

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für  
Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle)

Chirurgische Klinik Bischofswerda  
Oberlausitzkliniken gGmbH

**Der prädiktive Wert der intraoperativen PTH-Messung  
für die frühpostoperative Hypokalzämie  
nach Schilddrüsenoperationen**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von           Dipl.-Med. Andreas Manthey  
geb. am      04.03.1961 in Bischofswerda

Betreuer: Prof. Dr. Brauckhoff

Gutachter:

Prof. Dr. med. M. Brauckhoff (Bergen)

Prof. Dr. med. T. Weber (Ulm)

PD Dr. med. J.- C. Rückert (Berlin)

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 03.11.2009

Datum der Verteidigung:                   21.12.2010

## Referat

Um zu untersuchen, ob sich nach Schilddrüsenoperationen eine frühpostoperative Hypokalzämie mittels intraoperativer PTH-Messung vorhersagen lässt, wurden bei 245 an der Schilddrüse operierten Patienten die Parathormonspiegel präoperativ, intraoperativ 10 Minuten nach Beendigung der Manipulationen an den NSD und am 4. postoperativen Tag bestimmt. Die Kalziumwerte wurden präoperativ und am 2. postoperativen Tag ermittelt.

Ein linearer Zusammenhang zwischen den intraoperativen PTH- und den postoperativen Kalziumwerten konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen intraoperativem PTH-Spiegel und dem Auftreten einer postoperativen Hypokalzämiesymptomatik. Durch univariate und multivariate Analyse konnten in der Arbeit weitere Faktoren ermittelt werden, die auf die frühpostoperative Hypokalzämie Einfluss haben.

Für den absoluten PTHi und den PTH-Abfall wurden durch ROC-Analyse Grenzwerte bestimmt, bei denen mit hoher Sensitivität und Spezifität die Vorhersage einer symptomatischen Hypokalzämie und eines Kalziumabfalls unter 1,8 mmol/l möglich ist.

Durch die Ermittlung des prädiktiven Wertes für die einzelnen Parathormonspiegel und den intraoperativen PTH-Abfall konnte das Risiko der frühpostoperativen Hypokalzämie bestimmt werden. Dieses lag unter 5 % bei PTHi-Werten  $> 8$  ng/l bzw. einem Abfall des PTHi nicht unter 25 % des Ausgangswertes für eine symptomatische Hypokalzämie. Das Risiko einer Hypokalzämie  $< 1,8$  mmol/l lag bei etwa 5 %, wenn als Grenzwert ein PTHi von 12 ng/l oder ein PTH-Abfall auf 25 % festgelegt wurde.

Die intraoperative Parathormonbestimmung ist somit ein geeignetes Verfahren, um zu einem frühen Zeitpunkt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine frühpostoperative symptomatische Hypokalzämie bzw. einen starken Abfall des Serumkalziumspiegels nach Schilddrüsenoperation vorhersagen zu können. Damit kann eine rasche Diskriminierung der Patienten erfolgen, die keine Komplikation erleiden werden und deren frühe Entlassung aus der stationären Behandlung möglich ist.

Manthey, Andreas: Der prädiktive Wert der intraoperativen PTH-Messung für die frühpostoperative Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperationen.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 65 Seiten, 2009

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Indikationen und Ziel der operativen Therapie von Schilddrüsenerkrankungen	2
1.2 Spezifische Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie	4
1.2.1 Nervenläsionen	4
1.2.2 Hypoparathyreoidismus und Hypokalzämie	6
2. Ziel der Studie	8
3. Material und Methodik	9
3.1 Erfassungszeitraum und Datenerfassung	9
3.2 PTH-Bestimmung und Schweregradeinteilung von Hypoparathyreoidismus und Hypokalzämie	10
3.3 Ausschlusskriterien	11
3.4 Patientenkollektiv	11
3.5 Operationstechnik	13
3.6 Statistik	15
4. Ergebnisse	16
4.1 Resektionsverfahren	16
4.2 Darstellung und Autotransplantation von Nebenschilddrüsen	17
4.3 Hypokalzämie und Hypoparathyreoidismus bei uni- und bilateralen Resektionen	18
4.4 PTH-Spiegel und Serumkalziumkonzentration	20
4.4.1 PTH-Spiegel und Serumkalziumkonzentration bei verschiedenen Resektionsformen	20
4.4.2 Zusammenhang zwischen PTH-Spiegel und Kalziumkonzentration	22
4.4.3 Einfluss der verschiedenen Resektionsformen	22
4.4.4 Intraoperativer Parathormonspiegel und postoperative Hypokalzämie bei bilateralen Operationen	24
4.5 Symptomatische Hypokalzämie	26
4.5.1 Inzidenz der symptomatischen Hypokalzämie bei bilateralen Operationen	26

4.5.2	Korrelation zwischen symptomatischer Hypokalzämie und PTH- bzw. Kalziumwerten bei bilateralen Operationen	28
4.6	Frühpostoperative Hypokalzämie und Nebenschilddrüsen-autotransplantation bei bilateralen Operationen	30
4.7	Grenzwertermittlung durch Sensitivität und Spezifität	32
4.8	Prädiktiver Wert des intraoperativen Parathormonspiegels	33
4.9	Ursachen der frühpostoperativen Hypokalzämie	35
5.	Diskussion	39
5.1	Korrelation von PTH- und Kalziumwert und Inzidenz der symptomatischen Hypokalzämie	42
5.2	Prädiktion der postoperativen symptomatischen bzw. schweren Hypokalzämie	43
5.3	Risikofaktorenanalyse für das Auftreten einer Hypokalzämie	48
6.	Schlussfolgerungen und Zusammenfassung	56
7.	Literaturverzeichnis	57
8.	Thesen	65

## Abkürzungen

A.	- Arteria
AP	- alkalische Phosphatase
AT	- Autotransplantation
Abb.	- Abbildung
bds.	- beidseits
ca.	- zirka
Ca <sup>2</sup>	- Kalzium am 2.postoperativen Tag
Caprä	- Kalzium präoperativ
euth.	- euthyreot
Exp( $\beta$ )	- relatives Risiko
frühpostop.	- frühpostoperativ
HT	- Hemithyreoidektomie
HT+ ST	- Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite
hyperth.	- hyperthyreot
Hypokalz.	- Hypokalzämie
Hypopara.	- Hypoparathyreoidismus
M.	- Musculus
N.	- Nervus
NPL	- Neoplasma
NPV	- negativ predict value (negativer Vorhersagewert)
n.s.	- nicht signifikant
NSD	- Nebenschilddrüse
NSD-AT	- Nebenschilddrüsenautotransplantation
OP	- Operation
Pat.	- Patient
perman.	- permanent
postop.	- postoperativ
PPV	- positiv predict value (positiver Vorhersagewert)
PTH	- Parathormon
PTH4	- Parathormon am 4. postoperativen Tag

PTH <sub>i</sub>	- intraoperativer Parathormonwert
PTH <sub>prä</sub>	- präoperativer Parathormonwert
R <sup>2</sup>	- Bestimmtheitsmaß
Resekt.	- Resektionen
ROC	- receiver operating characteristic
SD	- Schilddrüse
ST	- subtotale Lappenresektion
Tab.	- Tabelle
TT	- totale Thyreoidektomie
vs	- versus

## 1. Einleitung

Chirurgische Eingriffe wegen Erkrankungen der Schilddrüse zählen zu den häufigsten Operationen der Allgemeinchirurgie in Deutschland. Ein Großteil der etwa 100000 elektiven Operationen pro Jahr wegen benigner Schilddrüsenerkrankungen wird in den Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung durchgeführt (25), zu denen auch das Krankenhaus Bischofswerda mit seinen 84 chirurgische Betten gehört.

Mit etwa 220 Eingriffen pro Jahr stellen Schilddrüsenpatienten das Hauptklientel der allgemeinchirurgischen Abteilung dieses Krankenhauses dar.

Als spezifische Risiken der Schilddrüsenchirurgie müssen der postoperative Hypoparathyreoidismus durch Schädigung der Nebenschilddrüsen sowie die Parese des N. laryngeus recurrens und des Ramus externus des N. laryngeus superior angesehen werden. Das Risiko, eine dieser Komplikationen zu erleiden, erhöht sich durch eine zunehmende Radikalität der Eingriffe, da der N. laryngeus recurrens und die Epithelkörperchen erst dorsal im Hilusbereich des Schilddrüsenlappens zu finden sind.

Die Komplikationsrate bezüglich der Nervenläsionen konnte durch zunehmende Sicherheit und Routine bei der intraoperativen Freilegung der Nerven und Funktionskontrolle mittels Neuromonitoring in den letzten Jahren gesenkt werden. Fast totale und totale Schilddrüsenresektionen wurden deshalb auch bei benignen Erkrankungen der Drüse wie der Hyperthyreose und der ausgedehnten Knotenstruma zum Standardverfahren.

## 1.1 Indikationen und Ziel der operativen Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Die Operationsindikation ergibt sich in über zwei Drittel der Fälle bei einer euthyreoten Schilddrüsenvergrößerung durch lokale Beschwerden oder Malignomverdacht. 20 % der Schilddrüsenoperationen liegt eine Hyperthyreose zu Grunde, etwa 10 % der Schilddrüsenoperationen werden wegen Malignomen oder hypothyreoter Krankheitsbilder durchgeführt. Entsprechend der Diagnose, die den operativen Eingriff begründet, fallen Ziel und Ausmaß der Resektion unterschiedlich aus:

Die Operationsindikation bei einer euthyreoten Struma wird hauptsächlich gestellt wegen Malignomverdachts und lokaler Komplikationen des Schilddrüsenwachstums wie Einengung bzw. Verlagerung von Trachea und Ösophagus sowie Tracheomalazie, die zu Dyspnoe, Stridor und Schluckbeschwerden führen können.

Das Ziel der Operation besteht bei nicht malignomverdächtigen Knotenstrumen zunächst in der Reduzierung des Schilddrüsenvolumens und der vollständigen Entfernung aller knotigen Veränderungen.

Da bei multinodösen Strumen die Anzahl und Lage der Knoten das Ausmaß der Resektion bestimmen, reicht das Spektrum der Eingriffe von einseitigen Resektionen bis zur Thyreoidektomie, wenn kein unauffälliges Schilddrüsengewebe mehr vorhanden ist (44).

Mit dem Belassen größerer, vor allem dorsaler Reste steigt die Gefahr, dass dort gelegene Schilddrüsenknoten übersehen und belassen werden, die in der Folge zu einem Pseudorezidiv führen (70).

Da die Morbidität bei Rezidiveingriffen deutlich erhöht ist, muss schon bei der Erstoperation eine rezidivverhütende Operationstaktik eingeschlagen werden (34, 35, 81, 87).

Im Kreiskrankenhaus Bischofswerda wurde deshalb das frühere Konzept der subtotalen Resektionen mit Belassen dorsaler Reste zu Gunsten der selektiven Resektionen mit ausgiebiger Exploration der dorsalen Anteile verlassen.

Dementsprechend werden nun häufiger Hemithyreoidektomien mit selektiven Resektionen und kleinem, meist oberem Polrest der zweiten Seite durchgeführt.

Bei hyperthyreoten Strumen soll die chirurgische Therapie neben der Beseitigung lokaler Verdrängungserscheinungen bei großen Strumen zur schnellen und definitiven Beseitigung der Überfunktion führen. Im Falle der unifokalen und multifokalen Autonomie orientiert sich das Resektionsausmaß wiederum an den morphologischen Schilddrüsenveränderungen.

Im Gegensatz dazu wird bei der disseminierten Autonomie und der Autoimmunhyperthyreose das Resektionsausmaß von dem Bestreben bestimmt, eine persistierende Hyperthyreose oder ein Hyperthyreoserezidiv zu verhindern. Das wird erreicht durch eine komplette Schilddrüsenentfernung oder das Belassen eines nur kleinen Schilddrüsenrestes.

In unserer Klinik wird in diesen Fällen überwiegend die Operation nach Hartley/Dunhill, die einseitige Hemithyreoidektomie mit gegenseitiger ausgedehnter Resektion, durchgeführt. Tritt dennoch ein Rezidiv auf, so muss nur noch die Operation auf einer Seite durchgeführt werden, wodurch die Morbidität dieser Rezidiveingriffe gegenüber einem Eingriff bei bilateralem Rezidiv deutlich sinkt. Zunehmend werden bei diesen Krankheitsbildern auch Thyreoidektomien durchgeführt, da in Schilddrüsenzentren diese Eingriffe ohne wesentliche Erhöhung der Morbidität durchgeführt werden und Rezidivfreiheit garantieren (87).

Nur in wenigen Fällen lässt sich bei der präoperativen Diagnostik sicher ein Malignom diagnostizieren. Echoarme, afunktionelle Knoten der Zytologie-Gruppe III werden als malignitätsverdächtig angesehen. Hier erfolgt stets die Hemithyreoidektomie der betreffenden Seite. Von einigen Autoren wird auch während des Ersteingriffes die Ausräumung des ipsilateralen zentralen Lymphknotenkompartiments empfohlen. Wird durch die histologische Untersuchung das Malignom bestätigt, so muss bei den meisten Karzinomen eine Komplettierungsoperation im Sinne der Restthyreoidektomie und Dissektion der zentralen Lymphknotenkompartimente angeschlossen werden. Wurde beim Ersteingriff die zentrale Lymphknotendissektion auf der malignomverdächtigen Seite durchgeführt, so beschränkt sich die Folgeoperation nur noch auf die Gegenseite, was zu einer niedrigen Morbidität des Zweiteingriffes führt (44, 69).

Da die Schnellschnittuntersuchung ebenso wie die Aspirationszytologie vor allem bei follikulären Neoplasien noch keine sichere Aussage über die Malignität zulässt, ist die vervollständigende Restthyreoidektomie und Lymphknotendissektion oft

erst nach Eintreffen des definitiven histologischen Ergebnisses möglich. Nur wenn die Komplettierungsoperation innerhalb der ersten Tage nach Primäroperation durchgeführt werden kann, ist die Morbidität nicht wesentlich höher als beim Ersteingriff (21).

Bei Rezidivstrumen ist die Indikation zur Operation wegen des deutlich erhöhten Risikos lokaler Komplikationen streng zu stellen (21). Nur wenn medikamentös oder durch Radiojodtherapie nicht die gewünschte Verkleinerung der Drüse oder eine Symptombesserung zu erreichen (51, 76) oder durch zytologische Untersuchung ein Malignom nicht auszuschließen ist, sollte die Operation erfolgen. Durch die Anwendung des intraoperativen Neuromonitorings am Nervus laryngeus recurrens und die Präparation an der Drüse außerhalb der narbigen Veränderungen (lateraler Zugang, Kapseldissektionstechnik) kann auch bei Rezidiveingriffen mit einer relativ niedrigen Komplikationsrate gerechnet werden, selbst wenn eine totale Thyreoidektomie vorgenommen wird.

## **1.2 Spezifische Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie**

Die spezifischen Komplikationen bei Eingriffen an der Schilddrüse sind durch die enge Nachbarschaft von Nerven, die die Kehlkopfmuskulatur versorgen, und die Nebenschilddrüsen begründet. Der Nervus laryngeus recurrens und die Epithelkörperchen liegen der dorsalen Schilddrüsenkapsel an, so dass sich bei ausgedehnten Resektionen und besonders bei kompletten Resektionen eines Schilddrüsenlappens das Risiko erhöht, diese Strukturen auf der entsprechenden Seite zu kompromittieren.

### **1.2.1 Nervenläsionen**

Der Nervus laryngeus recurrens verläuft im Sulcus zwischen Trachea und Oesophagus nach kranial und variiert in der Lage zu den Ästen der Arteria

thyreoidea inferior. Der Nerv kann vor oder hinter dem Gefäß verlaufen sowie zwischen den sich aufteilenden Ästen zu finden sein. Seine routinemäßige Darstellung während der Operation senkt die Rate der permanenten Rekurrensläsionen bei ausgedehnten Resektionen (32, 44). Zusätzliche Sicherheit bei der Identifizierung der Nerven kann durch das intraoperative Neuromonitoring erzielt werden. Diese Methode lässt bei Veränderung des intraoperativen Signals mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Nervenläsion erkennen und damit eine Funktionsstörung des Stimmbandes vorhersagen (88). Ein signifikanter Unterschied zwischen Sichtdarstellung des N. laryngeus recurrens und seiner Kontrolle mittels Neuromonitoring konnte jedoch aufgrund des Fallzahlproblems nicht nachgewiesen werden (18).

Einseitige Nervenschädigungen führen zu Heiserkeit und Kraftlosigkeit der Stimme durch den paramedianen Stillstand des jeweiligen Stimmbandes. Doppelseitige Nervenläsionen fallen unmittelbar postoperativ durch progredienten Stridor und Dyspnoe auf. Hier können bei ausgeprägten respiratorischen Störungen die Reintubation und eine Tracheotomie erforderlich werden.

Der Ramus externus des Nervus laryngeus superior verläuft in unterschiedlicher Höhe zur Spitze des oberen Schilddrüsenpoles bzw. zur Aufteilung der A. thyreoidea superior. Nach Cernea werden unterschieden:

Typ 1: der Nerv kreuzt die Arterie mehr als einen Zentimeter kranial des oberen Schilddrüsenpoles

Typ 2a: Abstand zwischen Nerv und oberem Schilddrüsenpol an der Kreuzungsstelle < 1 cm

Typ 2b: der Nerv kreuzt die Äste der A. thyreoidea superior am oberen Schilddrüsenpol

In etwa 14 – 20 % liegt der Typ 2b vor (8), bei der Ligatur der oberen Polgefäße ist der Ramus externus des N. laryngeus superior somit stark gefährdet. Auch dieser Nerv kann mittels Neuromonitoring identifiziert und auf seine Funktion überprüft werden. Die motorischen Fasern des Ramus externus innervieren den M. cricothyreoideus, so dass sein Ausfall zu einer Reduktion der Vorspannung des ipsilateralen Stimmbandes führt. Die Folge sind Aspirationsneigung und die Einschränkung der Stimmkraft der hohen Stimmregister und der Stimmausdauer.

### 1.2.2 Hypoparathyreoidismus und Hypokalzämie

Die Nebenschilddrüsen wurden erstmals vor über 150 Jahren beschrieben. Lange hielt sich die Meinung, dass die Schilddrüse für die nach Thyreoidektomie auftretende Tetanie verantwortlich zu machen ist. Noch 1890 wurde dieser Irrglaube durch eine Studie von Eiselberg gefestigt. Schließlich konnte Welsh 8 Jahre später demonstrieren, dass eine Tetanie durch Entfernen der Epithelkörperchen bei Belassen der Schilddrüse auftritt (59).

In den Nebenschilddrüsen erfolgt die Biosynthese des Parathormons (PTH), eines aus 84 Aminosäuren bestehenden Polypeptids. Das Hormon wird nur in geringem Umfang in den Epithelkörperchen gespeichert. Ob die Sekretion kontinuierlich oder pulsierend stattfindet ist noch nicht restlos geklärt (7, 42). Die Sekretion des PTH wird durch die Konzentration an ionisiertem Kalzium im Blutplasma reguliert. Die Hälfte des Kalziums liegt jedoch an Albumin gebunden im Serum vor. Bei normalen Eiweißverhältnissen reflektiert der gemessene Gesamtkalziumspiegel ausreichend sicher die Schwankungen des ionisierten Kalziums, so dass zu Routinelaborzwecken die Bestimmung des ionisierten Kalziums nicht erforderlich ist. Ein Abfall der Kalziumkonzentration hat eine gesteigerte PTH–Sekretion zur Folge. Die erhöhte PTH–Ausschüttung hat durch die Wirkung an verschiedenen Organsystemen eine Erhöhung der Plasmakalziumkonzentration zur Folge:

- Am Knochen werden durch PTH die Osteoklasten aktiviert.
- In der Niere wird die Kalziumresorption durch PTH und 1,25-Dihydroxycholecalciferol stimuliert.
- PTH und Calcitonin fördern die Phosphatausscheidung im Urin, wodurch die Phosphatplasmakonzentration sinkt. Da die Konzentration von freiem Kalzium und freiem Phosphat zusammen mit ihrem Produkt Kalziumphosphat in einem reversiblen chemischen Gleichgewicht stehen, führt der Abfall der Phosphatkonzentration ebenfalls zu einem Anstieg der Kalziumkonzentration.
- An der Dünndarmmukosa verbessern PTH und 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Resorption von Kalzium und Magnesium.
- Die Hydroxylierung des 25-Hydroxycholecalciferol zum biologisch aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere ist ein weiterer PTH-Effekt.

Dadurch wird schließlich die Kalziumrückresorption in Niere und Dünndarm positiv beeinflusst.

Operationen an der Schilddrüse können erhebliche Durchblutungsstörungen der Nebenschilddrüsen oder deren versehentliche Entfernung zur Folge haben. Um dies zu verhindern sind die genaue Kenntnis der Anatomie sowie die sorgsame Präparation der Epithelkörperchen einschließlich der versorgenden Gefäße erforderlich. Eine Lupenbrille kann dabei eine entscheidende Hilfe sein. In der Mehrzahl der Fälle werden die Nebenschilddrüsen durch Äste der A. thyroidea inferior, die als Endarterien die kleinen Drüsen erreichen, versorgt. Zu etwa 20 % erfolgt die Blutversorgung über Äste der A. thyroidea superior, dabei oft mit Anastomosen zur unteren Schilddrüsenarterie (8). Zusätzlich werden die NSD über die Schilddrüsenkapsel ernährt, so dass sich Funktionsstörungen je nach Kombination der Gefäßunterbindung und des Resektionsausmaßes ergeben (31). Bleiben größere dorsale Schilddrüsenreste erhalten, an denen die Epithelkörperchen belassen werden können, so hat die zentrale Ligatur der A. thyroidea inferior keine Zunahme der Hypokalzämie zur Folge (53).

Der durch die intraoperativen Manipulationen entstandene Hypoparathyreoidismus verursacht eine erhebliche Störung des Kalzium- und Elektrolythaushaltes: Kalzium und Magnesium im Serum sind erniedrigt, der Phosphatspiegel erhöht. Über die Nieren wird kaum noch Kalzium und Phosphat ausgeschieden. Der PTH-Spiegel, der normalerweise schon sehr niedrig ist, fällt weiter ab und liegt oft unter der Nachweisgrenze (42).

Die klinischen Zeichen des Hypoparathyreoidismus sind vor allem durch die Hypokalzämie bedingt. Das Beschwerdebild reicht von Parästhesien über Krämpfe der Perioral- und Fingermuskulatur bis zu schweren tetanischen Anfällen mit typischer Krampfstellung der Hände.

Um einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu vermeiden, sollen während der Operation die Nebenschilddrüsen bei ausgedehnteren Resektionen identifiziert werden, um sie sicher zu schonen. Liegt eine ernsthafte Durchblutungsstörung vor, so wird die Entnahme des jeweiligen Epithelkörperchens und die Replantation in den ipsilateralen M. sternocleidomastoideus durchgeführt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass nach Transplantation einer NSD die Rate des permanenten

Hypoparathyreoidismus nahe 0 % liegt (8, 54, 66, 85). Bliss et al. (8) führen deshalb routinemäßig die Autotransplantation eines Epithelkörperchens bei jeder Thyreoidektomie durch.

## **2. Ziel der Studie**

Die gestiegene Sicherheit bei der Vermeidung von Nervenläsionen im Rahmen von Schilddrüseneingriffen führte zu radikaleren Eingriffen auch bei benignen Erkrankungen der Drüse. Die dadurch bedingte zunehmende Exposition der Nebenschilddrüsen hatte einen Anstieg der Rate postoperativer Hypokalzämien zur Folge. Diese Komplikation lässt sich klinisch und laborchemisch oft erst 24 Stunden nach der Operation nachweisen. Bedingt durch den hohen Kostendruck wird vielerorts eine postoperative Verweildauer von ein bis zwei Tagen angestrebt, so dass mittels Kalziumbestimmung am 1. postoperativen Tag oft noch keine sicheren Aussagen zu einer frühpostoperativen Hypokalzämie möglich sind. Da sich die Beeinträchtigung der Nebenschilddrüsen zeitiger durch PTH-Veränderungen als durch Kalziumschwankungen erkennen lässt, wird seit wenigen Jahren der Parathormonspiegel während oder kurz nach der Operation von verschiedenen Studiengruppen bezüglich seines prognostischen Wertes untersucht. Bei Durchblutungsstörung oder Entfernung von Nebenschilddrüsen fällt innerhalb weniger Minuten der Parathormonspiegel deutlich ab, was sich schon intraoperativ mittels Enzymimmunoassay nachweisen lässt.

Durch die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen intraoperativem PTH-Abfall einerseits und postoperativem Kalzium-Spiegel sowie dem Auftreten von Hypokalzämiesymptomen andererseits sollte unter den Bedingungen eines Versorgungskrankenhauses geprüft werden, ob 1. durch die PTH-Bestimmung eine relevante frühpostoperative Störung des Kalziumstoffwechsels vorhergesagt und 2. ein Grenzwert gefunden werden kann, der eine klinisch relevante postoperative Hypokalzämie mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließt.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1 Erfassungszeitraum und Datenerfassung**

In diese prospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die vom 09.07.2001 bis zum 21.10.2002 wegen eines elektiven Schilddrüseneingriffes in der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Bischofswerda behandelt wurden. Die präoperative Diagnostik wurde stets von den Hausärzten und einem ambulanten Nuklearmediziner durchgeführt. Voraussetzung für den operativen Eingriff war weiterhin das Vorhandensein eines aktuellen Laryngoskopiebefundes. Vor dem Aufklärungsgespräch zur Operation erfolgte die Sonographie der Schilddrüse, um im Zusammenhang mit dem Szintigraphiebefund sowie der Paraklinik das geplante Resektionsausmaß mit den Patienten besprechen zu können.

In Anlehnung an den Erfassungsbogen der Qualitätssicherungsstudie Schilddrüsenchirurgie (86) wurde ein eigener Datenerfassungsbogen entwickelt.

Neben Alter und Geschlecht des Patienten sowie Voroperationen wegen Schilddrüsenerkrankungen wurden die OP-Indikationen erfasst. Als wesentliche Befunde wurden der Operateur, die Resektion in Beziehung zur Grenzlamelle, das Ausmaß der Resektion und die Lokalisation der Ligatur der Arteria thyroidea inferior registriert. Das Schilddrüsenresektat wurde gewogen und das verbleibende Schilddrüsenrestvolumen bzw. -gewicht durch den Operateur geschätzt.

Zusätzlich zur Anzahl der sicher identifizierten und der replantierten Nebenschilddrüsen wurden auch Schwierigkeiten bei der Präparation der Nebenschilddrüse erfasst.

An paraklinischen Daten gingen die Parathormonwerte ein, die präoperativ sowie 10 Minuten nach Abschluss der Schilddrüsenresektion und am 4. postoperativen Tag gemessen wurden.

Der Kalziumwert wurde präoperativ und am 2. postoperativen Tag bestimmt. Routinemäßig erfolgte die Bestimmung des Gesamtkalziums in unserer Klinik durch Photometrie. Der Normwert der Plasmakonzentration lag bei der klinikeigenen Laborbestimmung bei 2,09 bis 2,54 mmol/l.

Das histologische Untersuchungsergebnis wurde in der Regel am ersten oder zweiten Tag nach der Operation bekannt. Bei bestehendem Tumorverdacht wurde eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt.

### **3.2 PTH-Bestimmung und Schweregradeinteilung von Hypoparathyreoidismus und Hypokalzämie**

Die PTH-Bestimmung wurde mit einem Turbo-Enzymimmunoassay durchgeführt (PTH-intak-IMMULITE-Turbo-Assay, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles). Der Assay wurde unter Verwendung von 121 Patientenproben mit dem herkömmlichen IMMULITE PTH-intakt Assay verglichen, wobei sich laut Herstellerangaben mit  $r = 0,983$  eine sehr gute Korrelation ergab (Normbereich 12 – 65 ng/l). Diese gute Übereinstimmung wurde beim Vergleich der Quick-Assays mit anderen herkömmlichen Assays bestätigt (93, 96).

Die Hormonmessung beruht auf der quantitativen Bestimmung des durch Proteolyse aus dem intakten Parathormon gebildeten N-terminalen Fragmentes mittels Antikörpern. Im Gegensatz zu den weiteren Abbauprodukten enthält das N-terminale Fragment das biologisch aktive Molekül. Durch seine sehr kurze Halbwertszeit (1,68 - 3,43 Minuten) verschwindet es sehr rasch aus dem Serum, so dass sich mittels PTH-Assay Hormonänderungen innerhalb kürzester Zeit nachweisen lassen.

In Abhängigkeit von der Größe des postoperativen Abfalls der Laborparameter Kalzium und Parathormon sowie der entsprechenden Klinik wurden die verschiedenen Konstellationen definiert (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Schweregradeinteilung der postoperativen Hypokalzämie und des postoperativen Hypoparathyreoidismus**

	<b>Laborparameter</b>
<b>Hypokalzämie</b>	Ca <sup>2</sup> < 2,1 mmol/l
<b>schwere Hypokalzämie</b>	Ca <sup>2</sup> < 1,8 mmol/l
<b>symptomatische Hypokalzämie</b>	Ca <sup>2</sup> < 2,1 mmol/l mit klinischen Zeichen erhöhter Erregbarkeit der Muskulatur
<b>Hypoparathyreoidismus</b>	PTH <sub>i</sub> < 12 ng/l
<b>schwerer Hypoparathyreoidismus</b>	PTH <sub>i</sub> < 5 ng/l

Ca<sup>2</sup>: Kalzium am 2. postoperativen Tag

PTH<sub>i</sub>: Parathormon intraoperativ

### **3.3 Ausschlusskriterien**

Patienten, bei denen die Parathormonwerte intraoperativ und am 4. postoperativen Tag nicht bestimmt werden konnten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Genauso wurde mit den Patienten verfahren, bei denen gleichzeitig mit der Schilddrüsenerkrankung eine Erkrankung der Nebenschilddrüsen diagnostiziert wurde (Nebenschilddrüsenadenome und Pseudo-Hypoparathyreoidismus). Eine frühe Komplettierungsoperation wegen eines Schilddrüsenkarzinoms führte ebenfalls zum Ausschluss aus dieser Studie.

### **3.4 Patientenkollektiv**

Im Beobachtungszeitraum von Juli 2001 bis Oktober 2002 wurden in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Bischofswerda 258 Schilddrüsenoperationen durchgeführt. Zwei Patienten mit einem Nebenschilddrüsenadenom und ein Patient mit einem Pseudohypoparathyreoidismus mussten ebenso aus der Studie ausgeschlossen werden wie 7 Patienten, bei denen wegen eines Karzinoms eine Komplettierungsoperation erforderlich wurde. Wegen unvollständiger Laborparameter mussten drei weitere Patienten von der Untersuchung

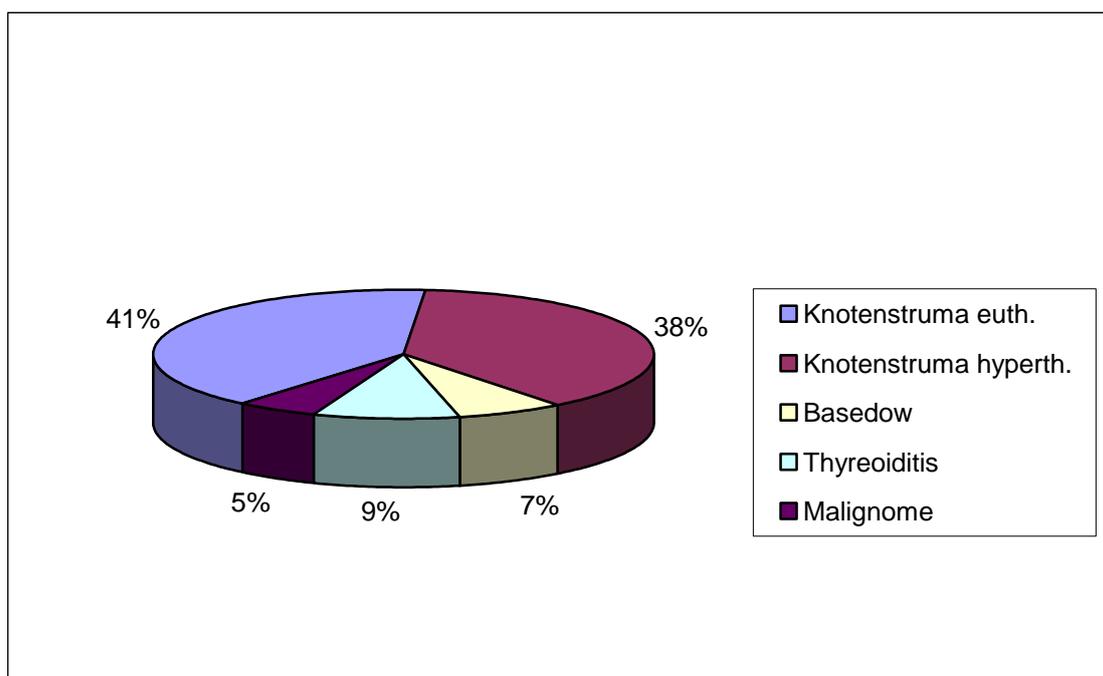
ausgeschlossen werden. Somit flossen 195 weibliche und 50 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 51,8 Jahren (18 – 81 Jahre) in die Arbeit ein.

Der mittlere präoperative PTH-Wert der Gesamtpopulation lag bei 50,6 (7,5 - 154) ng/l, der mittlere Kalziumwert bei 2,34 (2,1 – 2,54) mmol/l.

Bei allen Patienten mit erhöhten PTH-Werten wurden Kalziumwerte < 2,5 mmol/l festgestellt, so dass in allen diesen Fällen von einer reaktiven PTH-Erhöhung ausgegangen und kein Hyperparathyreoidismus diagnostiziert wurde.

Bei 192 Patienten führten knotige Veränderungen bei gleichzeitiger Schilddrüsenvergrößerung zur Operation, wobei euthyreote und hyperthyreote Knotenstrumen fast mit gleicher Häufigkeit auftraten (Abbildung 1). Ein Morbus Basedow wurde bei 17 Patienten diagnostiziert. Schilddrüsenentzündungen wurden bei 23 Patienten gefunden (20 x Hashimoto, 3 x de Quervain).

Wegen maligner Schilddrüsenenerkrankungen wurden im Erfassungszeitraum 13 Patienten operiert. In dieser Gruppe wurden überwiegend differenzierte Karzinome (7 papilläre Karzinome, 4 follikuläre Karzinome), weiterhin jedoch auch ein anaplastisches Karzinom und die Metastase eines Nierenzellkarzinoms diagnostiziert.



euth.: euthyreot

hyperth.: hyperthyreot

**Abbildung 1: Übersicht der Schilddrüsenenerkrankungen (n = 245)**

### 3.5           **Operationstechnik**

Das operative Vorgehen bei Ersteingriffen an der Schilddrüse ist im Kreiskrankenhaus Bischofswerda standardisiert und wurde wie folgt vorgenommen:

Die Operationen beginnen mit einem Kocher'schen Kragenschnitt knapp oberhalb des Jugulums. Haut und Platysma werden quer durchtrennt und der entstandene Haut- Platysma- Lappen bis zum Schildknorpel bzw. dem Manubrium sterni präpariert. Die gerade Halsmuskulatur wird in dieser Ausdehnung in der Medianlinie gespalten und nach Erreichen der chirurgischen Kapsel von der Schilddrüse zurückpräpariert. Nur bei ausladenden großen Schilddrüsen werden Ligaturen der Halsvenen und die quere Durchtrennung der geraden Halsmuskulatur vorgenommen. Im Weiteren wird der Isthmus kaudal und kranial freipräpariert, wobei stets auf einen Lobus pyramidalis geachtet wird. Ist dieser vorhanden, wird er komplett herauspräpariert. In der Regel wird der Isthmus durchtrennt, so dass beide Schilddrüsenlappen schon teilweise von der Trachea abpräpariert werden können. Anschließend erfolgt die Präparation der befunddominanten Seite, auf der zunächst die Venen kaudal und lateral ligiert und durchtrennt werden. Soll der obere Schilddrüsenpol mit reseziert werden, wird nun der Nervus laryngeus superior mittels Neuromonitoring identifiziert. Unter seiner Schonung erfolgt die kapselnahe Dissektion der oberen Polgefäße. Nach Eröffnung der Grenzlamelle werden die Äste der Arteria thyreoidea inferior dargestellt. Auf Anschlingen der Arterie am de-Quervain'schen Punkt bzw. zentrale Ligatur wird bewusst verzichtet. Vor der weiteren kapselnahen Dissektion wird der Nervus laryngeus recurrens identifiziert und mittels Neuromonitoring überprüft. Erst danach werden kapselnah die Gefäße ligiert und durchtrennt sowie die Epithelkörperchen aufgesucht und von der Schilddrüsenkapsel abpräpariert. Ist die Nebenschilddrüse durch Einbettung in Fettgewebe nicht sicher zu identifizieren, wird auf genaues Freipräparieren verzichtet, wenn mindestens zwei andere Epithelkörperchen lokalisierbar und sicher zu schonen sind.

Unter wiederholter Neuromonitoring-Kontrolle und unter Zuhilfenahme der Lupenbrille werden Nervus laryngeus recurrens und Schilddrüse voneinander getrennt, so dass nach Dissektion der bindegewebigen Verbindung zwischen

Trachea und Schilddrüse und des Ligamentum thyroideum laterale (Berry) der Schilddrüsenlappen abgegeben werden kann.

Nach Abschluss der Manipulation auf der ersten Seite, erfolgt die Kontrolle des Nervus laryngeus recurrens und des Nervus laryngeus superior mittels Neuromonitoring.

In analoger Weise wird nun die Operation auf der zweiten Schilddrüsenseite fortgesetzt, falls pathologische Befunde durch die Voruntersuchungen oder die Palpation erhoben wurden. Dabei wird auf die ausreichende Freilegung der dorsalen Schilddrüsenanteile besonders geachtet. Im Untersuchungszeitraum konnte ein dorsaler Schilddrüsenrest nur selten belassen werden, da wir hier häufig Schilddrüsenknoten vorfanden. Im Gegensatz dazu war der obere Pol öfter knotenfrei. Die Präparation am Nervus laryngeus recurrens gestaltete sich beim Belassen eines oberen Polrestes etwas schwieriger, da die eingeschränkte Mobilisation des kranialen Schilddrüsenanteiles die Detektion und Präparation des Nervus laryngeus recurrens bis zur Einmündung in den Kehlkopf erschwerten.

War durch die Neuromonitoring-Kontrolle auf der zuerst operierten Seite ein Schaden am Nervus laryngeus recurrens anzunehmen, wurde über das Resektionsausmaß der zweiten Seite in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Schilddrüsenerkrankung und der Lage der pathologischen Veränderungen individuell entschieden.

Nach Beendigung der Präparation auf der zweiten Seite erfolgt die Kontrolle auf Bluttrockenheit unter PEEP-Beatmung. Eine 8-Charrier-Drainage wird für 24 bis 48 Stunden in die Schilddrüsenlogen eingelegt, danach erfolgen der Verschluss der geraden Halsmuskulatur sowie die Naht des Platysmas jeweils mit resorbierbaren Einzelknopfnähten. Die Haut wird abschließend durch eine fortlaufende Intrakutannaht adaptiert.

### 3.6 Statistik

Die Überprüfung der Korrelation von intraoperativem PTH, postoperativem Kalziumspiegel und frühpostoperativer Symptomatik erfolgte durch die Korrelation nach Pearson und den Mann-Whitney-Test.

Die Risikofaktoren des postoperativen Hypoparathyreoidismus wurden auf statistische Zusammenhänge geprüft. In die Analyse wurden neben der zu Grunde liegenden Schilddrüsenerkrankung, Alter, Geschlecht, Operationsmethode, Größe des Resektates und des verbliebenen Schilddrüsenrestes auch die Identifizierung und Replantation der Nebenschilddrüsen eingeschlossen. Außerdem wurde der Einfluss der Operateurserfahrung überprüft. Mittels logistischer Regression wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Weiterhin wurden zur Datenauswertung  $\chi^2$ -Test, t-Test und unifaktorielle Varianzanalyse benutzt.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert  $< 0.05$  festgelegt, wenn es bei der Datenanalyse nicht ausdrücklich anders definiert wurde.

Der Vergleich von Sensitivität und Spezifität für die einzelnen intraoperativen PTH-Werte in unserem Krankengut wurde durch ROC-Analyse (receiver operating characteristic) vorgenommen und somit die statistisch günstigsten Grenzwerte zur Beurteilung der frühpostoperativen Hypokalzämie ermittelt. Dabei wurden der absolute Hormonwert sowie der prozentuale PTH-Abfall untersucht.

Die statistischen Untersuchungen wurden mit der Datenanalyse-Software SPSS 12.0 durchgeführt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Resektionsverfahren**

Durch die morphologischen und funktionellen Veränderungen der Schilddrüse wurde das Resektionsverfahren bestimmt. Auf der befunddominanten Seite wurde in jedem Fall eine Hemithyreoidektomie durchgeführt. Bei 40 Patienten war auf der kontralateralen Seite kein pathologischer Befund zu erheben, so dass die einseitige Resektion ausreichend war (Tabelle 2). Die bilaterale vollständige Resektion wurde beim kompletten knotigen Umbau der Drüse und der Mehrzahl der Malignome vorgenommen. Bei nachgewiesenem Morbus Basedow und Autoimmunthyreoiditis kam neben der Thyreoidektomie auch die komplette einseitige Resektion und Teilresektion der kontralateralen Seite mit nur sehr kleinem Rest zur Anwendung. Dieses Verfahren wurde auch bei den Knotenstrumen zur morphologiegerechten Resektion gewählt, dort jedoch in Abhängigkeit von den pathologischen Veränderungen ein oft etwas größerer Schilddrüsenrest belassen.

Unter Autonomie wurden alle Schilddrüsenerkrankungen, die mit einer Hyperthyreose kombiniert waren, mit Ausnahme des Morbus Basedow, zusammengefasst.

Vier Patienten mit einer Thyreoiditis wurden lediglich unilateral operiert, weil die Diagnose erst durch die histologische Untersuchung gesichert werden konnte. Eine präoperativ bekannte Thyreoiditis wurde sonst stets mit einer ausgedehnteren Resektion behandelt.

Bei 2 Knotenstrumen wurden bei der histologischen Aufarbeitung ein papilläres Mikrokarzinom und einmal eine Metastase eines Nierenkarzinoms als Zufallsbefund diagnostiziert, so dass trotz Belassen eines Schilddrüsenrestes keine Komplettierungsoperation durchgeführt wurde.

**Tabelle 2: Diagnosen und Resektionsverfahren**

	<b>HT</b> n = 40	<b>TT</b> n = 50	<b>HT + ST</b> n = 155
<b>Knotenstruma</b>	22 (55,0 %)	16 (32 %)	61 (39,4 %)
<b>Autonomie</b>	13 (32,5 %)	11 (22 %)	69 (44,5 %)
<b>Basedow</b>	0	8 (16 %)	9 ( 5,8 %)
<b>Thyreoiditis</b>	4 (10,0 %)	5 (10 %)	14 ( 9,0 %)
<b>Malignom</b>	1 ( 2,5 %)	10 (20 %)	2 ( 1,3 %)

HT: Hemithyreoidektomie

TT: Thyreoidektomie

ST: subtotale Lappenresektion

#### 4.2 Darstellung und Autotransplantation von Nebenschilddrüsen

In dem Krankenkollektiv konnte bis auf eine Ausnahme immer mindestens eine NSD identifiziert werden (Tabelle 3).

Mehr als zwei Epithelkörperchen konnten bei 84 % aller Thyreoidektomien und 90 % der anderen bilateralen Operationen dargestellt werden. Bei etwa einem Viertel aller Patienten wurden Nebenschilddrüsen autotransplantiert.

**Tabelle 3: NSD-Darstellung und -Autotransplantation (Angaben in %)**

<b>Darstellung</b>	<b>HT</b> n = 40	<b>TT</b> n = 50	<b>HT + ST</b> n = 155
<b>keiner NSD</b>	0	0	1
<b>1 bis 2 NSD</b>	100	16	9
<b>&gt;2 NSD</b>	-	84	90
<b>NSD-AT</b>	22	22	28

HT: Hemithyreoidektomie

TT: Thyreoidektomie

ST: subtotale Lappenresektion

NSD: Nebenschilddrüse

AT: Autotransplantation

Die Darstellung von mehr als 2 NSD führte im Vergleich zur Identifizierung von  $\leq 2$  NSD zu einer niedrigeren Rate symptomatischer bzw. schwerer Hypokalzämien (18,2 % vs 25 %)(Tabelle 4).

Wurden Nebenschilddrüsen autotransplantiert, kam es häufiger zu einer frühpostoperativen Hypokalzämie als nach Operationen, bei denen keine NSD autotransplantiert wurde (24,1 % vs 17,2 %). Weder beim Vergleich der NSD-Darstellung noch beim Vergleich der Autotransplantation erreichten die Unterschiede jedoch statistische Signifikanz.

**Tabelle 4: Einfluß von NSD-Darstellung und –Autotransplantation auf die frühpostoperative Hypokalzämie bilateral operierter Patienten (n = 205)**

	symptomatische Hypokalzämie bzw. $\text{Ca}^{2+} < 1,8 \text{ mmol/l}$ n = 39	Normokalzämie bzw. asymptomatische Hypokalzämie $\text{Ca}^{2+} \geq 1,8 \text{ mmol/l}$ n = 166	p
<b>NSD dargestellt</b>			n.s.
0 - 2 NSD n = 24	6 (25 %)	18 (75 %)	
3 - 4 NSD n = 181	33 (18,2 %)	148 (81,8 %)	
<b>NSD-AT</b>			n.s.
nein n = 151	26 (17,2 %)	125 (82,8 %)	
ja n = 54	13 (24,1 %)	41 (75,9 %)	

Ca<sup>2+</sup>: Kalzium am 2. postoperativen Tag  
NSD: Nebenschilddrüse

n.s.: nicht signifikant  
NSD-AT: Nebenschilddrüsenautotransplantation

#### 4.3 Hypokalzämie und Hypoparathyreoidismus bei uni- und bilateralen Resektionen

Der Vergleich der unilateralen mit den bilateralen Resektionen zeigte, dass das Risiko der frühpostoperativen Hypokalzämie bei bilateralen Eingriffen signifikant erhöht war (12,5 % vs 39,5 %, p = 0,001). Eine schwere Hypokalzämie trat bei den bilateralen Operationen häufiger auf als bei den unilateralen Eingriffen (2,5 % vs. 12,7 %)

Nach unilateralen Operationen entwickelte kein Patient eine Hypokalzämiesymptomatik (Tabelle 5). Nur ein Patient wurde, obwohl er keine Symptome aufwies, mit Kalzium behandelt, da der postoperative Kalziumwert hier kleiner als 1,8 mmol/l war. Der postoperative PTH-Spiegel war in diesem Fall

jedoch unauffällig, so dass erwartungsgemäß die Substitutionstherapie beendet werden konnte.

Bei einem anderen Patienten wurde intraoperativ ein stärkerer PTH-Abfall registriert, Kalzium lag jedoch nur gering unter der Norm. Dementsprechend traten keine Symptome auf, der PTH-Kontrollwert am 4.Tag war wieder im Normbereich.

**Tabelle 5: Frühpostoperative Störung der NSD- Funktion**

	<b>unilaterale Operationen</b> n = 40	<b>bilaterale Operationen</b> n = 205	<b>p</b>
<b>Symptomatik</b>	0	32 (15,6 %)	0,007
<b>Substitution</b>	1 (2,5 %)	45 (22,0 %)	0,004
<b>PTHi &lt; 5 ng/l</b>	0	27 (13,2 %)	0,02
<b>PTHi &lt; 12 ng/l</b>	1 (2,5 %)	47 (22,9 %)	0,003
<b>PTH-Abfall 80 %</b>	0	39 (19,0 %)	0,003
<b>PTH-Abfall 50 %</b>	1 (2,5 %)	93 (45,4 %)	< 0,001
<b>Ca<sup>2</sup> &lt; 1,5 mmol/l</b>	0	5 (2,4 %)	0,32
<b>Ca<sup>2</sup> &lt; 1,8 mmol/l</b>	1 (2,5 %)	26 (12,7 %)	0,06
<b>Ca<sup>2</sup> &lt; 2,0 mmol/l</b>	5 (12,5 %)	81 (39,5 %)	0,001

Ca<sup>2</sup>: Kalzium am 2. postoperativen Tag  
PTHi: Parathormon intraoperativ

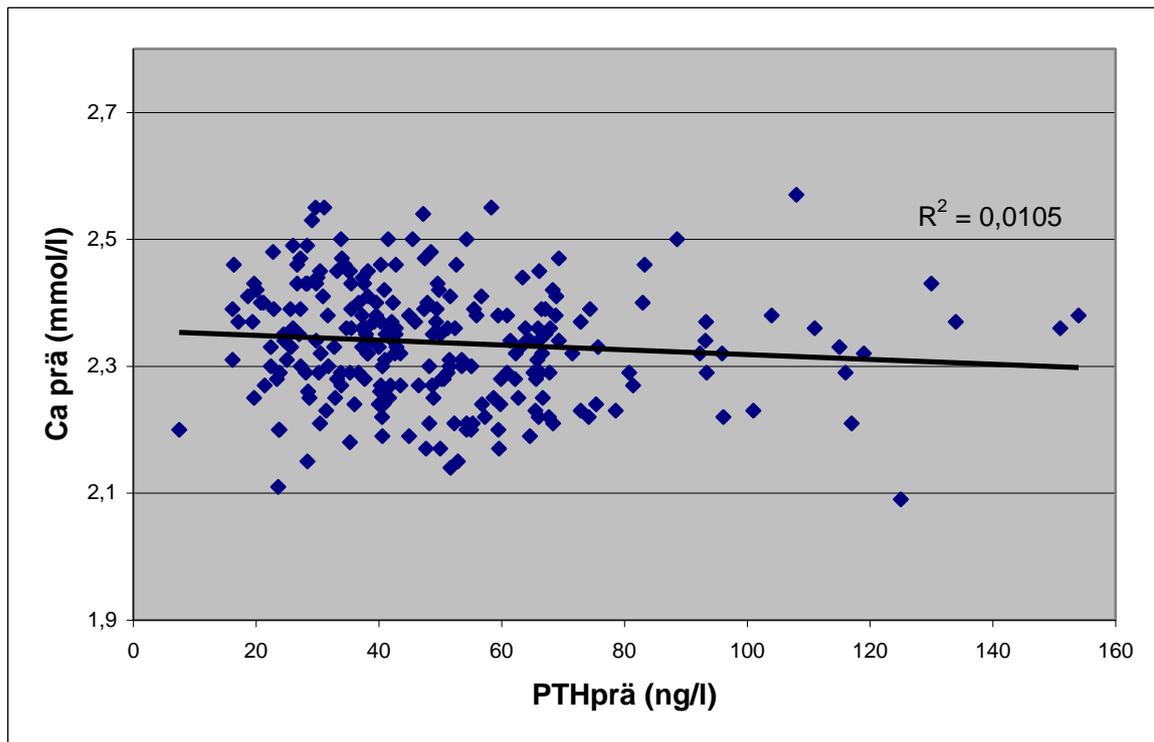
PTH: Parathormon

Bei bilateralen Eingriffen traten signifikant häufiger Hypokalzämien auf, die entsprechend öfter Symptome und eine Substitution zur Folge hatten. Ebenso wurden niedrige PTH-Werte bzw. ein starker PTH-Abfall gehäuft registriert (Tabelle 5).

## 4.4 PTH-Spiegel und Serumkalziumkonzentration

### 4.4.1 Korrelation zwischen PTH-Spiegel und Kalziumkonzentration

Ein starker linearer Zusammenhang zwischen Parathormon- und Kalziumspiegel ließ sich nicht nachweisen. Bei den präoperativen Werten PTHprä und Caprä war die Korrelation sehr gering ( $R^2 = 0,0105$ ) (Abb. 2).



PTHprä: Parathormon präoperativ  
R<sup>2</sup>: Bestimmtheitsmaß

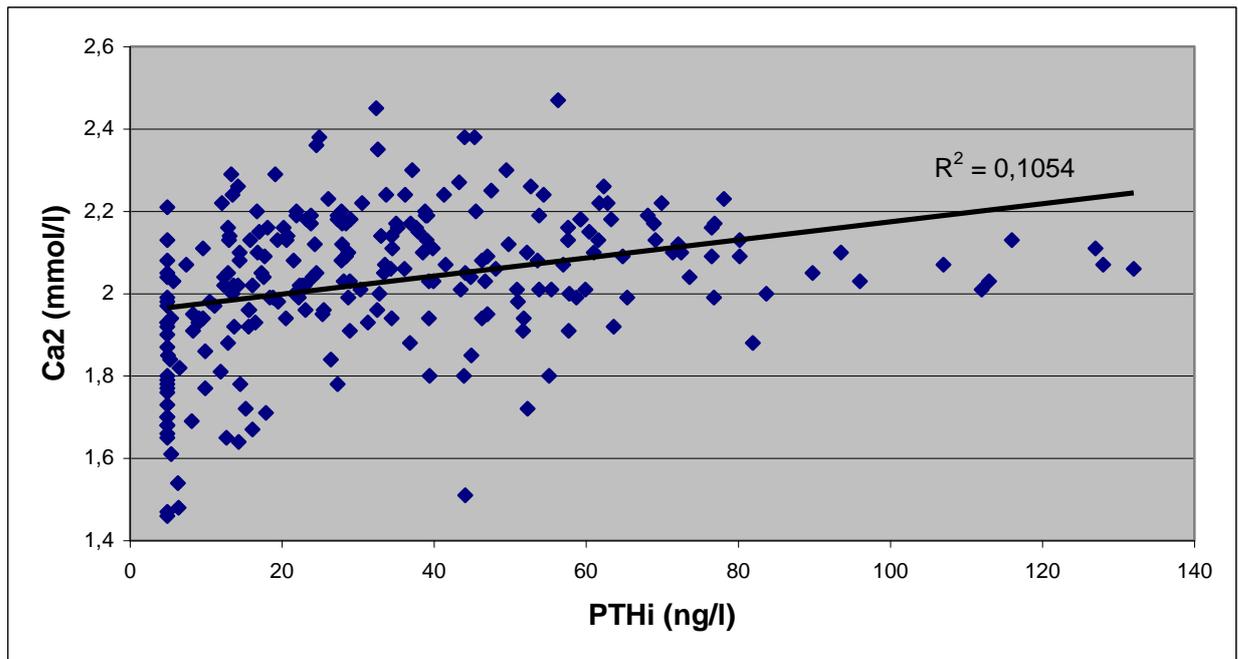
Caprä: Kalzium präoperativ

**Abbildung 2: Korrelation zwischen präoperativem PTH-Spiegel und präoperativem Kalziumwert (n = 245)**

Auch zwischen intraoperativem PTH-Spiegel und dem postoperativen Kalziumwert am 2. Tag war die Korrelation mit  $R^2 = 0,1054$  sehr schwach (Abb. 3).

Die Korrelation war auch bei der getrennten Untersuchung der nur uni- bzw. bilateral operierten Patienten mit  $R^2 = 0,0032$  bzw.  $R^2 = 0,1205$  sehr gering.

Im Falle eines unter die untere Normgrenze erniedrigten PTHi-Wertes kam es bei 94 % der Patienten auch zu einem Abfall der Kalziumkonzentration unter den unteren Normwert. Allerdings lag auch bei 56 % der Patienten mit normalem PTHi-Wert am 2. postoperativen Tag der Kalziumwert unter der unteren Normgrenze.

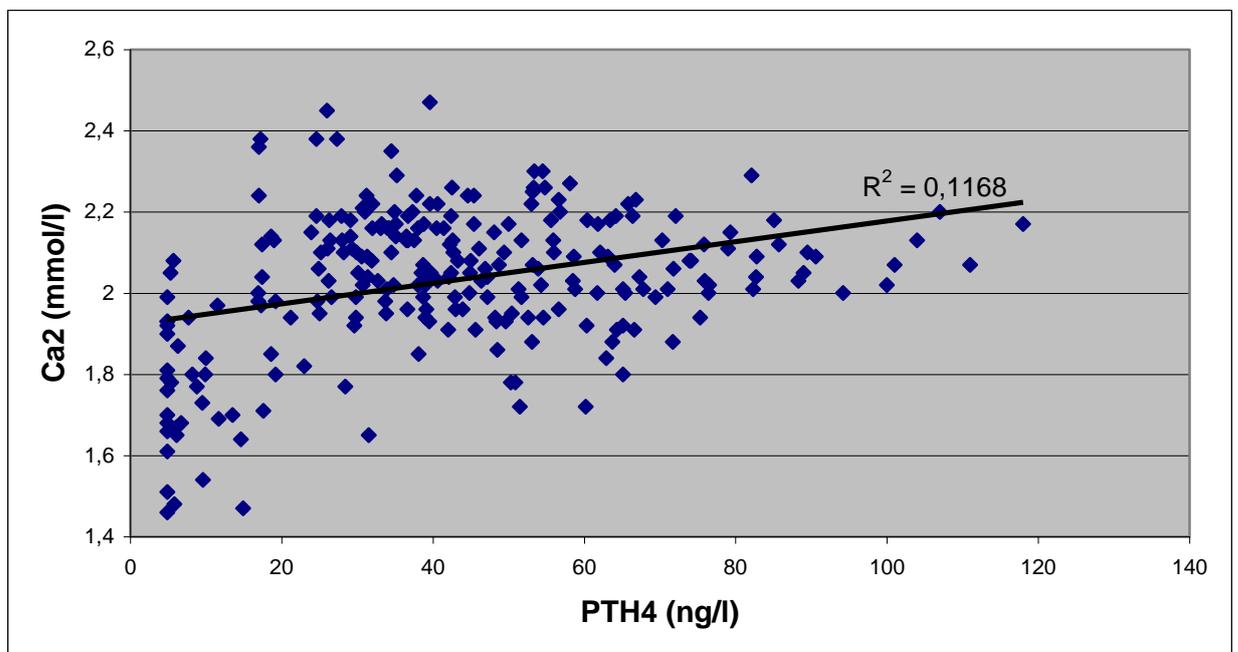


PTHi: Parathormon intraoperativ  
R<sup>2</sup>: Bestimmtheitsmaß

Ca2: Kalzium am 2. postoperativen Tag

**Abbildung 3: Korrelation zwischen intraoperativem PTH-Spiegel und Kalziumwert am 2. postoperativen Tag (n = 245)**

Als ähnlich schlecht erwies sich der Zusammenhang zwischen postoperativem PTH- und Kalziumspiegel ( $R^2 = 0,1168$ ) (Abb. 4).



PTH 4: Parathormon am 4. postoperativen Tag  
R<sup>2</sup>: Bestimmtheitsmaß

Ca2: Kalzium am 2. postoperativen Tag

**Abbildung 4: Korrelation zwischen postoperativem PTH-Spiegel und Kalziumwert am 2. postoperativen Tag (n = 245)**

#### 4.4.2 Einfluss der Diagnosen

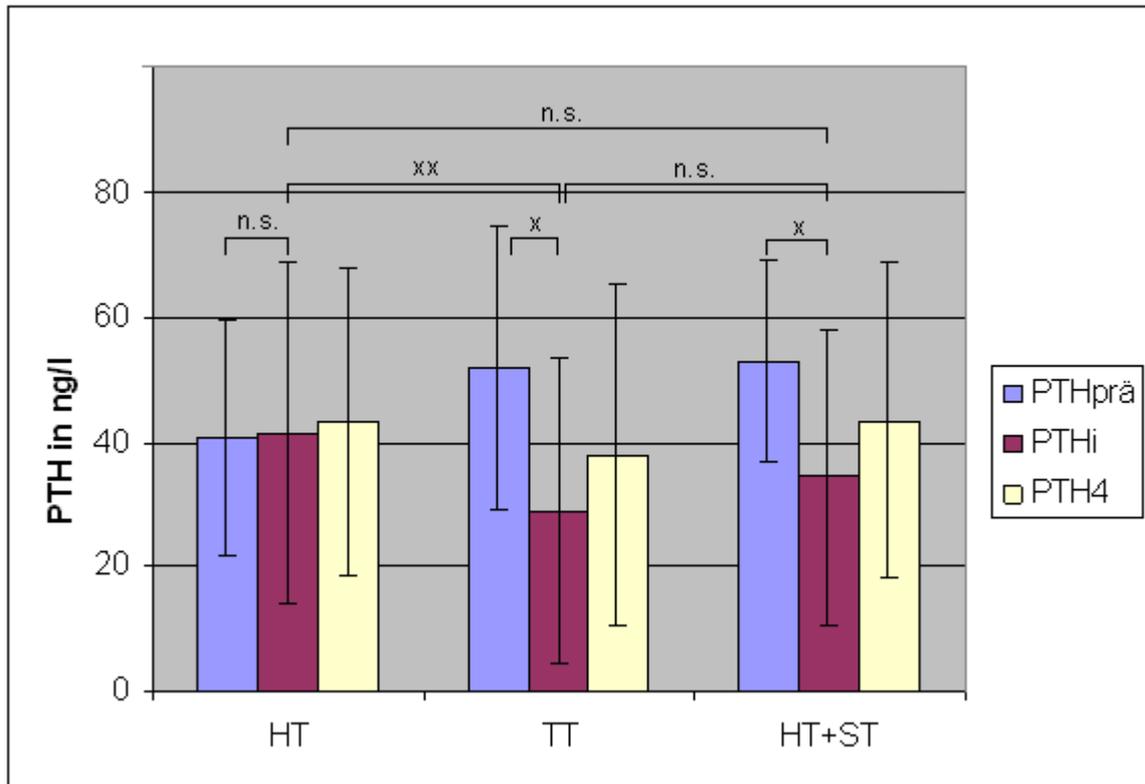
Die Korrelation zwischen PTHi und postoperativem Kalziumspiegel wurde auch für alle Diagnosen einzeln ermittelt (Tabelle 6). Bei den Malignomen war der stärkste Zusammenhang zwischen den beiden Laborwerten nachzuweisen, ansonsten ergaben sich nur schwache Korrelationen.

**Tabelle 6: Korrelation zwischen intraoperativem PTH-Spiegel und Kalziumwert am 2. postoperativen Tag in Abhängigkeit von der Diagnose**

Diagnosen	Bestimmtheitsmaß R <sup>2</sup>
euthyreote Knotenstruma	0,12567
hyperthyreote Knotenstruma	0,0575
M. Basedow	0,1675
Thyreoiditis	0,0673
Malignome	0,333

#### 4.4.3 Einfluss der verschiedenen Resektionsformen

Bei den unilateralen Resektionen wurden keine Unterschiede zwischen präoperativen, intraoperativen und postoperativen PTH-Werten gefunden (Abb.5). Im Gegensatz dazu fiel bei den bilateralen Eingriffen PTH intraoperativ signifikant ab, postoperativ war jedoch wieder ein Anstieg der PTH-Werte nachweisbar. Die präoperativen Werte wurden jedoch bei den beidseitig operierten Patienten, im Gegensatz zu den unilateral resezierten, nicht erreicht.



Darstellung der Parathormonwerte mit Standardabweichung

HT: Hemithyreoidektomie

TT: Thyreoidektomie

ST: subtotale Lappenresektion

PTHprä: Parathormon präoperativ

PTHi: Parathormon intraoperativ

PTH4: Parathormon am 4. postoperativen Tag

x:  $p < 0,001$

xx:  $p = 0,013$

n.s.: nicht signifikant

**Abbildung 5: Prä-, intra- und postoperative mittlere PTH-Spiegel in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß**

Während bei den thyreoidektomierten Patienten intraoperativ im Mittel ein PTH von ca. 29 ng/l gemessen wurde, lag der Durchschnitt bei den bilateral operierten Patienten, bei denen ein Schilddrüsenrest belassen wurde, bei ca. 34 ng/l.

Beim Vergleich der PTHi-Werte der verschiedenen Resektionsformen zeigte sich ein signifikanter Unterschied lediglich zwischen Hemithyreoidektomie- und Thyreoidektomiegruppe ( $p = 0,013$ ). In der Gruppe der Patienten mit HT + ST war der mittlere PTHi zwar niedriger als bei den einseitigen Resektionen, aber höher als bei den thyreoidektomierten Patienten.

Während es im Mittel bei den hemithyreoidektomierten Patienten intraoperativ zu keinem PTH-Abfall kam, war der Abfall der PTHi-Werte für die beidseits operierten Patienten stark signifikant ( $p < 0,001$ ).



Um festzustellen, ob das Auftreten einer Hypokalzämie vom intraoperativen PTH-Wert abhängig ist, wurde in allen 3 Gruppen das Auftreten von Hypokalzämiesymptomen im Zusammenhang mit dem postoperativen Kalziumspiegel betrachtet. Hier zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit schwerer Hypokalzämie von der Höhe des Parathormonspiegels abhängig war. Außerdem ließ sich nachweisen, dass bei gleichen Kalziumwerten vermehrt Hypokalzämiesymptome in den Gruppen mit Hypoparathyreoidismus und schwerem Hypoparathyreoidismus auftraten (Abbildung 7).

205 bilaterale Operationen			
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
PTH <sub>i</sub> (ng/l)	<5	5 - 12	>12
n	27	20	158
Ca <sub>2</sub> < 1,8 mmol/l			
n	13 (48,1 %)	5 (25 %)	8 (5,1 %)
Symptome	11 (40,7 %)	5 (25 %)	3 (1,9 %)
Ca <sub>2</sub> < 2,1 mmol/l			
n	25 (92,6 %)	19 (95 %)	89 (56,3 %)
Symptome	20 (74,1 %)	7 (35 %)	5 (3,2 %)

PTH<sub>i</sub>: Parathormon intraoperativ                      Ca<sub>2</sub>: Kalzium am 2. postoperativen Tag

**Abbildung 7: Hypokalzämiesymptome in Abhängigkeit vom intraoperativen PTH-Wert bei bilateralen Operationen**

Bei knapp einem Viertel aller beidseits operierten Patienten war ein Abfall des PTH<sub>i</sub> unter den unteren Grenzwert festzustellen. Von den Patienten mit einem PTH<sub>i</sub> < 5 ng/l (n = 27) entwickelte die Hälfte eine schwere Hypokalzämie (Ca<sub>2</sub> < 1,8 mmol/l). Bei einem intraoperativen PTH-Abfall auf Werte zwischen 5 und 12 ng/l (n = 20) wurde bei 25 % der Patienten, bei normalem PTH<sub>i</sub> nur noch bei 5 % der Patienten eine entsprechende Hypokalzämie registriert (Abbildung 7). Die

Anzahl der symptomatischen Patienten der Gruppen 1 bzw. 2 war gegenüber der Gruppe 3 signifikant erhöht ( $p < 0,0001$ ). Von den Patienten mit schwerer Hypokalzämie beklagten in den Hypoparathyreoidismusgruppen fast alle Patienten Symptome. Von den wenigen Patienten, die trotz normaler PTHi-Werte eine schwere postoperative Hypokalzämie entwickelten ( $n = 8$ ), wurden jedoch weniger als die Hälfte symptomatisch.

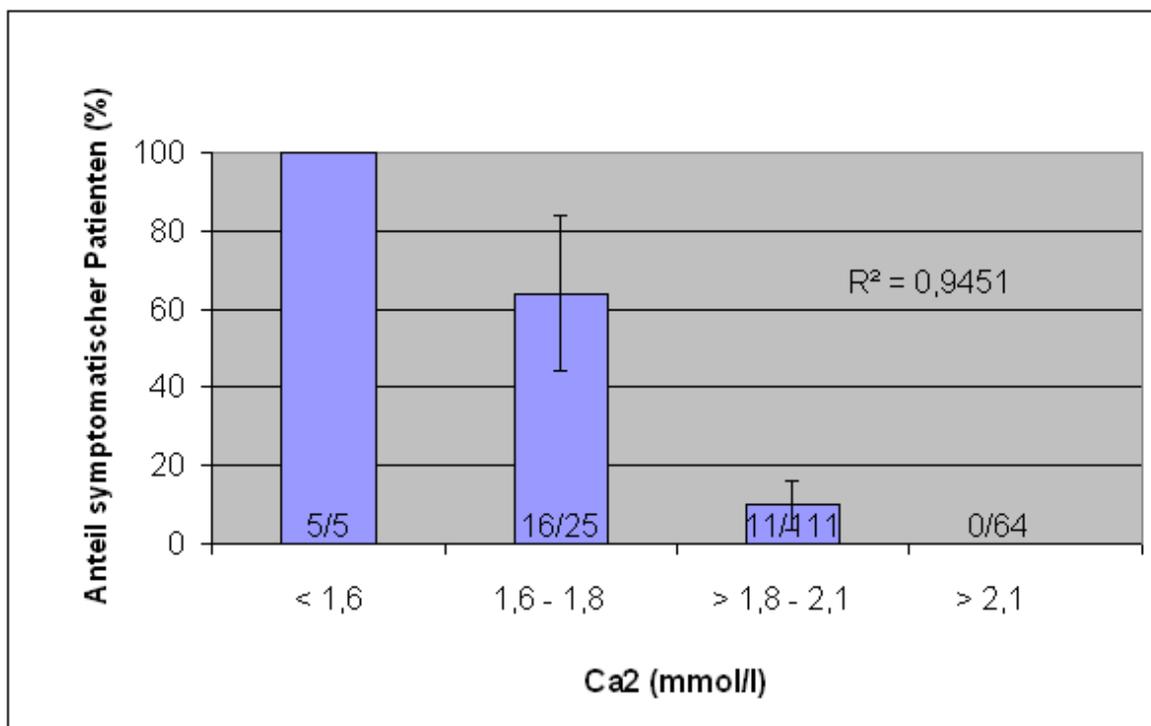
Eine laborchemisch nachweisbare Hypokalzämie wurde in den Hypoparathyreoidismusgruppen bei über 90 % der Patienten registriert, bei den Patienten mit normalen PTHi-Werten nur bei reichlich der Hälfte aller Patienten. Symptomatisch wurden von allen Patienten mit  $\text{Ca}^{2+} < 2,1 \text{ mmol/l}$  74,1 % der Patienten in Gruppe 1, 35 % in Gruppe 2 und nur noch 3,2 % in Gruppe 3. Der Anteil symptomatischer Patienten nahm von Gruppe zu Gruppe signifikant ab ( $p < 0,01$ ).

#### **4.5 Symptomatische Hypokalzämie**

##### **4.5.1 Inzidenz der symptomatischen Hypokalzämie bei bilateralen Operationen**

Da nach unilateralen Operationen keine klinisch relevanten Kalziumstoffwechselstörungen auftraten, wurden diese Patienten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Bei allen Patienten, deren Kalziumwert am 2. postoperativen Tag unter  $1,6 \text{ mmol/l}$  lag, wurden Hypokalzämiesymptome festgestellt (Abbildung 8). Bei Kalziumwerten zwischen  $1,6$  und  $1,8 \text{ mmol/l}$  hatte die Mehrzahl der Patienten Beschwerden (64 %). Bei einer Kalziumkonzentration zwischen  $1,8 \text{ mmol/l}$  und der unteren Normgrenze traten nur noch vereinzelt Symptome auf (9,9 %). Kein Patient mit Normokalzämie wurde symptomatisch. Zwischen dem Auftreten von Symptomen und dem postoperativen Kalziumwert vom 2. postoperativen Tag bestand eine sehr gute Korrelation ( $R^2 = 0,9451$ ) bei Betrachtung der Symptomhäufigkeit in den oben genannten Gruppen.

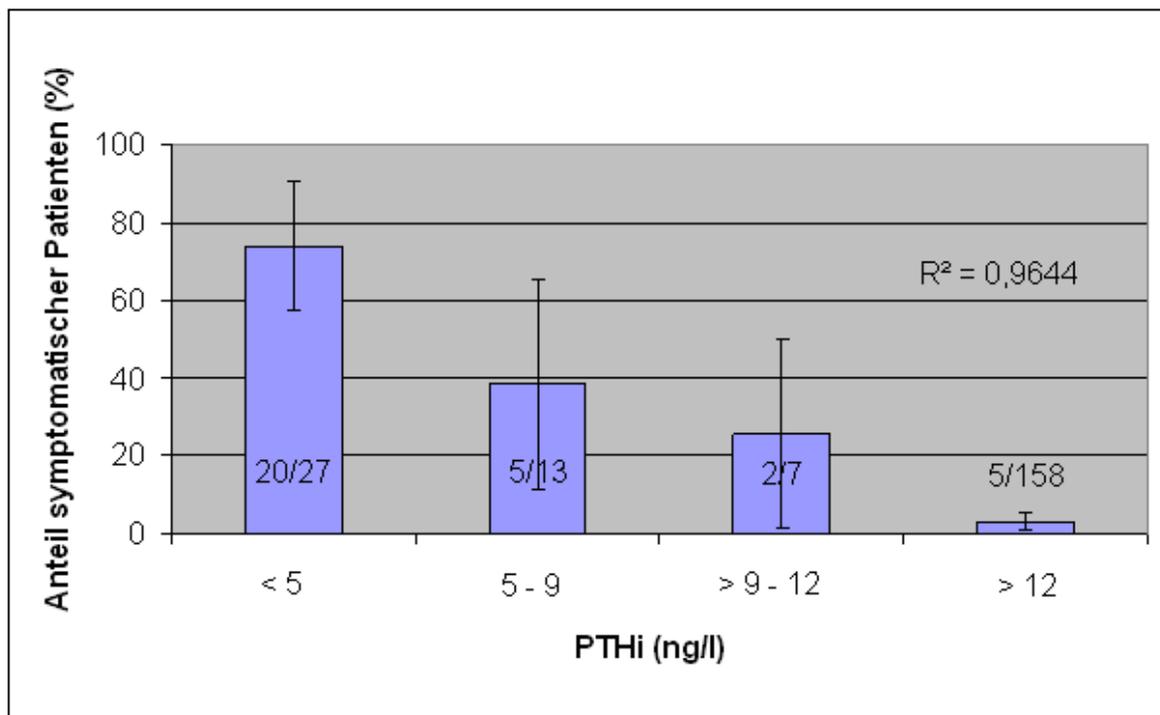


Darstellung mit Konfidenzintervall CI<sub>95%</sub>  
 Ca<sup>2</sup>: Kalzium am 2. postoperativen Tag

R<sup>2</sup>: Bestimmtheitsmaß

**Abbildung 8: Inzidenz der symptomatischen Hypokalzämie in Abhängigkeit vom postoperativen Kalziumspiegel bei bilateralen Operationen (n = 205)**

Wurde der Zusammenhang zwischen Hypokalzämiesymptomen und intraoperativen PTHi-Werten analysiert, so bestand auch hier eine sehr gute Korrelation bei der Einteilung des Kollektivs in 4 Gruppen (Abbildung 9). Bei einem PTHi < 5 ng/l kam es postoperativ bei fast drei Viertel aller Patienten zu einer symptomatischen Hypokalzämie. Bei einem PTHi zwischen 5 und 9 ng/l entwickelte weniger als die Hälfte, bei einem PTHi zwischen 9 und 12 ng/l knapp ein Viertel aller Patienten Symptome. blieb der PTHi im Normbereich, so schloss das, im Gegensatz zur postoperativen Normokalzämie, die Entwicklung von Symptomen nicht völlig aus. Diese traten jedoch mit 3 % nur vereinzelt auf. Das große Konfidenzintervall ließ hier allerdings eine erhebliche Schwankung der Werte für die Gruppen mit geringer Stärke erkennen, was die sehr gute Korrelation (R<sup>2</sup> = 0,9644) etwas relativiert.



Darstellung mit Konfidenzintervall CI<sub>95%</sub>  
 PTHi: Parathormon intraoperativ

R<sup>2</sup>: Bestimmtheitsmaß

**Abbildung 9: Inzidenz der symptomatischen Hypokalzämie in Abhängigkeit vom intraoperativen PTH-Wert bei bilateralen Operationen (n = 205)**

Für die Extremwerte bei beiden untersuchten Größen (niedrigster Kalzium- bzw. PTH-Wert bzw. Kalzium und PTH im Normbereich) lag der bessere Vorhersagewert für das Auftreten einer postoperativen Symptomatik bei der Kalziumkonzentration.

#### **4.5.2 Korrelation zwischen symptomatischer Hypokalzämie und PTH- bzw. Kalziumwerten bei bilateralen Operationen**

Der Zusammenhang zwischen den Kalzium- und Parathormonspiegeln bei den bilateral operierten Patienten wurde mittels Pearson-Korrelation rechnerisch überprüft (Tabelle 7). Hier zeigte sich, dass signifikante lineare Zusammenhänge

zwischen den intra- und postoperativen Parathormonspiegeln und dem postoperativen Kalziumwert bestehen. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen prä-, intra- und postoperativem PTH-Spiegel sowie dem prä- und postoperativen Kalziumspiegel festgestellt. Der positive Zusammenhang war mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,3 und 0,4 nicht sehr ausgeprägt, lediglich zwischen dem intra- und postoperativen Parathormonspiegel ließ sich mit  $r = 0,587$  eine höhere positive Korrelation nachweisen.

**Tabelle 7: Korrelation zwischen PTH- und Kalziumwerten bei bilateral operierten Patienten (n = 205); Pearson-Korrelation**

	<b>PTHprä</b>	<b>PTH4</b>	<b>Caprä</b>	<b>Ca2</b>
<b>PTHi</b>	0,398**	0,587**	-0,13	0,347**
<b>PTH4</b>	0,314**		-0,067	0,395**
<b>Caprä</b>	-0,054			0,262**
<b>Ca2</b>	-0,107			

\*\* :  $p < 0,01$

PTHprä: Parathormon präoperativ

PTHi: Parathormon intraoperativ

PTH4: Parathormon am 4. postoperativen Tag

Caprä: Kalzium präoperativ

Ca2: Kalzium am 2. postoperativen Tag

Um den Zusammenhang zwischen symptomatischer Hypokalzämie und den in der vorliegenden Studie ermittelten Parathormon- und Kalziumwerten bestimmen zu können, wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Hier konnte nachgewiesen werden, dass ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den intra- und postoperativen PTH-Werten sowie den postoperativen Kalziumspiegeln für die Gruppe mit und die Gruppe ohne Symptome besteht (Tabelle 8). Für die präoperativen PTH- und Kalziumwerte ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

**Tabelle 8: Zusammenhang zwischen symptomatischer Hypokalzämie und PTH- und Kalziumwerten bei bilateralen Operationen (n = 205)**

	<b>PTHprä</b>	<b>PTHi</b>	<b>PTH4</b>	<b>Caprä</b>	<b>Ca2</b>
<b>Exakte Signifikanz (2-seitig)</b>	0,232	< 0,001	< 0,001	0,542	< 0,001

Gruppenvariable: Symptome

PTHprä: Parathormon präoperativ                      PTHi: Parathormon intraoperativ  
 PTH4: Parathormon am 4. postoperativen Tag    Caprä: Kalzium präoperativ  
 Ca2: Kalzium am 2. postoperativen Tag

#### **4.6 Frühpostoperative Hypokalzämie und Nebenschilddrüsen-autotransplantation bei bilateralen Operationen**

Die bilateral resezierten Patienten wurden getrennt nach Diagnosen den beiden OP-Verfahren zugeordnet und zusätzlich in je eine Gruppe mit und ohne NSD-Autotransplantation unterteilt (Tabelle 9).

Bei der euthyreoten Knotenstruma traten die frühpostoperative laborchemische und klinische Nebenschilddrüsenfunktionsstörung bei der Dunhill-Operation häufiger auf als bei der Thyreoidektomie.

Nach einer Thyreoidektomie wurden häufiger Hypoparathyreoidismus, Hypokalzämie und entsprechende Symptome im Vergleich zur Dunhill-Operation bei hyperthyreoten Knotenstrumen und Malignomen beobachtet.

Bei den Patienten mit Morbus Basedow wurde bei den verglichenen OP-Verfahren gleich häufig ein schwerer Hypoparathyreoidismus registriert, eine schwere Hypokalzämie und die Symptome traten jedoch nur in der Gruppe der Dunhill-Operationen auf.

Bei den Thyreoiditiden wurden PTHi-Werte < 5 ng/l und Hypokalzämiesymptome nach Thyreoidektomie häufiger festgestellt als nach Resektionen mit einem Schilddrüsenrest. Bei dieser Diagnose wurden alleinige laborchemische Hypokalzämien nicht nach Thyreoidektomie beobachtet.

Für keine der Resektionsformen waren die Unterschiede in der jeweiligen Diagnosegruppe statistisch signifikant.

Eine NSD-Autotransplantation hatte bei den Patienten mit euthyreoter Knotenstruma bei beiden Resektionsformen, bei hyperthyreoten Knotenstrumen

nur bei den Thyreoidektomien und bei M. Basedow und den Thyreoiditiden nur in der Gruppe der Dunhill-Operationen gehäuft eine frühpostoperative Hypokalzämie zur Folge (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Nebenschilddrüsenautotransplantation und frühpostoperative Hypokalzämie bei bilateralen Resektionen (n = 205)**

Diagnosen	TT				HT+ST			
	n	Ca2 < 1,8 mmol/l	PTHi < 5 ng/l	Symp- tome	n	Ca2 < 1,8 mmol/l	PTHi < 5 ng/l	Symp- tome
<b>euth. Knotenstruma</b>	16	1 (6 %)	1 (6 %)	1 (6 %)	61	8 (13 %)	8 (13 %)	11(18 %)
mit NSD-AT	2	1*(50 %)	1*(50 %)	1*(50 %)	16	5*(31 %)	3 (19 %)	6* (38 %)
ohne NSD-AT	14	0	0	0	45	3 (7 %)	5 (11 %)	5 (11 %)
<b>hyperth. Knotenstruma</b>	11	2 (18 %)	2 (18 %)	1 (9 %)	69	8 (12 %)	7 (10 %)	9 (13 %)
mit NSD-AT	3	1 (33 %)	1 (33 %)	0	20	1 (5 %)	1 (5 %)	1 (5 %)
ohne NSD-AT	8	1 (12 %)	1 (12 %)	1 (12 %)	49	7 (14 %)	6 (12 %)	8 (16 %)
<b>Basedow</b>	8	0	1 (12 %)	0	9	1 (11 %)	1 (11 %)	1 (11 %)
mit NSD-AT	2	0	1 (50 %)	0	2	1*(50 %)	1*(50 %)	1* (50 %)
ohne NSD-AT	6	0	0	0	7	0	0	0
<b>Thyreoiditis</b>	5	0	2 (40 %)	2 (40 %)	14	3 (21 %)	1 (7%)	2 (14 %)
mit NSD-AT	1	0	0	0	5	3*(60 %)	1 (20 %)	2*(40 %)
ohne NSD-AT	4	0	2 (50 %)	2 (50 %)	9	0	0	0
<b>Malignom</b>	10	3 (30 %)	4 (40 %)	5 (50 %)	2	0	0	0
mit NSD-AT	3	0	0	0*	0			
ohne NSD-AT	7	3 (42 %)	4 (57 %)	5 (71 %)	2	0	0	0

\*: p < 0,05 zwischen Operation mit und ohne NSD-AT

TT: Thyreoidektomie  
ST: subtotale Lappenresektion  
PTHi: Parathormon intraoperativ  
euth.: euthyreot

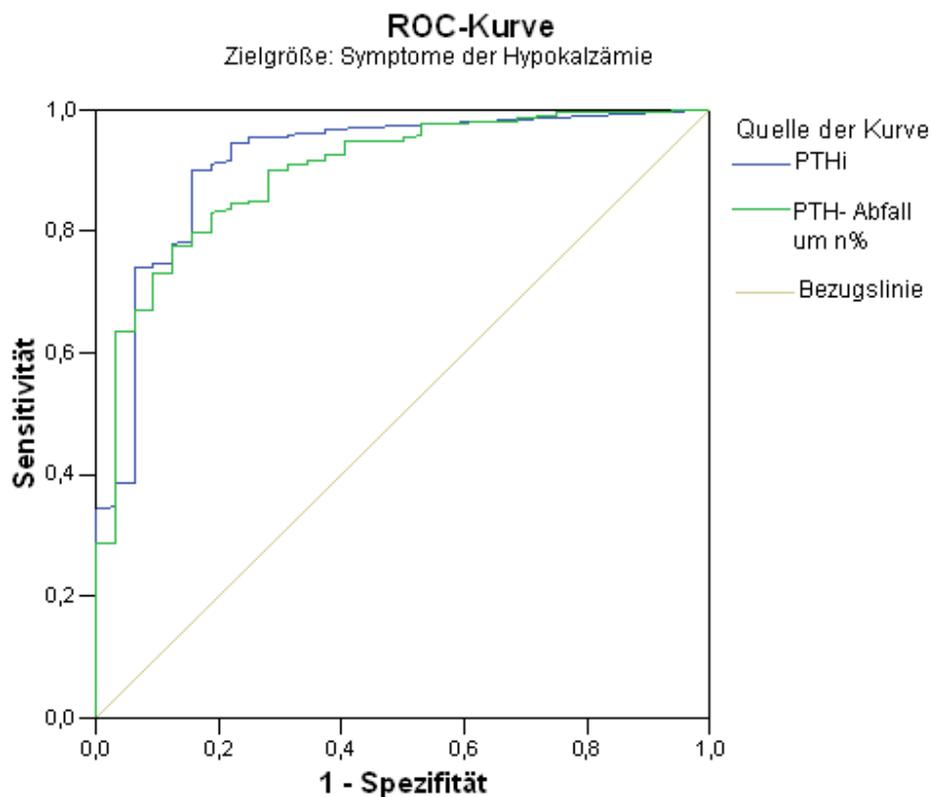
HT: Hemithyreoidektomie  
NSD-AT: Nebenschilddrüsenautotransplantation  
Ca2: Kalzium am 2. postoperativen Tag  
hyperth.: hyperthyreot

Diese Komplikationen traten in der Gruppe der Patienten ohne Autotransplantation vermehrt bei hyperthyreoten Knotenstrumen, bei denen ein Schilddrüsenrest belassen wurde sowie bei Thyreoiditiden und Malignomen, die thyreoidectomiert wurden, auf.

Beim Vergleich der Operationen mit und ohne NSD-Autotransplantation erreichte der Unterschied im Auftreten der Hypokalzämie und des Hypoparathyreoidismus nur bei den in Tabelle 9 mit (\*) gekennzeichneten Gruppen Signifikanzniveau.

## 4.7 Grenzwertermittlung durch Sensitivität und Spezifität

In unserem Patientenkollektiv wurden die Daten zur Ermittlung des optimalen Grenzwertes zur Vorhersage der symptomatischen Hypokalzämie mittels ROC-Analyse bestimmt (Abbildung 10). Für die symptomatische Hypokalzämie waren die Grenzwerte mit dem besten Verhältnis von Sensitivität und Spezifität: (1) ein absoluter PTH von 12 ng/l (Sensitivität 84,4 %, Spezifität 88,4 %, accuracy 87,8 %) und (2) ein intraoperativer PTH-Abfall von 60,4 % (Sensitivität 90,6 %, Spezifität 73,4 %, accuracy 76,1 %). Die Fläche unter der Kurve betrug für den jeweiligen Test 0,914 und 0,898.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

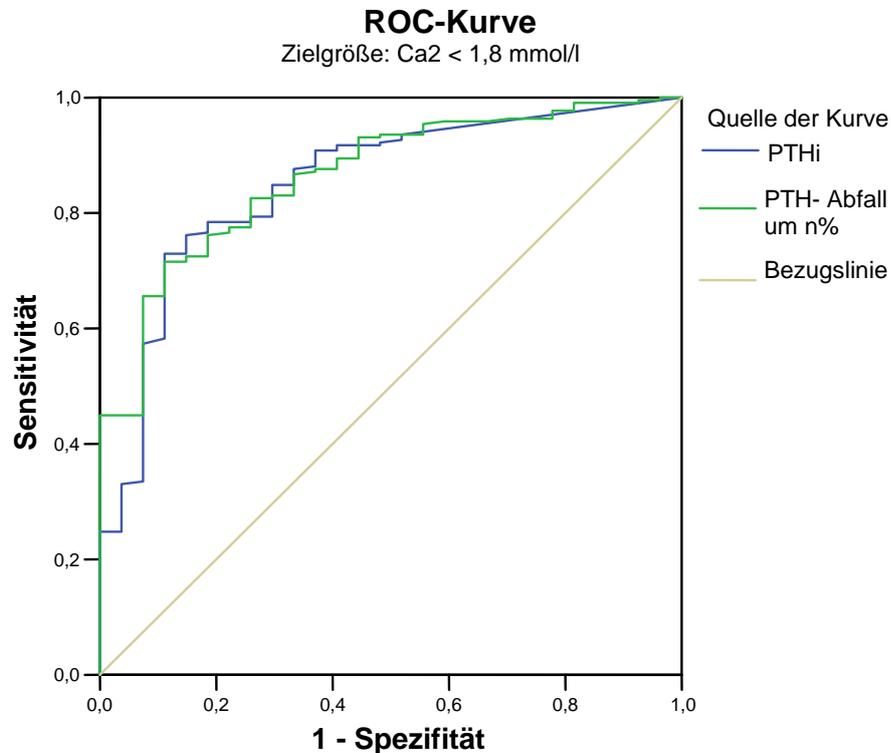
PTHi: Parathormon intraoperativ

PTH: Parathormon

**Abbildung 10: ROC-Analyse für PTHi-Wert und PTH-Abfall mit Zielgröße Symptomatische Hypokalzämie**

Dieselbe Analyse wurde für die Zielgröße  $\text{Ca}^{2+} < 1,8 \text{ mmol/l}$  durchgeführt (Abbildung 11). Als Grenzwerte, bei denen die größte Sensitivität und Spezifität vorlagen, wurden ein intraoperativer PTH von 18 ng/l und ein Nettoabfall von 56 %

ermittelt (Sensitivität für beide 88,9 %, Spezifität für den Absolutwert 72,9 % und für den PTH-Abfall 71,6 %, accuracy 72,2 % und 70,2 %). Die Fläche unter der Kurve betrug für diese Untersuchung 0,852 und 0,864.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

PTHi: Parathormon intraoperativ

PTH: Parathormon

Ca<sup>2+</sup>: Kalzium am 2. postoperativen Tag

**Abbildung 11: ROC-Analyse für PTHi-Wert und PTH-Abfall mit Zielgröße Ca<sup>2+</sup> < 1,8 mmol/l**

#### 4.8 Prädiktiver Wert des intraoperativen Parathormonspiegels

Durch die Ermittlung der negativen und positiven prädiktiven Werte für den intraoperativen PTH-Spiegel und den PTH-Abfall wurde die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Zielgrößen symptomatische Hypokalzämie und postoperativer Kalziumwert < 1,8 mmol/l bestimmt.

**Tabelle 10: Prädiktiver Wert des PTHi und PTH-Abfalls bei bilateralen Operationen (Angaben in %)**

Prädiktiver Wert des PTHi für:		symptomatische Hypokalzämie	Ca <sup>2</sup> < 1,8 mmol/l
<b>PTHi ≤ 6 ng/l</b>	PPV	68,8	43,8
	NPV	94,2	93,1
<b>PTHi ≤ 7 ng/l</b>	PPV	68,6	45,7
	NPV	95,3	94,1
<b>PTHi ≤ 8 ng/l</b>	PPV	66,7	44,4
	NPV	95,3	94,1
<b>PTHi ≤ 9 ng/l</b>	PPV	64,1	43,6
	NPV	95,8	94,6
<b>PTHi ≤ 10 ng/l</b>	PPV	57,8	40,0
	NPV	96,2	95,0
<b>PTHi ≤ 11 ng/l</b>	PPV	56,5	39,1
	NPV	96,2	95,0
<b>PTHi ≤ 12 ng/l</b>	PPV	57,4	38,3
	NPV	96,8	94,9
<b>PTH-Abfall ≥ 80 %</b>	PPV	56,4	41,0
	NPV	94,0	94,0
<b>PTH-Abfall ≥ 75 %</b>	PPV	47,1	35,3
	NPV	94,8	94,8
<b>PTH-Abfall ≥ 70 %</b>	PPV	43,3	33,3
	NPV	95,9	95,9
<b>PTH-Abfall ≥ 60 %</b>	PPV	38,7	29,3
	NPV	97,7	96,9
<b>PTH-Abfall ≥ 55 %</b>	PPV	34,5	27,6
	NPV	98,3	98,3
<b>PTH-Abfall ≥ 50 %</b>	PPV	32,3	25,8
	NPV	98,2	98,2

PTH: Parathormon  
 PPV: positiver prädiktiver Wert  
 Ca<sup>2</sup>: Kalzium am 2. postoperativen Tag

PTHi: Parathormon intraoperativ  
 NPV: negativer prädiktiver Wert

Das Risiko einer Hypokalzämiesymptomatik betrug in unserem Patientenkollektiv erst bei einem PTHi  $\leq 8$  ng/l oder ab einem intraoperativen PTH-Abfall auf 25 % des Ausgangswertes etwa 5 % (Tabelle 10).

Die entsprechenden Grenzwerte für die Zielgröße Kalziumspiegel  $< 1,8$  mmol/l waren ein absoluter PTHi von 12 ng/l bzw. ein PTH-Abfall um 75 %.

#### **4.9 Ursachen der frühpostoperativen Hypokalzämie**

Da relevante Änderungen des Parathormon- bzw. Kalziumspiegels bzw. Symptome nur nach bilateralen Operationen auftraten, wurden auch in die Risikofaktorenanalyse für das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie nur Patienten mit bilateralen Resektionen eingeschlossen (n = 205).

Für die uni- und multivariate Risikofaktorenanalyse der Hypokalzämie erfolgte die Unterteilung der Patienten in eine Gruppe mit ( $\text{Ca}^{2+} < 1,8$  mmol/l) bzw. ohne frühpostoperative Hypokalzämie ( $\text{Ca}^{2+} > 1,8$  mmol/l). Patienten, die eine Hypokalzämiesymptomatik entwickelten, wurden unabhängig vom Kalziumspiegel der Hypokalzämiegruppe zugeordnet.

Bei der univariaten Analyse wurden für Alter, Geschlecht, Resektatgewicht und belassenen Schilddrüsenrest in beiden Gruppen annähernd gleiche Werte ermittelt (Tabelle 11).

Während die präoperativen Kalzium- und Parathormonwerte in beiden Gruppen fast identisch waren, unterschieden sich diese Parameter post- bzw. intraoperativ signifikant ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,0001$ ).

Beim Vergleich der verschiedenen Diagnosen ergab sich mit  $p = 0,04$  ein signifikanter Unterschied lediglich für die malignen Erkrankungen.

Beim Vergleich der verschiedenen Resektionsformen wurden fast identische Prozentwerte ermittelt (TT: 25,6 % vs 24,1 %, HT + ST: 74,4 % vs 75,9 %).

Von 3 Operateuren wurden 94 % der untersuchten Schilddrüsenoperationen durchgeführt. Bei Operateur 2 kam es bei unseren Untersuchungen signifikant gehäuft zum Auftreten einer frühpostoperativen Hypokalzämie (15,4 %,  $p = 0,015$ ).

**Tabelle 11: Univariate Analyse der Ursachen der frühpostoperativen Hypokalzämie bilateral operierter Patienten (n = 205)**

untersuchte Risikofaktoren	Frühpostoperative symptomatische Hypokalzämie, bzw. Ca2 < 1,8 mmol/l n = 39	Normokalzämie bzw. asymptomatische Hypokalzämie Ca2 ≥ 1,8 mmol/l n = 166	p
<b>Alter</b> (Jahre)	51,7 ± 14,6	53,7 ± 12,2	n.s.
<b>Geschlecht</b>			n.s.
m	5 (12,8%)	37 (22,3 %)	
w	34 (87,2%)	129 (77,7 %)	
<b>Caprä</b> (mmol/l)	2,34 ± 0,11	2,35 ± 0,1	n.s.
<b>PTHprä</b> (ng/l)	52,8 ± 32,3	52,5 ± 23,6	n.s.
<b>PTHi</b> (ng/l)	9,8 ± 9,2	38,4 ± 26,6	< 0,001
<b>PTH4</b> (ng/l)	12,7 ± 13,0	48,9 ± 22,0	< 0,0001
<b>Ca2</b> (mmol/l)	1,75 ± 0,15	2,07 ± 0,12	< 0,001
<b>Resektatgewicht</b> (g)	105,5 ± 60,6	108,3 ± 74,7	n.s.
<b>Schilddrüsenrest</b> (g)	2,9 ± 2,5	3,0 ± 2,8	n.s.
<b>NSD dargestellt</b>			n.s.
0 - 2 NSD	6 (15,4 %)	18 (10,8 %)	
3 - 4 NSD	33 (84,6 %)	148 (89,2 %)	
<b>NSD-AT</b>			n.s.
nein	26 (66,7 %)	125 (75,3 %)	
ja	13 (33,3 %)	41 (24,7 %)	
<b>Diagnosen</b>			
Knotenstruma euth.	13 (33,3 %)	64 (38,6 %)	
Knotenstruma hyperth.	15 (38,5 %)	65 (39,2 %)	
Basedow	1 (2,6 %)	16 (9,6 %)	
Thyreoiditis	5 (12,8 %)	14 (8,4 %)	
Malignom	5 (12,8 %)	7 (4,2 %)	0,04
<b>Resektionsformen</b>			n.s.
TT	10 (25,6 %)	40 (24,1 %)	
HT + ST	29 (74,4 %)	126 (75,9 %)	
<b>Primäreingriff</b>	35 (89,7 %)	161 (97,0 %)	< 0,05
<b>Rezidivstruma</b>	4 (10,2 %)	5 (3,0 %)	
<b>retrosternaler Strumaanteil</b>	11 (28,2 %)	34 (20,5 %)	n.s.
<b>Resektion dorsal der Grenzlamelle bds.</b>	38 (97,4 %)	159 (95,8 %)	n.s.
<b>Operateur</b>	n = 29	n = 163	
1	19 (65,5 %)	118 (72,4 %)	n.s.
2	6 (20,7 %)	11 (6,7 %)	0,015
3	4 (13,8 %)	34 (20,9 %)	n.s.

m: männlich

Caprä: Kalzium präoperativ

PTHprä: Parathormon präoperativ

PTH4: Parathormon am 4. postoperativen Tag

n.s.: nicht signifikant

HT: Hemithyreoidektomie

ST: subtotale Lappenresektion

hyperth.: hyperthyreot

w: weiblich

Ca2: Kalzium am 2. postoperativen Tag

PTHi: Parathormon intraoperativ

NSD: Nebenschilddrüse

TT: Thyreoidektomie

euth.: euthyreot

NSD-AT: Nebenschilddrüsenautotransplantation

Das Ausmaß der Resektionen dorsal der Grenzlamelle und die Ausdehnung der Operation nach retrosternal hatte keinen Einfluss auf das Vorkommen einer Hypokalzämie. Rezidiveingriffe wurden in der Hypokalzämiegruppe prozentual häufiger durchgeführt, der Unterschied war signifikant (10,2 % vs 3,0 %,  $p < 0,05$ ). Die Anzahl der dargestellten Nebenschilddrüsen hatte keinen Einfluss auf die Entstehung der Hypokalzämie. Die Transplantation von Epithelkörperchen stellt ebenfalls keinen signifikanten Risikofaktor dar, obwohl nach NSD-Autotransplantation deutlich mehr frühpostoperative Hypokalzämien registriert wurden.

Mittels logistischer Regression wurde die multivariate Analyse zur Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren der frühpostoperativen Hypokalzämie durchgeführt. Das Risiko einer symptomatischen bzw. schweren laborchemischen Hypokalzämie war signifikant erhöht bei jüngeren Patienten ( $p = 0,045$ ; relatives Risiko 0,819)(Tabelle 12).

Die präoperativen PTH- und Kalziumwerte erwiesen sich auch in dieser Untersuchung nicht als Risikofaktor, allerdings hatten niedrige postoperative Kalzium- und PTH-Spiegel signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Hypokalzämie. Die intraoperativen PTH-Werte ( $p = 0,086$ ; relatives Risiko 0,868) spielten im Gegensatz zu den postoperativen PTH-Werten ( $p = 0,013$ ; relatives Risiko 0,837) in unserer Untersuchung eine geringere Rolle, sie verfehlten knapp das Signifikanzniveau.

Die Diagnosen hatten ebenso wie der Operateur und die Durchführung eines Rezidiveingriffs keinen signifikanten Einfluss auf die Hypokalzämieentwicklung. Lediglich die Hyperthyreose könnte einen Risikofaktor darstellen. Mit  $p = 0,07$  wurde jedoch das Signifikanzniveau auch hier nicht erreicht.

**Tabelle 12: Multivariate Analyse unabhängiger Risikofaktoren der frühpostoperativen Hypokalzämie bilateral operierter Patienten (n = 205)**

Risikofaktor	p	Exp( $\beta$ )
Alter	<b>0,045</b>	0,819
Geschlecht	0,362	0,229
Caprä	0,779	0,184
Ca2	<b>0,007</b>	0,000
PTHprä	0,778	0,990
PTHi	0,086	0,868
PTH4	<b>0,013</b>	0,837
PTH-Abfall intraoperativ	0,651	0,993
Hyperthyreose	0,070	38,223
Morbus Basedow	0,926	0,000
Thyreoiditis Hashimoto	0,778	2,257
Anzahl dargestellter NSD	0,155	0,163
Resektatgewicht bds.	0,774	1,004

Caprä: Kalzium präoperativ

PTHprä: Parathormon präoperativ

PTH4: Parathormon am 4. postoperativen Tag

bds: beidseits

Ca2: Kalzium am 2. postoperativen Tag

PTHi: Parathormon intraoperativ

NSD: Nebenschilddrüsen

Exp( $\beta$ ): relatives Risiko

## 5. Diskussion

Die Einführung der standardisierten Darstellung des N. laryngeus recurrens und die Möglichkeit seiner Kontrolle auf Unversehrtheit mittels intraoperativem Neuromonitoring haben dazu geführt, dass die Schädigung des N. laryngeus recurrens abnimmt und der Hypoparathyreoidismus als eingriffstypische Komplikation zunehmend in den Vordergrund tritt. Dabei schwankt die frühpostoperative Hypokalzämierate in den verschiedenen Studiengruppen erheblich, während die Schwankungsbreite beim permanenten Hypoparathyreoidismus deutlich geringer ist und in der Mehrzahl der Fälle unter 1% liegt (siehe Tab. 12).

Zum Teil sind die erheblichen Differenzen durch das Fehlen einer einheitlichen Definition für die postoperative Hypokalzämie zu erklären. In verschiedenen Studien wurde diese Komplikation mit dem unter der Norm liegenden Kalziumspiegel definiert. Dabei gab es jedoch keinen einheitlichen Grenzwert ( $\leq 1,9$  mmol/l [59];  $< 2,0$  mmol/l [6, 57, 83];  $\leq 2,0$  mmol/l [38]).

Andere Autoren definieren Hypokalzämie erst, wenn entsprechende Symptome bei einem Kalziumwert unter dem Normbereich auftreten (40, 48, 50, 54). Auch dabei ist kein exakter Vergleich möglich durch das unterschiedliche subjektive Empfinden der verschiedenen Hypokalzämiesymptome. Diese reichen von positiven Reaktionen auf unterschiedliche Provokationsteste (Chvostek-Reflex, Trousseau-Phänomen) über Parästhesien oder Kribbeln an Mund und/ oder Fingern und Füßen bis zum Vollbild des Muskelkrampfes bevorzugt an Finger-, Unterarm-, Fuß- und Unterschenkelmuskulatur. Während manche Patienten schon bei Kalziumwerten um 2,0 mmol/l über klinische Folgen klagen, bemerken andere erst Symptome, wenn der Kalziumspiegel auf 1,7 mmol/l abgefallen ist.

Thomusch et al. und Al Fakhri et al. definieren frühpostoperative Hypokalzämie erst, wenn eine Substitution von Kalzium und/ oder Vitamin D zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung bzw. darüber hinaus erforderlich ist (2, 87).

**Tabelle 12: Literaturübersicht zur Häufigkeit frühpostoperativer und permanenter Hypokalzämieraten nach Schilddrüsenoperation**

Autor	Erfassungszeitraum	Zahl der Pat.	Einschlusskriterien	Frühpostop. Hypokalz. (%)	Perman. Hypopara. (%)	Design der Studie
Al-Fakhri	1995	116	alle Resekt.	3,5	1,7	u / -
Andaker	1992	50	ST	12	0	u / p
Bergamaschi	1989 - 1993	1163	alle Resekt.	19,9	3,8	u / -
Flynn	1953 - 1988	91	maligne alle Resekt.	42	4	m / r
Friguglietti	1990 - 2000	1789	ST TT	bis 2,8 12,3	bis 1,4 1,6	m / r
Harris	1981 - 1991	114	alle Resekt.	1,8	0	u / r
Hermann	1979 - 1993	215	Basedow alle Resekt.	6,0	2,3	u / r
Higgins	2000 - 2002	104	TT	21,2	1,9	u / p
Klammer	1996	279	alle Resekt.	9,6	0,3	u / p
Liu	1982 - 1995	106	TT	8,5	0	u / r
Lo	1995 - 1997	450	TT	19,6	0	u / p
Mann	1992	300	alle Resekt.	11,6	0,6	u / p
McHenry	1990 - 1993	60	alle Resekt.	15	0	u / p
Meyer	1996 - 1997	308	alle Resekt.	5,8	0,6	u / r
Moriyama	2003	111	ST bds.	8	0	u / p
Olson	1990 - 1994	194	alle Resekt.	54	0,5	u / p
Ozbas	1994 - 2000	750	alle Resekt.	17,5	0,1	u / -
Palazzo	1998 - 2003	1196	TT	12,4	0,8	u / r
Pattou	1990 - 1991	1071	alle Resekt.	5,4	0,5	u / r
Rimpl		579	alle Resekt.	5,5	0,9	u / p
Rosato	1995 - 2000	14934	alle Resekt.	8,3	1,7	m / p
Sasson	1991 - 1999	141	alle Resekt.	6,4	0,7	u / r
See	1996	63	ST bds.	46	0	u / r
Steinmüller	1985 - 1999	2235	alle Resekt.	16,1	1,4	u / p
Thomusch	1998	5846	alle Resekt.	7,3	1,5	m / p
Trupka	1999 - 2001	146	TT	16,4	2,1	u / p
Zahn	2003	124	TT	13,7	0	u / p
Zambudio	1996 - 2001	301	TT	9,6	0,7	u / p

Pat.: Patienten

bds.: beidseits

Resekt.: Resektionsformen

u: unizentrisch

p: prospektiv

Frühpostop. Hypokalz.: frühpostoperative Hypokalzämie

Perman. Hypopara.: permanenter Hypoparathyreoidismus

ST: subtotale Resektionen

m: multizentrisch

r: retrospektiv

TT: totale Thyreoidektomie

-: keine Angaben

Auch die unterschiedlichen Einschlusskriterien bei den in der Tabelle zusammengefassten Untersuchungen erklären die starken Schwankungen im Auftreten des postoperativen Hypoparathyreoidismus. So ist beispielsweise bei unilateralen Eingriffen nur extrem selten mit einer Hypokalzämie zu rechnen (6, 12, 41), was sich auch in der vorliegenden Arbeit bestätigte. Eingriffe bei malignen Tumoren oder Thyreoiditis haben dagegen ein erhöhtes Risiko (57, 58, 70, 72, 85, 86).

Die Ergebnisse sind zwar aus den genannten Gründen schwer vergleichbar, Ursachen bzw. Risikofaktoren für das Auftreten der Komplikation können jedoch aus den Arbeiten abgeleitet werden.

In den letzten Jahren sind mehrere Studien publiziert worden, die sich mit der Prävention und Behandlung der perioperativen Hypokalzämie beschäftigen. Von besonderem Interesse ist im Zusammenhang mit dem zunehmenden Kostendruck im Gesundheitswesen und dem Streben nach kürzeren Verweildauern im Krankenhaus das frühzeitige Erkennen dieser operationsassoziierten Problematik. Durch eine möglichst sichere Selektion der betroffenen Patienten könnten Patienten, die nur ein geringes Risiko aufweisen, zeitiger aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Durch die vorliegende Arbeit sollte deshalb geprüft werden, ob durch eine intraoperative PTH-Bestimmung eine relevante Störung des Kalziumstoffwechsels vorhergesagt werden kann. Des Weiteren sollte durch die Arbeit ein möglichst exakter Grenzwert ermittelt werden, durch den eine klinisch relevante Hypokalzämie mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Für die vorliegende Arbeit wurde bei den Patienten der Gesamtkalziumspiegel bestimmt. Die Messung des funktionell bedeutsamen ionisierten Anteils wurde bis zum Jahr 2002 an unserer Klinik nur bei speziellen Fragestellungen vorgenommen. Für Patienten, die mit einem ausgeglichenen Säure-Basen- und Eiweißhaushalt zu einer geplanten Operation aufgenommen wurden, stellte der Gesamtkalziumspiegel eine ausreichend genaue und damit vergleichbare Größe dar.

## **5.1 Korrelation von PTH- und Kalziumwert und Inzidenz der symptomatischen Hypokalzämie**

Der Zusammenhang zwischen PTH- und Kalziumwerten wurde in dieser Arbeit anhand prä-, intra- und postoperativer Daten überprüft.

Das über Punktdiagramme ermittelte Bestimmtheitsmaß ließ keinen linearen Zusammenhang erkennen. Eine Änderung des Serumkalziumspiegels hat eine reaktive Schwankung des Parathormonspiegels zur Folge. Die Höhe des Parathormonspiegels lässt somit nicht unbedingt Rückschlüsse auf die Höhe des Kalziumspiegels zu.

Mittels Pearson-Korrelation konnte schließlich nachgewiesen werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen intra- und postoperativem PTH-Spiegel und postoperativem Kalziumspiegel besteht.

Ein hochsignifikanter Zusammenhang ließ sich auch zwischen intra- und postoperativen PTH-Werten sowie den postoperativen Kalziumwerten und dem Auftreten einer symptomatischen Hypokalzämie nachweisen.

Diese gute Korrelation wurde auch von anderen Studien bestätigt (6, 84). Unsere Ergebnisse stimmen unter anderem mit den von Bergamaschi in einer Studie an 1163 Patienten gewonnenen Daten überein. Dort wurde nachgewiesen, dass sich bei allen Patienten, deren postoperativer Kalziumwert unter 1,6 mmol/l lag, eine entsprechende Symptomatik entwickelte. Bei Werten zwischen 1,6 und 1,8 mmol/l beklagten die meisten, bei 1,8 - 2,0 mmol/l die wenigsten Patienten eine Symptomatik (6). Alle von uns untersuchten Patienten, deren postoperativer Kalziumwert im Normbereich lag, blieben symptomfrei.

Für die intraoperativ ermittelten PTH-Werte wurde in unserem Patientenkollektiv ebenfalls eine sehr gute Korrelation zum Auftreten postoperativer Hypokalzämiesymptome beobachtet. Hier zeigte sich aber, dass auch bei PTHi < 5 ng/ml einige Patienten noch symptomfrei bleiben können. Ein intraoperativer PTH-Wert im Normbereich ist dagegen allerdings auch kein absoluter Garant für Symptomfreiheit, denn 2,5 % der Patienten mit unauffälligem PTH entwickelten Beschwerden. In der Arbeit von Hermann et al. wurde bei 6 % der Patienten mit normalem PTH-Spiegel zum OP-Ende eine spätere entsprechende Symptomatik berichtet (28).

Ein postoperativer Abfall der PTH-Werte ist nur eine Ursache der postoperativen Hypokalzämie, die schließlich bei sehr niedrigen Werten zur Symptomentwicklung führt. Wegen des unmittelbaren Zusammenhangs zwischen Kalziumspiegel und Symptomentwicklung traten deshalb bei allen Patienten, deren  $\text{Ca}^{2+} < 1,6 \text{ mmol/l}$  betrug, Symptome auf, aber nur bei drei Viertel der Patienten mit einem intraoperativen PTH-Spiegel unter  $5 \text{ ng/l}$ . Durch die PTH-Bestimmung kann zwar nur eine Ursache für den postoperativen Kalziumabfall, die Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion beurteilt werden. Die sehr gute Korrelation zwischen PTH-Werten und Hypokalzämiesymptomen weist darauf hin, dass der PTH-Spiegel eine entscheidende Ursache für die postoperative Hypokalzämie darstellt (siehe 5.3).

## **5.2 Prädiktion der postoperativen symptomatischen bzw. schweren Hypokalzämie**

Parathormon- und Kalziumserumspiegel sind bei Patienten mit symptomatischer Hypokalzämie meist signifikant erniedrigt. Der Verlauf dieser Parameter wurde in vielen Arbeitsgruppen auf seinen prädiktiven Wert bezüglich der postoperativen Hypokalzämie untersucht.

Da der Kalziumabfall mit der Entwicklung der Hypokalzämiesymptome korreliert (84), ist das postoperative **Kalziummonitoring** eine sinnvolle Methode zur Identifizierung der Patienten, die eine symptomatische Hypokalzämie entwickeln. Die ersten Symptome treten in der Regel 8 bis 48 Stunden nach der SD-Resektion auf. Frühe Laborwerte, die verlässlich auf eine Symptomatik hinweisen, werden unterschiedlich angegeben, liegen jedoch nicht eher als 6 Stunden nach der Operation vor (1, 43, 67). Bei Lo et al traten zwischen Normo- und Hypokalzämiegruppe nach 6 Stunden noch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Kalziumspiegels auf (41). Diese ließen sich erst nach 24 Stunden nachweisen. In dieser Studie wurde auch gezeigt, dass trotz des weiteren Abfalls des Kalziumwertes von der 6. zur 24. Stunde bei 54 Patienten nur jeder fünfte Hypokalzämiesymptome entwickelte. Nahas et al verglichen die Kalziumspiegel 6 und 12 Stunden postoperativ (52). Ein Kalziumanstieg hatte nie eine

symptomatische Hypokalzämie zur Folge. Blieb der Kalziumanstieg aus, so entwickelte sich eine signifikante Hypokalzämie bei 75 % der Patienten, deren Kalziumwert  $< 2$  mmol/l betrug und lediglich bei 13 % der Patienten mit einem Kalziumspiegel  $\geq 2$  mmol/l.

In der vorliegenden Arbeit erwies sich der Kalziumwert 48 Stunden postoperativ als zuverlässiger prädiktiver Parameter für die symptomatische Hypokalzämie: alle Patienten mit  $\text{Ca}^{2+} < 1,6$  mmol/l entwickelten Symptome, während kein Patient mit Normokalzämie symptomatisch wurde. Bei Werten zwischen 1,6 und 1,8 mmol/l hatte die Mehrzahl der Patienten entsprechende Beschwerden. Lag der Kalziumspiegel zwischen 1,8 mmol/l und der unteren Normgrenze, traten diese nur vereinzelt auf. Die Korrelation ist sehr gut, was durch den Mann-Whitney-Test nachgewiesen wurde.

Durch Untersuchungsmethoden, die zu einem früheren Zeitpunkt auf einen relevanten Kalziumabfall schließen lassen, kann die Hospitalisierungszeit verkürzt oder eine Substitutionstherapie eher eingeleitet werden.

Der Vorteil der PTH-Bestimmung gegenüber dem Kalziummonitoring liegt in der Möglichkeit, den zu erwartenden, eventuell symptomatischen Kalziumabfall schon sehr zeitig vorherzusagen.

Mittels **intraoperativer PTH-Messung** lassen sich schon früh Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer symptomatischen Hypokalzämie treffen. In zahlreichen Studien ist ein signifikant erniedrigter intraoperativer PTH-Wert beim Vergleich von Hypokalzämie- und Normokalzämiegruppe beobachtet worden (67, 79, 82). Auch in meiner Arbeit ergab sich bei mittleren Werten von 9,8 vs 38,4 ng/l ein signifikanter Unterschied. Lediglich in der Arbeit von Miccoli et al konnten keine signifikant unterschiedlichen PTH-Spiegel zwischen Normo- und Hypokalzämiegruppe nach der Thyreoidektomie nachgewiesen werden (49).

In den Studien von Richards und Quiros wurde die gute Korrelation zwischen intraoperativem Hypoparathyreoidismus und postoperativer Hypokalzämie nachgewiesen, wobei sich in beiden Arbeiten der Grenzwert von  $\text{PTH}_i = 10$  ng/l als sehr guter prädiktiver Faktor erwiesen (65, 67).

In der Untersuchung von Casella et al wurden bei allen Patienten, bei denen der intraoperative PTH-Abfall  $> 75\%$  war, Symptome beobachtet. Die Autoren empfahlen deshalb die Anwendung eines intraoperativen Quick-Assays und bei den Hochrisikopatienten die Autotransplantation einer Nebenschilddrüse (11).

Die **postoperative PTH-Bestimmung** sollte einen noch größeren prädiktiven Wert haben, da der Abfall des PTH bei Beeinträchtigung oder versehentlicher Entfernung der NSD nach der Operation weiter zunimmt (30, 43, 65).

In den Arbeiten von Warren und Lo wurde der prädiktive Wert für die PTH-Bestimmung 10 Minuten nach OP-Ende für den Grenzwert von 15 ng/l bzw. einen Netto-PTH-Abfall von 75 % ermittelt (41, 94). In beiden Fällen lag der negative prädiktive Wert bei 100%.

In mehreren Studien wurde der Parathormonspiegel eine Stunde postoperativ bestimmt. In den Arbeiten von Lam, Soon, Vescan und Bozec konnte bei PTH-Grenzwerten zwischen 8 und 16 ng/l durch die gute Sensitivität (92,3 – 100 %) und Spezifität (71,7 – 100%) auch für diesen Zeitpunkt ein guter prädiktiver Wert bescheinigt werden (9, 36, 82, 90).

Während die PTH-Bestimmung 8 Stunden postoperativ in der Arbeit von Chia et al einen sicheren Ausschluss symptomatischer Patienten ermöglichte (12), gelang das durch eine PTH-Bestimmung 24 Stunden nach der Operation nicht (14, 62). Bis zu 51 % der Patienten mit symptomatischer Hypokalzämie hatten hier PTH-Werte im Normbereich.

Verschiedene Autoren führten mehrere PTH-Bestimmungen durch, um den Zeitpunkt feststellen zu können, an dem der PTH-Abfall am genauesten mit einer Hypokalzämie korreliert.

Dabei zeigte sich, dass die frühpostoperative PTH-Bestimmung einen größeren prädiktiven Wert hat als die intraoperative Bestimmung, wenn auch die Unterschiede nicht signifikant waren (30, 47).

Lombardi et al konnten zeigen, dass 4 und 6 Stunden nach der Operation gemessene PTH-Werte in ihrem Krankengut den höchsten prädiktiven Wert hatten (43). Die intraoperativ, nach 2 und nach 24 Stunden bestimmten PTH-Spiegel erwiesen sich als weniger geeignet zur Vorhersage einer postoperativen Hypokalzämie.

Lindblom konnte in seiner Arbeit belegen, dass der intraoperative PTH-Spiegel und der Kalziumwert am ersten postoperativen Tag annähernd den gleichen Vorhersagewert haben (37).

In verschiedenen Arbeiten werden **Kalzium- und PTH-Spiegel** auf ihren prädiktiven Wert bei gemeinsamer Bestimmung beider Parameter untersucht, da die Bestimmung beider Werte zu einer noch genaueren Vorhersage einer postoperativen Hypokalzämie führen könnte (59, 97).

So ließ sich von Soon et al durch einen PTH-Spiegel nach einer Stunde und den Kalziumwert am ersten Tag eine Hypokalzämie ausschließen, wenn beide Laborwerte im Normbereich lagen (82).

Von Payne et al wurden Kalzium und PTH 12 Stunden postoperativ bestimmt (59). Waren diese größer oder gleich 28 ng/l bzw. 2,14 mmol/l, so trat in der Folge keine Hypokalzämie auf (NPV = 100 %).

Wiederum Payne et al bestätigte für dieselben Laborgrößen im Jahr 2005 schon 6 Stunden postoperativ einen NPV von 100% für die frühpostoperative Hypokalzämie (61).

Durch die Bestimmung des PTH-Spiegels zum OP-Ende und des Kalziumwertes am ersten postoperativen Tag konnten in einer britischen Arbeit alle Patienten identifiziert werden, die eine symptomatische Hypokalzämie entwickelten (PPV 75 %, NPV 100 %). Durch die Untersuchungen allein konnte nur ein geringerer Anteil symptomatischer Patienten vorhergesagt werden: durch PTH-Bestimmung zum OP-Ende 92 %, durch Kalziumbestimmung am ersten postoperativen Tag 67 % (97).

Auch Asari et al wiesen durch ihre Arbeit die sehr hohe Sensitivität (97,7 %) und Spezifität (96,1 %) sowie den hohen NPV und PPV (99,0 % und 86,0 %) der gemeinsamen Bestimmung beider Laborparameter nach (4).

Von mehreren Autoren wurde die Ermittlung eines optimalen Grenzwertes durch **ROC-Analyse** vorgenommen.

Die höchste Sensitivität und Spezifität bezüglich einer symptomatischen Hypokalzämie wurden für einen PTH-Spiegel von 7 ng/l (79) bzw. für einen PTH-Abfall von 75 % (79), 79,5 % (16) und > 70 % (50) ermittelt.

Die genannten Studien belegen bis auf wenige Ausnahmen die gute Eignung des PTH-Spiegels zur Vorhersage einer frühpostoperativen symptomatischen Hypokalzämie. Für die Vorhersage dieser Komplikation sind späte PTH-Bestimmungen, etwa 24 Stunden nach der Operation, offenbar ungeeignet (14, 62). Ursache dafür kann die unterschiedlich schnelle Normalisierung der PTH- und Kalziumwerte sein. Die sehr viel raschere postoperative Normalisierung des Parathormons nimmt auch Miccoli als Ursache dafür an, dass in seiner Untersuchung selbst zwischen intraoperativem Parathormonspiegel und frühpostoperativer Hypokalzämie keine ausreichende Korrelation besteht (49).

Unsere Ergebnisse belegen wie die meisten o.g. Studien den prädiktiven Wert des intraoperativen PTH-Spiegels. Bei einem PTHi von 12 ng/l bzw. einem PTH-Abfall von 60 % lagen die höchste Sensitivität mit 84,4 % bzw. 90,6 % und eine Spezifität mit 88,4 % bzw. 73,4 % bezüglich der symptomatischen Hypokalzämie vor. Die Größe der Fläche unter der Kurve bei der ROC-Analyse war fast gleich (0,914 und 0,898).

Eine Erfassung möglichst vieler Patienten, die eine Hypokalzämiesymptomatik erleiden werden, ist durch Festlegung sehr hoher Grenzwerte möglich. Dafür muss in Kauf genommen werden, dass die Zahl falsch positiver Befunde steigt. Wir haben deshalb als Bedingung für die Grenzwerte einen NPV von 95 % vorgegeben, so dass maximal 5 % der komplikationsträchtigen Patienten nicht erfasst werden. Mit 8 ng/l bzw. 12 ng/l ist der Grenzwert für eine symptomatische Hypokalzämie bzw. einen ausschließlich laborchemisch diagnostizierten, starken Kalziummangel ( $\text{Ca}^{2+} < 1,8 \text{ mmol/l}$ ) beim absoluten PTH different. Das lässt sich durch die individuellen Unterschiede erklären, die zur Entwicklung einer Hypokalzämiesymptomatik bei verschiedenen Kalziumspiegeln führen. Wird der Abfall des Parathormons als Kriterium herangezogen, ist der Grenzwert für beide Zielgrößen identisch und liegt bei 75 %.

### **5.3 Risikofaktorenanalyse für das Auftreten einer Hypokalzämie**

Zahlreiche Faktoren wurden in der Arbeit in der univariaten Analyse auf ihr Risikopotential bezüglich der postoperativen Hypokalzämie untersucht. Für dieselben Einflussfaktoren wurde anschließend eine multivariate Analyse durchgeführt, wenn die Daten ausreichend homogen waren.

Bei den intra- und postoperativen Kalzium- bzw. Parathormonwerten gab es zwischen der Gruppe mit symptomatischer oder schwerer Hypokalzämie und der Normokalzämiegruppe signifikante Unterschiede.

Bei den Kalziumwerten muss ein deutlicher Größenunterschied vorliegen, da durch diesen Laborparameter die beiden Gruppen mit definiert sind. In meiner Datenanalyse erwies sich dieses Merkmal sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als signifikant. In der Literatur finden sich bei univariaten Untersuchungen ebenfalls erniedrigte Kalziumwerte in der Hypokalzämiegruppe (50, 58), diese erreichen jedoch nicht immer Signifikanzniveau.

Bei mehreren Autoren (16, 23, 46, 50, 58, 79) erwies sich der niedrigere PTH-Wert in der Hypokalzämiegruppe als signifikanter Risikofaktor. In den Arbeiten mit multivariater Analyse wurde dieser Laborparameter nicht untersucht (46, 48, 85, 86, 87, 98, 100) oder nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt (46). In der vorliegenden Arbeit erwies sich der Parathormonspiegel als unabhängiger Risikofaktor, allerdings nicht der intraoperative, sondern der am 4. postoperativen Tag ermittelte PTH-Spiegel. Für den intraoperativen PTH-Wert ergaben sich signifikante Unterschiede lediglich in der univariaten Analyse. Als eine wesentliche Ursache der frühpostoperativen Hypokalzämie muss somit die postoperative Störung der Synthese oder Sekretion des Parathormons aus den Nebenschilddrüsen angesehen werden.

Bei den bilateral operierten Patienten wurde ein signifikanter intraoperativer Abfall des Parathormons beobachtet. Die Ursache dafür ist vor allem in einer Funktionsstörung durch Manipulation an den NSD zu sehen. Allein die erfolgreiche Mobilisierung der Epithelkörperchen bei der kompletten Resektion eines Schilddrüsenlappens hat eine Traumatisierung und damit eine verminderte Hormonproduktion zur Folge (36, 80). Aus diesem Grunde ist es sinnvoll, die Epithelkörperchen nur zu mobilisieren, wenn es das Resektionsausmaß der

Schilddrüse erforderlich macht. Da ein Teil der Blutversorgung der NSD über die Kapsel der Schilddrüse erfolgt (8, 31), wird empfohlen, beim Erhalt eines dorsalen Schilddrüsenrestes die NSD an diesem zu belassen (29).

Ein PTH-Abfall trat bei unserer Untersuchung bei unilateralen Resektionen nur in einem Fall gering ausgeprägt auf. Offenbar sind 2 Epithelkörperchen, die bei unilateralen Resektionen unbeeinflusst bleiben ausreichend, den Parathormonspiegel im Normbereich zu halten.

Bei bilateralen Eingriffen folgte dem intraoperativen PTH-Abfall ein Abfall des Kalziumserumspiegels. Bei den unilateralen Operationen war trotz konstanter mittlerer PTH-Spiegel ein signifikanter Kalziumabfall zu verzeichnen. Dieser vom PTH-Wert unabhängige Kalziumabfall weist darauf hin, dass auch andere Faktoren den postoperativen Kalziumwert beeinflussen. Durch diesen Umstand sind auch die schwachen Korrelationen zwischen PTH- und Kalziumspiegel zu erklären. Dennoch wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Größen nachgewiesen.

In mehreren Arbeiten werden unterschiedliche Faktoren diskutiert, die neben dem Parathormon Einfluss auf den Kalziumwert haben:

Eine Hämodilution durch intra- und postoperative Infusionstherapie kann eine Hypokalzämie verursachen (15, 36, 38, 46). So wurde bei Patienten in Vergleichsgruppen mit extrazervikaler Operation längerer Dauer ebenfalls ein Kalziumabfall nachweisen (15).

Die Bedeutung der Calcitoninfreisetzung intraoperativ durch Manipulation an der Schilddrüse wird unterschiedlich bewertet. Während in einigen Untersuchungen wegen des beobachteten Calcitoninanstiegs parallel zum Kalziumabfall ein Zusammenhang gesehen wird (46, 80, 95), zweifeln andere Autoren diesen an (7, 15). In der belgischen Studie von Demeester konnte bei Thyreoidektomien kein Anstieg des Calcitonins beobachtet werden (15).

Mehrere Arbeitsgruppen weisen auf den Einfluss einer thyreotoxischen Osteodystrophie auf die Kalziumhomöostase, das „hungry bone syndrom“, hin (15, 36, 46, 78, 80, 98). Laborchemischer Marker der durch die Hyperthyreose

verursachten Osteodystrophie ist die alkalische Phosphatase (AP). In den genannten Studien ließen sich bei Hyperthyreose oder Erhöhung der AP signifikant mehr Hypokalzämien nachweisen.

Ein Argument der Gegner dieser These ist, dass die Patienten mit Hyperthyreose meist erst nach einer entsprechenden Behandlung in euthyreoter Stoffwechsellage operiert werden. Möglich ist ein Zusammenhang zwischen vermehrter postoperativer Kalziumaufnahme in den Knochen nach Hyperthyreose und postoperativem Abfall des Serumspiegels dennoch, da sich die Osteodystrophie nur langsam zurückbildet, die Operation jedoch oft schon nach 6 bis 10 Wochen durchgeführt wird (80).

Häufigste Ursache der frühpostoperativen Hypokalzämie nach Schilddrüseneingriffen ist die Traumatisierung der Nebenschilddrüsen, die oft eine Ischämie durch eine Devaskularisation zur Folge hat (36, 80). Durch die erhebliche Lagevariation der Epithelkörperchen werden diese gelegentlich auch mit der Schilddrüse entfernt. Sasson et al. fanden in ihrer Studie bei der Aufarbeitung von Schilddrüsenpräparaten 50 % der entfernten NSD intrathyreoidal, 31 % extrakapsulär und 19 % im zentralen Lymphknotenkompartiment (75). Bei dieser Untersuchung führten versehentlich entfernte Nebenschilddrüsen aber nicht zu einem signifikant erhöhten Auftreten von Hypokalzämien. Im Gegensatz dazu wiesen Meyer et al bei einer ungewollten NSD-Entfernung ein erhöhtes Hypokalzämierisiko nach (48).

Die NSD-Autotransplantation ist das allgemein akzeptierte Verfahren bei akzidentell devaskularisierten bzw. entfernten Nebenschilddrüsen, da die Reimplantation die einzige Maßnahme zum Erhalt eines bereits entfernten Epithelkörperchens darstellt. Die erste Autotransplantation von NSD-Gewebe im Rahmen einer Thyreoidektomie wurde 1926 von Lahey durchgeführt. Aber erst 50 Jahre später wurden Ergebnisse einer großen Serie von Patienten berichtet, bei denen eine Autotransplantation durchgeführt wurde (40).

Der Nutzen der NSD-Transplantation bei einer offensichtlich schlecht vaskularisierten aber in situ erhaltenen Drüse wird dagegen kontrovers diskutiert: Um möglichst viele Nebenschilddrüsen während der Operation zu erhalten und zu schonen, werden diese an den typischen Stellen aufgesucht. Einerseits können die Epithelkörperchen nicht in jedem Fall gefunden werden, da deren Lage

erheblich variieren kann. Andererseits kann es vor allem bei intrathyreoidaler Lage dazu kommen, dass eine NSD versehentlich entfernt wird (75). Präparatorische Aspekte, die das Auffinden der Epithelkörperchen erheblich erschweren können, sind vor allem bei Rezidivoperationen und Vorliegen einer Thyreoiditis zu erwarten.

In mehreren Arbeiten wurde gezeigt, dass die Autotransplantation gehäuft zu einer frühpostoperativen Hypokalzämie führen kann. Das trifft vor allem auf ausgedehnte beidseitige Resektionen und Operationen mit Transplantation mehrerer Epithelkörperchen zu (6, 39, 54, 89). In anderen Studien konnte kein Einfluss der Autotransplantation auf die Entwicklung einer frühpostoperativen Hypokalzämie nachgewiesen werden (38, 65).

In unserem Patientenkollektiv erwies sich die NSD-Transplantation nicht als signifikanter Risikofaktor. In der Analyse der Patienten getrennt nach zugrunde liegenden Schilddrüsenerkrankungen und Resektionsformen wurden nur bei wenigen Gruppen nach Autotransplantation gehäuft Hypokalzämien gefunden. Das kann durch die zahlenmäßig kleinen bzw. unterschiedlich großen Gruppen und durch eine geringe Funktionsbeeinträchtigung der nicht transplantierten Epithelkörperchen bedingt sein.

Je mehr über die identifizierende Darstellung hinaus an den NSD manipuliert werden muss, desto häufiger treten frühpostoperative Hypokalzämien auf (68). Ebenso kommt es auch bei der Darstellung von mehr als 2 NSD gehäuft zu dieser Komplikation (92). Da das Ausmaß der Resektion bestimmt, wie viele Nebenschilddrüsen präpariert werden müssen, muss das Risiko einer frühpostoperativen Hypokalzämie bei bilateralen Eingriffen größer sein als bei unilateralen. Das wurde auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt:

Der Parathormonabfall war bei den bilateralen Eingriffen größer. Autotransplantationen wurden bei ein- bzw. beidseitigen Resektionen prozentual etwa gleich häufig vorgenommen.

Die Präparation von Epithelkörperchen sollte deshalb unter Erhaltung der Durchblutung nur soweit erfolgen, wie es für die vollständige Entfernung aller pathologischen Befunde erforderlich ist. Selbst bei near-totaler Resektion sollten die Epithelkörperchen möglichst an der Schilddrüsenkapsel belassen werden (29).

Bezüglich der Häufigkeit des permanenten Hypoparathyreoidismus heben einige Autoren den positiven Einfluss des großzügigen Transplantationsverhaltens hervor. Bei Durchführung einer Autotransplantation tritt ein dauerhafter Hypoparathyreoidismus nur in 0 – 1 % der Fälle auf (8, 54, 85, 99). Die Anzahl der transplantierten NSD hat dabei keinen Einfluss auf die Langzeitergebnisse (57). In mehreren Arbeiten wurde bei der Auswertung der durchgeführten Thyreoidektomien über eine Hypoparathyreoidismusrate von 0 % berichtet, wenn mindestens eine NSD transplantiert wurde (5, 39, 66, 89).

Andere Untersuchungen zeigen, dass ein permanenter Hypoparathyreoidismus selbst bei Replantation mehrerer Epithelkörperchen nicht zu verhindern ist (28, 33, 58). In der japanischen Studie von Kihara et al trat nach Thyreoidektomie in der Gruppe von Patienten, bei denen alle darstellbaren NSD transplantiert wurden bei 21,4 % ein permanenter Hypoparathyreoidismus auf. Allerdings ergaben sich diese Ergebnisse bei der Untersuchung eines kleinen Patientenkollektivs, bei der neben Primäreingriffen auch Komplettierungsoperationen bei Karzinom integriert wurden. Bei den Zweiteingriffen wurde eine Hypokalzämie signifikant häufiger beobachtet. Die Autoren empfahlen möglichst immer die Epithelkörperchen in situ zu erhalten, da trotz Autotransplantation ein permanenter Hypoparathyreoidismus nicht sicher auszuschließen sei. Ursache für die Langzeitauswirkungen trotz Transplantation konnte eine fehlerhafte Identifizierung der Epithelkörperchen sein, so dass unter Umständen Lymphknoten, Schilddrüsengewebe, Fett oder Thymusanteile transplantiert wurden.

Auch eine mangelnde chirurgische Technik bei der Autotransplantation wird als Ursache für einen permanenten Hypoparathyreoidismus diskutiert (39, 58).

Bei einer vermuteten Minderdurchblutung der Epithelkörperchen sollte die Autotransplantation in die Halsmuskulatur vorgenommen werden. Zur Kontrolle, ob eine ernste Durchblutungsstörung vorliegt, inzidieren Reeve et al die Nebenschilddrüse. Kommt es dabei zu einer Blutung, so wird die NSD belassen, andernfalls die Transplantation angeschlossen (66). Barczynski et al empfehlen bei Thyreoidektomien die NSD-Autotransplantation erst bei einem intraoperativen PTH-Spiegel  $< 10$  ng/l durchzuführen (5). In ihrer Arbeit konnten damit die Risikopatienten erfolgreich identifiziert und das Auftreten einer transienten

Hypokalzämie reduziert werden. Permanente Hypokalzämien wurden nicht beobachtet.

Der klinische Nutzen einer Autotransplantation bei unilateralen Operationen ist fraglich, da die zwei unberührten kontralateralen NSD zur Aufrechterhaltung des Kalziumspiegels ausreichen. Eine Ausnahme stellt hier allerdings der Rezidiveingriff dar, da unbekannt ist, wie viele NSD bei dem Ersteingriff funktionstüchtig erhalten werden konnten (6, 41).

Die versehentliche Entfernung von Nebenschilddrüsen wird kontrovers diskutiert. Während bei Meyer et al (48) die NSD-Entfernung als Risikofaktor bestimmt wurde, ließ sich dies durch andere Studiengruppen nicht bestätigen (26, 56, 74, 75).

Das Ausmaß der Resektion bestimmt wesentlich, wie viele Nebenschilddrüsen präpariert werden müssen und ist damit verständlicherweise ein entscheidender Risikofaktor für die postoperative Hypokalzämie (22, 48, 55, 71, 72, 78, 86).

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich bezüglich der unterschiedlichen Resektionsformen keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der frühpostoperativen Hypokalzämie. Hauptursache für die geringen Unterschiede zwischen totaler Thyreoidektomie und Hemithyreoidektomie kombiniert mit subtotaler Resektion ist das operative Vorgehen bei der subtotalen Resektion in unserem Krankengut: Es wurde nicht standardmäßig ein dorsaler Rest in situ belassen, sondern in Abhängigkeit vom Sonografie- bzw. Tastbefund überwiegend ein kleiner Anteil des oberen Pols. Dabei ist wie bei einer Hemithyreoidektomie eine komplette dorsale Schilddrüsenpräparation einschließlich der Nebenschilddrüsen erforderlich, so dass in diesen Fällen die Gefahr der frühpostoperativen Hypokalzämie identisch der bei kompletter Thyreoidektomie ist. Auch Klammer et al konnte keinen Zusammenhang zwischen Ausmaß der SD-Resektion und frühpostoperativem Hypoparathyroidismus nachweisen (34).

Wie bei Thomusch et al (85) erwies sich auch in meiner Untersuchung die Rezidivstruma als Risikofaktor in der univariaten Analyse. Durch die narbigen Veränderungen in der Schilddrüsenregion ist die Präparation deutlich erschwert, so dass sich die Nebenschilddrüsen schlechter identifizieren und erhalten lassen.

Bei anderen Autoren hatte der Rezidiveingriff keinen Einfluss auf die frühpostoperative Hypokalzämie.

In einigen Studien wurde die Abhängigkeit der postoperativen Hypokalzämie von der Anzahl der durchgeführten Schilddrüseneingriffe pro Jahr untersucht. Hier zeigte sich, dass in Kliniken mit weniger als 150 Operationen signifikant häufiger Hypokalzämien auftreten (86, 87). Die Operationshäufigkeit des einzelnen Chirurgen hat auf die Komplikationshäufigkeit in der Regel keinen Einfluss (6, 85, 87). In meiner Untersuchung zeigte sich jedoch, dass bei dem Operateur mit der geringsten Zahl an Schilddrüseneingriffen ( $n = 17$ ) signifikant gehäuft frühpostoperative Hypokalzämien auftraten. Ein zweiter Operateur mit ebenfalls wenigen Schilddrüseneingriffen im Untersuchungszeitraum ( $n = 38$ ) erzielte ein deutlich besseres Ergebnis. Da beide Ärzte mit den geringen Eingriffszahlen langjährige Chirurgen sind und ihnen immer durch den Kollegen mit der meisten OP-Erfahrung assistiert wurde, kann die Anzahl durchgeführter Schilddrüsenoperationen nicht allein als Risikofaktor gelten.

Die malignen Schilddrüsenerkrankungen und in diesem Zusammenhang erforderliche Komplettierungsoperationen erwiesen sich sowohl in der Literatur (46, 79) als auch in meiner univariaten Analyse als Risikofaktor. Dafür ist zuerst das Ausmaß der Resektion verantwortlich zu machen, welches als wesentlicher Risikofaktor anerkannt ist. Zusätzlich lassen sich bei Komplettierungsoperationen durch die postoperativen Veränderungen des Situs oft die Nebenschilddrüsen schlechter identifizieren und erhalten. Die modifizierte radikale „neck dissection“ führt vermehrt zur Entfernung von Epithelkörperchen, was jedoch nicht zwangsläufig mit einem gehäuften Auftreten von Hypokalzämien verbunden ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Alter als unabhängiger Risikofaktor ermittelt. Im Gegensatz zu der deutschen Multicenterstudie (86), in der bei zunehmendem Alter ein erhöhtes Hypokalzämierisiko nachgewiesen wurde, trat in meiner Untersuchung bei jungen Patienten vermehrt eine symptomatische Hypokalzämie auf. Der junge Patient wurde auch von Yamashita et al (98) als Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Tetanie bei Morbus Basedow ermittelt.

Verantwortlich dafür könnte eine im Alter erhöhte Toleranz der Muskelzelle gegenüber dem erniedrigten Kalziumspiegel sein.

Große Strumen mit substernaler Ausdehnung wurden von McHenry und Zambudio als weitere Risikofaktoren beschrieben (46, 100).

In verschiedenen Studiengruppen wurden auch einzelne präoperative Laborparameter in die Analyse der Risikofaktoren eingeschlossen. Es wurden ein niedriger Kalziumwert, ein erniedrigter oder erhöhter Parathormonspiegel und ein erhöhtes FT 4 in wenigen Arbeiten als Einflussfaktoren beschrieben (46, 49, 50, 98, 100).

In meiner Studie stellen die präoperativen Kalzium- und Parathormonwerte keine Risikofaktoren dar.

Das FT 4 wurde in der vorliegenden Arbeit nicht gesondert untersucht. Vergleicht man aber die hyperthyreoten mit den euthyreoten Schilddrüsenerkrankungen, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied bei den vorliegenden Daten. Allerdings kann auf Grund der multivariaten Analyse ein gewisser Einfluss der Hyperthyreose auf die Entstehung einer Hypokalzämie angenommen werden ( $p = 0,07$ ). In anderen Studien erwies sich die Hyperthyreose als signifikanter Risikofaktor (15, 46, 80, 100), was im Wesentlichen auf eine durch erhöhte Blutungsneigung erschwerte Präparation und einen gesteigerten Stoffwechsel im Knochen zurückzuführen sein könnte.

Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie ist die beidseitige zentrale Ligatur der Arteria thyreoidea inferior (85). Wenn allerdings große dorsale Schilddrüsenreste belassen werden ( $> 4$  ml), an deren Kapsel die Epithelkörperchen verbleiben, wirkt sich die beidseitige Arterienligatur nicht negativ auf den Kalziumspiegel aus (53).

## 6. Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

Im Beobachtungszeitraum von Juli 2001 bis Oktober 2002 wurden in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Bischofswerda 245 Schilddrüsenoperationen durchgeführt, die in diese Studie aufgenommen werden konnten.

Bei allen Patienten wurde Parathormon präoperativ, intraoperativ 10 Minuten nach Beendigung der Manipulationen an den NSD und am 4. postoperativen Tag bestimmt. Kalziumwerte wurden präoperativ und am 2. postoperativen Tag ermittelt.

Es konnte ein klarer Zusammenhang zwischen intraoperativem PTH-Wert und Auftreten einer frühpostoperativen Hypokalzämiesymptomatik ermittelt werden.

Für den absoluten PTHi und den PTH-Abfall wurden durch ROC-Analyse Grenzwerte bestimmt, bei denen mit hoher Sensitivität und Spezifität die Vorhersage einer symptomatischen Hypokalzämie und eines Kalziumabfalls unter 1,8 mmol/l möglich ist. Die Werte lagen bei 12 ng/l und 18 ng/l bzw. einem PTH-Abfall von 60,4 % und 56 % bezogen auf den präoperativen Ausgangswert.

Bei einem PTHi-Wert  $> 8$  ng/l bzw. einem Abfall des PTHi nicht unter 25 % des Ausgangswertes lag die Wahrscheinlichkeit einer Hypokalzämiesymptomatik unter 5 %. Das Risiko einer Hypokalzämie  $< 1,8$  mmol/l lag bei etwa 5 %, wenn als Grenzwert ein PTHi von 12 ng/l oder ein PTH-Abfall auf 25 % festgelegt wurde.

Durch die rasche Diskriminierung der Patienten, die keine Komplikation erleiden werden, ist bei diesen Patienten eine frühe Entlassung aus der stationären Behandlung möglich.

Die intraoperative Parathormonbestimmung ist somit ein geeignetes Verfahren, um zu einem frühen Zeitpunkt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine frühpostoperative symptomatische Hypokalzämie bzw. einen starken Abfall des Serumkalziumspiegels nach Schilddrüsenoperation vorhersagen zu können.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J: Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope* 108 (1998) 1829-1831
2. Al-Fakhri N, Schwartz A, Runkel N, Buhr HJ: Die Komplikationsrate bei systematischer Darstellung des Nervus recurrens und der Epithelkörperchen für Operationen benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Zentralbl Chir* 123 (1998) 21-24
3. Andaker L, Johansson K, Smeds S, Lennquist S: Surgery for hyperthyroidism: hemithyroidectomy plus contralateral resection or bilateral resection? A prospective randomized study of postoperative complications and long-term results. *World J Surg* 16 (1992) 765-769
4. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B: Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 143 (2008) 132-137
5. Barczynski M, Cichon S, Konturek A, Cichon 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 (2008) 822-828
6. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP: Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 176 (1998) 71-75
7. Bergenfelz A, Dietel M, Günther R, Hasse C, Miltenberger-Miltenyi G, Müller-Leisse C, Niederle B, Ritz E, Rothmund M, Ziegler R: Nebenschilddrüsen. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg): *Praxis der Visceralchirurgie-Endokrine Chirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg (usw.), 2000, S. 203-329
8. Bliss RD, Gauger PD, Delbridge LW: Surgeon's Approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 24 (2000) 891-897
9. Bozec A, Guevara N, Bailleux S, Castillo L, Santini J: Dosage précoce de la PTH après thyroïdectomie totale: facteur prédictif d'hypocalcémie post opératoire? *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 127 (2006) 141-144
10. Buhr HJ, Mann B: Thyreoidektomie und Lymphadenektomie. *Chirurg* 70 (1999) 987-998
11. Casella C, Talarico C, DiFabio F, Bugari G, Iacobello C, Albertini A, Salerni B: Hypoparathyroidism following total thyroidectomy: prognostic value of intraoperative parathyroid hormone assay. *Ann Ital Chir* 75 (2004) 23-27
12. Chia SH, Weisman RA, Tieu D, Kelly C, Dillmann WH, Orloff LA: Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132 (2006) 41-45

13. D'Avanzo A, Parangi S, Morita E, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH: Hyperparathyroidism after thyroid surgery and autotransplantation of histologically normal parathyroid glands. *J Am Coll Surg* 190 (2000) 546-552
14. del Rio PD, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M: The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 132 (2005) 584-586
15. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Gertruyden J, DeMaertelaer V: Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 127 (1992) 854-858
16. 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 (2006) 1428- 1433
17. Dralle H, Pichlmayr R: Risikominderung bei Rezidiveingriffen wegen benigner Struma. *Chirurg* 62 (1991) 169-175
18. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, Grond S, Muhlig HP, Richter C, Voss J, Thomusch O, Lippert H, Gastinger I, Brauckhoff M, Gimm O: Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 136 (2004) 1310-1322
19. Engel U, Zornig C: Die Notwendigkeit der intraoperativen Darstellung des kontralateralen Lappens bei „Struma uninodosa“. *Chirurg* 61 (1990) 454-456
20. Flynn MB, Lyons KJ, Tarter JW, Ragsdale TL: Local complications after surgical resection for thyroid carcinoma. *Am J Surg* 168 (1994) 404-407
21. Frilling A.: Schilddrüsenchirurgie. *Chirurg* 72 (2001) 1378-1391
22. Friguglietti CUM, Lin CS, Kulcsar MAV: Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope* 113 (2003) 1820-1826
23. Ghaheri BA, Liebler SL, Andersen PE, Schuff KG, Samuels MH, Klein RF, Cohen JI: Perioperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery. *Laryngoscope* 116 (2006) 518-521
24. Gimm O, Brauckhoff M, Thanh PN, Sekulla C, Dralle H: An update on thyroid surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 (2004) Suppl 2: 447-452
25. Goretzki PE, Witte J, Röher HD: Chirurgie der gutartigen Struma. *Kliniker* 23 (1994) 3-7
26. Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, Papaxoinis G, Baratsis S, Hadjiyannakis E: Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: the incidence of a complication of thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 391 (2006) 557-560

27. Harris SC: Thyroid and parathyroid surgical complications. *Am J Surg* 163 (1992) 476-478
28. Hermann M: Der postoperative Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperation- eine unterschätzte Komplikation. *Visceralchirurgie* 40 (2005) 185-194
29. Hermann M, Roka R, Richter B, Freissmuth M: Early relapse after operation for Graves` disease: postoperative hormone kinetics and outcome after subtotal, near-total and total thyroidectomy. *Surgery* 124 (1998) 894-900
30. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, Diamond EJ, Urken ML: The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130 (2004) 63-67
31. Johansson K, Ander S, Lennquist S, Smeds S: Human parathyroid blood supply determined by laser-Doppler flowmetry. *World J Surg* 18 (1994) 417-420
32. Joosten U, Brune E, Kersting JU, Hohlbach G: Risikofaktoren und Verlauf von Recurrensparesen nach Erstoperationen benigner Schilddrüsenerkrankungen- Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 1566 Patienten. *Zentralbl Chir* 122 (1997) 235-245
33. 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 (2005) 532-536
34. Klammer F, Bauer C, Stremmel W: Die standardisierte morphologiegerechte Resektion in der Behandlung von benignen Knotenstrumen. *Chirurg* 71 (2000) 1251-1255
35. Köbberling J, Hintze G: Differentialindikation zur Schilddrüsenoperation. *Chirurg* 70 (1999) 971-979
36. Lam A, Kerr PD: Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 113 (2003) 2196-2200
37. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A: Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* 131 (2002) 515-520
38. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA: Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 123 (1998) 2-7
39. Lo C, Lam K: Parathyroid transplantation during thyroidectomy. Is frozen section necessary? *Arch Surg* 134 (1999) 258-260
40. Lo C, Lam K: Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery* 124 (1998) 1081-1086

41. Lo C, Luk JM, Tam SC: Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Ann Surg* 236 (2002) 564-569
42. Löffler P, Petrides P: Der Calcium- und Phosphathaushalt. In: Löffler P, Petrides P (Hrsg): *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer, Berlin, Heidelberg (usw.), 7. Auflage, 2003, S. 949-959
43. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, Traini E, D'Amore AM, Carrozza C, Zuppi C, Bellantone R: Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* 136 (2004) 1236-1241
44. Mann B, Buhr HJ: Die chirurgische Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Zentralbl Chir* 123 (1998) 2-10
45. Mann B, Schmale P, Kleinschmidt S, Döhrmann A, Stremmel W: Die Bedeutung der Rekurrensdarstellung und der Ligatur der A. thyroidea inferior für Funktionsstörungen nach Schilddrüsenoperationen. *Akt Chir* 30 (1995) 28-32
46. McHenry CR, Speroff T, Wentworth D, Murphy T: Risk factors for post thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 116 (1994) 641-647
47. McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, Stojadinovic A, Peoples G, Melder PC, Langley R, Bernet V, Shriver CD: The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid* 16 (2006) 259-265
48. Meyer T, Merkel S, Radespiel-Troeger M, Hohenberger W: Störungen des Kalziumstoffwechsels nach Schilddrüsenresektionen. Eine Analyse wesentlicher Einflussfaktoren. *Zentralbl Chir* 127 (2002) 429-434
49. Miccoli P, Minuto MN, Panicucci E, Cetani F, D'Agostino J, Vignali E, Picone A, Marcocci C, Berti P: The impact of thyroidectomy on parathyroid glands: a biochemical and clinical profile. *J Endocrinol Invest* 30 (2007) 666-671
50. Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, Takamatsu Y, Ogawa T, Watanabe S, Uchino S, Oshima A, Kuroki S, Tanaka M: Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease for prediction of postoperative tetany. *World J Surg* 29 (2005) 1282-1287
51. Müller PEM, Schmidt T, Spelsberg F: Die totale Thyreoidektomie bei Jodmangelstruma– eine sinnvolle Behandlungsalternative? *Zentralbl Chir* 123 (1998) 39-41
52. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP: A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope* 116 (2006) 906-910

53. Nies C, Sitter H, Zielke A, Bandorski T, Menze J, Ehlenz K, Rothmund M: Parathyroid function following ligation of the inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy. *Br J Surg* 81 (1994) 1757-1759
54. Olson JA, De Benedetti MK, Baumann DS, Wells SA: Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Ann Surg* 223 (1996) 472-480
55. Ozbas S, Kocak S, Aydintug S, Cakmak A, Demirkiran MA, Wishart GC: Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. *Endocr J* 52 (2005) 199-205
56. Page C, Strunski V: Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol* 23 (2006) 1-5
57. Palazzo FF, Sywak MS, Sidhu SB, Baaraclough BH, Delbridge LW: Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy- does the number of glands transplanted affect outcome? *World J Surg* 29 (2005) 629-631
58. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Weneau JL, Racadot A, Proye C: Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 22 (1998) 718-724
59. Payne RJ, Hier MP, Tamilya M, Young J, Mac Namara E, Black MJ: Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol* 32 (2003) 362-367
60. Payne RJ, Hier MP, Cote V, Tamilya M, Mac Namara E, Black MJ: Postoperative parathyroid hormone levels in conjunction with corrected calcium values as a predictor of post- thyroidectomy hypocalcemia: review of outcomes 1 year after the implementation of a new protocol. *J Otolaryngol* 34 (2005) 323-327
61. Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, Tamilya M, Mac Namara E, Young J, Black MJ: Benefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 133 (2005) 386-390
62. Pelizzo MR, Piotto A, Toniato A, Pagetta C: PTH assay in the first postoperative day after thyroidectomy early predictor postoperative hypocalcemia? *Ann Ital Chir* 74 (2003) 511-515
63. Pfeilschifter J: Das Parathormon ist Ihr Schlüssel zur Diagnose. *MMW-Fortschr. Med.* 147 (2005) 71-72
64. Pisaniello D, Parmeggiani D, Piatto A, Avenia N, d' Ajello M, Monacelli M, Calzolari F, Sanguinetti A, Parmeggiani U, Sperlongano P: Which therapy to prevent post-thyroidectomy hypocalcemia? *G Chir* 26 (2005) 357-361
65. Quiros RM, Pesce CE, Wilhelm SM, Djuricin G, Prinz RA: Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *Am J Surg* 189 (2005) 306-309

66. Reeve TS, Thompson NW: Complications of Thyroid Surgery: How to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 24 (2000) 971-975
67. Richards ML, Bingener- Casey J, Pierce D Strodel WE, Sirinek KR: Intraoperative parathyroid assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg* 138 (2003) 632-636
68. Rimpl I, Wahl RA: Chirurgie der Knotenstruma: Postoperative Hypocalcaemie in Abhängigkeit von Resektionsausmaß und Handhabung der Nebenschilddrüsen. *Langenbecks Arch Chir Suppl II* 383 (1998) 1063-1066
69. Röher HD, Goretzki PE, Frilling A: Indikationen und Grundzüge der chirurgischen Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. *Radiologe* 29 (1989) 119-124
70. Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P, Witte J: Risiken und Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie. *Chirurg* 70 (1999) 999-1010
71. Ronga G, Fragasso G, Fiorentino A, Paserio E, Todino V, Tumarello MA: Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy: study of 1037 cases. *Ital J Surg Sci* 18 (1988) 151-154
72. Rosato L, Avenia N, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pezzullo L: Complications of total thyroidectomy: incidence, prevention and treatment. *Chir Ital* 54 (2002) 635-642
73. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L: Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 28 (2004) 271-276
74. Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, Kotsifopoulos N, Kolettis T, Kassaras G: Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy. *World J Surg* 29 (2005) 1539-1543
75. Sasson AR, Pingpank JF, Wetherington RW, Hanlon AL, Ridge JA: Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127 (2001) 304-308
76. Schicha H: Die Rezidivstruma. *Med Welt* 41 (1990) 525-533
77. Schindler A: Postoperativer Hypoparathyreoidismus. In: Meng W (Hrsg): Schilddrüsenerkrankungen. Urban & Fischer, München, Jena, 2002, S. 139-141
78. Sciumè C, Geraci G, Pisello F, Facella T, Li Volsi F, Licata A, Modica G: Complicanze in chirurgia tiroidea: ipoparatiroidismo sintomatico post-operatorio, incidenza, note di tecnica chirurgica, prevenzione e trattamento. *Ann Ital Chir.* 77 (2006) 115-122

79. Scurry WC, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC: Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 115 (2005) 1362-1366
80. See ACH, Soo KC: Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg* 84 (1997) 95-97
81. Seiler CA, Glaser C, Wagner HE: Thyroid gland surgery in an endemic region. *World J Surg* 20 (1996) 593-597
82. Soon PSH, Magarey CJ, Campbell P, Jalaludin B: Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 75 (2005) 977-980
83. Steinmüller T, Ulrich F, Rayes N, Lang M, Seehofer D, Tullius SG, Jonas S, Neuhaus P: Operationsverfahren und Risikofaktoren in der Therapie der benignen Struma multinodosa. *Chirurg* 72 (2001) 1453-1457
84. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP: Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 190 (2005) 424-429
85. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H: The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 133 (2003) 180-185
86. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H: Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 24 (2000) 1335-1341
87. Thomusch O, Sekulla C, Dralle H: Rolle der totalen Thyreoidektomie im primären Therapiekonzept der benignen Knotenstruma. *Chirurgie* 74 (2003) 437-443
88. Timmermann W, Dralle H, Hamelmann W, Thomusch O, Sekulla C, Meyer T, Timm S, Thiede A: Reduziert das intraoperative Neuromonitoring die Recurrensparese rate bei Schilddrüsenoperationen? *Zentralbl Chir* 127 (2002) 395-399
89. Trupka A, Siene W: Simultane Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe im Rahmen der totalen Thyreoidektomie wegen M. Basedow oder benignen Knotenstruma. *Zentralbl Chir* 127 (2002) 439-442
90. Vescan A, Witterick I, Freeman J: Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Laryngoscope* 115 (2005) 2105-2108
91. Wagner PK: Taktik und Technik der partiellen Schilddrüsenresektion. *Chirurg* 70 (1999) 980-986

92. Wahl RA, Rimpl I: Risiko der postoperativen Hypocalcaemie und der Recurrensparese in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen. In: Reiners C, Weinheimer B(Hrsg.): Iod und Schilddrüse. deGruyter, Berlin, NewYork, 1998, S.124-129
93. Walgenbach S, Junginger T: Intraoperatives Parathormonmonitoring bei der Halsexploration wegen renalem Hyperparthyreoidismus. Chirurg 73 (2002) 211-216
94. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI: Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. Laryngoscope 112 (2002) 1866-1870
95. Watson CG, Steed DL, Robinson AG, Deftos LJ: The role of calcitonin and parathyroid hormone in the pathogenesis of post-thyroidectomy hypocalcemia. Metabolism 30 (1981) 588-589
96. Wenk RE, Efron G, Madamba L: Central laboratory analyses of Intact PTH using intraoperative samples. Laboratory Medicine 31 (2000) 158-161
97. Wong C, Price S, Scott-Coombes D: Hypocalcemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. World J Surg 30 (2006) 825-832
98. Yamashita H, Noguchi S, Tahara K, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, Murakami N: Postoperative tetany in patients with Graves' disease: a risk factor analysis. Clinical Endocrinology 47 (1997) 71-77
99. Zahn A, Groß M, Kußmann J: Störung der Nebenschilddrüsenfunktion nach totaler Thyreoidektomie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. Visceralchirurgie 40 (2005) 195-199
100. Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P: Prospective Study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. Ann Surg 240 (2004) 18-25

## 8. Thesen

1. Nach Schilddrüsenoperationen auftretende relevante Kalziumstoffwechselstörungen können mittels intraoperativer PTH-Messung mit hoher Wahrscheinlichkeit diskriminiert werden.
2. Zwischen intraoperativem PTH- und postoperativem Kalziumwert besteht kein linearer Zusammenhang, dennoch gibt es einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigtem intraoperativem PTH-Spiegel und postoperativer symptomatischer Hypokalzämie ( $p < 0,001$ ).
3. Liegt der intraoperative PTH-Wert im Normbereich, ist das Auftreten einer symptomatischen Hypokalzämie sehr unwahrscheinlich ( $< 3 \%$ ).
4. Bei einem intraoperativ gemessenen PTH-Wert  $> 8 \text{ ng/l}$  bzw. einem intraoperativen Abfall des PTH-Spiegels auf minimal  $25 \%$  des Ausgangswertes liegt die Wahrscheinlichkeit einer Hypokalzämiesymptomatik unter  $5 \%$ .
5. Das Risiko einer frühpostoperativen Hypokalzämie  $< 1,8 \text{ mmol/l}$  liegt bei etwa  $5 \%$ , wenn als Grenzwert ein intraoperativer PTH-Wert von  $12 \text{ ng/l}$  oder ein PTH-Abfall auf minimal  $25 \%$  festgelegt werden.
6. Durch intraoperative PTH-Bestimmung ist somit eine gute Selektion von Patienten möglich, die für eine kurzstationäre Operation geeignet sein können.
7. Außer dem PTH-Spiegel bestimmen auch andere Faktoren den postoperativen Kalziumspiegel.

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Weiterhin versichere ich an Eides statt, dass ich bisher keine Promotionsversuche unternommen habe und diese Arbeit erstmalig und nur an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eingereicht habe.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden in schriftlicher Form nicht publiziert.

Bischofswerda, den 24.06.2009

## **Danksagung**

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. H. Dralle sehr herzlich für das Überlassen des Themas.

Herrn PD Dr. M. Brauckhoff danke ich für die stetige wissenschaftlich fundierte Betreuung, die zur Erstellung dieser Arbeit wesentlich beigetragen hat.

Herrn Dr. C. Sekulla bin ich für die wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten sehr verbunden.

Meinem Kollegen, Herrn Dr. Wirth, danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die praktische Unterstützung, insbesondere bei der Erfassung der Patientendaten.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, ohne deren Verständnis und Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.