umgedrehtes Verhältnis zwischen symptomatischer und asymptomatischer Hypokalzämie von gerundet 2 zu 1, mit etwa einem Drittel symptomatischer Patienten zu zwei Dritteln asymptomatischer Patienten.

Cavicchi et al. <sup>94</sup> (2008) berichten über eine relativ ähnlich hohe Anzahl an Patienten (15 zu 20) mit und ohne Symptome zugunsten asymptomatischer Patienten bei bestehender verminderter Laborchemie; wobei in dieser Studie Patienten mit allen Arten bilateraler Schilddrüsenoperationen eingeschlossen wurden und nicht nur solche mit einer totalen Thyreoidektomie.

Bei allen eben genannten Studien sind auch zunächst alle Patienten mit einer totalen Thyreoidektomie (und nicht erst ab einem festgelegten laborchemischen Wert, wie in vorliegender Arbeit) eingeschlossen, sodass ein Vergleich des Auftretens von symptomatischen und rein laborchemischen Hypokalzämien an dieser Stelle nur eingeschränkt möglich ist.

Diese Ergebnisse zeigen dennoch, dass allein das temporäre Absinken von Parathormon und /oder Kalzium unter die Norm keinesfalls zwangsläufig die Entwicklung eines symptomatischen postoperativen Hypoparathyreoidismus nach sich zieht<sup>8</sup> und schlussfolgernd eine Orientierung einzig an üblichen Referenzwerten nur bedingt geeignet ist, Risikopatienten sicher zu identifizieren und diese daraufhin gleichermaßen vorsorglich zu substituieren <sup>98</sup>.

Daher ist es sinnvoll, neben der Laborchemie auch zusätzlich andere Marker und Charakteristika zu beobachten und in die postoperative Risikoabschätzung dieses multifaktoriell bedingten Krankeitsbildes <sup>7,33</sup> miteinzubeziehen.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen kommt es in der aktuellen Literatur erst ab einem laborchemischen Schwellenwert ("cut - off") von Parathormon und Kalzium, unterhalb des Referenzbereichs in Kombination mit weiteren Risikofaktoren, zu einer Klinik.

#### 6.4 Korrelation zwischen Parathormon- und Kalziumspiegel

Es konnte eine statistisch signifikante Korrelation erstens zwischen dem direkt postoperativ bestimmten PTH und dem direkt postoperativen Kalzium, zweitens dem direkt postoperativen PTH und dem Kalzium nach 48 Stunden und dem 4 bis 6 Stunden postoperativ bestimmtem PTH und dem 48 Stunden Kalzium und auch dem 24 Stunden PTH und 48 Stunden Kalzium nachgewiesen werden.

Für das PTH nach 4 bis 6 Stunden konnten wir den stärksten Zusammenhang mit dem Kalzium 48 Stunden postoperativ ermitteln.

Mit einem p-Wert für den Korrelationskoeffizienten von 0,006 war dieses Ergebnis hochsignifikant. Zu diesem Zeitpunkt ließen sich 40,4% des Kalziumspiegels am zweiten postoperativen Tag allein durch die Einflussgröße Parathormon erklären.

Hierbei zeigt sich eine Übereinstimmung mit den physiologischen Zusammenhängen zwischen Kalziumspiegel und Parathormonausschüttung und den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen in der Vergangenheit: Ein Abfall des Serumkalziums wird laborchemisch zumeist innerhalb der ersten 24 Stunden beobachtet<sup>30,33</sup>.

Ein klinisch relevantes Absinken des Kalziums mit der Entwicklung einer Symptomatik wird jedoch erst nach 24 bis zu 72 Stunden postoperativ beobachtet<sup>4,28-32</sup>.

Limitierend bei der Interpretation dieser Zusammenhänge ist die Tatsache, dass nach 48 Stunden nur noch von insgesamt 33,1% der Patienten Kalziumwerte und von ingesamt 30,6% der Patienten Parathormonwerte vorliegen.

## 6.5 Das Parathormon als prädiktiver Marker der postoperativen Hypokalzämie

Wir konnten mit unserer Studie mehrere brauchbare und statistisch signifikante Cut - off Werte zur Anwendung in der chirurgischen Praxis evaluieren und auch eine prädiktive Validität des Parathormons in Hinblick auf bisherige Forschungsergebnisse bestätigen.

Es zeigten sich für Patienten mit direkt postoperativ bestimmten PTH - Werten im Bereich von 1,1 und 1,2 pmol/ l jeweils signifikante Zusammenhänge zwischen Laborchemie und der Entstehung einer Klinik.

Auch noch zu einem etwas späteren Zeitpunkt nach erfolgter Operation zeigte sich das PTH als ein prädiktiv wertvoller Marker: Ein etwas niedrigerer PTH - Wert von 0,9 pmol/l, 4 bis 6 Stunden postoperativ bestimmt, war statistisch ebenfalls signifikant.

Der Wert von 1,2 pmol/l zeigte hierbei die höchste Signifikanz und korreliert auch mit Ergebnissen, die bereits in ähnlichen früheren Studien durchgeführt wurden.

Die Arbeitsgruppe um McLeod et al.<sup>29</sup> konnte ebenfalls einen Parathormonwert bei Erreichen des Patienten im Aufwachraum von < 12 pg/mL (umgerechnet 1,27 pmol/l) als einen 100%ig sensitiven und 88%ig spezifischen Prädiktor symptomatischer Hypokalzämien evaluieren. In weiteren Studien, deren Ergebnisse in renommierten Journalen publiziert wurden, lagen die

Cut - off Werte in unmittelbarer Nähe der in vorliegender Studie ermittelten Schwellenwerte: z.B. Vescan et al  $^{102}$  bei < 1,1 pmol/l eine Stunde postoperativ, Quiros et al. $^{41}$  und Richards et al. $^{15}$  bei < 10 pg/ml direkt postoperativ.

Lombardi et al. untersuchten die Validität in zwei Studien <sup>89,103</sup> und bestätigten in der ersten prospektiven Studie<sup>89</sup> mit einer überschaubaren Patientenzahl eine akkurate Prädiktivität des PTH nach 4 und auch nach 6 Stunden unter einem Wert von 10 pg/ml. In der darauffolgenden, großangelegten Studie<sup>103</sup> mit 523 Patienten dämpfte die Arbeitsgruppe ihr eigenes Ergebnis ab und plädierte für weitere Untersuchungen. Diese Studie von 2006<sup>103</sup> ist in der vorhandenen Literatur jedoch die einzige, die eine prädiktive Nutzbarkeit einer einzigen PTH - Messung unter Vorbehalt sieht, da es zu einer erhöhten Anzahl falsch - negativer Ergebnisse gekommen war.

Es sei angemerkt, dass bei Lombardi et al.<sup>103</sup> in diesem Zusammenhang vor allem darauf hingewiesen wird, das Parathormon nicht als absoluten, alleinigen Marker zu verstehen und anzuwenden, sondern stets in Verbindung mit den Kalziumwerten<sup>103</sup>.

Diese Aussage steht nicht konträr zu unseren Ergebnissen, da wir die PTH - Messung ebenfalls als additives Instrument sehen und nicht als Absolutum in der Risikoabschätzung bei Patienten mit totaler Thyreoidektomie.

Beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen ähnlicher vorhandener Studien erschwerte vielfach das unterschiedliche und zum Teil auch unübersichtliche Studiendesign eine eindeutige und aussagekräftige Auswertung und Evaluation<sup>104</sup>. Als Beispiele seien genannt stark differierende Ein - und Ausschlusskriterien, die Art des Operationsverfahrens, Patientenzahlen, Messzeitpunkte für PTH und Kalzium, unterschiedliche Maßeinheiten und oft auch die Definition der Hypokalzämie. In einigen Studien wird zwischen symptomatischen hypokalzämischen und asymptomatischen hypokalzämischen Patienten gar nicht so scharf unterschieden. Zum Teil finden sich keinerlei Angaben zur Anzahl symptomatischer hypokalzämischer Patienten, da dort asymptomatische und symptomatische Patienten gleichermaßen als Patienten mit Hypokalzämie erwähnt sind. <sup>12,41,84,105-107</sup>.

In einigen meist älteren Arbeiten wurden Patienten mit unterschiedlichen Schilddrüsenoperationen <sup>29,41,59</sup> (bilateral, unilateral, subtotal, Rezidivoperationen etc.) in die Studie eingeschlossen, in anderen wiederum wurden nur Patientenkollektive mit totaler Thyreoidektomie <sup>15,105,108,109</sup>, nur subtotaler Thyreoidektomie <sup>110</sup> oder totaler Thyreoidektomie, kombiniert mit zentraler Neckdissection <sup>86</sup> untersucht.

Andere Arbeitsgruppen<sup>19,84,99,108</sup> so wie Chapman et al.<sup>84</sup> beispielsweise untersuchten jeweils das prozentuale relative Absinken des PTH vom präoperativen Ausgangswert im

postoperativen Verlauf, um daraus Schlüsse auf die Entwicklung eines möglichen postoperativen Hypoparathyreoidismus ziehen zu können. Sinnvoll ist dabei die Beachtung individueller Verläufe, da jeder Patient mit einer individuellen biochemischen, physiologischen und anatomischen Konstitution ausgestattet ist und somit Patienten quasi unter unterschiedlichen Ausgangsbedingungen operiert werden.

Komplizierter und anfälliger für Fehler gestaltet sich jedoch möglicherweise die realistische Anwendbarkeit dieser Methodik in der Klinik. Zur Orientierung erscheint ein Cut - off Wert als Richtgröße in einem definierten Zeitintervall als leichter einsetzbar und übersichtlicher, als jedes Mal einen prozentualen Abfall ("drop") vom Ausgangswert zu errechnen.

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse im Zusammenhang mit den Ergebnissen aus der Regressionsanalyse sind die Zusammenhänge zwischen dem Absinken des Parathormons und dem zeitlich versetzten Abfall des Kalziumspiegels nach 48 Stunden mit der Entwicklung von Symptomen noch deutlicher. Diese können zusätzlich die Brauchbarkeit des PTH unter Einbeziehung der Kalziumwerte als Prädiktor einer postoperativen Hypokalzämie nach bilateraler Schilddrüsenresektion untermauern.

Diese Messung sei als ein additives Instrument zur Detektion von Risikopatienten zu verstehen und könnte hilfreich sein, um schwerwiegende Komplikationen abzuwenden. Wichtig ist daher, weiterhin alle zusätzlich beobachteten Einflussfaktoren und den individuellen Verlauf bei der Einschätzung der einzelnen Patienten postoperativ miteinzubeziehen.

In Hinblick auf die vielversprechenden Ergebnisse einer ganzen Reihe anderer Studien<sup>29,41,89,102</sup> könnte sich auch anhand der vorliegenden Ergebnisse in Zukunft durchaus der Einsatz einer direkt postoperativen Parathormonmessung in der Schilddrüsenchirurgie etablieren.

Weitere eventuell multizentrisch angelegte Studien mit höheren Patientenzahlen könnten helfen, gezielt die bereits publizierten Schwellenwerte zu evaluieren, indem die Einschlusskriterien dementsprechend gewählt werden und zusätzlich eine Kontrollgruppe mit PTH - Werten zwischen Cut - off Wert und niedrigstem Referenzwert untersucht wird..

#### 6.6 Begünstigende Einflussfaktoren einer Symptomatik

Vor dem Hintergrund, dass das postoperative Absinken des Parathormons unter einen Schwellenwert als ein wichtiger Marker neben einer ganzen Reihe anderer Faktoren zu sehen ist, war uns im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wichtig, andere Risikomarker zu evaluieren.

In unserer Untersuchung haben wir wie auch andere Arbeitsgruppen einen starken Zusammenhang zwischen der Symptomentstehung und der Geschlechtszugehörigkeit festgestellt <sup>5,32,111</sup>.

Bei der Betrachtung der demographischen Daten wie Alter und Geschlechterverteilung fällt zunächst einmal ein höherer Frauenanteil des untersuchten Patientenkollektivs in einem Verhältnis von 4:1 auf.

Ein Ungleichgewicht im Geschlechterverhältnis findet sich häufig bei ähnlichen Studien<sup>41,86,99,111,112</sup> im Rahmen der Schilddrüsenchirurgie, da an Schilddrüsenerkrankungen im Durchschnitt wesentlich häufiger Frauen erkranken<sup>9</sup>.

Im weiteren Verlauf konnten wir in vorliegender Untersuchung auch den Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit auf Symptomentstehung sowie die Stärke der Symptommanifestation beobachten. Es konnte gezeigt werden, dass in der Analyse der Daten aus dem Gesamtkollektiv nicht nur absolut mehr Frauen untersucht wurden, sondern auch absolut fast viermal so viele Frauen (41,8%) als Männer (11,5%) eine postoperative Symptomatik entwickelten.

Dieser Zusammenhang eines prozentual höheren Vorkommens des postoperativen symptomatischen Hypoparathyreoidismus bei Frauen als bei Männern ist auch in aktueller Literatur dokumentiert<sup>5,14,9,32,111</sup>.

Neben einem niedrigen PTH - und Kalziumspiegel wird in einer Vielzahl ähnlicher Studien auf die Multifaktorialität bei der Entstehung des postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenresektionen hingewiesen<sup>14,9</sup>.

Genannt werden hierbei Faktoren wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen wie der Morbus Basedow, maligne Schilddrüsenerkrankungen, Erkrankungen des Kalziumstoffwechsels (zum Beispiel Osteodystrophie oder Thyreotoxikose), ein Vitamin - D3 - Mangel, die Radikalität des Operationsverfahrens, Operationsdauer, die Erfahrung und das manuelle Geschick des jeweiligen Operateurs <sup>11,14,32,41,113</sup>. Der intraoperative Status der Nebenschilddrüsen, die Anzahl identifizierter Nebenschilddrüsen, ischämisch veränderter Nebenschilddrüsen sowie deren anschließender Autotransplantation und die Menge der unbeansichtigt resezierten Epithelkörperchen werden neben den Laborparametern als ebenfalls maßgebliche Einflussfaktoren für den weiteren klinischen Verlauf in der aktuellen Literatur aufgeführt<sup>14,32,80</sup>.

#### 6.7 Der intra- und postoperative Status der Nebenschilddrüsen

Was die makroskopische Integrität der Nebenschilddrüsen unter der Operation und einen

Zusammenhang mit der Entstehung einer Symptomatik betrifft, so konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass Patienten mit einer perioperativen in situ Identifikation von weniger als vier Nebenschilddrüsen zu einer erhöhten Symptomrate neigten als Patienten, bei denen im Verlauf der Operation alle vier Epithelkörperchen als intakt evaluiert wurden.

Bei 61,5% der Patienten mit weniger als 4 in situ beurteilten Nebenschilddrüsen kam es zu Symptomen. Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante und auch klinisch nachvollziehbare Korrelation zwischen Symptomhäufigkeit und in situ Identifikation. In anderen Studien ist dieser Zusammenhang ebenso bereits beschrieben und konnte mittels vorliegender Untersuchung bestätigt werden<sup>7,9,21,93,114</sup>.

Eine saubere chirurgische Präparation und die Erfahrung des Chirurgen werden als ein wesentlicher intraoperativer Einflussfaktor für die möglichst störungsfreie Erhaltung der Nebenschilddrüsenfunktion gesehen<sup>13,9,85,114</sup>.

Für Patienten mit ein oder maximal zwei versehentlich mitresezierten Epithelkörperchen, die später in der histologischen Begutachtung des Operationsresektats gefunden wurden, konnten wir im untersuchten Patientengut wie Gourgitos et al., Lin et al. sowie auch C. Page und V.Strunski keinen signifikanten Zusammenhang zur Entwicklung eines transienten bzw. permanenten Hypoparathyreoidismus feststellen 115-117. Im Vordergrund steht vielmehr, wie intakt die verbliebenen Nebenschilddrüsen nach Schilddrüsenoperation sind, und die akkurate und achtsame Beschau der einzelnen Epithelkörperchen und ihrer Durchblutungssituation intraoperativ 14,118.

Bei der Betrachtung der Patienten, bei denen eine Autotransplantation erfolgte, konnte statistisch kein signifikanter Unterschied zu einer erhöhten transienten Symptomhäufigkeit gefunden werden. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen uneinheitlich und werden kontrovers diskutiert<sup>117-119</sup>.

In den meisten Studien wirkt sich jedoch eine Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe überwiegend positiv im Langzeitverlauf aus, sodass es bei Patienten mit Nebenschilddrüsenautograft so gut wie nie zu einem permanenten Hypoparathyreoidismus gekommen ist. 25,117,119,120

Bemerkenswert ist, dass langfristig kein Patient, bei dem eine oder sogar zwei Autotransplantationen intraoperativ notwendig wurden, im weiteren Verlauf einen persitsierenden postoperativen Hypoparathyreoidismus entwickelte.

Dieses Ergebnis ist ein starkes Argument für die Durchführung der intraoperativen Autotransplantation im Falle eines Verdachts, dass eine oder mehrere Nebenschilddrüsen Schaden genommen haben könnten, um langfristig eine persistierende Insuffizienz der Nebenschilddrüsen zu vermeiden. Dieser Zusammenhang ist auch schon von anderen Autoren beschrieben worden 11,25,26,100,120,121.

# 6.8 Substitution im Langzeitverlauf: Parathormon- und Kalziumwerte nach Entlassung

Bei der Betrachtung der Parathormonwerte zeigten sich im postoperativen Verlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede; es fiel jedoch auf, dass in der prophylaktisch substituierten Gruppe A die PTH - Werte im Median überdurchschnittlich häufig niedriger ausfielen als in der rein bedarfsorientiert behandelten Gruppe B.

Zusätzlich zu berücksichtigen ist, dass die Patienten der Gruppe B sogar präoperativ mit einem etwas niedrigeren medianen PTH von 3,9 pmol/l als Patienten der Gruppe A mit einem medianen PTH von 4,2 pmol/l in die Operation gingen.

Ein Absinken des Parathormons war innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ in der Prophylaxegruppe A von einem präoperativen Ausgangswert von 4,1 pmol/l auf 0,7 pmol/l etwas stärker ausgeprägt, als der des PTH der Gruppe B von 3,9 pmol/l auf 0,8 pmol/l nach 48 Stunden.

Limitierend bei der Interpretation der genannten Laborwerte ist die Tatsache, dass nur noch von 30, 6% der Patienten Laborparameter nach 48 Stunden vorlagen.

Diese Auffälligkeit stellt freilich keinesfalls einen Beweis für eine durch die prophylaktische Substitution wesentlich beeinträchtigte Nebenschilddrüsenfunktion dar, sie gibt jedoch möglicherweise einen Hinweis dafür, dass sich eine Kalzium - und Vitamin - D3 - Substitution auf die endokrine Aktivität der Epithelkörperchen auswirken könnte.

Bei Hinzunahme der Kalziumwerte konnten wir erstaunlicherweise binnen der ersten 48 Stunden, bei vergleichbarer Ausgangslage mit einem Kalzium von 2, 3 mmol/l im Median, trotz einer prophylaktischen Substitutionstherapie mit Kalzium und Vitamin D3 in der Gruppe A keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachten.

Dieser geringfügige Unterschied zugunsten eines jedoch nur geringfügig höheren Kalziumspiegels in der Gruppe A schlug sich in Hinblick auf die Symptommanifestation entgegen unserer Erwartung und den Ergebnissen aus vergleichbaren Studien quantitativ nicht nieder.

Bei einer prophylaktischen Therapie war eine Verringerung des Auftretens einer Symptomatik durch Stabilisierung des Kalziumstoffwechsels in der Gruppe A angenommen und zu erwarten gewesen <sup>11,86,91,101</sup>.

In beiden Gruppen traten typische Symptome im weiteren Verlauf etwa gleich häufig auf.

In der Studiengruppe B, in der die Patienten bedarfsorientiert mit Kalzium und Vitamin D3 therapiert wurden, entwickelten auf "qualitativer" Ebene jedoch etwas mehr Patienten eine mittlere und schwere Ausprägung der Symptomatik.

Dieser Unterschied war in der statistischen Auswertung nicht signifikant, erscheint jedoch klinisch dennoch relevant zu sein, denn alle Patienten mit schweren Symptomen entstammten der Gruppe B.

Ein künstlich erhöhter Kalziumspiegel in Kombination mit möglicherweise intraoperativ in Mitleidenschaft gezogener Nebenschilddrüsen könnte sich negativ auf deren Regeneration und endokrine Aktivität der Epithelkörperchen auswirken<sup>94</sup>, sodass daraufhin selbst das von außen lediglich oral zugeführte Kalzium in Verbindung mit Kalzitriol vielleicht den permanenten Bedarf zur Aufrechterhaltung einer stabilen Kalziumhomöostase in Verbindung mit einer wohlmöglich niedrigen PTH - Sekretion nicht in allen Fällen zu decken vermochte.

Ein Erklärungsmodell für das im Vergleich relativ hohe Auftreten von Patienten mit einer entsprechenden Klinik in der Gruppe A könnte möglicherweise die dort erhöhte Zufuhr von Kalzium in Kombination mit Vitamin D3 sein und eine damit verbundene Suppression der regenerationsbedürftigen Nebenschilddrüsen <sup>5,27,122-124</sup>.

In einer aktuelleren Studie konnten Schmitt et al. 2003 feststellen, dass bei einer allerdings parenteral provozierten Hyperkalzämie die Menge des PTH pro pulsatilem bei gesunden Probanden und auch bei Patienten mit heterotoper Nebenschilddrüsenautotransplantation nach PTX und Patienten ohne PTX signifikant reduziert war. Die Patienten mit und ohne PTX litten an einer terminalen Niereninsuffizienz<sup>27</sup>.

Am höchsten war der Abfall des PTH bei den gesunden Probanden<sup>27</sup>.

In einer früheren klinischen Studie von Schmitt et al. zeigte sich bei einer Hand voll gesunder Probanden auch unter einer oralen Vitamin - D3 - Substitution eine verminderte PTH - Sekretion im Rahmen einer künstlich induzierten Hypokalzämie<sup>123</sup>.

Auf dieser Grundlage kann durchaus angenommen werden kann, dass auch die postoperativ noch intakten Nebenschilddrüsen bei thyreoidektomierten Patienten und einer prophylaktischen Kalziumsubstitution auch ohne Vorliegen einer Hyperkalzämie mit einer relativ geringeren Menge an Parathormon reagieren könnten.

Anastasiou et al. (2012) zeigten in einer klinischen Studie, dass sogar bei in der Vergangenheit total thyreoidektomierten Patienten ohne laborchemische und klinische Auffälligkeiten im weiteren Verlauf eine reduzierte endokrine Rückantwort der Epithelkörperchen auf hypokalzämische Stimuli, wie (z.B. eine Infusion mit Natriumhydrogencarbonat) vorkommen kann<sup>125</sup>.

In vorliegendem Patientengut mit nicht signifikant niedrigeren, postoperativen Parathormonwerten schien sich zunächst eine prophylaktische Substitution nur geringfügig auf die Parathormonsekretion ausgewirkt zu haben.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass eine orale prophylaktische Supplementation tendenziell das Auftreten von schwerwiegenderen Verläufen minderte, was sich auch mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen deckt <sup>32,86</sup>.

Es finden sich genügend Hinweise, dass durch eine routinemäßige Kalzium - und Vitamin - D3 - Substitution mittelgradigen und schwerwiegenden Entgleisungen des Kalziumstoffwechsels nachhaltig entgegengewirkt werden kann 10,86,126-128.

# 6.9 Die endokrine Aktivität der Nebenschilddrüsen unter Kurz- und Langzeitsubstitution mit Kalzium und Vitamin D3

Blicken wir allgemein auf die Empfehlungen, was die Therapie des symptomatischen postoperativen Hypoparathyreoidismus betrifft, so finden sich in der internationalen Literatur unterschiedliche Behandlungsalgorithmen für Patienten nach totaler Thyreoidektomie<sup>129</sup>: Einheitliche und festgelegte Therapierichtlinien existieren, auch bei Patienten mit persistentem Hypoparathyreoidismus, derzeit noch nicht<sup>7,15,30</sup>.

Entweder erfolgt eine postoperative Routinesubstitution von Kalzium zumeist in Kombination mit Vitamin D3<sup>86,126,127,130</sup>, oder die Behandlung ist stets bedarfsorientiert, je nach Symptommanifestation und laborchemischem Verlauf von Parathormon und Kalzium<sup>32,127,131</sup>. Die prophylaktische perioperative Substitution scheint eine weitere Option zur Senkung der Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus zu sein. Zusätzlich konnte dadurch auch in mehreren randomisierten Studien eine signifikante Abschwächung der Symptomausprägung erreicht werden, was sich auch in unserer Studie andeutete<sup>10,86,126,127</sup>.

In Deutschland gibt es bisher keine eindeutige Behandlungsempfehlung und auch der Einsatz einer Prohylaxe mit Kalzium in Vitamin D3 ist aus verschiedenen Gründen international nicht unumstritten<sup>31,132,133</sup>.

Bei Franzke et al. heißt es: "Eine offizielle Empfehlung der deutschen Fachgesellschaften hinsichtlich dieses Vorgehens liegt jedoch nicht vor. Daher kommt dieses Procedere noch nicht flächendeckend zur Anwendung."<sup>5</sup>. Tendenziell könnte sich jedoch derzeit in einigen Ländern eine selektive bedarfsorientierte Supplementation unter Berücksichtigung einiger Kriterien mehr bewähren als eine routinemäßige präventive Therapie<sup>98,127,129,134</sup>.

Nicht zuletzt dürfte ein starkes Argument für eine individuellere Therapie das Risiko einer

Überdosierung von Kalzium und Vitamin D3 und deren Auswirkungen vor allem bei frühentlassenen Patienten unter ambulant betreuter Selbstmedikation sein<sup>5,30,98</sup>.

Eine erneute wissenschaftliche Abklärung der Effekte längerfristiger Supplementation von thyreoidektomierten Patienten und deren Vor- und Nachteile sollte durch weitere Studien untersucht werden <sup>127,135</sup>.

Die Möglichkeit einer dauerhaften Schädigung ist zwar insbesondere durch eine ambulant übermäßig lange und undifferenziert fort- und durchgeführte Langzeitsubstitution thyreoidektomierter Patienten in Anbetracht der physiologischen Regelkreise bzw. aktueller molekularer Forschungsergebnisse anzunehmen<sup>5,122</sup> doch finden sich in der aktuellen Literatur bisher kaum eindeutige Belege für eine langfristige Schädigung der Epithelkörperchen <sup>5,128</sup>.

Schmitt et al. beispielsweise konnten im Rahmen von Autotransplantationen von Nebenschilddrüsengewebe eine insuffiziente und langwierige Reinnervierung autonomer Nervenfasern der Epithelkörperchen feststellen, die bei der Operation geschädigt wurden. Diese Irritationen können letztendlich zu einer relativen Kalziumresistenz bei unwesentlich unbeeinträchtigter PTH - Sekretion des Gewebes geführt haben<sup>25</sup>.

Hier werden weitere Studien nötig sein, um das Wissen über den Einfluss einer Supplementation auf die Regenerationsfähigkeit und endokrine Aktivität intraoperativ geschädigter Nebenschilddrüsen zu vertiefen und eine größere Klarheit gewinnen zu können. Die Folgen einer kurzfristigen, stationär überwachten Prophylaxe und einer Langzeitsubstitution im Rahmen der ambulanten Weiterbehandlung auf die endokrine Nebenschilddrüsenaktivität sind hierbei klar zu trennen.

#### 6.10 Subjektives Befinden und objektive Befunde nach Entlassung

Die Befunderhebung der Patienten erfolgte nach der Entlassung von zwei Seiten.

Zum einen erhielten wir von 83,2 % der verbliebenen 107 Patienten objektivierbare Daten und Befunde durch die weiterbehandelnden Ärzte, zum anderen holten wir von allen 107 Patienten subjektive Informationen über Verlauf und Befinden von den Patienten selbst ein.

Von 83,2 % der verbliebenen 107 Patienten existierten im Rahmen der Nachuntersuchung Kalziumwerte und von 49,5% Parathormonwerte in unterschiedlicher Anzahl und zu unterschiedlichsten Zeitpunkten innerhalb des Untersuchungszeitraumes von mindestens 6 Monaten nach Entlassung.

Diese quantitative Inhomogenität bei den Laborbefunden erschwerte zum einen die statistische Auswertung und machte zum anderen eine Beurteilung der Nebenschilddrüsenfunktion im Langzeitverlauf insgesamt nur im Groben möglich.

Tendenziell ist trotz hoher Schwankungsbreite der Parathormonwerte in der prophylaktisch behandelten Gruppe A ein etwas höherer PTH - Wert zu erkennen.

Dies führt nicht zur Annahme, dass bei diesen Patienten die Nebenschilddrüsenfunktion durch die prophylaktische Therapie erheblich eingeschränkt wurde.

Bei der Betrachtung der Kalziumspiegel sind die Unterschiede bis zu 6 Monate nach Entlassung marginal. Nach mehr als 6 Monaten haben die Patienten der bedarfsorientierten Gruppe B, von denen noch Laborwerte vorliegen, jedoch ein signifikant höheres Kalzium.

Auch hier sei angemerkt, dass noch Daten nur von insgesamt 29% der 107 Patienten vorliegen und dieses Ergebnis insofern nur eine Tendenz aufzeigen kann.

Zusammenfassend haben im Langzeitverlauf in beiden Gruppen gleichviele Patienten Symptome angegeben, und so kann zu keiner der beiden Therapieoptionen im Hinblick auf eine transiente und therapierbare Symptommanifestation auch nach Entlassung anhand vorliegender Ergebnisse eine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden.

Im stationären Verlauf konnten wir anhand unserer Ergebnisse jedoch durchaus den Vorteil einer prophylaktischen Substitution für Patienten mit einem Parathormon direkt postoperativ unter 1,2 pmol/l und auch noch etwas später bei einer Abnahme nach 4 bis 6 Stunden mit 0,9 pmol/l zur Verringerung des Risikos einer mittel- bis schwerwiegenden Hypokalzämie evaluieren. Dabei sollten jedoch parallel stets andere Einflussgrößen überprüft werden und gerade bei Entlassung dieser Patienten auf eine klare Beschreibung der Weitereinnahme bzw. das zeitgerechte Ausschleichen der Substitution geachtet werden.

Sinnvoll könnte eine aktive Einbeziehung von Patient und weiterbehandelndem Arzt bei Entlassung sein und vor allem auch eine Empfehlung und Überweisung der Patienten in endokrinologische Schwerpunktpraxen in der vulnerablen Phase zwischen Klinikaufenthalt und vollständiger Genesung zuhause.

Eine Schwierigkeit für eine valide Interpretation der Daten nach Entlassung stellte die Diskrepanz hinsichtlich der Qualität und Quantität der extern erhobenen Befunde dar.

Je nach klinischem Verlauf, Einschätzung des weiterbehandelnden Arztes und auch der Compliance der Patienten variierte die Anzahl der Laborproben der einzelnen Patienten stark.

#### **6.11 Patienten mit einem postoperativen symptomatischen**

## Hypoparathyreoidismus nach Entlassung

In einem Zeitraum von 6 Monaten gaben 63,6% aller Patienten an, keine Symptome mehr gehabt zu haben.

Bei neun (8,4%) der Patienten mit Symptomen (36,4%) nach Entlassung kam es zu einer für

einen Hypoparathyreoidismus unspezifischen Symptomatik mit Symptomen, bei denen auch laborchemisch weder PTH - noch Kalziumerniedrigungen auffielen. Bei diesen Patienten konnten jedoch andere Erkrankungen (wie z.B. diabetische Neuropathie, Halswirbelsäulensyndrom) ursächlich für ähnliche, aber unspezifische verwechselbare Symptome (wie z.B. asymmetrische Kribbelparästhesien in nur einer Hand) in Zusammenarbeit mit dem weiterbehandelnden Arzt ausfindig gemacht werden.

Vorab sei anzumerken, dass allgemein auch normale bzw. meist normal niedrige Parathormonkonzentrationen im Blut das Vorliegen einer permanenten Nebenschilddrüseninsufffizienz nicht vollständig ausschließen können<sup>5,8,125,136,137</sup>.

Bei drei Patienten mit einer spezifischen Symptomatik wurde eine Hypokalzämie unklarer Genese nach einem Zeitraum von mehr als 6 Monaten festgestellt.

Bei diesen Patienten waren die Parathormonwerte stets unauffällig, aber alle Patienten entwickelten nach Ausschleichversuchen der Supplementation immer wieder rezidivierende, symptomatische Hypokalzämien.

Alle dieser Patienten mit einer Hypokalzämie unklarer Genese entstammen aus der prophylaktisch behandelten Studiengruppe A.

Über dieses Phänomen berichten einige Arbeitsgruppen ebenfalls in ihren Langzeituntersuchungen<sup>125,136,138</sup>.

In der Literatur wird dieses Phänomen als Nebenschilddrüseninsuffizienz bzw. partieller Hypoparathyreoidismus bezeichnet 136,138.

Die Arbeitsgemeinschaft um Promberger et al. 136 fanden unter thyreoidektomierten Patienten heraus, dass es in einigen wenigen Fällen zu einer Hypokalzämie bei gleichzeitig relativ normalen PTH - Werten kam. Als Grund dafür war eine verbliebene Anzahl intakter Zellen der Nebenschilddrüse angenommen worden, die mit maximaler endokriner Reaktion auf den hypokalzämen Stimulus auffielen, ohne dadurch den Kalziumspiegel suffizient anheben zu können.

Eine genauere Untersuchung der betroffenen Patienten und eine weitere Ursachenforschung sind daher zur Klärung dieser unklaren Hypokalzämie in jedem Fall geboten.

Bei 2 (1,9%) der 107 Patienten mit einem postoperativ laborchemisch nachgewiesenen Hypoparathyreoidismus kam es zur Ausprägung eines persistierenden Hypoparathyreoidismus.

Bei beiden Patienten mit einem klassischen persistenten Hypoparathyreoidismus nach mehr als 6 Monaten war keine Autotransplantation erfolgt. Bei keinem Patienten mit einer Autotransplantation kam es zu einer Persistenz.

Hinsichtlich dieser Beobachtung können wir weiterhin ebenfalls die Maßnahme der Autotransplantation ischämisch veränderter Nebenschilddrüsen oder auch allein im Verdacht stehender, geschädigter Epithelkörperchen befürworten und die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen untermauern 11,113,139.

#### 6.12 Langzeittherapie im Verlauf von 6 Monaten nach Entlassung

Was die vorübergehende bzw. Langzeitsubstitution anbelangt, so sind Patienten, die zuvor stationär bedarfsorientiert behandelt wurden (Gruppe B), signifikant seltener und auch kürzer auf eine Substitution angewiesen gewesen. Insgesamt 47,7% der insgesamt 107 Patienten aus der Nachuntersuchung waren nach der Entlassung aus dem Klinikum nicht mehr auf eine Substitution angewiesen. Im Vergleich waren in Gruppe B mit 58,9% signifikant mehr Patienten, die keine Substitution mehr benötigten, als in Gruppe A mit 35,3%. Beachtet man den Zusammenhang zwischen Patienten, die noch gelegentlich Symptome entwickelten und Kalzium und Kalzitriol einnahmen, und denen, die keinerlei Beschwerden mehr hatten und ungeachtet dessen weiterhin substituiert werden mussten, so sind Patienten der Prophylaxegruppe A eindeutig oft und lange ohne erkennbaren Grund unter Medikation gewesen.

## 6.13 Übertherapie im ambulanten Versorgungssektor

In der prophylaktisch behandelten Gruppe A hatten nach Entlassung noch 33 Patienten eine Substitution benötigt, obwohl lediglich 20 Patienten noch über leichte Symptome berichteten. In der Gruppe B wurden nach Entlassung von 20 Patienten mit vorübergehenden Beschwerden 23 substituiert. Hier zeigt sich deutlich, dass in der Gruppe A bei 13, also wesentlich mehr Patienten als in Gruppe B, ambulant die Medikation weitergeführt wurde, ohne dass die Patienten Beschwerden angaben. Es ist in manchen Fällen eine lange Ausschleichphase, in einigen anderen Fällen auch eine übermäßig lange und undifferenzierte Langzeitsubstitution zum Teil nachweisbar, zum Teil nur anzunehmen gewesen. Diese Schwierigkeit der Weiterbehandlung und Überbehandlung ist auch schon in anderen Studien negativ aufgefallen<sup>5,97,98,127</sup> und sollte in jedem Fall durch eine weitere Studie untersucht werden, die ausschließlich die Langzeitbehandlung thyreoidektomierter Patienten im ambulanten Sektor in den Fokus nehmen müsste.Ein Orientierung bietender Algorithmus bezüglich Anamnese und Diagnostik von frisch entlassenen Patienten nach totaler und subtotaler Thyreoidektomie in die ambulante Weiterbehandlung wäre eine hilfreiche Möglichkeit, dieses Manko in der Versorgungsmedizin zugunsten der Lebensqualität der Patienten aufzudecken und zu verbessern<sup>5</sup>.

### 7. Referenzen

- 1. Bohrer, T., Hagemeister, M. & Elert, O. A clinical chameleon: postoperative hypoparathyroidism. *Langenbecks Arch. Surg. Dtsch. Ges. Für Chir.* **392**, 423–426 (2007).
- 2. Arlt, W. *et al.* Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* **146**, 215–222 (2002).
- 3. Schiekofer, S., Heilmann, P., Nawroth, P. P. & Schilling, T. [The 'needle man': more than 40,000 injections in 40 years]. *Dtsch. Med. Wochenschr. 1946* **127,** 2447–2448 (2002).
- 4. Woenckhaus, U., Büttner, R. & Bollheimer, L. C. [Surgical resection of the thyroid and parathyroid glands]. *Internist* **48**, 569–577 (2007).
- 5. Franzke, T., Frömke, C. & Jähne, J. [Postoperative hypoparathyroidism: risk factors and out-patient management following thyroid resections]. *Chir. Z. Für Alle Geb. Oper. Medizen* **81,** 909–914 (2010).
- 6. Bergenfelz, A. *et al.* Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch. Surg.* **393**, 667–673 (2008).
- 7. Shoback, D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* **359**, 391–403 (2008).
- 8. Cooper, M. S. & Gittoes, N. J. L. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 336, 1298–1302 (2008).
- 9. Thomusch, O. *et al.* The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* **133**, 180–185 (2003).

- Grodski, S. & Serpell, J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. World J. Surg. 32, 1367–1373 (2008).
- 11. Walker Harris, V. & Jan De Beur, S. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* **19**, 967–973 (2009).
- 12. Sywak, M. S. *et al.* Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J. Surg.* **77,** 667–670 (2007).
- 13. Pattou, F. *et al.* Hypocalcemia following Thyroid Surgery: Incidence and Prediction of Outcome. *World J. Surg.* **22,** 718–724 (1998).
- 14. Erbil, Y. *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. Chic. Ill* 1960 **142**, 1182–1187 (2007).
- Richards, M. L., Bingener-Casey, J., Pierce, D., Strodel, W. E. & Sirinek, K. R. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960 138, 632–635; discussion 635–636 (2003).
- 16. Marx, S. J. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N. Engl. J. Med.* **343**, 1863–1875 (2000).
- 17. Maeda, S. S., Fortes, E. M., Oliveira, U. M., Borba, V. C. Z. & Lazaretti-Castro, M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **50**, 664–673 (2006).
- 18. Mrowka, M., Knake, S., Klinge, H., Odin, P. & Rosenow, F. Hypocalcemic generalised seizures as a manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape* **6**, 85–87 (2004).
- 19. Khafif, A. *et al.* Parathyroid hormone: a sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.--Head Neck Surg.* **134,** 907–910 (2006).

- 20. Flynn, M. B., Lyons, K. J., Tarter, J. W. & Ragsdale, T. L. Local complications after surgical resection for thyroid carcinoma. *Am. J. Surg.* **168**, 404–407 (1994).
- 21. Abboud, B., Sargi, Z., Akkam, M. & Sleilaty, F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J. Am. Coll. Surg.* **195**, 456–461 (2002).
- 22. Sitges-Serra, A. *et al.* Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br. J. Surg.* **97**, 1687–1695 (2010).
- 23. Yano, Y., Nagahama, M., Sugino, K., Ito, K. & Ito, K. Long-term changes in parathyroid function after subtotal thyroidectomy for graves' disease. *World J. Surg.* **32**, 2612–2616 (2008).
- 24. Pesce, C. E. *et al.* Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* **20,** 1279–1283 (2010).
- 25. Olson, J. A., Jr, DeBenedetti, M. K., Baumann, D. S. & Wells, S. A., Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann. Surg.* **223**, 472–478; discussion 478–480 (1996).
- 26. El-Sharaky, M. I. *et al.* Assessment of parathyroid autotransplantation for preservation of parathyroid function after total thyroidectomy. *Head Neck* **25**, 799–807 (2003).
- 27. Schmitt, C. P. *et al.* PTH pulsatility but not calcium sensitivity is restored after total parathyroidectomy with heterotopic autotransplantation. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **14**, 407–414 (2003).
- 28. Watson, C. G., Steed, D. L., Robinson, A. G. & Deftos, L. J. The role of calcitonin and parathyroid hormone in the pathogenesis of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Metabolism.* **30**, 588–589 (1981).
- 29. McLeod, I. K. *et al.* The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* **16,** 259–265 (2006).
- 30. Khan, M. I., Waguespack, S. G. & Hu, M. I. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* **17 Suppl 1**, 18–25 (2011).

- 31. Schwartz, A. E., Clark, O. H., Ituarte, P. & Lo Gerfo, P. Therapeutic controversy: Thyroid surgery--the choice. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 1097–1105 (1998).
- 32. Wang, T. S., Roman, S. A. & Sosa, J. A. Postoperative calcium supplementation in patients undergoing thyroidectomy. *Curr. Opin. Oncol.* **24**, 22–28 (2012).
- 33. Demeester-Mirkine, N., Hooghe, L., Van Geertruyden, J. & De Maertelaer, V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960 **127**, 854–858 (1992).
- 34. Lindblom, P., Westerdahl, J. & Bergenfelz, A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* **131**, 515–520 (2002).
- 35. Noordzij, J. P. *et al.* Early Prediction of Hypocalcemia after Thyroidectomy using Parathyroid Hormone: An Analysis of Pooled Individual Patient Data from Nine Observational Studies. *J. Am. Coll. Surg.* **205,** 748–754 (2007).
- 36. Hopkins, B. & Steward, D. Outpatient thyroid surgery and the advances making it possible. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **17,** 95–99 (2009).
- 37. Roh, J.-L. & Il Park, C. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck* **28**, 990–997 (2006).
- 38. Lim, J. P., Irvine, R., Bugis, S., Holmes, D. & Wiseman, S. M. Intact parathyroid hormone measurement 1 hour after thyroid surgery identifies individuals at high risk for the development of symptomatic hypocalcemia. *Am. J. Surg.* **197**, 648–653; discussion 653–654 (2009).
- 39. Mihai, R. & Farndon, J. R. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br. J. Anaesth.* **85,** 29–43 (2000).
- 40. Kim, J. P. *et al.* Effectiveness of an i-PTH Measurement in Predicting Post Thyroidectomy Hypocalcemia: Prospective Controlled Study. *Yonsei Med. J.* **54,** 637–642 (2013).
- 41. Quiros, R. M., Pesce, C. E., Wilhelm, S. M., Djuricin, G. & Prinz, R. A. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *Am. J. Surg.* **189**, 306–309 (2005).

- 42. Murray, T. M. Parathyroid Hormone Secretion and Action: Evidence for Discrete Receptors for the Carboxyl-Terminal Region and Related Biological Actions of Carboxyl-Terminal Ligands. *Endocr. Rev.* **26,** 78–113 (2005).
- 43. Libutti, S. K. *et al.* Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism. *Surgery* **126**, 1145–1150; discussion 1150–1151 (1999).
- 44. Mozzon, M. *et al.* Surgical management of primary hyperparathyroidism: the case for giving up quick intraoperative PTH assay in favor of routine PTH measurement the morning after. *Ann. Surg.* **240**, 949–953; discussion 953–954 (2004).
- 45. Jumaily, J. S. *et al.* Prediction of hypocalcemia after using 1- to 6-hour postoperative parathyroid hormone and calcium levels: An analysis of pooled individual patient data from 3 observational studies. *Head Neck* NA–NA (2009). doi:10.1002/hed.21199
- 46. Del Rio, P. *et al.* Preoperative PTH as a marker of risk for post-thyroidectomy hypocalcemia. *Minerva Endocrinol.* **35,** 47–52 (2010).
- 47. Goodman, H. M. Basic medical endocrinology. (Elsevier: Academic, 2009).
- 48. Dralle, H. [Identification of the recurrent laryngeal nerve and parathyroids in thyroid surgery]. *Chir. Z. Für Alle Geb. Oper. Medizen* **80**, 352–363 (2009).
- 49. Fancy, T., Gallagher, D., 3rd & Hornig, J. D. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **43**, 221–227, vii (2010).
- 50. Lengelé, B. & Hamoir, M. Anatomy and embryology of the parathyroid glands. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* **55**, 89–93 (2001).
- 51. Sadler, T. W. Medizinische Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. (Georg Thieme Verlag, 2003).
- 52. Erdheim & J. Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyreoidea, parathyreoidea und hypophysis. Beitr Pathol Anat 1903;33:158.(An approved publication of the American Cancer Society 2003 BC DeckerInc Hamilton•London ,Part VI Cancer Management,Section 25: Endocrine Glands.

- 53. Bliss, R. D., Gauger, P. G. & Delbridge, L. W. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J. Surg.* **24**, 891–897 (2000).
- 54. Wang, C. The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann. Surg. 183, 271–275 (1976).
- 55. Gemsenjäger, E. Atlas der Schilddrüsenchirurgie. (Verlag Hans Huber, 2005).
- 56. Carlstedt, F. & Lind, L. Hypocalcemic syndromes. *Crit. Care Clin.* **17**, 139–153, vii–viii (2001).
- 57. Ariyan, C. E. & Sosa, J. A. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit. Care Med.* **32**, S146–154 (2004).
- 58. Friedman, P. A. & Goodman, W. G. PTH(1-84)/PTH(7-84): a balance of power. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **290**, F975–984 (2006).
- 59. Hermann, M. *et al.* Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *Br. J. Surg.* **95**, 1480–1487 (2008).
- 60. Dean, T., Vilardaga, J.-P., Potts, J. T., Jr & Gardella, T. J. Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* 22, 156–166 (2008).
- 61. Gensure, R. C., Gardella, T. J. & Jüppner, H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **328**, 666–678 (2005).
- 62. Mannstadt, M., Jüppner, H. & Gardella, T. J. Receptors for PTH and PTHrP: their biological importance and functional properties. *Am. J. Physiol.* **277**, F665–675 (1999).
- 63. Greger, R. F. Physiology and pathophysiology of calcium homeostasis. *Z. Für Kardiologie* **89 Suppl 2**, 4–8 (2000).
- 64. Dtsch Arztebl 2002; 99: A 3340–3346 [Heft 49].
- 65. Datta, N. S. & Abou-Samra, A. B. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. *Cell. Signal.* **21,** 1245–1254 (2009).

- 66. Lee, M. & Partridge, N. C. Parathyroid hormone signaling in bone and kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **18,** 298–302 (2009).
- 67. Komarova, S. V. Mathematical model of paracrine interactions between osteoclasts and osteoblasts predicts anabolic action of parathyroid hormone on bone. *Endocrinology* **146**, 3589–3595 (2005).
- 68. Horwitz, M. J. & Stewart, A. F. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93,** 3307–3309 (2008).
- 69. Potts, J. T. Parathyroid hormone: past and present. *J. Endocrinol.* **187**, 311–325 (2005).
- 70. Al-Azem, H. & Khan, A. A. Hypoparathyroidism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **26,** 517–522 (2012).
- 71. Schilling, T. & Ziegler, R. [The diagnosis and therapy of hypoparathyroidism]. *Dtsch. Med. Wochenschr. 1946* **121**, 841–844 (1996).
- 72. Skugor, M. Hypocalcemia. at <a href="http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/endocrinology/hypocalcemia/">http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/endocrinology/hypocalcemia/</a>
- 73. Quack, I. *et al.* Dihydrotachysterol therapy for hypoparathyroidism: consequences of inadequate monitoring. Five cases and a review. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* **113**, 376–380 (2005).
- 74. Bohrer, T., Pasteur, I., Lyutkevych, O., Fleischmann, P. & Tronko, M. [Permanent hypoparathyroidism due to thyroid cancer surgical procedures in patients exposed to radiation in the Chernobyl, Ukraine, nuclear reactor accident]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946 130, 2501–2506 (2005).
- 75. Winer, K. K. *et al.* Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88,** 4214–4220 (2003).
- 76. Erkrankungen der Nebenschilddrüse und andere Störungen des Kalziumstoffwechsels, Potts T.J. (Rudolf Hörmann für die deutsche Ausgabe), Harrissons, Innere Medizin,Band 2, 17.Auflage, ABW Wissenschafts¬verlag GmbH.

- 77. DGE CRHUKS Empfehlung Hypoparathyreoidismus pdf free ebook download from www.hypoparathyreoidismus.de. at <a href="http://ebookbrowse.com/dge-crhuks-empfehlung-hypoparathyreoidismus-pdf-d310753183">http://ebookbrowse.com/dge-crhuks-empfehlung-hypoparathyreoidismus-pdf-d310753183</a>
- 78. Musholt, T. J. *et al.* German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbecks Arch. Surg. Dtsch. Ges. Für Chir.* **396**, 639–649 (2011).
- 79. Puig-Domingo, M. *et al.* Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* **159**, 653–657 (2008).
- 80. Lo, C. Y. & Lam, K. Y. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery* **124**, 1081–1086; discussion 1086–1087 (1998).
- 81. Wells, S. A., Jr, Ellis, G. J., Gunnells, J. C., Schneider, A. B. & Sherwood, L. M. Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* **295,** 57–62 (1976).
- 82. Schumpelick, V. Operationsatlas Chirurgie, 2. Auflage. (Georg Thieme Verlag).
- 83. Röher, H. D. *Endokrine Chirurgie*. (Georg Thieme Verlag, 1987).
- 84. Chapman, D. B. *et al.* Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am. J. Otolaryngol.* **33**, 216–220 (2012).
- 85. Thomusch, O. *et al.* Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J. Surg.* **24**, 1335–1341 (2000).
- 86. Roh, J.-L., Park, J.-Y. & Park, C. I. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer* **115**, 251–258 (2009).

- 87. Sam, A. H. *et al.* Serum phosphate predicts temporary hypocalcaemia following thyroidectomy. *Clin. Endocrinol.* (*Oxf.*) **74,** 388–393 (2011).
- 88. Kirkby-Bott, J. *et al.* Preoperative Vitamin D Deficiency Predicts Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *World J. Surg.* **35,** 324–330 (2010).
- 89. Lombardi, C. P. *et al.* Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* **136,** 1236–1241 (2004).
- 90. Cranshaw, I. M., Moss, D., Whineray-Kelly, E. & Harman, C. R. Intraoperative parathormone measurement from the internal jugular vein predicts post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Langenbecks Arch. Surg.* **392**, 699–702 (2007).
- 91. Cayo, A. K. *et al.* Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study. *Surgery* **152**, 1059–1067 (2012).
- 92. Roh, J.-L. & Park, C. I. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am. J. Surg.* **192**, 675–678 (2006).
- 93. Wong, C., Price, S. & Scott-Coombes, D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J. Surg.* **30,** 825–832 (2006).
- 94. Cavicchi, O. *et al.* Accuracy of PTH assay and corrected calcium in early prediction of hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **138**, 594–600 (2008).
- 95. Michie, W. *et al.* Mechanism of hypocalcaemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet* **1,** 508–514 (1971).
- 96. Wilkin, T. J., Isles, T. E., Paterson, C. R., Crooks, J. & Beck, J. Post-thyroidectomy hypocalcaemia: A feature of the operation or the thyroid disorder? *Lancet* **1**, 621–623 (1977).
- 97. Dralle, H., Sekulla, C., Lorenz, K., Grond, S. & Irmscher, B. [Ambulatory and brief inpatient thyroid gland and parathyroid gland surgery]. *Chir. Z. Für Alle Geb. Oper. Medizen* **75**, 131–143 (2004).

- 98. Huang, S.-M. Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia? *World J. Surg.* **36**, 1503–1508 (2012).
- 99. Toniato, A., Boschin, I. M., Piotto, A., Pelizzo, M. & Sartori, P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *Am. J. Surg.* **196**, 285–288 (2008).
- 100. Lo, C.-Y. Postthyroidectomy hypocalcemia. J. Am. Coll. Surg. 196, 497–498 (2003).
- 101. Sanabria, A., Dominguez, L. C., Vega, V., Osorio, C. & Duarte, D. Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 9, 46–51 (2011).
- 102. Vescan, A., Witterick, I. & Freeman, J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *The Laryngoscope* **115**, 2105–2108 (2005).
- 103. Lombardi, C. P. *et al.* Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* **140**, 1016–1023; discussion 1023–1025 (2006).
- 104. Dralle, H. [Current thyroid and parathyroid surgery]. *Chir. Z. Für Alle Geb. Oper. Medizen* **81,** 601–602 (2010).
- 105. Wiseman, J. E., Mossanen, M., Ituarte, P. H. G., Bath, J. M. T. & Yeh, M. W. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J. Surg.* **34**, 532–537 (2010).
- 106. Cote, V. *et al.* Cost savings associated with post-thyroidectomy parathyroid hormone levels. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.--Head Neck Surg.* **138,** 204–208 (2008).
- 107. Chia, S. H. *et al.* Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **132,** 41–45 (2006).

- 108. Di Fabio, F., Casella, C., Bugari, G., Iacobello, C. & Salerni, B. Identification of patients at low risk for thyroidectomy-related hypocalcemia by intraoperative quick PTH. *World J. Surg.* **30**, 1428–1433 (2006).
- 109. Uruno, T. et al. A prophylactic infusion of calcium solution reduces the risk of symptomatic hypocalcemia in patients after total thyroidectomy. World J. Surg. 30, 304– 308 (2006).
- 110. Moriyama, T. *et al.* Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease for prediction of postoperative tetany. *World J. Surg.* **29**, 1282–1287 (2005).
- 111. Sands, N. *et al.* Preoperative parathyroid hormone levels as a predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **144,** 518–521 (2011).
- 112. Abboud, B. *et al.* Is therapy with calcium and vitamin D and parathyroid autotransplantation useful in total thyroidectomy for preventing hypocalcemia? *Head Neck* **30**, 1148–1154; discussion 1154–1155 (2008).
- 113. Glinoer, D., Andry, G., Chantrain, G. & Samil, N. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia afterthyroid surgery. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **26**, 571–577 (2000).
- 114. Rimpl, I. & Wahl, R. A. [Surgery of nodular goiter: postoperative hypocalcemia in relation to extent of resection and manipulation of the parathyroid glands]. *Langenbecks Arch. Für Chir. Suppl. Kongressband Dtsch. Ges. Für Chir. Kongr.* **115,** 1063–1066 (1998).
- 115. Gourgiotis, S. *et al.* Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: the incidence of a complication of thyroidectomy. *Langenbecks Arch. Surg. Dtsch. Ges. Für Chir.* **391,** 557–560 (2006).
- 116. Lin, D. T., Patel, S. G., Shaha, A. R., Singh, B. & Shah, J. P. Incidence of inadvertent parathyroid removal during thyroidectomy. *The Laryngoscope* **112**, 608–611 (2002).
- 117. Page, C. & Strunski, V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J. Laryngol. Otol.* **121**, 237–241 (2007).

- 118. Kihara, M., Miyauchi, A., Kontani, K., Yamauchi, A. & Yokomise, H. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy: long-term follow-up study. *ANZ J. Surg.* **75**, 532–536 (2005).
- 119. Testini, M. *et al.* The impact of single parathyroid gland autotransplantation during thyroid surgery on postoperative hypoparathyroidism: a multicenter study. *Transplant. Proc.* **39**, 225–230 (2007).
- 120. Zedenius, J., Wadstrom, C. & Delbridge, L. Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *Aust. N. Z. J. Surg.* **69**, 794–797 (1999).
- 121. Skinner, M. A., Norton, J. A., Moley, J. F., DeBenedetti, M. K. & Wells, S. A., Jr. Heterotopic autotransplantation of parathyroid tissue in children undergoing total thyroidectomy. *J. Pediatr. Surg.* **32**, 510–513 (1997).
- 122. Brown, A. J. *et al.* 1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3, is a potent suppressor of parathyroid hormone secretion. *J. Cell. Biochem.* **73**, 106–113 (1999).
- 123. Schmitt, C. P. *et al.* 1,25(OH)2-vitamin D3 reduces spontaneous and hypocalcemia-stimulated pulsatile component of parathyroid hormone secretion. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **9,** 54–62 (1998).
- 124. Fliser, D. *et al.* No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* **27**, 629–633 (1997).
- 125. Anastasiou, O. E. *et al.* Secretory capacity of the parathyroid glands after total thyroidectomy in normocalcemic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97,** 2341–2346 (2012).
- 126. Bellantone, R. *et al.* Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery* **132**, 1109–1112; discussion 1112–1113 (2002).
- 127. Landry, C. S. *et al.* Predictable criteria for selective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. *Arch. Surg. Chic. Ill* 1960 **147**, 338–344 (2012).

- 128. Choe, J.-H. *et al.* Comparison of calcitriol versus cholecalciferol therapy in addition to oral calcium after total thyroidectomy with central neck lymph node dissection: a prospective randomized study. *Head Neck* **33**, 1265–1271 (2011).
- 129. Raffaelli, M. *et al.* Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. *World J. Surg.* **36,** 1307–1313 (2012).
- 130. Tartaglia, F. *et al.* Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am. J. Surg.* **190,** 424–429 (2005).
- 131. Wu, S.-D. & Gao, L. Is routine calcium supplementation necessary in patients undergoing total thyroidectomy plus neck dissection? *Surg. Today* **41**, 183–188 (2011).
- 132. Doran, H. E., England, J. & Palazzo, F. Questionable safety of thyroid surgery with same day discharge. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **94**, 543–547 (2012).
- 133. Dralle, H. [Outpatient thyroid gland surgery]. *Chir. Z. Für Alle Geb. Oper. Medizen* **84**, 59 (2013).
- 134. Díez Alonso, M. *et al.* [Serum PTH levels as a predictive factor of hypocalcaemia after total thyroidectomy]. *Cir. Esp.* **85**, 96–102 (2009).
- 135. Sabour, S., Manders, E. & Steward, D. L. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **141,** 727–729 (2009).
- 136. Promberger, R. *et al.* Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* **21,** 145–150 (2011).
- 137. Bilezikian, J. P. *et al.* Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **26,** 2317–2337 (2011).

- 138. Prichard, R. S., Edhouse, P. J., Sidhu, S. B., Sywak, M. S. & Delbridge, L. Post-operative partial hypoparathyroidism: an under-recognized disorder. *ANZ J. Surg.* **81**, 524–527 (2011).
- 139. Barczyński, M., Cichoń, S., Konturek, A. & Cichoń, W. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during total thyroidectomy as a guide for the surgeon to selective parathyroid tissue autotransplantation. *World J. Surg.* **32**, 822–828 (2008).

8. Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Leonore Bock versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich

die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Prädiktor und Prophylaxe – Untersuchungen zu

Diagnostik und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus" 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."

Datum Unterschrift

102

## 9. Curriculum vitae

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

### 10. Danksagung

Ich bedanke mich außerordentlich und in erster Linie bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Thomas Steinmüller für die Möglichkeit der Durchführung dieser umfangreichen Arbeit sowie für sein Zutrauen und seine Unterstützung in Zeiten der Unklarheit und scheinbaren Unwegsamkeit bei der Entstehung dieser Promotionsarbeit.

Bei ihm habe ich zu jeder Zeit sehr viel Menschlichkeit erfahren und schätze seinen umfassenden, ganzheitlichen Blick sehr, den ich in den vergangenen Jahren der Zusammenarbeit kennengelernt habe.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. Kathrin Schultz sowie Herrn Dr. med. Joscha Buckendahl, die mich auf dem Wege von der Organisation, der praktischen Umsetzung, bis hin zur Fertigstellung der Arbeit mit Geduld und Erfahrung begleiteten, und allen Pflegekräften für tatkräftige Unterstützung. In Erinnerung an viele schöne, kleine und größere Gespräche und die Vertrautheit, die in dieser Zeit entstanden sind.

Es ist ein großes Geschenk, dass wir einander zum Wachstum verhelfen und darauf vertrauen können, dass wir von jedem Menschen etwas lernen können.

In computertechnischen, formalen und statistischen Fragen konnte ich auf diesem Wege viel von Thomas Schönecker, Andreas Nüßlein und Alexander Brandt lernen und bin dankbar, dass ich bei euch allen stets ein offenes Ohr fand und finde.

Die Fertigstellung dieser Arbeit, der damit verbundene Weg und eigene Entwicklungsprozess konnte nur geschehen mit dem nötigen Rückhalt, der Liebe und der Unterstützung, die ich in meiner Familie, bei meinen Freunden und meinem lieben Mann Markus und unsere Kindern Albert und Ariane erfahren durfte und darüber hinaus erfahre.